

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6968094号
(P6968094)

(45) 発行日 令和3年11月17日(2021.11.17)

(24) 登録日 令和3年10月28日(2021.10.28)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/04

C S P

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/4439

A61P 43/00 (2006.01)

A61P 43/00

105

請求項の数 2 (全 103 頁)

(21) 出願番号 特願2018-552704 (P2018-552704)
 (86) (22) 出願日 平成29年5月24日 (2017.5.24)
 (65) 公表番号 特表2019-517455 (P2019-517455A)
 (43) 公表日 令和1年6月24日 (2019.6.24)
 (86) 國際出願番号 PCT/IB2017/053068
 (87) 國際公開番号 WO2017/208115
 (87) 國際公開日 平成29年12月7日 (2017.12.7)
 審査請求日 令和2年5月15日 (2020.5.15)
 (31) 優先権主張番号 62/345,315
 (32) 優先日 平成28年6月3日 (2016.6.3)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73) 特許権者 517331778
アッヴィ・エス・ア・エール・エル
ルクセンブルク国、2449・ルクセンブルク、ブルバール・ロワイヤル・26
(73) 特許権者 504064364
ガラパゴス・ナムローゼ・フェンノートシ
ヤップ
Galapagos N. V.
ペルギー、ベー2800メヘレン、ヘネ
ラール・デ・ウィッテラーン・エル11番
、ア-3
(74) 代理人 110001173
特許業務法人川口國際特許事務所

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヘテロアリール置換されたピリジン類及び使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(5 - { 3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メタノール。

【請求項2】

(5 - { 3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メタノール、又はその薬学的に許容される塩。

【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、2016年6月3日出願の米国仮特許出願第62/345,315(参照によって、全ての点に関して、全体が本明細書に組み込まれる)に対する優先権を主張する。

【0002】

本発明は、CFTRが介在及び調節する疾患及び状態の治療において有用な囊胞性線維症膜横断伝導物(CFTR)タンパク質のモジュレータである、置換されたピリジン化合物に関する。本発明はさらに、本発明の化合物を含む組成物、その製造方法、及びそれを用いる治療方法に関するものである。

【背景技術】

【0003】

A B C 輸送体は、特異的活性のために細胞アデノシン三リン酸（A T P）に結合し、それを使用する非常に多様な薬理剤（例えば、医薬、生体異物、アニオンなど）の輸送を調節する相同膜輸送体タンパク質のファミリーである。これらの輸送体の一部は、多剤耐性タンパク質（M D R 1 - P 糖タンパク質、又は多剤耐性タンパク質、M R P 1など）として作用する化学療法剤に対して悪性癌細胞を防御することが認められている。これまでのところ、配列同一性及び機能に基づいて7種類のファミリーに分類される48種類のA B C 輸送体が確認されている。

【0004】

A B C 輸送体は、身体内での各種の重要な生理的役割を調節することで有害な環境化合物に対する保護を提供することから、輸送体欠損関連の疾患、細胞外薬物輸送、及びA B C 輸送体活性の調節が有用となり得る他の疾患の治療のための重要な薬物標的候補を代表するものである。10

【0005】

c A M P / A T P 介在アニオンチャネル、C F T R は、吸収上皮細胞及び分泌上皮細胞などの各種細胞型で発現される、疾患に共通に関連するA B C 輸送体ファミリーの一構成員であり、それは膜を横断するアニオン流動、並びに他のイオンチャネル及びタンパク質の活性を調節する。上皮細胞でのC F T R の活性は、呼吸組織及び消化組織などの身体全体を通じての電解質輸送の維持に必須である（Quinton, P. M., 1990. Cystic fibrosis: a disease in electrolyte transport. FASEB J. 4, 2709-2717）。20

【0006】

C F T R をコードする遺伝子が、確認及び配列決定されている（Kerem, B., Rommens, J. M., Buchanan, J. A., Markiewicz, D., Cox, T. K., Chakravarti, A., Buchwald, M., Tsui, L. C., 1989. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science 245, 1073-1080）。C F T R は、それぞれ6個の膜貫通ヘリックス及び一つのヌクレオチド結合ドメインを含む膜貫通ドメインの縦列反復を構成するタンパク質をコードする約1480個のアミノ酸を含む。その膜貫通ドメインの対が、チャネル活性及び細胞輸送を調節する複数のリン酸化部位を有する大型で極性の調節（R）ドメインによって連結されている。30

【先行技術文献】**【非特許文献】****【0007】**

【非特許文献1】Quinton, P. M., 1990. Cystic fibrosis: a disease in electrolyte transport. FASEB J. 4, 2709-2717.

【非特許文献2】Kerem, B., Rommens, J. M., Buchanan, J. A., Markiewicz, D., Cox, T. K., Chakravarti, A., Buchwald, M., Tsui, L. C., 1989. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science 245, 1073-1080.40

【発明の概要】**【発明が解決しようとする課題】****【0008】**

囊胞性線維症（C F ）は、C F T R における突然変異を誘発する、この遺伝子における欠損によって引き起こされる。囊胞性線維症は、ヒトにおける最も一般的な致死的遺伝病であり、白人の約0.04%が悪い（Bobadilla, J. L., Macek, M., Jr, Fine, J. P., Farrell, P. M., 2002. Cystic f50

ibrosis: a worldwide analysis of C F T R mutations - correlation with incidence data and application to screening. *Hum. Mutat.* 19, 575 - 606. doi: 10.1002/humu.10041)、例えば米国において、幼児 2500 名に約 1 名が罹患しており、1000 万もの人がその欠陥遺伝子の単一配列を有しているが見かけの病害はなく、さらに、その遺伝子の単一配列を有する対象者が、コレラに対して、及び下痢の結果生じる脱水に対して高い抵抗性を示す。この効果は、その群内での C F 遺伝子の比較的高い頻度を説明するものとなると考えられる。

【0009】

対照的に、C F 関連遺伝子の二つの配列を有する人は、慢性肺感染などの C F の衰弱の影響及び致死的影響に苦しむ。 10

【0010】

囊胞性線維症患者において、内因性呼吸上皮 C F T R における突然変異は、肺及び他の組織における上皮細胞への塩素及び重炭酸塩浸透性をもたらさないことから、頂端部アニオン分泌の低下及びイオン及び体液輸送の障害を生じる。このアニオン輸送低下によって、肺における粘液及び病原体蓄積亢進が生じて、微生物感染を誘発し、それが最終的に C F 患者の死亡を引き起こす。

【0011】

呼吸疾患だけでなく、C F 患者は消化器の問題及び膵臓の機能不全も悪い、それを未処置のまま放置すると死に至る。さらに、囊胞性線維症の女性患者は受胎能が低下し、囊胞性線維症の男性は不妊性である。 20

【0012】

突然変異を引き起こす各種疾患が、C F 染色体の C F T R 遺伝子の配列分析によって確認されている (Kerem, B., Rommens, J. M., Buchanan, J. A., Markiewicz, D., Cox, T. K., Chakravarti, A., Buchwald, M., Tsui, L. C., 1989. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 245, 1073 - 1080)。最も一般的な C F 突然変異である F 508 - C F T R (C F 患者の約 90 %において少なくとも一つの対立遺伝子に存在) が囊胞性線維症の症例の約 70 %で生じ、フェニルアラニン 508 の単一アミノ酸欠失を含む。この欠失は、新生タンパク質が正しく折り畳まれるのを防止し、そしてそのタンパク質は小胞体 (E R) を出て、細胞膜に至ることができず、急速に分解される。結果的に、膜に存在するチャンネルの数は、野生型 C F T R を発現する細胞よりはるかに少ない。輸送障害に加えて、突然変異によってチャンネル開閉の欠陥が生じる。実際、たとえ、F 508 - C F T R が、低温 (27) レスキューによって細胞膜に到達でき、c A M P 活性化塩素チャンネルとして機能できるとしても、その活性は、W T - C F T R と比較して大きく低下する (Pasyk, E. A., Foskett, J. K., 1995. Mutant (F 508) Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Cl - Channel Is Functional When Retained in Endoplasmic Reticulum of Mammalian Cells. *J. Biol. Chem.* 270, 12347 - 12350)。 30

【0013】

チャンネル調節又はチャンネル伝導性を変える、より発生率が低い他の突然変異が確認されている。チャンネル調節変異体の場合、変異タンパク質が適切に輸送され、細胞膜に局在するが、活性化されたり、塩素チャンネルとして機能したりできず (例えば、ヌクレオチド結合ドメイン内に位置するミスセンス変異)、それらの変異の例は G 551 D、G 178 R、及び G 1349 D である。塩素伝導性に影響する突然変異は C F T R タンパク質を有しており、それは細胞膜に正しく輸送されるが、塩素の流れは低く (例えば、膜貫通ドメイン内に位置するミスセンス変異)、それらの変異の例は R 117 H 及び R 334 40

Wである。

【0014】

囊胞性線維症に加えて、C F T R 活性調節は、C F T R での突然変異によって直接生じない他の疾患、例えば慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、ドライアイ病、及びシェーグレン症候群に有効である可能性がある。

【0015】

C O P D は、進行性で不可逆的な気流制限を特徴とし、粘液過分泌、細気管支炎及び肺気腫が原因である。C O P D で一般的である粘液過分泌及び粘膜毛様体クリアランス障害の可能な治療は、変異体又は野生型 C F T R の活性化因子を使用することにあると考えられる。特に、C F T R を通るアニオン分泌の増加は、気道表面液への液体輸送を促進して、粘液に水を供給し、線毛間液粘度を至適化することができる。その結果としての粘膜毛様体クリアランス上昇は、C O P D 関連の症状軽減に役立つと考えられる。10

【0016】

ドライアイ病は、涙產生減少及び涙液膜脂質異常、タンパク質及びムチンプロファイルを特徴とする。多くの因子がドライアイ病を引き起こし得るものであり、その一部には、年齢、関節炎、レーシック眼球手術、化学 / 熱火傷、投薬、アレルギー及び囊胞性線維症及びシェーグレン症候群などの疾患などがある。C F T R を介したアニオン分泌増加は、角膜内皮細胞及び眼球周囲の分泌腺からの液輸送を促進し、最終的に角膜水和を改善することで、ドライアイ病関連症状を軽減する上で役立つと考えられる。シェーグレン症候群は、眼球、口、皮膚、呼吸組織、肝臓、腎及び腸を含む身体全体の水分產生腺を障害する自己免疫疾患である。その後の症状には、ドライアイ、口、及び腎、並びに肺の疾患などがある。シェーグレン症候群は、関節リウマチ、全身性狼瘡、全身性硬化、及び多発性筋炎 / 皮膚筋炎にも関連している。その疾患の原因是、タンパク質輸送の欠陥にあると考えられており、そのための治療選択肢は限られている。結果的に、C F T R 活性の調節は、前記各種臓器の水和を助け、関連症状を高める（elevate）上で役立ち得る。20

【0017】

C F に加えて、F 5 0 8 - C F T R によって誘発されるタンパク質輸送の欠陥は、非常に広範囲の他の疾患、特に小胞体（E R）の機能不全がC F T R タンパク質がそのE P を出るのを防止し得るか、及び / 又は異常な折り畳み構造のタンパク質が分解される疾患の基礎であることが明らかになっている（Morello, J. - P., Bouvier, M., Petaja-Repo, U. E., Bichet, D. G., 2000. Pharmacological chaperones: a new twist on receptor folding. Trends Pharmacol. Sci. 21, 466 - 469. doi: 10.1016/S0165-6147(00)01575-3; Shastray, B. S., 2003. Neurodegenerative disorders of protein aggregation. Neurochem. Int. 43, 1 - 7. doi: 10.1016/S0197-0186(02)0196-1; Zhang, W., Fujii, N., Naren, A. P., 2012. Recent advances and new perspectives in targeting C F T R for therapy of cystic fibrosis and enterotoxin-induced secretory diarrheas. Future Med. Chem. 4, 329 - 345. doi: 10.4155/fmc.12.1）。3040

【0018】

多くの遺伝病が、C F におけるC F T R で認められる欠陥と等価なE R 処理の欠陥と関連しており、例えばグリカノーシス（glycanosis）C D G 1型、遺伝性肺気腫（-1-アンチトリプシン（P i Z 変異体））、先天性甲状腺機能亢進症、骨形成不全症（I、II若しくはIV型プロコラーゲン）、遺伝性低フィブリノゲン血症（フィブリノゲン）、A C T 欠損症（-1-抗キモトリプシン）、尿崩症（D I）、神経下垂体D I（パソプレッシンホルモンN 2 - 受容体）、腎性D I（アクアポリンI I）、シャルコ50

－・マリー・トゥース症候群（末梢性ミエリンタンパク質22）、ペリツェウス・メルツバッハ病、神経変性病、例えばアルツハイマー病（APP及びプレセニリン類）、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上まひ、ピック病、いくつかのポリグルタミン神経障害、例えばハンチントン病、脊髄小脳失調I型、脊髄性及び延髄性筋萎縮、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、及び筋強直性ジストロフィー、並びに海綿状脳症、例えば遺伝性クロイツフェルトヤコブ病（プリオンタンパク質処理不全）、ファブリ病（リソソーム-ガラクトシダーゼA）、ストロイスラー・シャインカー症候群、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、ドライアイ病、及びシェーグレン症候群などがある。

【0019】

C F T R の活性の上昇に加えて、C F T R モジュレータによるアニオノン分泌低下は、分泌促進物質活性化塩素輸送の結果として上皮水分輸送が大幅に増加する分泌性下痢の治療に有効であり得る。その機序には、c A M P の上昇及びC F T R の刺激が関与する。

10

【0020】

原因とは無関係に、過剰塩素輸送が全ての下痢で認められ、脱水、アシドーシス、成長障害及び死亡に至る。急性及び慢性の下痢は現在でも、世界的に主要な医学的問題であり、栄養不良における重要な因子であり、5歳未満の小児が死に至る（死亡数5,000,000例/年）。さらに、慢性炎症性腸疾患（IBD）及び/又は後天性免疫不全症候群（AIDS）の患者において、下痢は危険な状態である。

【0021】

従って、C F T R を調節することができる新規化合物が必要である。特に、本発明は、囊胞性線維症の治療のためのC F T R モジュレータとして作用し得る化合物を開示する。本発明は、これら化合物の製造方法、これら化合物を含む医薬組成物及び本発明の化合物を投与することによる囊胞性線維症の治療方法も提供する。

20

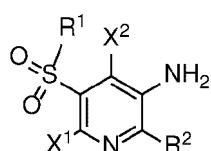
【課題を解決するための手段】

【0022】

1態様において、本発明は、式Iの化合物、及びそれの薬学的に許容される塩を提供する。

【0023】

【化1】



I

30

式中、

X¹ 及び X² は、独立に選択される

H；

ハロ；

1以上の独立に選択されるハロで置換されていても良いC₁₋₄アルキル；

40

C₁₋₄アルコキシ（当該C₁₋₄アルコキシは、1以上の独立に選択される

-OH；

C₁₋₄アルコキシ；又は-NR^{8A}R^{8B}

で置換されていても良い。）；

-NR^{9A}R^{9B}；1以上の独立に選択されるR⁵基で置換されていても良いシクロプロピル；1以上の独立に選択されるR⁵基で置換されていても良いフェノキシ；又は1以上の独立に選択されるR⁵基で置換されていても良いフェニル

であり；

50

R^1 は、

$C_{1\sim 4}$ アルキル（当該 $C_{1\sim 4}$ アルキルは、1以上の独立に選択される

- OH；

$C_{1\sim 4}$ アルコキシ；又は

O、S及びNからなる群から独立に選択される1個若しくは2個のヘテロ原子を含む4~6員単環式複素環

で置換されていても良い。）；

1以上の独立に選択される R^4 基で置換されていても良いフェニル；

N、O、及びSからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個のヘテロ原子を含むN-連結4~6員単環式複素環（当該単環式複素環は、1以上の独立に選択される R^5 基で置換されていても良い。）；

10

フェニルに縮合している、N、O、及びSからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個のヘテロ原子を含むN-連結4~6員単環式複素環（当該単環式複素環及び当該フェニルは、1以上の独立に選択される R^5 基で置換されていても良い。）；

1以上の独立に選択される R^5 基で置換されていても良い $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル；又は

- NR⁶ R⁷

であり；

R^2 は、O、S、及びNからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個のヘテロ原子を含む5~6員単環式ヘテロアリールであり、当該単環式ヘテロアリールは、1以上の独立に選択される R^3 基で置換されていても良く；

20

各 R^3 は、

$C_{1\sim 4}$ アルキル（当該 $C_{1\sim 4}$ アルキルは、1以上の独立に選択される

$C_{3\sim 7}$ シクロアルキル（当該 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキルは、1以上の独立に選択される R^A 基で置換されていても良い。）；

O、S、及びNからなる群から独立に選択される1個若しくは2個のヘテロ原子を含む4~6員単環式複素環（当該単環式複素環は、1以上の独立に選択される R^A 基で置換されていても良い。）；

フェニル（当該フェニルは、1以上の独立に選択される R^A 基で置換されていても良い。）；

30

1以上の独立に選択される $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、ハロ、又は - OCH₃ で置換されていても良い $C_{1\sim 4}$ アルコキシ；

- OR¹ R¹；

- OH；

ハロ；

- CN；

- OC(O)R¹ R⁰；

- OS(O)₂ OH；

- NH C(=S) R¹ R¹；又は

- OP(O)(OH)(OH)

40

で置換されていても良い。）；

- C(O)NH₂；

フェニル（当該フェニルは、1以上の独立に選択される R^A 基で置換されていても良い。）；

O、S、及びNからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個のヘテロ原子を含む5~6員単環式ヘテロアリール（当該単環式ヘテロアリールは、1以上の独立に選択される R^A 基で置換されていても良い。）；

$C_{3\sim 7}$ シクロアルキル（当該 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキルは、1以上の独立に選択される R^A 基で置換されていても良い。）；及び

O、S、及びNからなる群から独立に選択される1個若しくは2個のヘテロ原子を含

50

む 4 ~ 6 員单環式複素環（当該单環式複素環は、1 以上の独立に選択される R^A 基で置換されていても良い。）

からなる群から独立に選択され；

各 R⁴ は、

ハロ；

1 以上の独立に選択されるハロで置換されていても良い C_{1 ~ 4} アルキル；及び

1 以上の独立に選択されるハロで置換されていても良い C_{1 ~ 4} アルコキシ

からなる群から独立に選択され；

各 R⁵ は、

- OH；

ハロ；

1 以上の独立に選択される C_{1 ~ 4} アルコキシ、ハロ又は - OH で置換されていても良い C_{1 ~ 4} アルキル；及び

1 以上の独立に選択されるハロで置換されていても良い C_{1 ~ 4} アルコキシ

からなる群から独立に選択され；

R⁶ は、H、C_{1 ~ 4} アルキル、又は C_{3 ~ 7} シクロアルキルであり、前記 C_{3 ~ 7} シ

クロアルキルは、1 以上の独立に選択される R⁵ 基で置換されていても良く；

R⁷ は、

C_{1 ~ 4} アルキルであり、当該 C_{1 ~ 4} アルキルは、1 以上の独立に選択される

ハロ；

フェニル（当該フェニルは、1 以上の独立に選択される

ハロ；

1 以上の独立に選択されるハロで置換されていても良い C_{1 ~ 4} アルキル；

又は

1 以上の独立に選択されるハロで置換されていても良い C_{1 ~ 4} アルコキシ

で置換されていても良い。）；

1 以上の独立に選択されるハロで置換されていても良い C_{1 ~ 4} アルコキシ；又

は

O、S、及びN からなる群から独立に選択される 1 個若しくは 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員单環式複素環（当該单環式複素環は、1 以上の独立に選択される R⁵ 基で置換されていても良い。）；

で置換されていても良く；

各 R^{8a} 及び R^{8b} は、

H；及び

C_{1 ~ 4} アルキル

からなる群から独立に選択され；

R^{9a} 及び R^{9b} は、

H；

C_{1 ~ 4} アルキル；及び

C_{3 ~ 7} シクロアルキル

からなる群から独立に選択され；

各 R¹⁰ は、

C_{1 ~ 6} アルキル；及び

フェニル（フェニルは、1 以上の独立に選択される R^A 基で置換されていても良い。）

）

からなる群から独立に選択され；

各 R¹¹ は、

O、S、及びN からなる群から独立に選択される 1 個若しくは 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員单環式複素環（当該单環式複素環は、1 以上の独立に選択される R^A 基で置換されていても良い。）；

10

20

30

40

50

O、S、及びNからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個のヘテロ原子を含む5~6員单環式ヘテロアリール(当該单環式ヘテロアリールは、1以上の独立に選択されるR^A基で置換されていても良い。)；

C₃~₇シクロアルキル(当該C₃~₇シクロアルキルは、1以上の独立に選択されるR^A基で置換されていても良い。)；及び

フェニル(フェニルは、1以上の独立に選択されるR^A基で置換されていても良い。)

からなる群から独立に選択され；

各R^Aは、

-CN、

ハロ；

1以上の独立に選択されるハロで置換されていても良いC₁~₄アルキル；及び

1以上の独立に選択されるハロで置換されていても良いC₁~₄アルコキシ

からなる群から独立に選択される。

【0024】

本発明の別の態様は、本発明の化合物及び医薬担体を含む医薬組成物に関するものである。そのような組成物は、本発明の方法に従って、代表的には囊胞性線維症膜横断伝導物活性に関する状態及び障害の治療又は予防の治療方法の一部として投与することができる。特定の態様において、医薬組成物は、本発明の化合物と組み合わせての使用に好適なさらなる治療有効成分をさらに含むことができる。より特定の態様において、そのさらなる治療有効成分は、囊胞性線維症の治療のための薬剤である。

【0025】

さらに、本明細書に開示の医薬組成物及び治疗方法で有用な本発明の化合物は、製造及び使用の時に、薬学的に許容されるものである。

【0026】

本発明のさらに別の態様は、哺乳動物における囊胞性線維症膜横断伝導物活性に関する状態及び障害の治療又は予防方法に関するものである。詳細には、その方法は、囊胞性線維症、シェーグレン症候群、膵臓機能不全、慢性閉塞性肺疾患、又は慢性閉塞性気道疾患に関する状態及び障害の治療及び予防に有用である。従って、本発明の化合物及び組成物は、囊胞性線維症膜横断伝導物調節疾患の治療又は予防のための医薬として有用である。

【0027】

当該化合物、その化合物を含む組成物、その化合物の製造方法、及びその化合物を投与することによる状態及び障害の治療若しくは予防方法について、本明細書においてさらに説明する。

【0028】

特定の態様において、本発明の化合物は、囊胞性線維症の治療での使用に提供される。特定の態様において、本発明の化合物は、クラスI、II、III、IV、V、及びノ又はVI変異によって引き起こされる囊胞性線維症の治療での使用に提供される。

【0029】

本発明は、本発明の化合物及び医薬に使用される好適な医薬担体を含む医薬組成物も提供する。特定の態様において、その医薬組成物は、囊胞性線維症の治療での使用のためのものである。

【0030】

本発明のこれら及び他の目的について、以下の段落で説明する。これらの目的は、本発明の範囲を狭めるものと考えるべきではない。

【発明を実施するための形態】

【0031】

本明細書においては、式Iの化合物について説明する。

【0032】

10

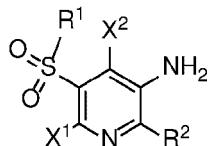
20

30

40

50

【化2】



式中、 X^1 、 X^2 、 R^1 、及び R^2 は、「課題を解決するための手段」で上記で、そして「発明を実施するための形態」で下記で定義されている。さらに、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及び組成物を用いる状態及び障害の治療方法も含まれる。

10

【0033】

本明細書に含まれる化合物は、いずれかの置換基において、又は本明細書における式において複数存在する1以上の可変要素を含むことができる。各場合での可変要素の定義は、別の場合でのそれの定義とは独立である。さらに、置換基の組み合わせは、そのような組み合わせによって安定な化合物となる場合のみ許容される。安定な化合物は、反応混合物から単離することができる化合物である。

【0034】

定義

本明細書と意図される特許請求の範囲で使用する場合、単数形の「一つの」、「1個の」及び「その」は、文脈によって別の内容が明瞭に示されていない限り、複数形の記載を含む。従って、例えば「化合物」と言う場合には、单一の化合物だけでなく、1以上の同一若しくは異なる化合物を含み、「薬学的に許容される担体」と言う場合には、单一の薬学的に許容される担体並びに1以上の薬学的に許容される担体などを意味する。

20

【0035】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合に、全く異なる形で言及されていない限り、下記の用語は、下記でそれとともに提供される意味を有する。

【0036】

本明細書で使用される「アルコキシ」という用語は、酸素原子を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のアルキル基を意味する。アルコキシの代表例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、及びヘキシリオキシなどがあるが、これらに限定されるものではない。場合により、アルコキシ部分における炭素原子数は、接頭辞「C_{x - y}」(xは置換基における炭素原子の最小数であり、yは最大数である。)によって示される。従って、例えば「C_{1 - 6}-アルコキシ」とは、1~6個の炭素原子を含むアルコキシ置換基を意味し、「C_{1 - 4}-アルコキシ」とは、1~4個の炭素原子を含むアルコキシ置換基を意味する。

30

【0037】

本明細書中で用いられる「アルキル」という用語は、飽和の直鎖若しくは分岐炭化水素鎖基を意味する。場合により、アルキル部分における炭素原子の数は、接頭辞「C_{x - y}」(xは置換基における炭素原子の最小数であり、yは最大数である。)によって示される。従って、例えば「C_{1 - 6}-アルキル」とは、1~6個の炭素原子を含むアルキル置換基を意味し、「C_{1 - 4}-アルキル」とは、1~4個の炭素原子を含むアルキル置換基を意味する。アルキルの例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソ-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシリ、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、3,3-ジメチルブチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、1-エチルプロピル及び1,2,2-トリメチルプロピルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

40

【0038】

50

本明細書で使用される「C₃ - 7 シクロアルキル」という用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、及びシクロヘプチルを意味し、それらはそれぞれ、別段の断りがない限り、置換されていても良い。

【0039】

本明細書で使用される「C₃ - 6 シクロアルキル」という用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシリを意味し、それらはそれぞれ、別段の断りがない限り、置換されていても良い。

【0040】

本明細書で使用される「C₄ - 6 シクロアルキル」という用語は、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシリを意味し、それらはそれぞれ、別段の断りがない限り、置換されていても良い。

10

【0041】

本明細書で用いられる「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、クロロ(C1)、ブロモ(Br)、ヨード(I)又はフルオロ(F)を意味する。

【0042】

本明細書で使用される「単環式複素環」又は「単環式複素環式」という用語は、1以上の炭素原子がO、N、及びSからなる群から独立に選択されるヘテロ原子によって置き換わっている3、4、5、6、7若しくは8員の完全飽和単環式炭素環を意味する。3及び4員単環式複素環では、O、N、及びSからなる群から選択されるヘテロ原子によって1個の炭素環原子が置き換わっている。5、6、7及び8員単環式複素環では、1、2若しくは3個の炭素環原子がO、N、及びSからなる群から選択されるヘテロ原子によって置き換わっていても良い。5員単環式複素環の例には、1個のO；1個のS；1個のN；2個のN；3個のN；1個のS及び1個のN；1個のS及び2個のN；1個のO及び1個のN；又は1個のO及び2個のNを環に含むものなどがある。5員単環式複素環基の非限定的な例には、1，3-ジオキソラニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ジヒドロチエニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イミダゾリニル、イソオキサゾリジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピロリジニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、チアゾリニル及びチアゾリジニルなどがある。6員単環式複素環の例には、1個のO；2個のO；1個のS；2個のS；1個のN；2個のN；3個のN；1個のS、1個のO及び1個のN；1個のS及び1個のN；1個のS及び2個のN；1個のS及び1個のO；1個のS及び2個のO；1個のO及び1個のN；及び1個のO及び2個のNを環に含むものなどがある。6員単環式複素環基の例には、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、1，4-ジオキサニル、1，4-ジチアニル、ヘキサヒドロピリミジン、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、1，2，3，6-テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチオピラニル、チオモルホリニル、チオオキサニル及びトリチアニルなどがある。単環式複素環の代表例には、アゼチジニル、アゼパニル、アジリジニル、ジアゼパニル、1，4-ジオキサニル、1，3-ジオキソラニル、1，3-ジチオラニル、1，3-ジチアニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、オキセタニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピロリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、チアジアゾリニル、チアジアゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、チオモルホリニル、チオピラニル及びトリチアニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

20

【0043】

本明細書で使用される「4～6員単環式複素環」又は「4～6員単環式複素環式」という用語は、本明細書において上記で定義の4、5若しくは6員単環式複素環を意味する。4～6員単環式複素環の非限定的な例には、アゼチジニル、オキセタニル、1，3-ジオキソラニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、1，4-ジ

30

40

50

オキサニル、ピペラジニル、ピペリジニル、チオモルホリニル及びモルホリニルなどがある。

【0044】

本明細書で使用される「3～6員単環式複素環」又は「3～6員単環式複素環式」という用語は、本明細書において上記で定義の3、4、5若しくは6員単環式複素環を意味する。3～6員単環式複素環の非限定的な例には、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、ピペリジニル、チオモルホリニル及びモルホリニルなどがある。

【0045】

本明細書で使用される「5～11員スピロ複素環」という用語は、3～6員単環式複素環の同一炭素原子上の2個の置換基が、その炭素原子とともに、第2の環系を形成しており、その第2の環系がC₃～6シクロアルキル又は3～6員単環式複素環である、3～6員単環式複素環を意味する。5～11員スピロ複素環の例には、1-オキサスピロ[4.4]ノン-3-イル、及び1-オキサスピロ[4.5]デカン-3-イルなどがあるが、これらに限定されるものではない。10

【0046】

本明細書で使用される「7～11員スピロ複素環」という用語は、4～6員単環式複素環の同一炭素原子上の2個の置換基が、その炭素原子とともに、第2の環系を形成しており、その第2の環系がC₄～6シクロアルキル又は4～6員単環式複素環である、4～6員単環式複素環を意味する。7～11員スピロ複素環の特定の例は、6-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノニル、6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクチル、及び2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプチルである。20

【0047】

例示した環を含む単環式複素環及びスピロ複素環は置換されていても良く、別段の断りがない限り、その環系内に含まれるいずれかの炭素原子又はいずれかの窒素原子を介して親分子部分に連結されている。複素環内の窒素原子は、酸化されても良く、又は四級化されても良い。

【0048】

本明細書で用いられる「5～6員単環式ヘテロアリール」という用語は、環炭素原子のうちの1以上がO、N及びSからなる群から独立に選択されるヘテロ原子で置き換わっている、5員若しくは6員の単環式芳香環構造である。5員環は、2個の二重結合を含む。5員環はまた、O及びSからなる群から選択される1個のヘテロ原子を含むことができ；又は1、2、3若しくは4個の窒素原子及び適宜に1個の酸素若しくは硫黄原子を含むことができる。6員環は、3個の二重結合及び1、2、3若しくは4個の窒素原子を含む。5～6員単環式ヘテロアリールの代表例には、フラニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、1,3-オキサゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピロリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、1,3-チアゾリル、チエニル、トリアゾリル及びトリアジニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。例示の環を含む5～6員単環式ヘテロアリールは、別段の断りがない限り、置換されていても良く、その環系内に含まれるいずれか置換可能な炭素原子又はいずれか置換可能な窒素原子を介して親分子部分に連結されている。ヘテロアリール環中の窒素原子は、酸化されても良く、四級化されても良い。3040

【0049】

本明細書で使用される場合の「フェノキシ」という用語は、酸素原子を介して親分子部分に結合したフェニルを意味する。

【0050】

本明細書で使用される「ヘテロ原子」という用語は、窒素(N)、酸素(O)、又は硫黄(S)を意味する。

【0051】

「放射標識」という用語は、原子のうちの少なくとも1個が放射性原子又は放射性同位50

体であり、その放射性原子若しくは同位体が自然に 線若しくはエネルギー粒子、例えば
粒子若しくは 粒子、又は陽電子を放出する、本発明の化合物を指す。そのような放射
性原子の例には、³H(トリチウム)、¹⁴C、¹¹C、¹⁵O、¹⁸F、³⁵S、¹²
³I、及び¹²⁵Iなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0052】

ある部分が「置換されている」と記載されている場合、非水素基が、その部分のいずれか置換可能な原子の水素基に代わって存在している。従って、例えば、置換された複素環部分は、少なくとも1個の非水素基が複素環上の水素基に代わっている複素環部分である。確認しておくべき点として、ある部分上に複数の置換がある場合、各非水素基は同一でも異なっていても良い(別段の断りがない限り)。

10

【0053】

ある部分が「置換されても良い」と記載されている場合、その部分は(1)置換されているか、(2)置換されていなくとも良い。ある部分が特定数までの非水素基で置換されても良いと記載されている場合、その部分は、(1)置換されていないか、(2)その特定数までの非水素基又は部分上の最大数以下の置換可能な位置のいずれか少ない方で置換されても良い。従って、例えば、ある部分が3個以下の非水素基で置換されても良いヘテロアリールと記載されている場合、3個未満の置換可能な位置を有するヘテロアリールは、そのヘテロアリールが置換可能な位置を有するのと同じ数の非水素基までしか置換可能ではないと考えられる。例を挙げると、テトラゾリル(置換可能な位置を一つのみ有する)は、1個以下の非水素基で置換されても良いものと考えられる。さらに例を挙げると、アミノ窒素が2個以下の非水素基で置換されても良いと記載されている場合、1級アミノ窒素は2個以下の非水素基で置換されても良いが2級アミノ窒素は、1個以下ののみの非水素基で置換されても良い。

20

【0054】

「1以上の・・・で置換されている」という用語は、1~4個の置換基を指す。1実施形態において、それは1~3個の置換基を指す。さらなる実施形態において、それは1個若しくは2個の置換基を指す。さらに別の実施形態において、それは1個の置換基を指す。

【0055】

「治療する」、「処置」及び「治療」という用語は、疾患及び/又はそれに付随する症状を緩和又は抑制する方法を指す。ある種の実施形態において、「治療する」、「処置」及び「治療」は、対象者によって識別できないかも知れない少なくとも一つの物理パラメータを改善することを指す。さらに別の実施形態において、「治療する」、「処置」及び「治療」は、物理的に(例えば、識別可能な症状の安定化)、生理的に(例えば、物理パラメータの安定化)、又はその両方で疾患又は障害を調節することを指す。さらなる実施形態において、「治療する」、「処置」及び「治療」は、疾患若しくは障害の進行を遅らせることを指す。

30

【0056】

「予防する」、「防止」及び「予防」という用語は、疾患及び/又はそれに付随する症状の発症を予防する方法又は対象者が疾患を獲得するのを妨害する方法を指す。本明細書で使用される「予防する」、「防止」及び「予防」には、疾患及び/又はそれに付隨する症状の発症を遅らせること、並びに対象者が疾患若しくは障害を獲得又は発症するリスクを低減することも含まれる。

40

【0057】

「治療上有効量」という表現は、特定の対象者若しくは対象者群において単独で又は治療のための別の医薬と組み合わせて投与した場合に、治療対象の状態又は障害の1以上の症状の発症を防止するか、それをある程度緩和する上で十分な化合物又は薬学的に許容される塩の量を意味する。「治療上有効量」は、化合物、疾患及びそれの重度、並びに治療を受ける対象者の年齢、重量、健康状態などに応じて変動し得る。例えばヒト又は他の哺乳動物において、治療上有効量は、研究室又は臨床設定で実験的に求めることができるか

50

、特定の疾患及び治療される対象について、米国食品・医薬品局又は同等の外国機関のガイドラインによって要求される量であることができる。

【0058】

「対象者」という用語は、本明細書において、靈長類（例：ヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウスなど（これらに限定されるものではない）の哺乳動物のような動物を指すものと定義される。好ましい実施形態において、対象者はヒトである。「ヒト」、「患者」及び「対象者」という用語は、本明細書においては互換的に使用される。

【0059】

本明細書で使用される「クラスI変異」は、タンパク質合成を妨害する突然変異を指す。それにより、mRNAにおける翻訳の終了（終止コドン）の早期シグナルが導入される。切断CFTRタンパク質は不安定で、急速に分解することから、正味の効果は、頂端膜にタンパク質が全くないというものである。特に、クラスI変異は、p.Gly542X (G542X)、W1282X、c.489+1G>T (621+1G>T)、又はc.579+1G>T (711+1G>T)変異を指す。詳細には、クラスI変異は、G542X；又はW1282X変異を指す。

10

【0060】

本明細書で使用される「クラスII変異」は、タンパク質変異に影響する突然変異を指す。これによって、正しく折り畳まれず、及び／又は頂端膜上のその機能部位に輸送されないCFTRタンパク質の産生が生じる。特に、クラスII変異は、p.Phe508del (F508del)、p.Ile507del、又はp.Asn1303Lys (N1303K)変異を指す。詳細には、クラスII変異は、F508del又はN1303K変異を指す。

20

【0061】

本明細書で使用される「クラスIII変異」は、CFTRチャンネルの制御を変える突然変異を指す。変異CFTRタンパク質は、細胞膜に適切に輸送及び局在されるが活性化できないか、それは塩素チャンネルとして機能できない。特に、クラスIII変異は、p.Gly551Asp (G551D)、G551S、R553G；G1349D；S1251N、G178R、S549N変異を指す。詳細には、クラスIII変異は、G551D、R553G、G1349D、S1251N、G178R、又はS549N変異を指す。

30

【0062】

本明細書で使用される「クラスIV変異」は、塩素伝導性に影響する突然変異を指す。CFTRタンパク質は細胞膜に正しく輸送されるが、塩素流低下又は「開閉欠陥」（ほとんどが膜貫通ドメイン内に位置するミスセンス変異である。）を生じる。特に、クラスIV変異は、p.Arg117His (R117H)、R347P、又はp.Arg334Trp (R334W)変異を指す。

【0063】

本明細書で使用される「クラスV変異」は、頂端膜で正常に機能するCFTRのレベルを低下させるか、「伝導性欠陥」（例えば、部分異常スプライシング突然変異又は非効率な輸送ミスセンス変異）を生じる突然変異を指す。特に、クラスV変異は、c.1210-12T [5] (5T対立遺伝子)、c.S3140-26A>G (3272-26A>G)、c.3850-2477C>T (3849+10kbC>T)変異を指す。

40

【0064】

本明細書で使用される「クラスVI変異」は、存在するCFTRの安定性を低下させるか、他のチャンネルの制御に影響してCFTRタンパク質の固有の不安定性に至らせる突然変異を指す。実際には、機能性であるが、CFTRタンパク質は細胞表面で不安定であり、それは細胞機構によって急速に除去及び分解される。特に、クラスVI変異は、レスキューフ508del、120del23、N287Y、4326del11TC、又は4279insA変異を指す。詳細には、クラスVI変異は、レスキューフ508del変

50

異を指す。

【0065】

化合物

本発明の化合物は、上記の一般式Iを有する。

【0066】

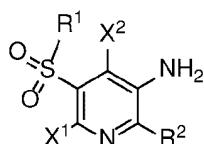
可変基の特定のものは、下記の通りである。そのようなものは、適宜に、前記又は下記で定義の他のもの、定義、特許請求の範囲又は実施形態のいずれかとともに用いることが可能である。

【0067】

ある種の実施形態は、下記式Iの化合物に関するものであり、

【0068】

【化3】



I

式中、

X¹ 及び X² は、独立に選択される

H；

ハロ；

1以上の独立に選択されるハロで置換されても良い C₁ ~ C₄ アルキル；

C₁ ~ C₄ アルコキシ（当該 C₁ ~ C₄ アルコキシは、1以上の独立に選択される

-OH；

C₁ ~ C₄ アルコキシ；又は

-NR^{8A}R^{8B}

で置換されても良い。）；

-NR^{9A}R^{9B}；

1以上の独立に選択される R⁵ 基で置換されても良いシクロプロピル；

1以上の独立に選択される R⁵ 基で置換されても良いフェノキシ；又は

1以上の独立に選択される R⁵ 基で置換されても良いフェニル

であり；

R¹ は、

C₁ ~ C₄ アルキル（当該 C₁ ~ C₄ アルキルは、1以上の独立に選択される

-OH；

C₁ ~ C₄ アルコキシ；又は

O、S 及びN からなる群から独立に選択される 1 個若しくは 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員単環式複素環

で置換されても良い。）；

1以上の独立に選択される R⁴ 基で置換されても良いフェニル；

N、O、及び S からなる群から独立に選択される 1、2 若しくは 3 個のヘテロ原子を含む N - 連結 4 ~ 6 員単環式複素環（当該単環式複素環は、1以上の独立に選択される R⁵ 基で置換されても良い。）；

フェニルに縮合している、N、O、及び S からなる群から独立に選択される 1、2 若しくは 3 個のヘテロ原子を含む N - 連結 4 ~ 6 員単環式複素環（当該単環式複素環及び当該フェニルは、1以上の独立に選択される R⁵ 基で置換されても良い。）；

1以上の独立に選択される R⁵ 基で置換されても良い C₃ ~ C₇ シクロアルキル；又は

-NR⁶R⁷

10

20

30

40

50

であり；

R^2 は、O、S、及びNからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロアリールであり、当該単環式ヘテロアリールは、1以上の独立に選択される R^3 基で置換されていても良く；

各 R^3 は、

$C_{1\sim 4}$ アルキル（当該 $C_{1\sim 4}$ アルキルは、1以上の独立に選択される

$C_{3\sim 7}$ シクロアルキル（当該 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキルは、1以上の独立に選択される R^A 基で置換されていても良い。）；

O、S、及びNからなる群から独立に選択される1個若しくは2個のヘテロ原子を含む4～6員単環式複素環（当該単環式複素環は、1以上の独立に選択される R^A 基で置換されていても良い。）；

フェニル（当該フェニルは、1以上の独立に選択される R^A 基で置換されていても良い。）；

1以上の独立に選択される $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、ハロ、又は $-OCH_3$ で置換されていても良い $C_{1\sim 4}$ アルコキシ；

$-OR^{1\sim 1}$ ；

$-OH$ ；

ハロ；

$-CN$ ；

$-OC(O)R^{1\sim 0}$ ；

$-OS(O)_2OH$ ；

$-NH_C(=S)R^{1\sim 1}$ ；又は

$-OP(O)(OH)(OH)$

で置換されていても良い。）；

$-C(O)NH_2$ ；

フェニル（当該フェニルは、1以上の独立に選択される R^A 基で置換されていても良い。）；

O、S、及びNからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロアリール（当該単環式ヘテロアリールは、1以上の独立に選択される R^A 基で置換されていても良い。）；

$C_{3\sim 7}$ シクロアルキル（当該 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキルは、1以上の独立に選択される R^A 基で置換されていても良い。）；及び

O、S、及びNからなる群から独立に選択される1個若しくは2個のヘテロ原子を含む4～6員単環式複素環（当該単環式複素環は、1以上の独立に選択される R^A 基で置換されていても良い。）

からなる群から独立に選択され；

各 R^4 は、

ハロ；

1以上の独立に選択されるハロで置換されていても良い $C_{1\sim 4}$ アルキル；及び

1以上の独立に選択されるハロで置換されていても良い $C_{1\sim 4}$ アルコキシ

からなる群から独立に選択され；

各 R^5 は、

$-OH$ ；

ハロ；

1以上の独立に選択される $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ハロ又は $-OH$ で置換されていても良い $C_{1\sim 4}$ アルキル；及び

1以上の独立に選択されるハロで置換されていても良い $C_{1\sim 4}$ アルコキシ

からなる群から独立に選択され；

R^6 は、H、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、又は $C_{3\sim 7}$ シクロアルキルであり、前記 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキルは、1以上の独立に選択される R^5 基で置換されていても良く；

R^7 は、

$C_{1\sim 4}$ アルキルであり、当該 $C_{1\sim 4}$ アルキルは、1 以上の独立に選択されるハロ；

フェニル（当該フェニルは、1 以上の独立に選択されるハロ；

1 以上の独立に選択されるハロで置換されていても良い $C_{1\sim 4}$ アルキル；

又は

1 以上の独立に選択されるハロで置換されていても良い $C_{1\sim 4}$ アルコキシで置換されていても良い。）；

1 以上の独立に選択されるハロで置換されていても良い $C_{1\sim 4}$ アルコキシ；又

は

O、S、及びN からなる群から独立に選択される 1 個若しくは 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員単環式複素環（当該単環式複素環は、1 以上の独立に選択される R^5 基で置換されていても良い。）；

で置換されていても良く；

各 R^{8a} 及び R^{8b} は、

H；及び

$C_{1\sim 4}$ アルキル

からなる群から独立に選択され；

R^{9a} 及び R^{9b} は、

H；

$C_{1\sim 4}$ アルキル；及び

$C_{3\sim 7}$ シクロアルキル

からなる群から独立に選択され；

各 R^{10} は、

$C_{1\sim 6}$ アルキル；及び

フェニル（フェニルは、1 以上の独立に選択される R^A 基で置換されていても良い。）；

）

からなる群から独立に選択され；

各 R^{11} は、

O、S、及びN からなる群から独立に選択される 1 個若しくは 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員単環式複素環（当該単環式複素環は、1 以上の独立に選択される R^A 基で置換されていても良い。）；

O、S、及びN からなる群から独立に選択される 1、2 若しくは 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール（当該単環式ヘテロアリールは、1 以上の独立に選択される R^A 基で置換されていても良い。）；

$C_{3\sim 7}$ シクロアルキル（当該 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキルは、1 以上の独立に選択される R^A 基で置換されていても良い。）；及び

フェニル（フェニルは、1 以上の独立に選択される R^A 基で置換されていても良い。）；

）

からなる群から独立に選択され；

各 R^A は、

- CN、

ハロ；

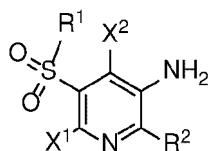
1 以上の独立に選択されるハロで置換されていても良い $C_{1\sim 4}$ アルキル；及び

1 以上の独立に選択されるハロで置換されていても良い $C_{1\sim 4}$ アルコキシ

からなる群から独立に選択される。ある種の実施形態は、下記式 I の化合物に関するものであり、

【0069】

【化4】



I

式中、

 X^1 及び X^2 は、独立に選択される

H ;

10

ハロ；

1以上の独立に選択されるハロで置換されても良い $C_{1\sim 4}$ アルキル； $C_{1\sim 4}$ アルコキシ（当該 $C_{1\sim 4}$ アルコキシは、1以上の独立に選択される

- OH；

 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ；又は- $NR^{8A}R^{8B}$

で置換されても良い。）；

- $NR^{9A}R^{9B}$ ；1以上の独立に選択される R^5 基で置換されても良いシクロプロピル；1以上の独立に選択される R^5 基で置換されても良いフェノキシ；又は

20

1以上の独立に選択される R^5 基で置換されても良いフェニル

であり；

 R^1 は、 $C_{1\sim 4}$ アルキル（当該 $C_{1\sim 4}$ アルキルは、1以上の独立に選択される

- OH；

 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ；又は

O、S及びNからなる群から独立に選択される1個若しくは2個のヘテロ原子を含む4~6員单環式複素環

で置換されても良い。）；

1以上の独立に選択される R^4 基で置換されても良いフェニル；

30

N、O、及びSからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個のヘテロ原子を含むN-連結4~6員单環式複素環（当該单環式複素環は、1以上の独立に選択される R^5 基で置換されても良い。）；フェニルに縮合している、N、O、及びSからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個のヘテロ原子を含むN-連結4~6員单環式複素環（当該单環式複素環及び当該フェニルは、1以上の独立に選択される R^5 基で置換されても良い。）；1以上の独立に選択される R^5 基で置換されても良い $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル；又は- NR^6R^7

40

であり；

 R^2 は、O、S、及びNからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個のヘテロ原子を含む5~6員单環式ヘテロアリールであり、当該单環式ヘテロアリールは、1以上の独立に選択される R^3 基で置換されても良く；各 R^3 は、 $C_{1\sim 4}$ アルキル（当該 $C_{1\sim 4}$ アルキルは、1以上の独立に選択される

シクロプロピル；

O、S、及びNからなる群から独立に選択される1個若しくは2個のヘテロ原子を含む4~6員单環式複素環；

フェニル；

1以上の独立に選択されるシクロプロピル、ハロ、又は - OCH_3 で置換されて

50

いても良い C_{1-4} アルコキシ；
 - OR^{1 1}；
 - OH；
 ハロ；
 - CN；
 - OC(O)R^{1 0}；
 - OS(O)₂OH；
 - NHC(=S)R^{1 1}；又は
 - OP(O)(OH)(OH)；

で置換されていても良い。)；

- C(O)NH₂；

C_{3-7} シクロアルキル；及び

O、S、及びNからなる群から独立に選択される1個若しくは2個のヘテロ原子を含む4~6員単環式複素環

からなる群から独立に選択され；

各 R⁴ は、

ハロ；

1以上の独立に選択されるハロで置換されていても良い C_{1-4} アルキル；及び

1以上の独立に選択されるハロで置換されていても良い C_{1-4} アルコキシ

からなる群から独立に選択され；

各 R⁵ は、

- OH；

ハロ；

1以上の独立に選択される C_{1-4} アルコキシ、ハロ又は - OH で置換されていても良い C_{1-4} アルキル；及び

1以上の独立に選択されるハロで置換されていても良い C_{1-4} アルコキシ
からなる群から独立に選択され；

R⁶ は、H、 C_{1-4} アルキル、又は C_{3-7} シクロアルキルであり、前記 C_{3-7} シクロアルキルは、1以上の独立に選択される R⁵ 基で置換されていても良く；

R⁷ は、

C_{1-4} アルキルであり、当該 C_{1-4} アルキルは、1以上の独立に選択される
ハロ；

フェニル（当該フェニルは、1以上の独立に選択される

ハロ；

1以上の独立に選択されるハロで置換されていても良い C_{1-4} アルキル；

又は

1以上の独立に選択されるハロで置換されていても良い C_{1-4} アルコキシ
で置換されていても良い。)；

1以上の独立に選択されるハロで置換されていても良い C_{1-4} アルコキシ；又
は

O、S、及びNからなる群から独立に選択される1個若しくは2個のヘテロ原子を含む4~6員単環式複素環（当該単環式複素環は、1以上の独立に選択される R⁵ 基で置換されていても良い。)；

で置換されていても良く；

各 R^{8 a} 及び R^{8 b} は、

H；及び

C_{1-4} アルキル

からなる群から独立に選択され；

R^{9 a} 及び R^{9 b} は、

H；

10

20

30

40

50

$C_{1\sim 4}$ アルキル；及び
 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル
 からなる群から独立に選択され；
 各 $R^{1\sim 0}$ は、

$C_{1\sim 6}$ アルキル；及び
 フェニル
 からなる群から独立に選択され；
 各 $R^{1\sim 1}$ は、

O、S、及びNからなる群から独立に選択される1個若しくは2個のヘテロ原子を含む4~6員單環式複素環；

O、S、及びNからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個のヘテロ原子を含む5~6員單環式ヘテロアリール；

$C_{3\sim 7}$ シクロアルキル；及び
 1以上の独立に選択されるハロで置換されていても良いフェニル
 からなる群から独立に選択される。

【0070】

式Iのある種の実施形態において、 R^1 は、1以上の独立に選択される R^4 基で置換されても良いフェニルである。

【0071】

式Iのある種の実施形態において、 R^1 は、1、2若しくは3個の独立に選択される R^4 基で置換されても良いフェニルである。

【0072】

式Iのある種の実施形態において、 R^1 は、置換されていないフェニルである。

【0073】

式Iのある種の実施形態において、 R^1 は、1若しくは2個の独立に選択される R^4 基で置換されているフェニルである。

【0074】

式Iのある種の実施形態において、 R^1 は、1個の独立に選択される R^4 基で置換されているフェニルである。

【0075】

式Iのある種の実施形態において、各 R^4 は、フルオロ；1、2若しくは3個のフルオロで置換されても良い $C_{1\sim 4}$ アルキル；及び1、2若しくは3個のフルオロで置換されても良い $C_{1\sim 4}$ アルコキシからなる群から独立に選択される。

【0076】

式Iのある種の実施形態において、各 R^4 は、1、2若しくは3個のフルオロで置換されても良い $C_{1\sim 4}$ アルキル；及び1、2若しくは3個のフルオロで置換されても良い $C_{1\sim 4}$ アルコキシからなる群から独立に選択される。

【0077】

式Iのある種の実施形態において、各 R^4 は、F、-CH₃、-CH(CH₃)₂、t-Bu、-CF₃、-OCH₃、-OCH(CH₃)₂、及び-OCHF₃からなる群から選択される。式Iの一部の実施形態において、 R^4 は、F、-CF₃、及び-OCHF₃からなる群から選択される。式Iの一部の実施形態において、 R^4 は、-CH(CH₃)₂である。式Iの一部の実施形態において、 R^4 はFである。式Iの一部の実施形態において、 R^4 は-CF₃である。式Iの一部の実施形態において、 R^4 は-OCHF₃である。

【0078】

式Iのある種の実施形態において、 R^1 は、1個の-OCHF₃で置換されたフェニルである。

【0079】

式Iのある種の実施形態において、 R^1 は、N、O、及びSからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個のヘテロ原子を含むN-連結4~6員單環式複素環であり、当

該単環式複素環は、1、2若しくは3個の独立に選択されるR⁵基で置換されていても良い。

【0080】

式Iのある種の実施形態において、R¹は、N及びOからなる群から独立に選択される1個若しくは2個のヘテロ原子を含むN-連結4~6員単環式複素環であり、当該単環式複素環は、1、2若しくは3個の独立に選択されるR⁵基で置換されていても良い。式Iの一部のそのような実施形態において、各R⁵は、F、-CH₃、-CH(CH₃)₂、t-Bu、-CF₃、-OCH₃、及び-OCF₃からなる群から独立に選択される。式Iの一部のそのような実施形態において、各R⁵は、F、-CH₃、t-Bu、-CF₃、-OCH₃、-CH₂OH、及び-OCF₃からなる群から独立に選択される。

10

【0081】

式Iのある種の実施形態において、R¹はアゼチジニル、ピロリジニル、モルホリニル、又はピペリジニルであり、それらはそれぞれ、1若しくは2個の独立に選択されるR⁵基で置換されていても良い。式Iの一部のそのような実施形態において、各R⁵は、F、-CH₃、-CH(CH₃)₂、t-Bu、-CF₃、-OCH₃、及び-OCF₃からなる群から独立に選択される。

【0082】

式Iのある種の実施形態において、R¹は、1若しくは2個の独立に選択されるR⁵基で置換されていても良いピペリジニルである。式Iの一部のそのような実施形態において、各R⁵は、F、-CH₃、t-Bu、-CF₃、-OCH₃、及び-OCF₃からなる群から独立に選択される。一部のそのような実施形態において、R¹は、2個のフルオロ基で置換されたピペリジニルである。式Iの一部のそのような実施形態において、R¹は、1個のフルオロ基で置換されたピペリジニルである。式Iの一部のそのような実施形態において、R¹は、1個のメチル基で置換されたピペリジニルである。式Iの一部のそのような実施形態において、R¹は、2個のメチル基で置換されたピペリジニルである。式Iの一部のそのような実施形態において、R¹は、1個の-CF₃基で置換されたピペリジニルである。式Iの一部のそのような実施形態において、R¹は、1個の-OCH₃基で置換されたピペリジニルである。式Iの一部のそのような実施形態において、R¹は、1個の-OCF₃基で置換されたピペリジニルである。式Iの一部のそのような実施形態において、R¹は、1個のt-Bu基で置換されたピペリジニルである。

20

【0083】

式Iのある種の実施形態において、R¹は、フェニルに縮合した、N、O、及びSからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個のヘテロ原子を含むN-連結4~6員単環式複素環であり、当該単環式複素環及び当該フェニルは1、2若しくは3個の独立に選択されるR⁵基で置換されていても良い。式Iの一部のそのような実施形態において、R¹は、1、2若しくは3個の独立に選択されるR⁵基で置換されていても良い3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジニルである。式Iの一部のそのような実施形態において、R¹は、置換されていない3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジニルである。

30

【0084】

式Iのある種の実施形態において、R¹は、1以上の独立に選択される-OH、C_{1~4}アルコキシ、又はO、S、及びNからなる群から独立に選択される1個若しくは2個のヘテロ原子を含む4~6員単環式複素環で置換されていても良いC_{1~4}アルキルである。式Iの一部のそのような実施形態において、R¹は、置換されていないC_{1~4}アルキルである。式Iの一部のそのような実施形態において、R¹は、-OHで置換されているC_{1~4}アルキルである。式Iの一部のそのような実施形態において、R¹は、C_{1~4}アルコキシで置換されているC_{1~4}アルキルである。式Iの一部のそのような実施形態において、R¹は、O、S、及びNからなる群から独立に選択される1個若しくは2個のヘテロ原子を含む4~6員単環式複素環で置換されているC_{1~4}アルキルである。式Iの一部のそのような実施形態において、R¹は-C_{2~3}CH₃である。式Iの一部のその

40

50

ような実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2CH_2OH$ である。式Iの一部のそのような実施形態において、 R^1 は、 $-CH(CH_3)_2$ である。一部のそのような実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2CH_2OCH_3$ である。式Iの一部のそのような実施形態において、 R^1 は、テトラヒドロフランで置換されたC₁アルキルである。

【0085】

式Iのある種の実施形態において、 R^1 は、1以上の独立に選択されるR⁵基で置換されても良いC₃シクロアルキルである。式Iの一部のそのような実施形態において、 R^1 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルである。式Iの一部のそのような実施形態において、 R^1 はシクロペンチルである。

【0086】

式Iのある種の実施形態において、 R^1 は $-NR^6R^7$ である。

【0087】

式Iのある種の実施形態において、 R^1 は $-NR^6R^7$ であり；

R^6 はH、 $-CH_3$ 、又はシクロプロピルであり；前記シクロプロピルは1若しくは2個の独立に選択されるR⁵基で置換されても良く；

R^7 は、

C₁~4アルキル；

1、2若しくは3個のフルオロで置換されたC₁~4アルキル；

1個のフェニルで置換されたC₁~4アルキル（当該フェニルは、1、2若しくは3個の独立に選択される

フルオロ；

1、2若しくは3個のフルオロで置換されても良いC₁~4アルキル；

又は

1、2若しくは3個のフルオロで置換されても良いC₁~4アルコキシで置換されても良い。）；

1個のC₁~4アルコキシで置換されたC₂~4アルキル；又は

O、S、及びNからなる群から独立に選択される1個若しくは2個のヘテロ原子を含む1個の4~6員单環式複素環で置換されたC₁~4アルキル（当該单環式複素環は、1、2若しくは3個の独立に選択されるR⁵基で置換されても良い。）

である。

【0088】

式Iのある種の実施形態において、 R^1 は $-NR^6R^7$ であり；

R^6 はH、 $-CH_3$ 、シクロブチル又はシクロプロピルであり；当該シクロブチル及びシクロプロピルは、1若しくは2個の独立に選択されるR⁵基で置換されても良く；

R^7 は、

C₁~4アルキル；

1、2若しくは3個のフルオロで置換されたC₁~4アルキル；

1個のフェニルで置換されたC₁~4アルキル（当該フェニルは、1、2若しくは3個の独立に選択される

フルオロ；

1、2若しくは3個のフルオロで置換されても良いC₁~4アルキル；

又は

1、2若しくは3個のフルオロで置換されても良いC₁~4アルコキシで置換されても良い。）；

1個のC₁~4アルコキシで置換されたC₂~4アルキル；又は

O、S、及びNからなる群から独立に選択される1個若しくは2個のヘテロ原子を含む1個の4~6員单環式複素環で置換されたC₁~4アルキル（当該单環式複素環は、1、2若しくは3個の独立に選択されるR⁵基で置換されても良い。）

である。

10

20

30

40

50

【0089】

式Iのある種の実施形態において、R⁷は、1個のフェニルで置換されたC₁~₄アルキルであり、当該フェニルは、1、2若しくは3個の独立に選択される-CF₃、フルオロ又はC₁~₄アルコキシで置換されていても良い。一部のそのような実施形態において、R⁷は、1個のフェニルで置換されたC₁~₄アルキルであり、当該フェニルは置換されていない。

【0090】

式Iのある種の実施形態において、X¹は、H；ハロ；1以上の独立に選択されるハロで置換されていても良いC₁~₄アルキル；1以上の独立に選択される-OH、C₁~₄アルコキシ若しくは-NR¹₁^AR¹₁^Bで置換されていても良いC₁~₄アルコキシ；-NR¹₂^AR¹₂^B；置換されていても良いシクロプロピル；置換されていても良いフェノキシ；又は置換されていても良いフェニルである。 10

【0091】

式Iのある種の実施形態において、R¹は-NR⁶R⁷であり、

R⁶は-CH₃であり；

R⁷は、

1個のフェニルで置換されたC₁~₄アルキル（当該フェニルは、1、2若しくは3個の独立に選択される

フルオロ；

1、2若しくは3個のフルオロで置換されていても良いC₁~₄アルキル； 20

又は

1、2若しくは3個のフルオロで置換されていても良いC₁~₄アルコキシで置換されていても良い。）；

1個のC₁~₄アルコキシで置換されたC₂~₄アルキル；又は

O、S、及びNからなる群から独立に選択される1個若しくは2個のヘテロ原子を含む1個の4~6員単環式複素環で置換されたC₁~₄アルキル（当該単環式複素環は、1、2若しくは3個の独立に選択されるR⁵基で置換されていても良い。）

である。

【0092】

式Iのある種の実施形態において、R¹は-NR⁶R⁷であり； 30

R⁶は-CH₃であり；

R⁷は、1個のフェニルで置換されたC₁~₄アルキルである。一部のそのような実施形態において、R¹は-NR⁶R⁷であり；R⁶は-CH₃であり；R⁷は1個のフェニルで置換されたC₁~₄アルキルである。

【0093】

式Iのある種の実施形態において、X¹及びX²は、独立に選択されるH、ハロ、置換されていても良いシクロプロピル、又は置換されていても良いフェニルである。

【0094】

式Iのある種の実施形態において、X¹及びX²は、独立に選択されるH、ハロ、又は置換されていないシクロプロピルである。 40

【0095】

式Iのある種の実施形態において、X¹及びX²はそれぞれHである。

【0096】

式Iのある種の実施形態において、X¹はHであり；X²はC₁である。式Iのある種の実施形態において、X¹はHであり；X²はBrである。

【0097】

式Iのある種の実施形態において、X¹はC₁であり；X²はHである。式Iのある種の実施形態において、X¹はBrであり；X²はHである。

【0098】

式Iのある種の実施形態において、X¹及びX²は、それぞれ独立に選択されるH、Br 50

口モ、 - N R ^{1 2 A} R ^{1 2 B} 、 C _{1 . 4} アルコキシ、シクロプロピル、フェノキシ、又はフェニルであり；前記シクロプロピル、フェノキシ、及びフェニルは、1、2若しくは3個の独立に選択されるR⁵基で置換されても良く、前記C _{1 . 4} アルコキシは、1以上の独立に選択される-OH、C _{1 . 4} アルコキシ又は-N R ^{1 1 A} R ^{1 1 B} で置換されても良い。式Iの一部のそのような実施形態において、前記シクロプロピルは置換されていない。式Iの一部のそのような実施形態において、前記フェニル及びフェノキシは、Fで置換されている。

【0099】

式Iのある種の実施形態において、X¹及びX²はそれぞれH、プロモ、シクロプロピル、又はフェニルであり；前記シクロプロピル及び前記フェニルは、1、2若しくは3個の独立に選択されるR⁵基で置換されても良い。式Iの一部のそのような実施形態において、前記シクロプロピルは置換されていない。10

【0100】

式Iのある種の実施形態において、X¹はプロモである。

【0101】

式Iのある種の実施形態において、X²はプロモである。

【0102】

式Iのある種の実施形態において、X¹はシクロプロピル、又はフェニルであり；前記シクロプロピル及び前記フェニルは、1、2若しくは3個の独立に選択されるR⁵基で置換されても良く、X²はHである。式Iの一部のそのような実施形態において、前記シクロプロピルは置換されていない。20

【0103】

式Iのある種の実施形態において、X¹はシクロプロピル、フェノキシ、又はフェニルであり；前記シクロプロピル、フェノキシ、及びフェニルは、1、2若しくは3個の独立に選択されるR⁵基で置換されても良く、X²はHである。式Iの一部のそのような実施形態において、前記シクロプロピルは置換されていない。

【0104】

式Iのある種の実施形態において、X¹は、置換されていないシクロプロピル又は1個のフルオロで置換されたフェニルであり；X²はHである。

【0105】

式Iのある種の実施形態において、X¹は、置換されていないシクロプロピル、1個のフルオロで置換されたフェニル、又は1個のフルオロで置換されたフェノキシであり；X²はHである。30

【0106】

式Iのある種の実施形態において、X¹は、置換されていないシクロプロピルであり；X²はHである。

【0107】

式Iのある種の実施形態において、X¹は、1個のフルオロで置換されたフェニルであり；X²はHである。

【0108】

式Iのある種の実施形態において、X¹は、1個のフルオロで置換されたフェノキシであり；X²はHである。40

【0109】

式Iのある種の実施形態において、X¹は、1以上の独立に選択される-OH、C _{1 . 4} アルコキシ又は-N R ^{1 1 A} R ^{1 1 B} で置換されても良いC _{1 . 4} アルコキシであり；X²はHである。式Iの一部のそのような実施形態において、R ^{1 1 A} 及びR ^{1 1 B} は、H又はC _{1 . 4} アルキルである。式Iの一部のそのような実施形態において、R ^{1 1 A} 及びR ^{1 1 B} は両方とも-C H ₃である。

【0110】

式Iのある種の実施形態において、X¹は、置換されていないC _{1 . 4} アルコキシであ50

り； X^2 は H である。一部のそのような実施形態において、 X^1 は -OCH₃ である。

【0111】

式 I のある種の実施形態において、 X^1 は、C_{1~4} アルコキシで置換された C_{1~4} アルコキシであり； X^2 は H である。式 I の一部のそのような実施形態において、 X^1 は -OCH₂CH₂OCH₃ である。

【0112】

式 I のある種の実施形態において、 X^1 は、-NR^{1~1A}R^{1~1B} で置換された C_{1~4} アルコキシであり； X^2 は H である。式 I の一部のそのような実施形態において、R^{1~1A} 及び R^{1~1B} は H 又は C_{1~4} アルキルである。式 I の一部のそのような実施形態において、R^{1~1A} 及び R^{1~1B} は両方とも -CH₃ である。 10

【0113】

式 I のある種の実施形態において、 X^1 は -NR^{1~2A}R^{1~2B} であり； X^2 は H である。式 I の一部のそのような実施形態において、R^{1~2A} 及び R^{1~2B} は、H、C_{1~4} アルキル、又は C_{3~7} シクロアルキルである。式 I の一部のそのような実施形態において、R^{1~2A} 及び R^{1~2B} は両方とも -CH₃ である。式 I の一部のそのような実施形態において、R^{1~2A} は H であり、R^{1~2B} はシクロプロピルである。

【0114】

式 I のある種の実施形態において、R² は、O、S、及び N からなる群から独立に選択される 1、2 若しくは 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 6 員单環式ヘテロアリールであり、前記单環式ヘテロアリールは、1 以上の独立に選択される R³ 基で置換されても良く；各 R³ は、 20

C_{1~4} アルキル（当該 C_{1~4} アルキルは、1 以上の独立に選択される

C_{3~7} シクロアルキル（当該 C_{3~7} シクロアルキルは、1 以上の独立に選択される R^A 基で置換されても良い。）；

O、S、及び N からなる群から独立に選択される 1 個若しくは 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員单環式複素環（当該单環式複素環は、1 以上の独立に選択される R^A 基で置換されても良い。）；

フェニル（当該フェニルは、1 以上の独立に選択される R^A 基で置換されても良い。）；

1 以上の独立に選択される C_{3~7} シクロアルキル、又は -OCH₃ で置換されても良い C_{1~4} アルコキシ； 30

-OR^{1~1}；

-OH；

ハロ；

-CN；

-OC(O)R^{1~0}；

-OS(O)₂OH；

-NH₂ (= S) R^{1~1}；又は

-OP(O)(OH)(OH)

で置換されても良い。）；

-C(O)NH₂；

フェニル（当該フェニルは、1 以上の独立に選択される R^A 基で置換されても良い。）；

O、S、及び N からなる群から独立に選択される 1、2 若しくは 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 6 員单環式ヘテロアリール（当該单環式ヘテロアリールは、1 以上の独立に選択される R^A 基で置換されても良い。）；

C_{3~7} シクロアルキル（当該 C_{3~7} シクロアルキルは、1 以上の独立に選択される R^A 基で置換されても良い。）；及び

O、S、及び N からなる群から独立に選択される 1 個若しくは 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員单環式複素環（当該单環式複素環は、1 以上の独立に選択される R^A 基で置換 50

されても良い。)

からなる群から独立に選択される。

【0115】

式Iのある種の実施形態において、R²は、O、S、及びNからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロアリールであり；前記単環式ヘテロアリールは、1以上の独立に選択されるR³基で置換されていても良い。式Iの一部のそのような実施形態において、前記単環式ヘテロアリールは置換されていない。式Iの一部のそのような実施形態において、前記単環式ヘテロアリールは、1個の独立に選択されるR³で置換されていても良い。式Iの一部のそのような実施形態において、前記単環式ヘテロアリールは、1個の独立に選択されるR³で置換されている。

10

【0116】

式Iのある種の実施形態において、R²は、O、S、及びNからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個のヘテロ原子を含む5員単環式ヘテロアリールであり；前記単環式ヘテロアリールは、1以上の独立に選択されるR³基で置換されていても良い。式Iの一部のそのような実施形態において、R²は、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、チアジアゾリル、又はチアゾリルであり；前記イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、チアジアゾリル、及びチアゾリルは、1以上の独立に選択されるR³基で置換されていても良い。式Iの一部のそのような実施形態において、前記イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、チアジアゾリル、及びチアゾリルは置換されていない。式Iの一部のそのような実施形態において、前記イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、チアジアゾリル、及びチアゾリルは、1若しくは2個の独立に選択されるR³で置換されていても良い。式Iの一部のそのような実施形態において、前記イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、チアジアゾリル、及びチアゾリルは、1若しくは2個の独立に選択されるR³で置換されている。式Iの一部のそのような実施形態において、R²はオキサジアゾリル又はチアゾリルであり；前記オキサジアゾリル又はチアゾリルは、1個の独立に選択されるR³で置換されている。式Iの一部のそのような実施形態において、R²は、置換されたオキサジアゾリルである。式Iの一部のそのような実施形態において、R²は、置換されたチアゾリルである。式Iの一部のそのような実施形態において、R²は、1，3，4-オキサジアゾリル、1，2，4-オキサジアゾリル、1，3，4-チアジアゾリル、又はチアゾリルであり；前記1，3，4-オキサジアゾリル、1，2，4-オキサジアゾリル、1，3，4-チアジアゾリル、及びチアゾリルは、1以上の独立に選択されるR³基で置換されていても良い。式Iの一部のそのような実施形態において、前記R²1，3，4-オキサジアゾリル、1，2，4-オキサジアゾリル、1，3，4-チアジアゾリル、及びチアゾリルは、1若しくは2個の独立に選択されるR³で置換されていても良い。式Iの一部のそのような実施形態において、前記R²1，3，4-オキサジアゾリル、1，2，4-オキサジアゾリル、1，3，4-チアジアゾリル、及びチアゾリルは、1若しくは2個の独立に選択されるR³で置換されている。式Iの一部のそのような実施形態において、前記R²1，3，4-オキサジアゾリル、1，2，4-オキサジアゾリル、1，3，4-チアジアゾリル、及びチアゾリルは、1個の独立に選択されるR³で置換されている。式Iの一部のそのような実施形態において、R²は、置換された1，3，4-オキサジアゾリルである。式Iの一部のそのような実施形態において、R²は、置換された1，2，4-オキサジアゾリルである。式Iの一部のそのような実施形態において、R²は、置換された1，3，4-チアジアゾリルである。式Iの一部のそのような実施形態において、R²は、置換されたチアゾリルである。

20

【0117】

式Iのある種の実施形態において、R²は、O、S、及びNからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個のヘテロ原子を含む6員単環式ヘテロアリールであり；前記单

30

40

50

環式ヘテロアリールは、1以上の独立に選択されるR³基で置換されていても良い。式Iの一部のそのような実施形態において、R²はピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、又はピラジニルであり；前記ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、及びピラジニルは、1以上の独立に選択されるR³基で置換されていても良い。式Iの一部のそのような実施形態において、塩基ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、及びピラジニルは置換されていない。式Iの一部のそのような実施形態において、前記ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、及びピラジニルは、1若しくは2個の独立に選択されるR³で置換されていても良い。式Iの一部のそのような実施形態において、前記ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、及びピラジニルは、1若しくは2個の独立に選択されるR³で置換されている。

10

【0118】

式Iのある種の実施形態において、各R³は、

C₁~₄アルキル（当該C₁~₄アルキルは、1以上の独立に選択される

C₃~₇シクロアルキル（当該C₃~₇シクロアルキルは、1以上の独立に選択されるR^A基で置換されていても良い。）；

O、S、及びNからなる群から独立に選択される1個若しくは2個のヘテロ原子を含む4~6員單環式複素環（当該單環式複素環は、1以上の独立に選択されるR^A基で置換されていても良い。）；

フェニル（当該フェニルは、1以上の独立に選択されるR^A基で置換されていても良い。）；

20

1以上の独立に選択されるC₃~₇シクロアルキル、ハロ、又は-OCH₃で置換されていても良いC₁~₄アルコキシ；

-OR^{1~1}；

-OH；

ハロ；

-CN；

-OC(O)R^{1~0}；

-OS(O)₂OH；

-NH₂、(=S)R^{1~1}；又は

-OP(O)(OH)(OH)

30

で置換されていても良い。）；

-C(O)NH₂；

フェニル（当該フェニルは、1以上の独立に選択されるR^A基で置換されていても良い。）；

O、S、及びNからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個のヘテロ原子を含む5~6員單環式ヘテロアリール（当該單環式ヘテロアリールは、1以上の独立に選択されるR^A基で置換されていても良い。）；

C₃~₇シクロアルキル（当該C₃~₇シクロアルキルは、1以上の独立に選択されるR^A基で置換されていても良い。）；及び

O、S、及びNからなる群から独立に選択される1個若しくは2個のヘテロ原子を含む4~6員單環式複素環（当該單環式複素環は、1以上の独立に選択されるR^A基で置換されていても良い。）

40

からなる群から独立に選択される。

【0119】

式Iのある種の実施形態において、各R³は、

C₁~₄アルキル（当該C₁~₄アルキルは、1以上の独立に選択される

C₃~₇シクロアルキル；

O、S、及びNからなる群から独立に選択される1個若しくは2個のヘテロ原子を含む4~6員單環式複素環；

フェニル；

50

1 以上の独立に選択される $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、ハロ、又は -OCH₃ で置換されていても良い C_{1~4} アルコキシ；

- OR^{1~1}；
- OH；
- ハロ；
- NH₂ (=S) R^{1~1}；又は
- OP(O)(OH)(OH)

で置換されていても良い。)；

- C(O)NH₂；
- $C_{3\sim7}$ シクロアルキル；及び

O、S、及びNからなる群から独立に選択される 1 個若しくは 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員単環式複素環

からなる群から独立に選択される。

【0120】

式Iのある種の実施形態において、各R³は独立に、-C(O)NH₂である。

【0121】

式Iの一部の実施形態において、各R³は独立に、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキルである。式Iの一部の実施形態において、各R³は独立に、C₆ シクロアルキルである。

【0122】

式Iのある種の実施形態において、R³は独立に、O、S、及びNからなる群から独立に選択される 1 個若しくは 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員単環式複素環であり；前記単環式複素環は、1 以上の独立に選択される R^A 基で置換されていても良い。式Iの一部のそのような実施形態において、R³は独立に、テトラヒドロフラニルである。式Iの一部のそのような実施形態において、R³は独立に、テトラヒドロピラニルである。

【0123】

式Iのある種の実施形態において、各R³は、

- C_{1~4} アルキル(当該 C_{1~4} アルキルは、1 以上の独立に選択される
- $C_{3\sim7}$ シクロアルキル；

O、S、及びNからなる群から独立に選択される 1 個若しくは 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員単環式複素環；

フェニル；

1 以上の独立に選択される $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、ハロ、又は -OCH₃ で置換されていても良い C_{1~4} アルコキシ；

- OR^{1~1}；
- OH；
- ハロ；
- NH₂ (=S) R^{1~1}；又は
- OP(O)(OH)(OH)

で置換されていても良い。)である。

【0124】

式Iのある種の実施形態において、各R³は独立に、1 以上の独立に選択される -OH、ハロ、又は -OP(O)(OH)(OH) で置換されていても良い C_{1~4} アルキルである。式Iの一部のそのような実施形態において、R³は独立に、置換されていない C_{1~4} アルキルである。式Iの一部のそのような実施形態において、R³は独立に、-C(CH₃)₃ である。式Iの一部のそのような実施形態において、R³は独立に、1 個の -OH で置換された C_{1~4} アルキルである。式Iの一部のそのような実施形態において、R³は独立に、-CH₂OH である。式Iの一部のそのような実施形態において、R³は独立に、-CH₂CH₂OH である。式Iの一部のそのような実施形態において、R³は独立に、-CH(OH)CH₃ である。式Iの一部のそのような実施形態において、R³は独立に、-C(OH)(CH₃)₂ である。式Iの一部のそのような実施形態において

10

20

30

40

50

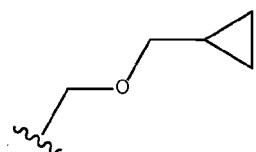
、 R^3 は独立に、 $-CH(OH)CF_3$ である。式Iの一部のそのような実施形態において、 R^3 は独立に、1個の $-OP(O)(OH)(OH)$ で置換された C_{1-4} アルキルである。式Iの一部のそのような実施形態において、 R^3 は独立に、1個の $-OP(O)(OH)(OH)$ で置換された C_1 アルキルである。式Iの一部のそのような実施形態において、 R^3 は独立に、1個の $-OH$ 及び3個のFで置換された C_{1-4} アルキルである。式Iの一部のそのような実施形態において、 R^3 は独立に、1個の $-OH$ 及び3個のFで置換された C_2 アルキルである。式Iの一部のそのような実施形態において、 R^3 は独立に、1個の $-OH$ 及び3個のFで置換された C_3 アルキルである。

【0125】

式Iのある種の実施形態において、各 R^3 は独立に、置換されていても良い C_{1-4} アルキルである。式Iの一部のそのような実施形態において、 R^3 は独立に、1個の C_{1-4} アルコキシ及び1個のフェニルで置換された C_{1-4} アルキルである。式Iの一部のそのような実施形態において、 R^3 は独立に、 $-CH(OCH_3)-$ フェニルである。式Iの一部のそのような実施形態において、 R^3 は独立に、1個の C_{1-4} アルコキシで置換された C_{1-4} アルキルであり、前記 C_{1-4} アルコキシは、1以上の独立に選択される C_{3-7} シクロアルキル、ハロ、又は $-OCH_3$ で置換されていても良い。式Iの一部のそのような実施形態において、 R^3 は $-CH(OCH_3)CH_3$ である。一部のそのような実施形態において、 R^3 は独立に、 $-C(OCH_3)(CH_3)_2$ である。式Iの一部のそのような実施形態において、 R^3 は $-CH_2OCH_3$ である。式Iの一部のそのような実施形態において、 R^3 は $-CH_2CH_2OCH_3$ である。式Iの一部のそのような実施形態において、 R^3 は $-CH_2OCH_2CH_3$ である。式Iの一部のそのような実施形態において、 R^3 は $-CH_2OCF_3$ である。式Iの一部のそのような実施形態において、 R^3 は $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ である。式Iの一部のそのような実施形態において、 R^3 は独立に、1個の C_{1-4} アルコキシで置換された C_{1-4} アルキルであり；前記 C_{1-4} アルコキシは、1以上の独立に選択される C_{3-7} シクロアルキルで置換されていても良い。式Iの一部のそのような実施形態において、 R^3 は独立に、

【0126】

【化5】



10

20

30

である。

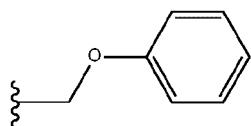
【0127】

式Iのある種の実施形態において、 R^3 は独立に、1個の $-OR^{1-1}$ で置換された C_{1-4} アルキルであり；各 R^{1-1} は、O、S、及びNからなる群から独立に選択される1個若しくは2個のヘテロ原子を含む4~6員单環式複素環；O、S、及びNからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個のヘテロ原子を含む5~6員单環式ヘテロアリール； C_{3-7} シクロアルキル；及びフェニルからなる群から独立に選択され；当該フェニルは、1以上の独立に選択される R^A 基で置換されていても良い。式Iの一部のそのような実施形態において、 R^3 は独立に、1個の $-OR^{1-1}$ で置換された C_{1-4} アルキルであり； R^{1-1} は独立にフェニルであり；前記フェニルは、1以上の独立に選択される R^A 基で置換されていても良い。式Iの一部のそのような実施形態において、 R^3 は独立に、

【0128】

40

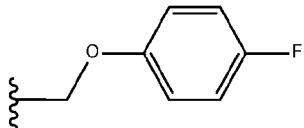
【化6】



である。式Iの一部のそのような実施形態において、R³は独立に、

【0129】

【化7】



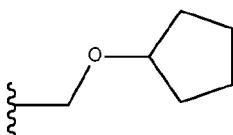
10

である。式Iの一部のそのような実施形態において、R³は独立に、1個の-O-R¹⁻¹で置換されたC₁₋₄アルキルであり、R¹⁻¹は独立に、C₃₋₇シクロアルキルである。式Iの一部のそのような実施形態において、R³は独立に、-CH₂O-C₅シクロアルキルである。式Iの一部のそのような実施形態において、R³は独立に、1個の-O-R¹⁻¹で置換されたC₁₋₄アルキルであり、R¹⁻¹は独立に、O、S、及びNからなる群から独立に選択される1個若しくは2個のヘテロ原子を含む4~6員单環式複素環である。式Iの一部のそのような実施形態において、R³は独立に、

【0130】

20

【化8】



である。

【0131】

30

式Iのある種の実施形態において、R³は独立に、1個のC₃₋₇シクロアルキルで置換されたC₁₋₄アルキルであり；前記C₃₋₇シクロアルキルは、1以上の独立に選択されるR^A基で置換されていても良い。式Iの一部のそのような実施形態において、R³は独立に、1個のC₃₋₇シクロアルキルで置換されたC₁₋₄アルキルであり；前記C₃₋₇シクロアルキルは置換されていない。式Iの一部のそのような実施形態において、R³は独立に、1個のC₃シクロアルキルで置換されたC₁アルキルであり；前記C₃シクロアルキルは置換されていない。

【0132】

30

式Iのある種の実施形態において、R³は独立に、C₃₋₇シクロアルキルであり；前記C₃₋₇シクロアルキルは、1以上の独立に選択されるR^A基で置換されていても良い。式Iの一部のそのような実施形態において、R³は独立に、C₃₋₇シクロアルキルであり；前記C₃₋₇シクロアルキルは置換されていない。式Iの一部のそのような実施形態において、R³は独立に、シクロプロピルである。

40

【0133】

式Iのある種の実施形態において、R³は独立に、1個の-NHC(=S)R¹⁻¹で置換されたC₁₋₄アルキルであり；各R¹⁻¹は、O、S、及びNからなる群から独立に選択される1個若しくは2個のヘテロ原子を含む4~6員单環式複素環；O、S、及びNからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個のヘテロ原子を含む5~6員单環式ヘテロアリール；C₃₋₇シクロアルキル；及びフェニルからなる群から独立に選択され；前記フェニルは、1以上の独立に選択されるR^A基で置換されていても良く；各R^Aは、独立に選択されるハロである。式Iの一部のそのような実施形態において、R³は独立に、1個の-NHC(=S)R¹⁻¹で置換されたC₁₋₄アルキルであり；各R¹⁻¹は独立に、C₃₋₇シクロアルキルである。式Iの一部のそのような実施形態において、R³は

50

独立に、1個の $-NHC(=S)R^{1-1}$ で置換されたC₁アルキルであり；各R¹⁻¹は独立に、シクロプロピルである。

【0134】

式Iのある種の実施形態において、R³は独立に、O、S、及びNからなる群から独立に選択される1個若しくは2個のヘテロ原子を含む1個の4~6員单環式複素環で置換されたC₁₋₄アルキルであり；前記单環式複素環は、1以上の独立に選択されるR^A基で置換されていても良い。式Iの一部のそのような実施形態において、R³は独立に、テトラヒドロフラニルで置換されたC₁アルキルである。

【0135】

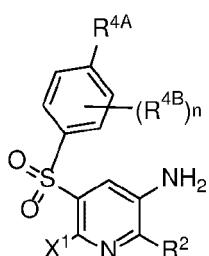
式Iのある種の実施形態において、R²は、O、S、及びNからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個のヘテロ原子を含む5員单環式ヘテロアリールであり、前記单環式ヘテロアリールは、1個の独立に選択されるR³で置換されていても良く；R³は独立に、1以上の独立に選択される-OH、ハロ、又は-OP(O)(OH)(OH)で置換されていても良いC₁₋₄アルキルである。式Iの一部のそのような実施形態において、R²はオキサジアゾリル又はチアゾリルであり、前記オキサジアゾリル又はチアゾリルは、1個の独立に選択されるR³で置換されており；R³は独立に、1以上の独立に選択される-OH、ハロ、又は-OP(O)(OH)(OH)で置換されていても良いC₁₋₄アルキルである。

【0136】

式I-aの化合物、又はその薬学的に許容される塩が本発明に含まれる。

【0137】

【化9】



I-a

10

20

30

式中、nは0、1、又は2であり、R^{4A}はH、F、CH₃、-CH(CH₃)₂、t-Bu、CF₃、-OCH₃、-O-CH(CH₃)₂、又は-OCF₃であり、各R^{4B}は独立に、F又は-OCF₃であり、X¹及びR²は「課題を解決するための手段」並びに式I及びI-bについて本明細書の実施形態で定義の通りである。

【0138】

式I-aのある種の実施形態において、X¹はHである。

【0139】

式I-aのある種の実施形態において、nは0又は1である。式I-aのある種の実施形態において、nは0である。式I-aのある種の実施形態において、nは1である。

40

【0140】

式I-aのある種の実施形態において、R^{4A}は、H、-CH(CH₃)₂、-O-CH(CH₃)₂、t-Bu、-CH₃、-OCH₃、F、CF₃、又は-OCF₃である。

【0141】

式I-aのある種の実施形態において、R^{4A}は、H、F、CF₃、又は-OCF₃である。

【0142】

式I-aのある種の実施形態において、R^{4A}は、F、CF₃、又は-OCF₃である。

50

【0143】

式I-aのある種の実施形態において、nは0又は1であり、R^{4A}は、F、CF₃又は-OCH₃であり、R^{4B}はFである。

【0144】

式I-aのある種の実施形態において、R^{4A}はFである。

【0145】

式I-aのある種の実施形態において、nは0であり、R^{4A}はFである。

【0146】

式I-aのある種の実施形態において、nは0であり、R^{4A}は-OCH₃である。

【0147】

式I-aのある種の実施形態において、nは0であり、R^{4A}はHである。

【0148】

式I-aのある種の実施形態において、X¹はHであり；nは0であり；R^{4A}は-OCH₃であり；R²は、1個のR³で置換された1,3,4-オキサジアゾリル又はチアゾリルであり；R³は、1以上の独立に選択される-OH；ハロ；又は-OPO(O)(OH)(OH)で置換されても良いC₁₋₄アルキルである。

【0149】

式I-bの化合物、又はその薬学的に許容される塩が、本発明に含まれる。

【0150】

【化10】

10



I-b

式中、X¹、R¹、及びR²は、下記並びに式Iについての「課題を解決するための手段」及び本明細書における実施形態で定義の通りである。

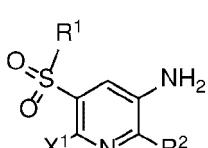
【0151】

ある種の実施形態は、下記式I-bの化合物に関するものである。

30

【0152】

【化11】



I-b

式中、

X¹は、

40

H；

ハロ；

1以上の独立に選択されるハロで置換されても良いC₁₋₄アルキル；

C₁₋₄アルコキシ（当該C₁₋₄アルコキシは、1以上の独立に選択される-OH；

C₁₋₄アルコキシ；又は
-NR^{8A}R^{8B}

で置換されても良い。）；

-NR^{9A}R^{9B}；

1以上の独立に選択されるR⁵基で置換されても良いシクロプロピル；

50

1 以上の独立に選択される R⁵ 基で置換されていても良いフェノキシ；又は
1 以上の独立に選択される R⁵ 基で置換されていても良いフェニル
であり；

R¹ は、

C₁ ~ C₄ アルキル（当該 C₁ ~ C₄ アルキルは、1 以上の独立に選択される
- OH；
C₁ ~ C₄ アルコキシ；又は
O、S、及びNからなる群から独立に選択される 1 個若しくは 2 個のヘテロ原子
を含む 4 ~ 6 員単環式複素環
で置換されていても良い。）；

10

1 以上の独立に選択される R⁴ 基で置換されていても良いフェニル；

N、O、及びSからなる群から独立に選択される 1、2 若しくは 3 個のヘテロ原子を
含む N - 連結 4 ~ 6 員単環式複素環（当該単環式複素環は、1 以上の独立に選択される R⁵ 基で置換されていても良い。）；

フェニルに縮合した、N、O、及びSからなる群から独立に選択される 1、2 若しくは 3 個のヘテロ原子を含む N - 連結 4 ~ 6 員単環式複素環（当該単環式複素環及び当該フ
エニルは、1 以上の独立に選択される R⁵ 基で置換されていても良い。）；

1 以上の独立に選択される R⁵ 基で置換されていても良い C₃ ~ C₇ シクロアルキル；
又は

- NR⁶ R⁷

20

であり；

R² は、O、S、及びNからなる群から独立に選択される 1、2 若しくは 3 個のヘテロ
原子を含む 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリールであり、前記単環式ヘテロアリールは 1 以上の
独立に選択される R³ 基で置換されていても良く；

各 R³ は独立に、

C₁ ~ C₄ アルキル（当該 C₁ ~ C₄ アルキルは、1 以上の独立に選択される
1 以上の独立に選択されるハロで置換されていても良い C₁ ~ C₄ アルコキシ；
- OH；
ハロ；
- CN；
- OC(O)R¹~R⁷；
- OS(O)₂OH；又は
- OP(O)(OH)(OH)

30

で置換されていても良い。）であり；

各 R⁴ は、

ハロ；

1 以上の独立に選択されるハロで置換されていても良い C₁ ~ C₄ アルキル；及び

1 以上の独立に選択されるハロで置換されていても良い C₁ ~ C₄ アルコキシ
からなる群から独立に選択され；

各 R⁵ は、

- OH；

ハロ；

1 以上の独立に選択される C₁ ~ C₄ アルコキシ、ハロ又は - OH で置換されていても
良い C₁ ~ C₄ アルキル；及び

1 以上の独立に選択されるハロで置換されていても良い C₁ ~ C₄ アルコキシ
からなる群から独立に選択され；

R⁶ は、H、C₁ ~ C₄ アルキル、又は C₃ ~ C₇ シクロアルキルであり、前記 C₃ ~ C₇ シ
クロアルキルは、1 以上の独立に選択される R⁵ 基で置換されていても良く；

R⁷ は、

C₁ ~ C₄ アルキル（当該 C₁ ~ C₄ アルキルは、1 以上の独立に選択される

40

50

ハロ；

フェニル（当該フェニルは、1以上の独立に選択される

ハロ；

1以上の独立に選択されるハロで置換されても良いC₁~₄アルキル；

又は

1以上の独立に選択されるハロで置換されても良いC₁~₄アルコキシで置換されても良い。）；

1以上の独立に選択されるハロで置換されても良いC₁~₄アルコキシ；又は

O、S、及びNからなる群から独立に選択される1個若しくは2個のヘテロ原子を含む4~6員単環式複素環（当該単環式複素環は、1以上の独立に選択されるR⁵基で置換されても良い。）

で置換されても良い。）であり；

各R^{8a}及びR^{8b}は、

H；及び

C₁~₄アルキル

からなる群から独立に選択され；

R^{9a}及びR^{9b}は、

H；

C₁~₄アルキル；及び

C₃~₇シクロアルキル

からなる群から独立に選択され；

各R¹⁰は、

C₁~₆アルキル；及び

フェニル

からなる群から独立に選択される。式I-bのある種の実施形態において、X¹は、H、ハロ、置換されても良いシクロプロピル、又は置換されても良いフェニルである。

【0153】

式I-bのある種の実施形態において、X¹は、H、ハロ、又は置換されていないシクロプロピルである。

【0154】

式I-bのある種の実施形態において、X¹はHである。

【0155】

式I-bのある種の実施形態において、X¹は、プロモ、-NR¹₂A R¹₂B、アルコキシ、シクロプロピル、フェノキシ、又はフェニルであり；前記シクロプロピル、フェノキシ、及びフェニルは、1、2若しくは3個の独立に選択されるR⁵基で置換されても良く、前記C₁~₄アルコキシは、1以上の独立に選択される-OH、C₁~₄アルコキシ、又は-NR¹₁A R¹₁Bで置換されても良い。式I-bの一部のそのような実施形態において、前記シクロプロピルは置換されていない。式I-bの一部のそのような実施形態において、前記フェニル及びフェノキシは、Fで置換されている。

【0156】

式I-bのある種の実施形態において、X¹はプロモ、シクロプロピル、又はフェニルであり；前記シクロプロピル及び前記フェニルは、1、2若しくは3個の独立に選択されるR⁵基で置換されても良い。式I-bの一部のそのような実施形態において、前記シクロプロピルは置換されていない。

【0157】

式I-bのある種の実施形態において、X¹はプロモである。

【0158】

式I-bのある種の実施形態において、X¹はシクロプロピル、又はフェニルであり；

10

20

30

40

50

前記シクロプロピル及び前記フェニルは、1、2若しくは3個の独立に選択されるR⁵基で置換されていても良い。式I-bの一部のそのような実施形態において、前記シクロプロピルは置換されていない。

【0159】

式I-bのある種の実施形態において、X¹は、シクロプロピル、フェノキシ、又はフェニルであり；前記シクロプロピル、フェノキシ、及びフェニルは、1、2若しくは3個の独立に選択されるR⁵基で置換されていても良い。式I-bの一部のそのような実施形態において、前記シクロプロピルは置換されていない。

【0160】

式I-bのある種の実施形態において、X¹は、置換されていないシクロプロピル又は1個のフルオロ口で置換されたフェニルである。 10

【0161】

式I-bのある種の実施形態において、X¹は、置換されていないシクロプロピル又は1個のフルオロ口で置換されたフェニル、又は1個のフルオロ口で置換されたフェノキシである。

【0162】

式I-bのある種の実施形態において、X¹は、置換されていないシクロプロピルである。

【0163】

式I-bのある種の実施形態において、X¹は、1個のフルオロ口で置換されたフェニルである。 20

【0164】

式I-bのある種の実施形態において、X¹は、1個のフルオロ口で置換されたフェノキシである。

【0165】

式I-bのある種の実施形態において、X¹は、1以上の独立に選択される-OH、C₁₋₄アルコキシ、又は-NR^{1-1A}R^{1-1B}で置換されていても良いC₁₋₄アルコキシである。式I-bの一部のそのような実施形態において、R^{1-1A}及びR^{1-1B}はH又はC₁₋₄アルキルである。式I-bの一部のそのような実施形態において、R^{1-1A}及びR^{1-1B}は両方とも-CH₃である。 30

【0166】

式I-bのある種の実施形態において、X¹は、置換されていないC₁₋₄アルコキシである。式I-bの一部のそのような実施形態において、X¹は-OCH₃である。

【0167】

式I-bのある種の実施形態において、X¹は、C₁₋₄アルコキシで置換されたC₁₋₄アルコキシである。式I-bの一部のそのような実施形態において、X¹は-OCH₂OCH₃である。

【0168】

式I-bのある種の実施形態において、X¹は、-NR^{1-1A}R^{1-1B}で置換されたC₁₋₄アルコキシである。式I-bの一部のそのような実施形態において、R^{1-1A}及びR^{1-1B}はH又はC₁₋₄アルキルである。式I-bの一部のそのような実施形態において、R^{1-1A}及びR^{1-1B}は両方とも-CH₃である。 40

【0169】

式I-bのある種の実施形態において、X¹は、-NR^{1-2A}R^{1-2B}である。式I-bの一部のそのような実施形態において、R^{1-2A}及びR^{1-2B}は、H、C₁₋₄アルキル、又はC₃₋₇シクロアルキルである。式I-bの一部のそのような実施形態において、R^{1-2A}及びR^{1-2B}は両方とも-CH₃である。式I-bの一部のそのような実施形態において、R^{1-2A}はHであり、R^{1-2B}はシクロプロピルである。

【0170】

1 実施形態において、本発明は、

X¹ が

H であり；

R¹ が、

1 以上の独立に選択される R⁴ 基で置換されていても良いフェニルであり；

R² が、O、S、及びNからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個のヘテロ原子を含む5～6員单環式ヘテロアリールであり、前記单環式ヘテロアリールが1以上の独立に選択されるR³ 基で置換されていても良く；

各 R³ が独立に、

C₁～₄ アルキル（当該 C₁～₄ アルキルは、1 以上の独立に選択される

- OH；

ハロ；又は

- OP(O)(OH)(OH)

で置換されていても良い。）であり；

各 R⁴ が独立に、

1 以上の独立に選択されるハロで置換されていても良い C₁～₄ アルコキシである、式 I - b の化合物に関するものである。

【0171】

1 実施形態において、本発明は、

X¹ が

H であり；

R¹ が、

1 以上の独立に選択される R⁴ 基で置換されていても良いフェニルであり；

R² が、O、S、及びNからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個のヘテロ原子を含む5員单環式ヘテロアリールであり、前記单環式ヘテロアリールが、1以上の独立に選択されるR³ 基で置換されていても良く；

各 R³ が独立に、

C₁～₄ アルキル（当該 C₁～₄ アルキルは、1 以上の独立に選択される

- OH；

ハロ；又は

- OP(O)(OH)(OH)

で置換されていても良い。）であり；

各 R⁴ が独立に、

1 以上の独立に選択されるハロで置換されていても良い C₁～₄ アルコキシである、式 I - b の化合物に関するものである。

【0172】

1 実施形態において、本発明は、

X¹ が、

H であり；

R¹ が、

1 以上の独立に選択される R⁴ 基で置換されていても良いフェニルであり；

R² が、O、S、及びNからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個のヘテロ原子を含むオキサジアゾリル又はチアゾリルであり、前記オキサジアゾリル及びチアゾリルが、1以上の独立に選択されるR³ 基で置換されていても良く；

各 R³ が独立に、

C₁～₄ アルキル（当該 C₁～₄ アルキルは、1 以上の独立に選択される

- OH；

ハロ；又は

- OP(O)(OH)(OH)

で置換されていても良い。）であり；

各 R⁴ が独立に、

10

20

30

40

50

1 以上の独立に選択されるハロで置換されても良い C₁ - C₄ アルコキシである、式 I - b の化合物に関するものである。

【0173】

置換基 X¹、X²、R¹、及び R² の各種実施形態について、上記で説明した。これらの置換基の実施形態を組み合わせて、本発明の各種実施形態を形成することができる。上記で記載の置換基実施形態を組み合わせることで形成される本発明の化合物の全ての実施形態が、本願人の発明の範囲内である。

【0174】

式 I の例示的化合物には、

- (5 - { 3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メタノール ; 10
 (5 - { 3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メチル・2 水素ホスフェート ;
 2 - (5 - { 3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール ;
 1 - (5 - { 3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタン - 1 - オール ; 20
 (2 - { 3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) メタノール ;
 2 - (1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン ;
 (5 - { 3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メタノール ;
 5 - { 3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボキサミド ;
 { 5 - [3 - アミノ - 5 - (4 - フルオロベンゼン - 1 - スルホニル) ピリジン - 2 - イル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル } メタノール ; 30
 2 - (5 - シクロヘキシル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン ;
 2 - { 5 - [(S) - メトキシ(フェニル)メチル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル } - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン ;
 2 - { 5 - [(シクロプロピルメトキシ)メチル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル } - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン ;
 2 - [5 - (フェノキシメチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン ; 40
 2 - { 5 - [(シクロペンチルオキシ)メチル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル } - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン ;
 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] - 2 - { 5 - [(トリフルオロメトキシ)メチル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル } ピリジン - 3 - アミン ;
 2 - (5 - { [(オキソラン - 3 - イル) オキシ] メチル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン ;
 2 - { 5 - [(2 - メトキシエトキシ)メチル] - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - 50

イル} - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン;

N - [(5 - {3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - イル} - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) メチル] シクロプロパンカルボチオアミド;

2 - {5 - [(S) - メトキシ(フェニル)メチル] - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル} - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン;

(2S) - 2 - (5 - {3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - イル} - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール; 10

2 - {5 - [(1R) - 1 - メトキシエチル] - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル} - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン;

2 - [5 - (1 - メトキシエチル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル] - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン;

2 - {5 - [(1S) - 1 - メトキシエチル] - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル} - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン;

2 - {5 - [(シクロプロピルメトキシ)メチル] - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル} - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン; 20

2 - [5 - (エトキシメチル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル] - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン;

2 - [5 - (メトキシメチル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル] - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン;

2 - (5 - { [(ピリジン - 3 - イル) オキシ] メチル} - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン;

5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル] - 2 - {5 - [(トリフルオロメトキシ)メチル] - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル} ピリジン - 3 - アミン; 30

2 - (5 - { [(オキソラン - 3 - イル) オキシ] メチル} - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン;

2 - {5 - [(ジフルオロメトキシ)メチル] - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル} - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン;

2 - (5 - { [(2S) - オキソラン - 2 - イル] メチル} - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン; 40

2 - (5 - { [(2R) - オキソラン - 2 - イル] メチル} - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン;

2 - {5 - [(2 - メトキシエトキシ)メチル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル} - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン;

2 - {5 - [(1R) - 1 - メトキシエチル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル} - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン; 50

2 - { 5 - [(1 S) - 1 - メトキシエチル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル } - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン ;

2 - [5 - (エトキシメチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン ;

2 - [5 - (メトキシメチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン ;

2 - (5 - { [(ピリジン - 3 - イル) オキシ] メチル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン ;

2 - { 5 - [(ジフルオロメトキシ) メチル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル } - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン ;

2 - (5 - { [(2 S) - オキソラン - 2 - イル] メチル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン ;

2 - (5 - { [(2 R) - オキソラン - 2 - イル] メチル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン ;

1 - (5 - { 3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) エタン - 1 - オール ;

2 - (5 - { 3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) プロパン - 2 - オール ;

(1 S) - 1 - (5 - { 3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - フェニルエタン - 1 - オール ;

(S) - (5 - { 3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) (フェニル) メタノール ;

2 - [3 - (2 - メトキシプロパン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン ;

2 - [3 - (オキサン - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン ;

2 - { 3 - [(4 - フルオロフェノキシ) メチル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン ;

2 - [3 - (シクロプロピルメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン ;

2 - { 3 - [(オキソラン - 2 - イル) メチル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン ;

2 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン ;

2 - [3 - (オキソラン - 3 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 50

5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン ;
 2 - (3 - tert - ブチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン ;
 2 - [3 - (2 - メトキシエチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン ;
 2 - [3 - (メトキシメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン ;
 (5 - { 3 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メタノール ;
 (5 - { 3 - アミノ - 5 - [3 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メタノール ;
 (5 - { 3 - アミノ - 5 - [2 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メタノール ;
 5 - アミノ - N - ベンジル - 6 - [5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] - N - メチルピリジン - 3 - スルホニアミド ;
 { 5 - [3 - アミノ - 5 - (ベンゼンスルホニル) ピリジン - 2 - イル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル } メタノール ;
 (5 - { 3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) メタノール ;
 (5 - { 3 - アミノ - 6 - プロモ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メタノール ;
 (5 - { 3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メタノール ;
 (5 - { 3 - アミノ - 5 - [2 - (プロパン - 2 - イル) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メタノール ;
 (5 - { 3 - アミノ - 4 - プロモ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メタノール ;
 2 - (5 - { 3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) エタン - 1 - オール ; 及びこれらの薬学的に許容される塩
 などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0175】

本発明の化合物は、Advanced Chemical DevelopmentによるName 2015命名アルゴリズム、又はCHEMDRAW(R) Professional Version 15.0.0.106の一部としてのStructName命名アルゴリズムを使用することによって命名した。

【0176】

本発明の化合物は、不斉中心又はキラル中心が存在する立体異性体として存在することができる。これらの立体異性体は、キラル炭素原子周囲の置換基の立体配置に応じて「R」又は「S」である。本明細書において使用されている「R」と「S」という用語は、IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, in Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13 - 30に定義の立体配置である。本発明は、様々な立体異性体及びその混合物を想到するものであり、これらは具体的に本発明の範囲内に含まれるものである。立体異性体としては、エナンチオマー及びジアステレオマー、並び

にエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物が挙げられる。本発明の化合物の個々の立体異性体は、不斉中心若しくはキラル中心を含有する市販の出発材料から合成的に、又はラセミ混合物の取得とそれに続く当業者に公知の分割方法によって製造することができる。これらの分割方法の例には、(1) Furniss, Hannaford, Smith, and Tatchell, Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 5th edition (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Englandに記載の、キラル補助剤へのエナンチオマー混合物の結合、得られたジアステレオマー混合物の再結晶若しくはクロマトグラフィーによる分離、及び適宜に補助剤からの光学的に純粋な生成物の放出、又は(2) キラルクロマトグラフィーカラム上での光学エナンチオマー混合物の直接分離、又は(3) 分別再結晶法がある。
10

【0177】

本発明の化合物は、シス又はトランス異性体として存在することができ、環上の置換基は、それらが互いに対し環の同じ側(シス)に、又は互いに対し環の反対側(トランス)にあるような方式で結合していることができる。例えば、シクロブタンは、シス又はトランス立体配置で存在することができ、単一異性体又はシス及びトランス異性体の混合物として存在することができる。本発明の化合物の個々のシス又はトランス異性体は、選択的有機転換を使用して市販の出発材料から合成的に製造するか、シス及びトランス異性体の混合物の精製によって単一異性体形態で製造することができる。そのような方法は当業者には公知であり、再結晶又はクロマトグラフィーによる異性体の分離などがある。
20

【0178】

理解すべき点として、本発明の化合物は、互変異性体形態、並びに幾何異性体を持つことがあり、これらも本発明の一態様を成す。

【0179】

本開示は、1個以上の原子が、同一の原子番号を有するが自然界で支配的である原子質量又は質量数と異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置き換えられている式I及びI-aの全ての薬学的に許容される同位体標識化合物を含む。本開示の化合物における含有に適切な同位体の例には、水素の同位体、例えば²H及び³H、炭素の同位体、例えば¹¹C、¹³C及び¹⁴C、塩素の同位体、例えば³⁶Cl、フッ素の同位体、例えば¹⁸F、ヨウ素の同位体、例えば¹²³I及び¹²⁵I、窒素の同位体、例えば¹³N及び¹⁵N、酸素の同位体、例えば¹⁵O、¹⁷O及び¹⁸O、リンの同位体、例えば³²P、及び硫黄の同位体、例えば³⁵Sなどがある。ある種同位体標識された式I、I-a及びI-bの化合物、例えば放射性同位体を組み込んだものは、薬剤及び/又は基質の組織分布研究において有用である。放射性同位体トリチウム、すなわち³H、及び炭素-14、すなわち¹⁴Cが、取り込みの容易さ及び検出手段の容易性を考慮すると、それに関して特に有用である。より重い同位体、例えば重水素、即ち²Hでの置換は、より大きい代謝安定性に起因するある種の治療的利点、例えば、イン・ビボ半減期の増加又は必要用量の低減をもたらすことができ、それゆえに、一部の状況で好ましいことがある。ポジトロン放出同位体、例えば¹¹C、¹⁸F、¹⁵O及び¹³Nによる置換は、基質受容体占有率を調べるためのポジトロン放出断層撮影(PET)研究において有用であり得る。式I、I-a及びI-bの同位体標識化合物は、一般に、当業者に公知の従来技術によって、又は以前に用いられた非標識試薬に代えて適切な同位体標識試薬を使用する添付の実施例に記載されているものに類似したプロセスによって製造することができる。
30
40

【0180】

従って、本明細書内における式の描画は、可能な互変異型、幾何異性体型又は立体異性体型の一つのみを代表し得るものである。理解すべき点として、本発明は、あらゆる互変異型、幾何異性体型又は立体異性体型及びそれらの混合型を包含するものであり、式の描画内で使用されるいずれか一つの互変異型、幾何異性体型又は立体異性体型のみに限定さ
50

れるべきではない。

【0181】

式I、I-a及びI-bの化合物は、薬学的に許容される塩の形態で用いることができる。「薬学的に許容される塩」という表現は、妥当な医学的判断の範囲内で、不適当な毒性、刺激、アレルギー応答などを生じることなく、ヒト及び下等動物の組織と接触して使用するのに好適であり、妥当な利益ノリスク比を有する塩を指す。

【0182】

薬学的に許容される塩は、バージラの報告に記載されている(S. M. Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1-19)。

10

【0183】

I、I-a及びI-bの化合物は、塩基性官能基若しくは酸性官能基、又はその両方を含むことができ、所望の場合、好適な酸若しくは塩基を用いることで薬学的に許容される塩に変換することができる。その塩は、本発明の化合物の最終単離及び精製時にイン・サイツで製造することができる。

【0184】

酸付加塩の例には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、樟脑酸塩、カンファースルホン酸塩、ジグルコン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩(イソチオニン酸塩)、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリニン酸、プロピオニン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアニン酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、p-トルエンスルホン酸塩及びウンデカン酸塩などがあるが、これらに限定されるものではない。さらに、塩基性窒素含有基を、塩化、臭化及びヨウ化メチル、エチル、プロピル及びブチルなど(これらに限定されるものではない)のハロゲン化低級アルキル；硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチル及びジアミルなどの硫酸ジアルキル；塩化、臭化及びヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチル及びステアリルなど(これらに限定されるものではない)の長鎖ハロゲン化物；臭化ベンジル及び臭化フェネチルなどのハロゲン化アリールアルキルその他の薬剤を用いて4級化することができる。そうすることで、水溶性又は油溶性或いは水分散性又は油分散性の製剤が得られる。薬学的に許容される酸付加塩を形成するのに用いることができる酸の例には、塩酸、臭化水素酸、硫酸及びリン酸などの無機酸、並びに酢酸、フマル酸、マレイン酸、4-ベンゼンスルホン酸、コハク酸及びクエン酸などの有機酸などがある。

20

【0185】

カルボン酸含有部分を、薬学的に許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩若しくは重炭酸塩など(これらに限定されるものではない)の好適な塩基と、或いはアンモニア又は有機1級、2級若しくは3級アミンと反応させることで、本発明の化合物の最終単離及び精製時にイン・サイツで塩基付加塩を製造することができる。薬学的に許容される塩には、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム及びアルミニウム塩など(これらに限定されるものではない)のアルカリ金属又はアルカリ土類金属系の陽イオン並びにアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミンなどの無毒性の4級アンモニア及びアミン陽イオンなどがあるが、これらに限定されるものではない。塩基付加塩形成に有用な有機アミンの他の例には、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジン及びピペラジンなどがある。

30

【0186】

本明細書に記載の化合物は、非溶媒和型、並びに半水和物のような水和型などの溶媒和型で存在することができる。一般に、特に水及びエタノールなどの薬学的に許容される溶

40

50

媒との溶媒和型は、本発明に関しては非溶媒和型と等価である。

【0187】

医薬組成物

医薬として使用する場合、本発明の化合物は代表的には、医薬組成物の形態で投与される。1実施形態において、そのような組成物は、製薬業界で公知の方法で製造することができ、薬学的に許容される担体とともに治療上有効量の式I、I-a、I-bの化合物又はそれの薬学的に許容される塩を含むことができる。「医薬組成物」という表現は、医学的及び獣医的用途での投与に好適な組成物を指す。

【0188】

単独で又は別の治療活性成分と組み合わせて式I、I-a若しくはI-bの化合物を含む医薬組成物は、対象者に、経口投与、直腸投与、非経口投与、大槽内投与、腔投与、腹腔内投与、局所投与（例えば粉剤、軟膏若しくは滴剤による）、口腔内投与することができるか、経口若しくは鼻腔内噴霧剤として投与することができる。本明細書で使用される「非経口」という用語は、静脈、筋肉、腹腔内、皮下及び関節内の注射及び注入を含む投与方式を指す。

10

【0189】

本明細書で使用される「薬学的に許容される担体」という用語は、あらゆる種類の無毒性で不活性の固体、半固体又は液体の充填剤、希釈剤、カプセル形成材料又は製剤助剤を意味する。薬学的に許容される担体として使用可能な材料の例を一部挙げると、乳糖、グルコース及びショ糖など（これらに限定されるものではない）の糖類；トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプンなど（これらに限定されるものではない）のデンプン類；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロースなど（これらに限定されるものではない）のセルロース及びその誘導体；トラガカントガム粉末；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオバター及び坐剤ロウなど（これらに限定されるものではない）の賦形剤；落花生油、綿実油、紅花油、ごま油、オリーブ油、トウモロコシ油及び大豆油など（これらに限定されるものではない）のオイル類；プロピレングリコールなどのグリコール類；オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルなど（これらに限定されるものではない）のエステル類；寒天；水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなど（これらに限定されるものではない）の緩衝剤；アルギン酸；発熱物質を含まない水；等張生理食塩水；リングル液；エチルアルコール及びリン酸緩衝溶液、並びに製剤者の判断に従つて、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムなど（これらに限定されるものではない）の他の無毒性で適合性の潤滑剤、並びに着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤及び芳香剤、保存剤及び酸化防止剤がある。

20

【0190】

非経口注射用の医薬組成物には、薬学的に許容される無菌の水系若しくは非水系溶液、分散液、懸濁液又は乳濁液、並びに使用直前に無菌注射用溶液若しくは分散液で再生する無菌粉剤などがある。好適な水系及び非水系の希釈剤、溶媒又は媒体の例には、水、エタノール、多価アルコール（グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、植物油（オリーブ油など）、注射用有機エステル（オレイン酸エチルなど）及びこれらの好適な混合物などがある。適当な流動性は、例えばレシチンなどのコーティング材料の使用により、分散液の場合には必要粒径の維持により、そして界面活性剤の使用によって維持することができる。

30

【0191】

これらの組成物は、保存剤、湿展剤、乳化剤及び分散剤などの補助剤も含有し得る。微生物の活動防止は、各種の抗菌剤及び抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などを含めることによって確保することができる。糖類、塩化ナトリウムなどの等張剤を含めることができが望ましい場合もある。モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンなどの吸収を遅らせる薬剤を含めることで、注射用医薬製剤の長期吸収をもたらすことができる。

40

【0192】

50

場合によっては、薬物の作用を持続させるために、皮下又は筋肉注射からの薬物の吸收を遅らせることが望ましいことがあり得る。これは、水溶性が低い結晶材料若しくは非晶質材料の懸濁液を用いることで行うことができる。次に、薬物の吸収速度は、その溶解速度によって決まり、その溶解速度は結晶の大きさ及び結晶形態によって決まり得る。或いは、オイル媒体に薬物を溶解又は懸濁させることによって、非経口投与製剤の遅延吸収を達成させることができる。

【0193】

注射用デポー製剤は、ポリラクチド - ポリグリコリドなどの生体分解性ポリマー中の薬物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって製造される。ポリマーに対する薬物の比率及び利用される特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出速度を制御することができる。他の生体分解性ポリマーの例には、ポリ(オルトエスチル)類及びポリ(無水物)などがある。デポー注射製剤は、身体組織と適合性であるリポソーム又はマイクロエマルジョンに薬物を閉じ込めて調製される。10

【0194】

注射用製剤は、細菌保持フィルターによる濾過によって、又は使用直前に無菌水その他の無菌注射用媒体に溶解若しくは分散させることができる無菌固体組成物の形態で滅菌剤を配合することによって滅菌することができる。

【0195】

経口投与用の固体製剤には、カプセル、錠剤、丸薬、粉剤及び粒剤などがある。ある種の実施形態において、固体製剤は1重量% ~ 95重量%の式I、I-a若しくはI-bの化合物を含むことができる。ある種の実施形態において、式I、I-a若しくはI-bの化合物又はそれの薬学的に許容される塩は、5重量% ~ 70重量%の範囲で固体製剤に存在させることができる。こうした固体製剤では、活性化合物を、少なくとも1種類の不活性な薬学的に許容される担体、例えばクエン酸ナトリウム若しくはリン酸二ナトリウム及び/又はa)デンプン、乳糖、ショ糖、グルコース、マンニトール及びケイ酸などの充填剤若しくは增量剤；b)カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ショ糖及びアカシアなどの結合剤；c)グリセリンなどの保湿剤；d)寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ若しくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のケイ酸塩及び炭酸ナトリウムなどの崩壊剤；e)パラフィンなどの溶解遅延剤；f)4級アンモニウム化合物などの吸収促進剤；g)セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセリンなどの湿潤剤；h)カオリン及びベントナイトクレーなどの吸収剤；及びi)タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール類、ラウリル硫酸ナトリウムなどの潤滑剤、並びにこれらの混合物と混合する。カプセル、錠剤及び丸薬の場合には、製剤は緩衝剤を含むこともできる。20

【0196】

医薬組成物は単位製剤であることができる。そのような形態では、製造品を小分けして、適切な量の活性成分を含む単位用量とする。単位製剤は、個別の量の製造品が入った包装製造品であることができ、例えばパック入り錠剤、カプセル及びバイアル若しくはアンプル中の粉剤などがある。やはり、その単位製剤は、それ自体のカプセル、錠剤、カシェ剤若しくはロゼンジ剤であることができ、又はそれは包装形態での適切な数のこれらのいずれかであることができる。単位用量製剤中の活性成分の量は変えることができるか、特定の用途及び活性成分の効力に従って0.1mg ~ 1000mg、1mg ~ 100mg又は1重量% ~ 95重量%の単位用量に調節することができる。必要に応じて、当該組成物は他の適合する治療薬を含むこともできる。40

【0197】

対象者に投与する用量は使用される特定の化合物の効力及び対象者の状態、並びに治療される対象者の体重又は体表面積によって決定することができる。用量の大きさは、特定の対象者での特定の化合物の投与に伴う副作用の存在、性質及び範囲によっても決まる。治療される障害の治療又は予防で投与される化合物の有効量を決定する際に於いて、医師が化合物の循環血漿レベル、化合物毒性及び/又は疾患の進行などの要素を評価すること50

ができる。

【0198】

投与において、化合物は、対象者の体重及び全体的な健康状態に適用させた化合物のLD₅₀、化合物の薬物動態プロファイル、禁忌薬剤及び各種濃度での化合物の副作用など（これらに限定されるものではない）であることができる要素によって決まる速度で投与することができる。投与は、単一用量又は分割用量によって行うことができる。

【0199】

ラクトース若しくは乳糖などの担体並びに高分子量ポリエチレングリコール類などを使用する軟及び硬充填ゼラチンカプセルにおける充填剤として、同様の種類の固体組成物を利用することもできる。

10

【0200】

コーティング剤及びシェル剤、例えば腸溶コーティング剤及び医薬製剤の分野において公知である他のコーティング剤を用いて、錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬及び粒剤の固体製剤を製造することができる。これらは、適宜に不透明化剤を含有してもよく、適宜に遅延的に腸管のある部分のみで、又はその部分で優先的に有効成分を放出するような組成のものであってもよい。使用することができる包埋組成物の例には、高分子物質及びロウ類などがあり得る。

【0201】

活性化合物は、適切であれば、上記担体の1以上とともにマイクロカプセル形態であることもできる。

20

【0202】

経口投与用の液体製剤には、薬学的に許容される乳濁液、液剤、懸濁液、シロップ及びエリキシル剤などがある。活性化合物に加えて、液体製剤には、当業界で通常用いられる不活性希釈剤、例えば水その他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、オイル類（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、麦芽油、オリーブ油、ヒマシ油及びゴマ油）、グリセリン、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル、並びにそれらの混合物を含むことができる。

30

【0203】

不活性希釈剤の他に、経口組成物には、補助剤、例えば湿展剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味料、香味料及び香料を含有させることができる。

【0204】

懸濁液は、活性化合物に加えて、例えばエトキシリ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル類、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天、トラガカント及びこれらの混合物のような懸濁剤を含有することができる。

【0205】

直腸投与又は膣投与用の組成物は好ましくは、室温では固体であるが体温では液体であることから、直腸若しくは膣腔内で融解して活性化合物を放出するカカオ脂、ポリエチレングリコール若しくは坐剤ロウなどの好適な非刺激性担体と当該化合物を混合することによって調製することができる坐剤である。

40

【0206】

化合物は、リポソームの形態で投与することもできる。リポソームは、リン脂質その他の脂質物質から誘導することができる。リポソームは、水系媒体中に分散される单ラメラ若しくは多ラメラの水和液晶によって形成される。リポソーム形成能を有する無毒性のあらゆる生理的に許容され、代謝可能な脂質を用いることができる。リポソーム形態の本発明の組成物には、本発明の化合物に加えて、安定剤、保存剤、賦形剤等を含有させることができる。脂質の例には、別個又は一緒に用いられる天然及び合成リン脂質及びホスファチジルコリン（レシチン）などがあるが、これらに限定されるものではない。

50

【 0 2 0 7 】

リポソームの形成方法は報告されており、例えば、プレスコットの著作 (Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y., (1976), p. 33 以降) を参照のこと。

【 0 2 0 8 】

本明細書に記載の化合物の局所投与のための製剤には、粉剤、噴霧剤、軟膏及び吸入剤などがある。活性化合物は、薬学的に許容される担体及び必要な保存剤、緩衝剤若しくは必要とされる可能性のある推進剤と無菌条件下で混合することができる。眼科製剤、眼軟膏、粉剤及び液剤も、本発明の範囲に含まれるものとして想到される。

10

【 0 2 0 9 】

本発明の化合物は、徐放形態で、又は徐放薬剤送達系から投与することも可能である。

【 0 2 1 0 】**使用方法**

当該化合物及び組成物を、いずれかの量及びいずれかの投与経路を用いて、囊胞性線維症、膵臓機能不全、シェーグレン症候群 (SS)、慢性閉塞性肺疾患 (COLD)、又は慢性閉塞性気道疾患 (COAD) の治療又は予防のために対象者に投与することができる。

【 0 2 1 1 】

「投与」という用語は、化合物を対象者と接触させる方法を指す。従って、当該化合物は注射によって投与することができ、すなわち静脈投与、筋肉投与、皮内投与、皮下投与、十二指腸内投与、非経口投与又は腹腔内投与することができる。さらに、本明細書に記載の化合物は、吸入によって、例えば鼻腔内投与することができる。さらに、当該化合物は、経皮的に、局所的に、移植を介して、経皮的に、局所的に、及び移植を介して投与することができる。ある種の実施形態において、当該化合物及びその組成物は経口的に投与することができる。その化合物は、直腸投与、口腔投与、陰道投与、眼球投与、又は吹き入れによって投与することもできる。CFTR調節障害及び状態は、障害又は状態の性質に応じて、当該化合物及びその組成物を用いて予防的、急性的及び慢性的に治療することができる。代表的には、これら各方法における宿主又は対象者はヒトであるが、ただし他の哺乳動物も上記の化合物及びその組成物の投与の恩恵を受ける可能性がある。

20

【 0 2 1 2 】

本発明の化合物は、CFTRのモジュレータとして有用である。従って、当該化合物及び組成物は、CFTRの活動亢進又は不活性が関与する疾患、障害又は状態の治療又はそれの重度若しくは進行を低減する上で特に有用である。従って、本発明は、対象者における囊胞性線維症、膵臓機能不全、シェーグレン症候群 (SS)、慢性閉塞性肺疾患 (COLD)、又は慢性閉塞性気道疾患 (COAD) の治疗方法であって、治療上有効量の式I、I-a若しくはI-bの化合物、又は上記で記載の好ましいその実施形態を、薬学的に許容される担体とともに又はそれを用いずに当該対象者に投与する段階を含む方法を提供する。特に、その方法は、囊胞性線維症の治療又は予防のためのものである。より詳細な実施形態において、囊胞性線維症は、クラスI、II、III、IV、V及びVI又はVI変異によって引き起こされる。

30

【 0 2 1 3 】

別の実施形態において、本発明は、医薬で使用される、本発明の化合物、又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特定の実施形態において、本発明は、医薬で使用される、本発明の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特定の実施形態において、本発明は、囊胞性線維症、膵臓機能不全、シェーグレン症候群 (SS)、慢性閉塞性肺疾患 (COLD) 又は慢性閉塞性気道疾患 (COAD) の治療で使用される、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。より詳細な実施形態において、本発明は、囊胞性線維症の治療で使用される、本発明の化合物、又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。より詳細な実

40

50

施形態において、囊胞性線維症は、クラスI、II、III、IV、V及び／又はVI変異によって引き起こされる。

【0214】

1 実施形態は、医薬製造における式I、I-a若しくはI-bによる化合物又はその薬学的に許容される塩の使用に関するものである。その医薬は、1以上の別の治療剤を含んでいても良い。一部の実施形態において、その医薬は、囊胞性線維症、膵臓機能不全、シェーグレン症候群（SS）、慢性閉塞性肺疾患（COLD）又は慢性閉塞性気道疾患（COAD）の治療で使用するためのものである。特定の実施形態において、その医薬は囊胞性線維症の治療で使用するためのものである。より詳細な実施形態において、囊胞性線維症は、クラスI、II、III、IV、V、及び／又はVI変異によって引き起こされる。

10

【0215】

本発明はまた、囊胞性線維症、シェーグレン症候群、膵臓機能不全、慢性閉塞性肺疾患、及び慢性閉塞性気道疾患の治療のための医薬製造における、式I、I-a若しくはI-bによる化合物又はその薬学的に許容される塩の使用に関するものもある。その医薬は、1以上の別の治療剤を含んでいても良い。特定の実施形態において、本発明は、囊胞性線維症の治療のための医薬製造における、式I、I-a若しくはI-bによる化合物又はその薬学的に許容される塩の使用に関するものである。より詳細な実施形態において、囊胞性線維症は、クラスI、II、III、IV、V、及び／又はVI変異によって引き起こされる。

20

【0216】

1 実施形態において、本発明は、本発明の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、及び1以上の別の治療剤を含む医薬組成物を提供する。別の実施形態において、本発明は、本発明の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、及び1以上の別の治療剤を含む医薬組成物であって、その別の治療剤がCTRモジュレータ及びCTR增幅剤からなる群から選択される医薬組成物を提供する。別の実施形態において、本発明は、本発明の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、及び1以上の別の治療剤を含む医薬組成物であって、その別の治療剤がCTRモジュレータである医薬組成物を提供する。

【0217】

1 実施形態において、本発明は、本発明の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、及び1以上の別の治療剤を含む医薬組成物を提供する。1実施形態において、本発明は、本発明の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、及び1以上のコレクター（corrector）を含む医薬組成物を提供する。1実施形態において、本発明は、本発明の化合物及び別の治療剤を含む医薬組成物を提供する。特定の実施形態において、前記他の治療剤は、囊胞性線維症治療薬である。1実施形態において、本発明は、対象者における囊胞性線維症の治疗方法であって、治療上有効量の本発明の化合物若しくはその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法を提供する。1実施形態において、本発明は、対象者における囊胞性線維症の治疗方法であって、本発明の化合物若しくはその薬学的に許容される塩及び1以上の別の治療剤を投与することを含む方法を提供する。別の実施形態において、本発明は、対象者における囊胞性線維症の治疗方法であって、本発明の化合物若しくはその薬学的に許容される塩及び1以上の別の治療剤を投与することを含み、前記別の治療剤がCTRモジュレータ及びCTR增幅剤からなる群から選択される方法を提供する。1実施形態において、本発明は、対象者における囊胞性線維症の治疗方法であって、本発明の化合物若しくはその薬学的に許容される塩及び1以上の別の治療剤を投与することを含み、前記別の治療剤がCTRモジュレータである方法を提供する。1実施形態において、本発明は、対象者における囊胞性線維症の治疗方法であって、本発明の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、及び別の治療剤を投与することを含む方法を提供する。特定の実施形態において、前記他の治療剤は、囊胞性線維症治療薬である。特定の実施形態において、前記別の治療剤は、CTRモジュレータ及びCTR增幅剤からなる群から選択される。特定の実施形態において、前記別の治療剤は、1以

30

40

50

上のコレクターである。別の実施形態において、前記他の治療剤は、C F T R モジュレータである。より特定の実施形態において、前記囊胞性線維症は、クラスI、II、III、IV、V及び/又はVI変異によって引き起こされる。

【0218】

本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩は、単独の活性薬剤として投与することができるか、それは同じ若しくは類似の治療活性を示し、そのような組み合わせについて安全かつ効果的である他の化合物又はその薬学的に許容される塩などの他の治療剤と併用投与することができる。本発明の化合物は、対象者に併用投与することができる。「併用投与」という用語は、単一の医薬組成物で又は別個の医薬組成物での対象者への2以上の異なる治療剤の投与を意味する。従って、併用投与には、2以上の治療剤を含む単一の医薬組成物の同時投与、又は同時若しくは異なる時点での同一対象者への2以上の異なる組成物の投与が関与する。10

【0219】

本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩は、治療上有効量の1以上の別の治療剤と併用投与して、C F T R 介在疾患を治療することができ、その治療剤の例には、抗生物質（例えば、アミノグリコシド類、コリスチン、アズトレオナム、シプロフロキサシン及びアジスロマイシン）、去痰剤（例えば、高張食塩水、アセチルシスティン、ドルナーゼアルファ及びデヌホソル）、胰臓酵素補助剤（例えば、パンクレアチン、及びパンクリパーゼ）、上皮性ナトリウムチャンネル遮断薬（ENaC）阻害剤、C F T R モジュレータ（例えば、C F T R 強化剤、C F T R コレクター）及びC F T R 増幅剤などがあるが、これらに限定されるものではない。20 1実施形態において、C F T R 介在疾患は、囊胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、ドライアイ病、胰臓機能不全、又はシェーグレン症候群である。1実施形態において、C F T R 介在疾患は囊胞性線維症である。1実施形態において、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩は、一つ若しくは二つのC F T R モジュレータ及び一つのC F T R 増幅剤と併用投与することができる。1実施形態において、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩は、一つの強化剤、1以上のコレクター、及び一つのC F T R 増幅剤と併用投与することができる。1実施形態において、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩は、1以上のC F T R モジュレータと併用投与することができる。1実施形態において、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩は、一つのC F T R モジュレータと併用投与することができる。30 1実施形態において、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩は、二つのC F T R モジュレータと併用投与することができる。1実施形態において、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩は、三つのC F T R モジュレータと併用投与することができる。1実施形態において、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩は、一つの強化剤及び1以上のコレクターと併用投与することができる。1実施形態において、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩は、一つの強化剤及び二つのコレクターと併用投与することができる。1実施形態において、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩は、一つの強化剤と併用投与することができる。1実施形態において、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩は、1以上のコレクターと併用投与することができる。本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩は、一つのコレクターと併用投与することができる。本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩は、二つのコレクターと併用投与することができる。1実施形態において、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩は、1以上のコレクター及び一つの増幅剤と併用投与することができる。1実施形態において、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩は、二つのコレクター及び一つの増幅剤と併用投与することができる。1実施形態において、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩は、二つのコレクター及び一つの増幅剤と併用投与することができる。1実施形態において、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩は、一つのコレクターと併用投与することができる。1実施形態において、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩は、二つのコレクターと併用投与することができる。40

【0220】

50

C F T R 強化剤の例には、イバカフトル(V X - 7 7 0)、C T P - 6 5 6、N V S - Q B W 2 5 1、F D 1 8 6 0 2 9 3、P T I - 8 0 8、N - (3 - カルバモイル - 5 , 5 , 7 , 7 - テトラメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、及び3 - アミノ - N - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル } ピリジン - 2 - カルボキサミドなどがあるが、これらに限定されるものではない。強化剤の例は、刊行物：W O 2 0 0 5 1 2 0 4 9 7、W O 2 0 0 8 1 4 7 9 5 2、W O 2 0 0 9 0 7 6 5 9 3、W O 2 0 1 0 0 4 8 5 7 3、W O 2 0 0 6 0 0 2 4 2 1、W O 2 0 0 8 1 4 7 9 5 2、W O 2 0 1 1 0 7 2 2 4 1、W O 2 0 1 1 1 1 3 8 9 4、W O 2 0 1 3 0 3 8 3 7 3、W O 2 0 1 3 0 3 8 3 7 8、W O 2 0 1 3 0 3 8 3 8 1、W O 2 0 1 3 0 3 8 3 8 6、及びW O 2 0 1 3 0 3 8 3 9 0、及び米国特許出願第14 / 2 7 1 , 0 8 0号、同14 / 4 5 1 , 6 1 9号及び同15 / 1 6 4 , 3 1 7号にも開示されている。
10

【 0 2 2 1 】

1 実施形態において、強化剤は、
イバカフトル(V X - 7 7 0 、N - (2 , 4 - ジ - t e r t - ブチル - 5 - ヒドロキシフェニル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド) ;
C T P - 6 5 6 ;
N V S - Q B W 2 5 1 ;
F D 1 8 6 0 2 9 3 ;
P T I - 8 0 8 ;
2 - (2 - フルオロベンズアミド) - 5 , 5 , 7 , 7 - テトラメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 3 - カルボキサミド ;
N - (3 - カルバモイル - 5 , 5 , 7 , 7 - テトラメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ;
2 - (2 - ヒドロキシベンズアミド) - 5 , 5 , 7 , 7 - テトラメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 3 - カルボキサミド ;
2 - (1 - ヒドロキシクロプロパンカルボキサミド) - 5 , 5 , 7 , 7 - テトラメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 3 - カルボキサミド ;
5 , 5 , 7 , 7 - テトラメチル - 2 - (2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド) - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 3 - カルボキサミド ;
2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパンアミド) - 5 , 5 , 7 , 7 - テトラメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 3 - カルボキサミド ;
2 - (1 - (ヒドロキシメチル) シクロプロパンカルボキサミド) - 5 , 5 , 7 , 7 - テトラメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 3 - カルボキサミド ;
2 - (3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチルプロパンアミド) - 5 , 5 , 7 , 7 - テトラメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 3 - カルボキサミド ;
N - (3 - カルバモイル - 5 , 5 , 7 , 7 - テトラメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 2 - イル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ;
N - (3 - カルバモイル - 5 , 5 , 7 , 7 - テトラメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 2 - イル) - 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ;
N - (3 - カルバモイル - 5 , 5 , 7 , 7 - テトラメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 2 - イル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ;
N - (3 - カルバモイル - 5 , 5 , 7 , 7 - テトラメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ;
5 - t e r t - ブチル - N - (3 - カルバモイル - 5 , 5 , 7 , 7 - テトラメチル - 5
20
30
40
50

, 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ;

N - (3 - カルバモイル - 5 , 5 , 7 , 7 - テトラメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 2 - イル) - 5 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ;

N - (3 - カルバモイル - 5 , 5 , 7 , 7 - テトラメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 2 - イル) - 3 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ;

2 - (2 - ヒドロキシプロパンアミド) - 5 , 5 , 7 , 7 - テトラメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 3 - カルボキサミド ; 10

N - (3 - カルバモイル - 5 , 5 , 7 , 7 - テトラメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 2 - イル) - 4 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ;

N - (3 - カルバモイル - 5 , 5 , 7 , 7 - テトラメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 2 - イル) - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロピラノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド ;

4 - ブロモ - N - (3 - カルバモイル - 5 , 5 , 7 , 7 - テトラメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ;

N - (3 - カルバモイル - 5 , 5 , 7 , 7 - テトラメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 2 - イル) - 4 - クロロ - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ; 20

N - (3 - カルバモイル - 5 , 5 , 7 , 7 - テトラメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 2 - イル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ;

2 - (2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルブタノアミド) - 5 , 5 , 7 , 7 - テトラメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 3 - カルボキサミド ;

2 - [(2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - ペンタノイル) アミノ] - 5 , 5 , 7 , 7 - テトラメチル - 4 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 3 - カルボキサミド ;

5 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (3 - カルバモイル - 5 , 5 , 7 , 7 - テトラメチル - 4 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 2 - イル) - アミド ; 30

N - (3 - カルバモイル - 5 , 5 , 7 , 7 - テトラメチル - 4 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 2 - イル) - 4 - (3 - メトキシプロピル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ;

N - (3 - カルバモイル - 5 , 5 , 7 , 7 - テトラメチル - 4 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 2 - イル) - 4 - (2 - エトキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ;

2 - [[(2 S) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブタノイル] アミノ] - 5 , 5 , 7 , 7 - テトラメチル - 4 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 3 - カルボキサミド ; 40

2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブタノイル] アミノ] - 5 , 5 , 7 , 7 - テトラメチル - 4 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 3 - カルボキサミド ;

2 - [(2 - ヒドロキシ - 2 , 3 , 3 - トリメチル - ブタノイル) アミノ] - 5 , 5 , 7 , 7 - テトラメチル - 4 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 3 - カルボキサミド ;

[5 - [(3 - カルバモイル - 5 , 5 , 7 , 7 - テトラメチル - 4 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 2 - イル) カルバモイル] ピラゾール - 1 - イル] メチルニ水素ホスフェート ;

[3 - [(3 - カルバモイル - 5 , 5 , 7 , 7 - テトラメチル - 4 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 2 - イル) カルバモイル] ピラゾール - 1 - イル] メチルニ水素ホスフェート ; 50

N - (3 - カルバモイル - 5 , 5 , 7 , 7 - テトラメチル - 4 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 2 - イル) - 4 - (1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ;

5 , 5 , 7 , 7 - テトラメチル - 2 - [[(2 S) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロパンオイル] アミノ] - 4 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 3 - カルボキサミド ;

2 - [[(2 S) - 2 - ヒドロキシプロパノイル] アミノ] - 5 , 5 , 7 , 7 - テトラ
メチル - 4 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラン - 3 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル } ピリジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - N - [(4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル] -
5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル } ピリジン - 2 - カルボキ
サミド ;

3 - アミノ - N - (3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチルプロピル) - 5 - { [4 - (ト リフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル } ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 5 - [(4 - フルオロフェニル) スルホニル] - N - [(1 - ヒドロキシクロプロピル) メチル] ピリジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - 5 - [(4 - フルオロフェニル) スルホニル] - N - [(2 R) - 3 , 3 - トリフォルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル] ピリジン - 2 - カルボキサミド :

3 - アミノ - 5 - [(3 - フルオロフェニル) スルホニル] - N - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ピリジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - N - [2 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル] - 5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル } ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

(3-アミノ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル)ピリジン-2-イル)(アゼチジン-1-イル)メタノン;

(3-アミノ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル)ピリジン-2-イル)「3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル】メタノン：

(3-アミノ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル)ピリジン-2-イル)(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メタノン:

3 - アミノ - N - [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシプロピル] - 5 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル } ピリジン - 2 - カルボキサミド :

(3-アミノ-5-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル)ピリジン-2-イル)(3-ヒドロキシアザチジン-1-イル)メタノン:

(3-アミノ-5-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル)ピリジン-2-イル)(3,3-ジフルオロアザチオリン-1-イル)メタノン:

rac-3-アミノ-N-[(3R,4S)-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]-5-{ [2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド：

3 - アミノ - 5 - [(4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) スルホニル] - N - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) ピリジン - 2 - カルボキサミド

(3-アミノ-5-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル)ピリジン-2-イル)[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノン：

3 - アミノ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンチル) - 5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] フリホニル } ピリジン - 2 - カリボキサミド :

(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボトリイミド

3 - アミノ - N - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) - 5 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル] フルオニル } ピペリジン - 2 - オルゴ

4 - (「ラルゴスナル」セベリン・トーナル】スルホニル子セベリン・2 - フルボ

キサミド；

3 - アミノ - N - [2 - ヒドロキシ - 1 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル } ピリジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - 5 - [(3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) スルホニル] - N - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) ピリジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - 5 - { [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル } - N - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] ピリジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - 5 - { [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル } - N - [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシプロピル] ピリジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - N - [2 - オキソ - 2 - (プロパン - 2 - イルアミノ) エチル] - 5 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル } ピリジン - 2 - カルボキサミド；

(3 - アミノ - 5 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル } ピリジン - 2 - イル) [3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) アゼチジン - 1 - イル] メタノン；

3 - アミノ - 5 - { [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル } - N - [(3 R) - テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル] ピリジン - 2 - カルボキサミド；

(3 - アミノ - 5 - { [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル } ピリジン - 2 - イル) [3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) アゼチジン - 1 - イル] メタノン；

3 - アミノ - 5 - { [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル } - N - [(3 S) - テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル] ピリジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - 5 - { [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル } - N - [(3 S) - テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル] ピリジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - N - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) プロピル] - 5 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル } ピリジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ - N - (3 - t e r t - プトキシ - 2 - ヒドロキシプロピル) - 5 - { [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル } ピリジン - 2 - カルボキサミド；

[3 - アミノ - 5 - (フェニルスルホニル) ピリジン - 2 - イル] [3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) アゼチジン - 1 - イル] メタノン；

{ 3 - アミノ - 5 - [(3 - フルオロフェニル) スルホニル] ピリジン - 2 - イル } [3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) アゼチジン - 1 - イル] メタノン；及び

3 - アミノ - N - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル } ピリジン - 2 - カルボキサミド

からなる群から選択することができる。

【 0 2 2 2 】

コレクターの非限定的な例には、ルマカフトール (V X - 8 0 9) 、 1 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N - { 1 - [(2 R) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル] - 6 - フルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル } シクロプロパンカルボキサミド (V X - 6 6 1) 、 V X - 9 8 3 、 G L P G 2 2 2 2 、 G L P G 2 6 6 5 、 G L P G 2 7 3 7 、 G L P G 2 8 5 1 、 G L P G 3 2 2 1 、 P T I - 8 0 1 、 V X - 1 5 2 、 V X - 4 4 0 、 V X - 6 5 9 、 V X - 4 4 5 、 F D L 1 6 9 、 F D L 3 0 4 、 F D 2 0 5 2 1 6 0 、 及び F D 2

10

20

30

40

50

0 3 5 6 5 9などがある。コレクターの例は、米国特許出願第14/925649号、同14/926727号、同15/205512号、同15/496094号、同15/287922号及び同15/287911号にも開示されている。

【0223】

1 実施形態において、コレクターは、
 ルマカフトール (V X - 8 0 9) ;
 1 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N - { 1 - [
 (2 R) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル] - 6 - フルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 2
 - メチルプロパン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル } シクロプロパンカルボキ
 サミド (V X - 6 6 1) ;
 V X - 9 8 3 ;
 G L P G 2 6 6 5 ;
 G L P G 2 7 3 7 ;
 G L P G 3 2 2 1 ;
 P T I - 8 0 1 ;
 V X - 1 5 2 ;
 V X - 4 4 0 ;
 V X - 6 5 9 ;
 V X - 4 4 5 ;
 F D L 1 6 9
 F D L 3 0 4 ;
 F D 2 0 5 2 1 6 0 ;
 F D 2 0 3 5 6 5 9 ;
 3 - [(2 R , 4 R) - 4 - ({ [1 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキ
 ソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) - 7 - メトキシ - 3 , 4 - ジ
 ヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] 安息香酸 ;
 3 - [(2 R , 4 R) - 4 - ({ [1 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキ
 ソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H -
 クロメン - 2 - イル] 安息香酸 ;
 3 - [(2 R , 4 R) - 4 - ({ [1 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキ
 ソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) - 6 - メチル - 3 , 4 - ジヒ
 ドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] 安息香酸 ;
 3 - [(2 R , 4 R) - 4 - ({ [1 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキ
 ソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) - 7 - メチル - 3 , 4 - ジヒ
 ドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] 安息香酸 ;
 3 - [(2 R , 4 R) - 4 - ({ [1 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキ
 ソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) - 6 - メトキシ - 3 , 4 - ジ
 ヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] 安息香酸 ;
 3 - [(2 R , 4 R) - 4 - ({ [1 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキ
 ソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) - 7 - (ジフルオロメトキシ
) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] シクロヘキサンカルボン酸 ;
 3 - [(2 R , 4 R) - 4 - ({ [1 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキ
 ソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) - 7 - (ジフルオロメトキシ
) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] 安息香酸 ;
 3 - [(2 R , 4 R) - 4 - ({ [1 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキ
 ソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) - 7 - メトキシ - 3 , 4 - ジ
 ヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] シクロヘキサンカルボン酸 ;
 3 - [(2 R , 4 R) - 4 - ({ [1 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキ
 ソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) - 7 - フルオロ - 3 , 4 - ジ
 ヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] 安息香酸 ;

10

20

30

40

50

3 - ({ 3 - [(2 R , 4 R) - 4 - ({ [1 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) - 7 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] ベンゾイル } アミノ) - 1 - メチルシクロペントンカルボン酸 ;

3 - [(2 R , 4 R) - 4 - ({ [1 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) - 7 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] - N - [(2 R) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル] ベンズアミド ;

3 - [(2 R , 4 R) - 4 - ({ [1 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] 安息香酸 ; 10

3 - [(2 R , 4 R) - 7 - (ベンジルオキシ) - 4 - ({ [1 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] 安息香酸 ;

3 - [(2 R , 4 R) - 4 - ({ [1 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) - 7 - (2 - フルオロエトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] 安息香酸 ;

3 - [(2 R , 4 R) - 4 - ({ [1 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) - 7 - (トリフルオロメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] 安息香酸 ; 20

3 - [(2 R , 4 R) - 4 - ({ [1 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) - 7 - (トリフルオロメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] シクロヘキサンカルボン酸 ;

4 - [(2 R , 4 R) - 4 - ({ [1 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) - 7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] 安息香酸 ;

3 - [(2 R , 4 R) - 4 - ({ [1 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) - 8 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] 安息香酸 ;

4 - [(2 R , 4 R) - 4 - ({ [1 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] 安息香酸 ; 30

4 - [(2 R , 4 R) - 4 - ({ [1 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) - 7 - (ジフルオロメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] 安息香酸 ;

r a c - 3 - [(2 R , 4 S) - 4 - ({ [1 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] 安息香酸 ;

r a c - 4 - [(2 R , 4 S) - 4 - ({ [1 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] 安息香酸 ; 40

3 - [(2 S , 4 R) - 4 - ({ [1 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] 安息香酸 ;

3 - [(2 R , 4 S) - 4 - ({ [1 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] 安息香酸 ;

r a c - 3 - [(2 R , 4 S , 6 S) - 4 - ({ [1 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) - 6 - フェニルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] 安息香酸 ; 50

3 - [(2 S , 4 R , 6 R) - 4 - ({ [1 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) - 6 - フェニルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] 安息香酸 ;

3 - [(2 R , 4 S , 6 S) - 4 - ({ [1 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) - 6 - フェニルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] 安息香酸 ;

4 - [(2 R , 4 S) - 4 - ({ [1 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] 安息香酸 ;

4 - [6 - (4 - シアノペリジン - 1 - イル) ペリジン - 3 - イル] - 3 - シクロブチル - N - (メタンスルホニル) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ペリジン - 6 - カルボキサミド ; 10

3 - シクロブチル - N - (メタンスルホニル) - 4 - [4 - (メトキシメチル) ペリジン - 1 - イル] - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ペリジン - 6 - カルボキサミド ;

4 - [6 - (4 - シアノペリジン - 1 - イル) ペリジン - 3 - イル] - 3 - シクロブチル - N - (メタンスルホニル) - 1 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) ペリジン - 4 - イル] - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ペリジン - 6 - カルボキサミド ;

N - (メタンスルホニル) - 4 - [4 - (メトキシメチル) ペリジン - 1 - イル] - 1 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) ペリジン - 4 - イル] - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ペリジン - 6 - カルボキサミド ; 20

3 - シクロブチル - 4 - [4 - (メトキシメチル) ペリジン - 1 - イル] - N - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エタンスルホニル] - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ペリジン - 6 - カルボキサミド ;

3 - シクロブチル - N - [2 - (ジメチルアミノ) エタンスルホニル] - 4 - [4 - (メトキシメチル) ペリジン - 1 - イル] - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ペリジン - 6 - カルボキサミド ;

1 - (4 - フルオロフェニル) - N - (メタンスルホニル) - 4 - (1 - メチル [4 , 4 - ビペリジン] - 1 - イル) - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ペリジン - 6 - カルボキサミド ; 30

3 - シクロブチル - N - (メタンスルホニル) - 4 - { 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] ペリジン - 1 - イル } - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ペリジン - 6 - カルボキサミド ;

3 - シクロブチル - 4 - [4 - (メトキシメチル) ペリジン - 1 - イル] - N - (オキソラン - 3 - スルホニル) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ペリジン - 6 - カルボキサミド ;

3 - シクロブチル - N - (ジメチルスルファモイル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - メトキシ [1 , 4 - ビペリジン] - 1 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ペリジン - 6 - カルボキサミド ;

3 - シクロブチル - N - (モルホリン - 4 - スルホニル) - 4 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) ペリジン - 1 - イル] - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ペリジン - 6 - カルボキサミド ; 40

3 - シクロブチル - N - (モルホリン - 4 - スルホニル) - 1 - フェニル - 4 - { 4 - [(ピロリジン - 1 - イル) メチル] ペリジン - 1 - イル } - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ペリジン - 6 - カルボキサミド ;

3 - シクロブチル - N - (メタンスルホニル) - 4 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) ペリジン - 1 - イル] - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ペリジン - 6 - カルボキサミド ;

3 - シクロブチル - 4 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) ペリジン - 1 - イル] - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ペリジン - 6 - カルボン酸 ;

3 - シクロブチル - 1 - フェニル - 4 - { 4 - [(ピロリジン - 1 - イル) メチル] ピペリジン - 1 - イル } - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - カルボン酸 ;

5 - [(2 R , 4 R) - 4 - { [(7 R) - 2 , 2 - ジフルオロ - 7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 2 H - フロ [2 , 3 - f] [1 , 3] ベンゾジオキソール - 7 - カルボニル] アミノ } - 7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル] ピラジン - 2 - カルボン酸 ;

6 - [(2 R , 4 R) - 4 - { [(7 R) - 2 , 2 - ジフルオロ - 7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 2 H - フロ [2 , 3 - f] [1 , 3] ベンゾジオキソール - 7 - カルボニル] アミノ } - 7 - (トリフルオロメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル] ピリジン - 3 - カルボン酸 ;

トランス - 4 - [(2 S , 4 S) - 4 - { [(7 R) - 2 , 2 - ジフルオロ - 7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 2 H - フロ [2 , 3 - f] [1 , 3] ベンゾジオキソール - 7 - カルボニル] アミノ } - 7 - (トリフルオロメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル] シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 ;

6 - [(2 R , 4 R) - 7 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - { [(7 R) - 2 , 2 - ジフルオロ - 7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 2 H - フロ [2 , 3 - f] [1 , 3] ベンゾジオキソール - 7 - カルボニル] アミノ } - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル] ピリジン - 3 - カルボン酸 ;

トランス - 4 - [(2 S , 4 S) - 4 - { [(7 R) - 2 , 2 - ジフルオロ - 7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 2 H - フロ [2 , 3 - f] [1 , 3] ベンゾジオキソール - 7 - カルボニル] アミノ } - 7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル] シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 ;

エチルトランス - 4 - [(2 S , 4 S) - 7 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - { [(7 R) - 2 , 2 - ジフルオロ - 7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 2 H - フロ [2 , 3 - f] [1 , 3] ベンゾジオキソール - 7 - カルボニル] アミノ } - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル] シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート ;

シス - 4 - [(2 R , 4 R) - 4 - { [(7 R) - 2 , 2 - ジフルオロ - 7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 2 H - フロ [2 , 3 - f] [1 , 3] ベンゾジオキソール - 7 - カルボニル] アミノ } - 7 - (トリフルオロメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル] シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 ;

トランス - 4 - [(2 S , 4 S) - 7 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - { [(7 R) - 2 , 2 - ジフルオロ - 7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 2 H - フロ [2 , 3 - f] [1 , 3] ベンゾジオキソール - 7 - カルボニル] アミノ } - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル] シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 ;

1 - [(2 R , 4 R) - 4 - { [(7 R) - 2 , 2 - ジフルオロ - 7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 2 H - フロ [2 , 3 - f] [1 , 3] ベンゾジオキソール - 7 - カルボニル] アミノ } - 7 - (トリフルオロメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル] シクロプロパン - 1 - カルボン酸 ;

トランス - 4 - [(2 R , 4 R) - 4 - { [(5 S) - 2 , 2 - ジフルオロ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 2 H , 5 H - インデノ [5 , 6 - d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボニル] アミノ } - 7 - (トリフルオロメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル] シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 ;

トランス - 4 - [(2 R , 4 R) - 4 - { [(5 S) - 2 , 2 - ジフルオロ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 2 H , 5 H - インデノ [5 , 6 - d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボニル] アミノ } - 7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル] シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 ;

トランス - 4 - [(2 R , 4 R) - 4 - { [(7 R) - 2 , 2 - ジフルオロ - 7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 2 H - フロ [2 , 3 - f] [1 , 3] ベンゾジオキソール - 7 - カルボニル] アミノ } - 7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル] シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 ;

10

20

30

40

50

トランス - 4 - [(2 R , 4 R) - 7 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - { [(7 R) - 2 , 2 - ジフルオロ - 7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 2 H - フロ [2 , 3 - f] [1 , 3] ベンゾジオキソール - 7 - カルボニル] アミノ } - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル] シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 ;

トランス - 4 - [(2 R , 4 R) - 4 - { [(7 R) - 2 , 2 - ジフルオロ - 7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 2 H - フロ [2 , 3 - f] [1 , 3] ベンゾジオキソール - 7 - カルボニル] アミノ } - 7 - (トリフルオロメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル] シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 ;

4 - { (2 R , 4 R) - 4 - [2 - (2 , 2 - ジフルオロ - 2 H - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 2 - メチルプロパンアミド] - 7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル } 安息香酸 ;

4 - [(2 R , 4 R) - 4 - { [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) シクロプロパン - 1 - カルボニル] アミノ } - 7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル] 安息香酸 ;

4 - [(2 R , 4 R) - 4 - { [1 - (4 - ブロモフェニル) シクロプロパン - 1 - カルボニル] アミノ } - 7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル] 安息香酸 ;

4 - [(2 R , 4 R) - 7 - メトキシ - 4 - { [1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) シクロプロパン - 1 - カルボニル] アミノ } - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル] 安息香酸 ;

4 - [(2 R , 4 R) - 7 - メトキシ - 4 - { [1 - (4 - メチルフェニル) シクロプロパン - 1 - カルボニル] アミノ } - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル] 安息香酸 ;

4 - { (2 R , 4 R) - 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - カルボニル) アミノ] - 7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル } 安息香酸 ;

3 - [(2 R , 4 R) - 4 - { [(1 S) - 1 , 5 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - カルボニル] アミノ } - 7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル] 安息香酸 ;

4 - [(2 R , 4 R) - 4 - { [(1 S) - 1 , 5 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - カルボニル] アミノ } - 7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル] 安息香酸 ;

トランス - 4 - [(2 R , 4 R) - 4 - { [1 - (2 , 2 - ジフルオロ - 2 H - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボニル] アミノ } - 7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル] シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 ;

トランス - 4 - [(2 R , 4 R) - 4 - { [1 - (2 , 2 - ジフルオロ - 2 H - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボニル] アミノ } - 7 - (トリフルオロメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル] シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 ; 及び

4 - [(2 R , 4 R) - 4 - { [1 - (2 , 2 - ジフルオロ - 2 H - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボニル] アミノ } - 7 - (ジフルオロメトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル] シクロヘキサン - 1 - カルボン酸

からなる群から選択することができる。

【 0 2 2 4 】

1 実施形態において、前記追加の治療剤は、C F T R 増幅剤である。C F T R 増幅剤は、強化剤及びコレクターなどの公知のC F T R モジュレータの効果を高めるものである。C F T R 増幅剤の例には、P T I 1 3 0 及びP T I - 4 2 8 などがある。増幅剤の例は、国際特許公開番号：W O 2 0 1 5 1 3 8 9 0 9 及びW O 2 0 1 5 1 3 8 9 3 4 にも開示さ

10

20

30

40

50

れている。

【0225】

1 実施形態において、前記追加の治療剤は、C F T R 安定剤である。C F T R 安定剤は、コレクター、コレクター／強化剤又は他のC F T R モジュレータ組み合わせで処理した矯正されたC F T R の安定性を高めるものである。C F T R 安定剤の1例は、カボソンスタッフ（N 9 1 1 1 5）である。安定剤の例が、国際特許公開番号：W O 2 0 1 2 0 4 8 1 8 1 にも開示されている。

【0226】

1 実施形態において、前記追加の治療剤は、上皮性ナトリウムチャンネル遮断薬（E N a C）の活性を、そのチャンネルを遮断することで直接、又はE N a C活性を高めるプロテアーゼ（例えば、セリンプロテアーゼ類、チャンネル活性化プロテアーゼ類）の調節によって間接に低下させる薬剤である。そのような薬剤の例には、カモスタッフ（トリプシン様プロテアーゼ阻害剤）、Q A U 1 4 5、5 5 2 - 0 2、G S - 9 4 1 1、I N O - 4 9 9 5、エアロリティック（A e r o l y t i c）、アミロリド及びV X - 3 7 1などがある。上皮性ナトリウムチャンネル遮断薬（E N a C）の活性を低下させる別の薬剤は、例えば、国際特許公開番号W O 2 0 0 9 0 7 4 5 7 5 及びW O 2 0 1 3 0 4 3 7 2 0；及び米国特許第U S 8 9 9 9 9 7 6号にある。

【0227】

1 実施形態において、E N a C阻害剤はV X - 3 7 1である。

【0228】

1 実施形態において、E N a C阻害剤はS P X - 1 0 1（S 1 8）である。

【0229】

本発明は、1以上の本発明の化合物及び／又は塩、及び適宜に1以上の追加の治療剤を含むキットに関するものもある。

【0230】

本発明は、例えば、囊胞性線維症膜横断伝導物（C F T R）タンパク質を調節し、囊胞性線維症膜横断伝導物（C F T R）タンパク質を調節することで治療可能な疾患（囊胞性線維症、シェーグレン症候群、膵臓機能不全、慢性閉塞性肺疾患、及び慢性閉塞性気道疾患など）を治療するための、本発明の化合物、塩、組成物及び／又はキットの使用方法に関するものもある。

【0231】

一般合成

本開示の化合物を製造できる手段を説明する下記の合成図式及び方法との関連で、その化合物についての理解を深めることができる。

【0232】

本開示の化合物は、多様な合成手順によって製造することができる。代表的な手順を図式1～3に示しているが、これらに限定されるものではない。図式1～3において、可変要素X¹、X²、R¹、及びR³は、「課題を解決するための手段」に記載の通りであるか、それらは、当業者に公知の化学的変換を用いて前記基のうちの一つに変換可能な部分を表す。

【0233】

10

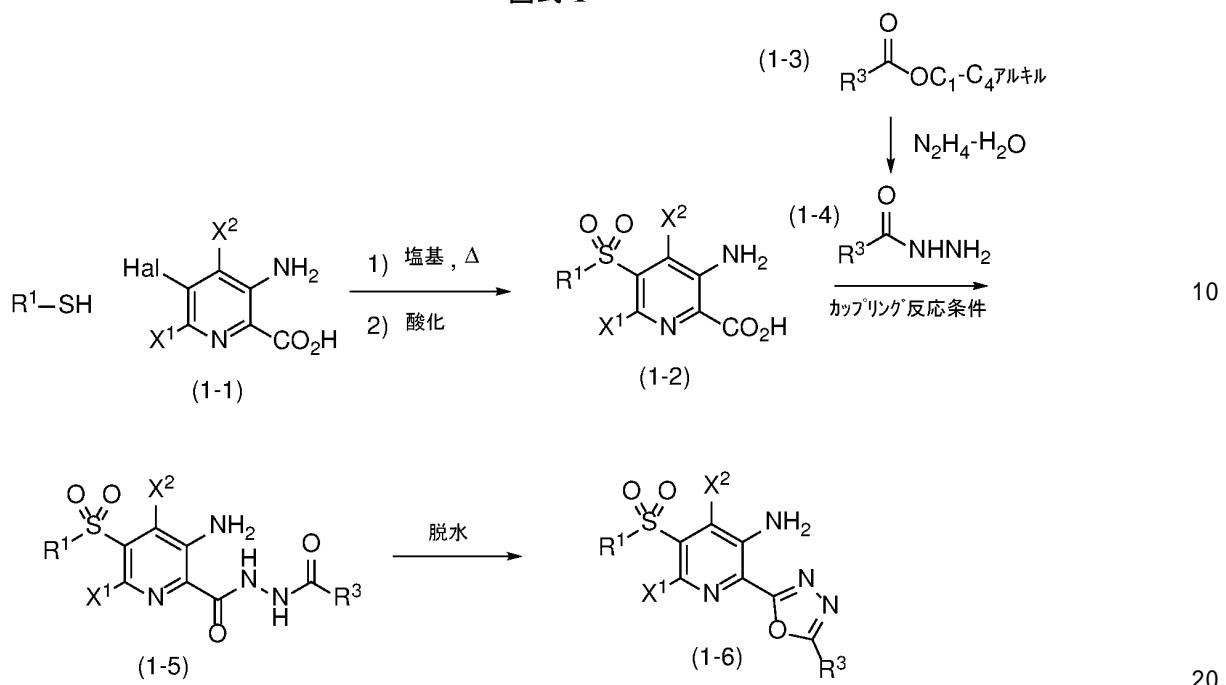
20

30

40

【化12】

図式1



【0234】

図式1に示したように、式(1-6)の化合物を、式(1-1)の化合物から製造することができる。Halがハロゲンである式(1-1)の化合物を、最初に、従来の方法で又はマイクロ波照射によって加熱したN,N-ジメチルアセトアミドなど(それに限定されるものではない)の溶媒中、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン又は炭酸カリウムなどの塩基の存在下に、チオール(R¹-SH)と反応させて、中間体のチオエーテルを得ることができる。その中間体チオエーテルを、第2段階で、冷トリフルオロ酢酸などの溶媒中、過酸化水素で酸化して、式(1-2)の化合物を得ることができる。式(1-2)のカルボン酸を、式(1-4)のアシリルヒドラジンとカップリングさせて、式(1-5)の化合物を得ることができる。カルボン酸及びアシリルヒドラジンの混合物から式(1-5)の化合物を形成するのに知られている条件の例には、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-エチルカルボジイミド又は1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(EDC、EDAC又はEDCI)又は相当する塩酸塩、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロライド(BOPC1)、N-[ジメチルアミノ]-1H-1,2,3-トリアゾロ-[4,5-b]ピリジン-1-イルメチレン]-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートN-オキサイド又は2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N,N-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート又は1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ-[4,5-b]ピリジニウム3-オキサイドヘキサフルオロホスフェート(HATU)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N,N-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)、2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(HB TU)、及び2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン2,4,6-トリオキサイド(T3P(R))など(これらに限定されるものではない)のカップリング剤を加えることなどがあるが、これらに限定されるものではない。そのカップリング試薬は、固体、溶液として、又は固体担持樹脂に結合した試薬として加えることができる。カップリング試薬に加えて、補助カップリング試薬が、そのカップリング反応を促進することができる。カップリング反応で使用されることが多い補助カップリング試薬には、4-(ジメチルアミノ)ピリジン

10

20

30

40

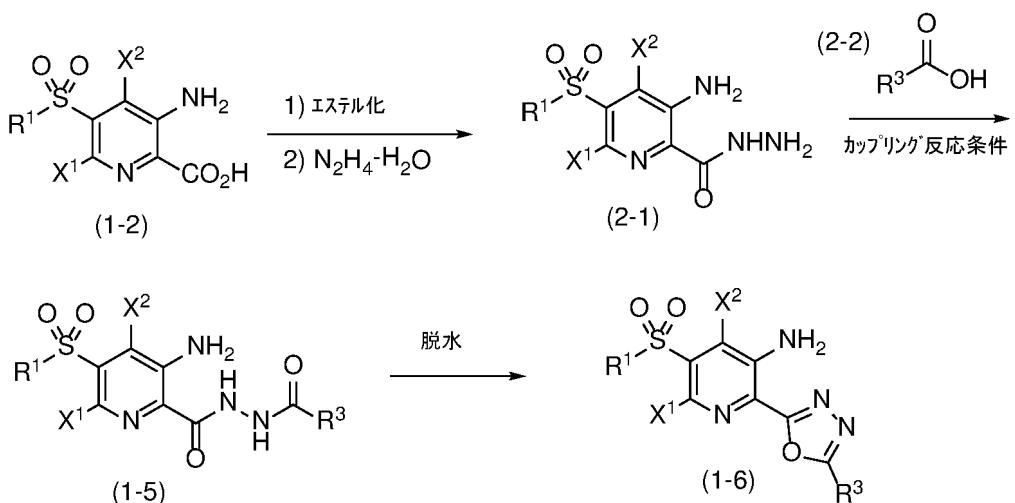
50

(D M A P) 、 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (H O A T) 及び 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (H O B T) などがあるが、これらに限定されるものではない。その反応は、適宜にトリエチルアミン、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン又はピリジンなど（これらに限定されるものではない）の塩基の存在下に行うことができる。そのカップリング反応は、テトラヒドロフラン、 N , N - ジメチルホルムアミド、 N , N - ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン及び酢酸エチルなど（これらに限定されるものではない）の溶媒中で行うことができる。その反応は、環境温度又は加熱下で行うことができる。加熱は、従来法で、又はマイクロ波照射によって行うことができる。式 (1 - 4) のアシリルヒドラジンは市販されているか、式 (1 - 3) のエステルから製造される。式 (1 - 3) のエステルを、加熱テトラヒドロフランなど（これに限定されるものではない）の溶媒中ヒドラジン水和物で処理することができる。式 (1 - 5) の化合物を、ジクロロメタンなど（これに限定されるものではない）の溶媒中、 p - トルエンスルホニルクロライド及びトリエチルアミンなどの塩基で処理することで脱水して、式 (1 - 6) の化合物を得ることができる。 R ³ 置換基を、当業者に公知の反応条件下でさらに処理して、「課題を解決するための手段」に記載の R ³ 置換基を得ることができる。式 (1 - 6) の化合物は、式 (I) の化合物の代表的なものである。

[0 2 3 5]

【化 1 3】

圖式 2



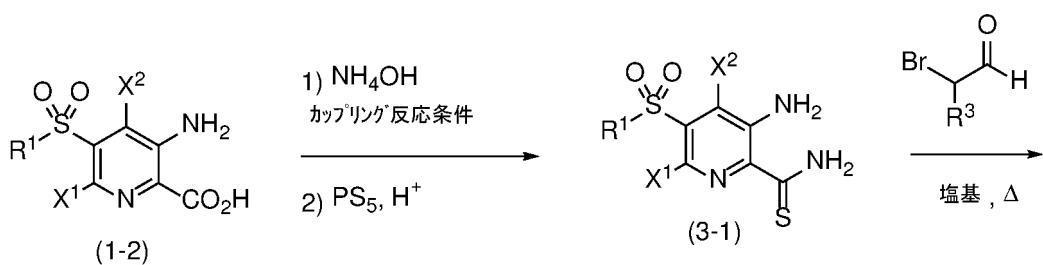
【 0 2 3 6 】

図式 2 に示したように、式(1-6)の化合物を、図式 1 に示した手順に代わる手順で、式(1-2)の化合物から製造することができる。式(1-2)の化合物を、二段階プロセスで式(2-1)の化合物に変換することができる。第 1 段階で、式(1-2)の化合物を、硫酸など(これに限定されるものではない)の酸触媒の存在下に、式(1-2)の化合物をメタノール又はエタノールと組み合わせることでエステル化することができる。混合物を加熱することで、中間体エステルが得られる。当該中間体エステルを、第 2 段階で、テトラヒドロフランなどの溶媒中ヒドラジン水和物で処理することで、式(2-1)の化合物を得ることができる。カルボン酸をアシリヒドラジンにカップリングさせる図式 1 に記載の条件を用い、式(2-1)の化合物を、式(2-2)の化合物にカップリングさせることで、式(1-5)の化合物を得ることができる。式(1-5)の化合物を、図式 1 に記載の方法に従って脱水して、式(1-6)の化合物を得ることができる。式(1-6)の化合物は、式(I)の化合物の代表的なものである。

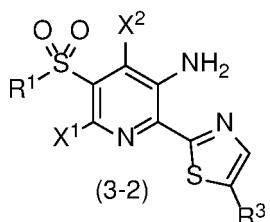
【 0 2 3 7 】

【化14】

図式3



10



【0238】

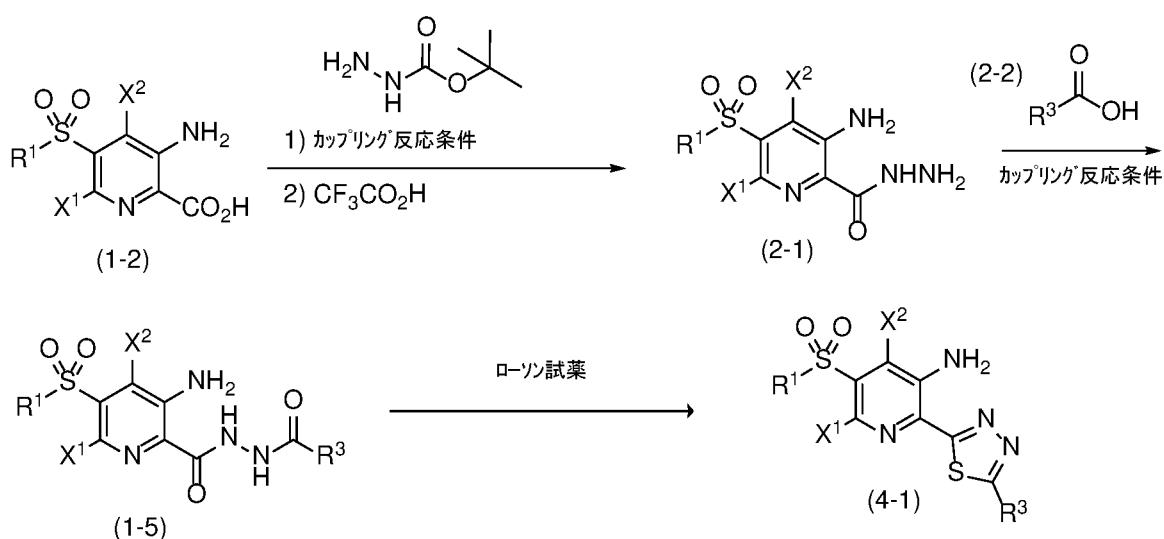
図式3に示したように、式(3-3)の化合物を、式(1-2)の化合物から製造することができる。式(1-2)の化合物を、二段階プロセスで式(3-1)の化合物に変換することができる。式(1-2)の化合物を、カルボン酸及びアシリルヒドラジンをカップリングさせる図式1に記載のカップリング条件を用いてアンモニアとカップリングさせて、中間体の1級アミンを得ることもできる。その1級アミンを、テトラヒドロフラン及びトルエンなど(これらに限定されるものではない)の加熱溶媒混合物中、1M塩酸などの酸存在下に、五硫化リンと反応させて、式(3-1)のチオアミドを得ることができる。式(3-1)のチオアミドを、2-メチルテトラヒドロフランなど(これに限定されるものではない)の加熱溶媒中、ピリジンなど(これに限定されるものではない)の塩基の存在下に、式(3-2)の-ブロモアルデヒドと反応させることで、式(3-3)の化合物を得ることができる。式(3-3)の化合物は、式(I)の化合物の代表的なものである。

20

【0239】

【化15】

図式4



30

【0240】

図式4に示したように、式(4-1)の化合物を、図式2に示した手順と同様の手順で

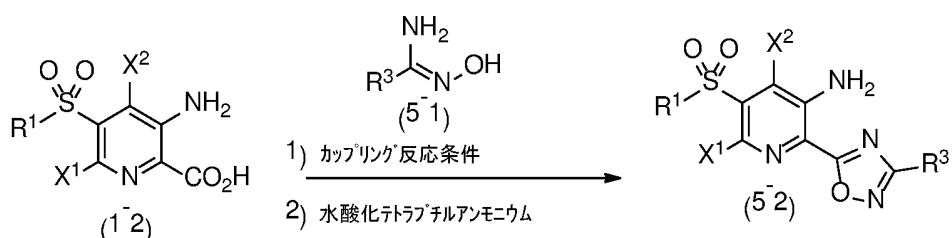
50

、式(1-2)の化合物から製造することができる。式(1-2)の化合物を、二段階プロセスで式(2-1)の化合物に変換することができる。第1段階で、式(1-2)の化合物を、当業者に公知で文献で広く利用可能な標準的なペプチドカップリング条件を用いて、tert-ブチルヒドラジンカルボキシレートにカップリングさせる。Boc-保護体を、TFA(トリフルオロ酢酸)など(これに限定されるものではない)の酸で処理して、式(2-1)の化合物を得ることができる。式(2-1)の化合物を、カルボン酸をアシルヒドラジンにカップリングさせる図式1に記載の条件を用いて式(2-2)の化合物にカップリングさせて、式(1-5)の化合物を得ることができる。式(1-5)の化合物をローソン試薬で処理して、式(4-1)の化合物を得ることができる。その反応は代表的には、トルエンなど(これに限定されるものではない)の溶媒中高温で行う。式(4-1)の化合物は、式(I)の化合物の代表的なものである。

【0241】

【化16】

図式5



10

20

【0242】

図式5に示したように、式(5-2)の化合物を、式(1-2)の化合物から製造することができる。式(1-2)の化合物を、2-[3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル]-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミンの存在下などのカップリング条件を用いて、式(5-1)の化合物(R³は本明細書に記載の通りである。)と反応させることができる。その反応は代表的には、N,N-ジメチルアセトアミドなど(これに限定されるものではない)の溶媒中で行う。次に、カップリングした中間体を水酸化テトラブチルアンモニウムで処理して、式(5-2)の化合物を得ることができる。その反応は、テトラヒドロフランなど(これに限定されるものではない)の溶媒中環境温度で行う。式(5-2)の化合物は、式(I)の化合物の代表的なものである。

30

【0243】

化学合成手順

実施例の部で使用される略称のリスト:m i n = 分; D B U = 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン; D C I = 脱離化学イオン化; D M S O = ジメチルスルホキシド; E D C I = 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩; E S I = エレクトロスプレーイオン化; H A T U = 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキサイドヘキサフルオロホスフェート; H P L C = 高速液体クロマトグラフィー; M S = 質量分析; N M R = 核磁気共鳴; w t = 重量、及びU P L C = 超高速液体クロマトグラフィー。

40

【0244】

本発明の化合物は、下記の一般的方法及び手順を用い、容易に入手可能な原料から製造することができる。代表的又は好ましいプロセス条件(すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力など)が与えられた場合、別段の断りがない限り、他のプロセス条件も使用可能であることは明らかであろう。至適な反応条件は、使用される特定の反応物又は溶媒によって変動し得るが、そのような条件は、通常の至適化手順によって当業者が決定することができる。

【0245】

50

さらに、当業者には明らかなように、ある種の官能基が望ましくない反応を受けるのを防ぐために、従来の保護基が必要な場合がある。特定の官能基に好適な保護基並びに保護及び脱保護の好適な条件の選択は、当業界では良く知られている（Protecting Groups in Organic Synthesis Third Edition；Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., Eds.；Wiley-Interscience：New York, 1991）。

【0246】

上記で定義の本発明の化合物の製造並びに比較例に関して、下記の方法を詳細に提供する。本発明の化合物は、有機合成の当業者により、公知又は市販の原料及び試薬から製造することができる。

10

【0247】

全ての試薬が商業用であり、別段の断りがない限り、それ以上精製せずに入荷状態で用了いた。不活性雰囲気下で行う反応には、市販の脱水溶媒を用いた。別段の指定がない限り、他のいずれの場合も、試薬用溶媒を用いた。カラムクロマトグラフィーは、シリカゲル 60 (35 ~ 70 μm) で行った。薄層クロマトグラフィーは、プレコートシリカゲル F - 254 プレート (厚さ 0.25 mm) を用いて行った。¹H NMR スペクトラムは、Bruker Advance 300 NMR スペクトル装置 (300 MHz)、Agilent 400 MHz NMR スペクトル装置又は 500 MHz NMR で記録した。¹H NMR スペクトラムの化学シフト () は、内部標準としてのテトラメチルシリラン (0.00) 又は適切な残留溶媒ピーク、すなわち CHCl₃ (7.27) に対する百万分率 (ppm) で報告した。多重度は、一重線 (s)、二重線 (d)、四重線の二重線 (dq)、三重線 (t)、四重線 (q)、五重線 (quin)、多重線 (m) 及び広い (br) として提供した。エレクトロスプレー-MS スペクトラムは、Waters プラットフォーム LC / MS スペクトル装置又は Waters Mass 検出器 3100 スペクトル装置と組み合わせた Waters Acuity H-Class UPLC で得た。使用したカラム：Waters Acuity UPLC BEH C18 1.7 μm、2.1 mm (内径) × 50 mm (長さ)、Waters Acuity UPLC BEH C18 1.7 μm、2.1 mm (内径) × 30 mm (長さ)、又は Waters Xterra (R) MS 5 μm C18、100 × 4.6 mm。それらの方法は、CH₃CN / H₂O 勾配 (H₂O は、0.1% CF₃CO₂H 又は 0.1% NH₃ を含む。) 又は CH₃OH / H₂O 勾配 (H₂O は、0.05% CF₃CO₂H を含む。) を用いるものであった。マイクロ波加熱は、Biotage (R) Initiator を用いて行った。

20

【0248】

逆相精製法

トリフルオロ酢酸法

サンプルは、Phenomenex (R) Luna (R) C8 (2) 5 μm 100 AXIA カラム (30 mm × 75 mm) での分取 HPLC によって精製した。アセトニトリル (A) 及び 0.1% トリフルオロ酢酸 / 水 (B) の勾配を、流量 50 mL / 分で用いた (0 - 1.0 分 5% A、1.0 - 8.5 分 直線勾配 5 - 100% A、8.5 - 11.5 分 100% A、11.5 - 12.0 分 直線勾配 95 - 5% A)。

30

【0249】

分取 LC / MS 法 TFA 6

サンプルを、Phenomenex (R) Luna (R) C8 (2) 5 μm 100 AXI カラム (50 mm × 21.2 mm) での逆相分取 HPLC によって精製した。アセトニトリル (A) 及び 0.1% トリフルオロ酢酸水溶液 (B) の勾配を流量 40 mL / 分で用いた (0 - 0.5 分 15% A、0.5 - 8.0 分 直線勾配 15 - 100% A、8.0 - 9.0 分 100% A、7.0 - 8.9 分 100% A、9.0 - 9.1 分 直線勾配 100 - 15% A、9.1 - 10 分 15% A)。次のモジュール：Gilson 305 及び 306 ポンプ；Gilson 806 検圧モジュール；Gilson UV / Vi

40

50

s 1 5 5 検出器； Gilson 506C インターフェースボックス； Gilson FC 204 フラクションコレクター； Agilent G1968D アクティブスプリッター；及び Thermo MSQ Plus 質量分析計からなるカスタム精製システムを用いた。そのシステムは、 Thermo Xcalibur 2.0.7 ソフトウェア及び Microsoft Visual Basic 6.0 を用いて社内で作ったカスタム・ソフトウェアの組み合わせによって制御した。

【0250】

分取 LC / MS 法 TFA 8

サンプルを、 Phenomenex (R) Luna (R) C8 (2) 5 μm 100 AXI カラム (50 mm × 21.2 mm) での逆相分取 HPLC によって精製した。アセトニトリル (A) 及び 0.1% トリフルオロ酢酸水溶液 (B) の勾配を流量 4.0 mL / 分で用いた (0 - 0.5 分 35% A、 0.5 - 8.0 分 直線勾配 35 - 100% A、 8.0 - 9.0 分 100% A、 7.0 - 8.9 分 100% A、 9.0 - 9.1 分 直線勾配 100 - 35% A、 9.1 - 10 分 35% A)。次のモジュール： Gilson 305 及び 306 ポンプ； Gilson 806 検圧モジュール； Gilson UV / Vis 155 検出器； Gilson 506C インターフェースボックス； Gilson FC 204 フラクションコレクター； Agilent G1968D アクティブスプリッター；及び Thermo MSQ Plus 質量分析計からなるカスタム精製システムを用いた。そのシステムは、 Thermo Xcalibur 2.0.7 ソフトウェア及び Microsoft Visual Basic 6.0 を用いて社内で作ったカスタム・ソフトウェアの組み合わせによって制御した。 20

【0251】

分取 LC / MS 法 TFA 10

サンプルを、 Phenomenex (R) Luna (R) C8 (2) 5 μm 100 AXI カラム (50 mm × 21.2 mm) での逆相分取 HPLC によって精製した。アセトニトリル (A) 及び 0.1% トリフルオロ酢酸水溶液 (B) の勾配を流量 3.0 mL / 分で用いた (0 - 0.2 分 5% A、 0.2 - 3.0 分 直線勾配 5 - 100% A、 4.1 - 4.5 分 100 - 5% A、 4.5 - 5.0 分 5% A)。次のモジュール： Gilson 305 及び 306 ポンプ； Gilson 806 検圧モジュール； Gilson UV / Vis 155 検出器； Gilson 506C インターフェースボックス； Gilson FC 204 フラクションコレクター； Agilent G1968D アクティブスプリッター；及び Thermo MSQ Plus 質量分析計からなるカスタム精製システムを用いた。そのシステムは、 Thermo Xcalibur 2.0.7 ソフトウェア及び Microsoft Visual Basic 6.0 を用いて社内で作ったカスタム・ソフトウェアの組み合わせによって制御した。 30

【0252】

分取 LC / MS 法 AA 6

サンプルを、 Phenomenex (R) Luna (R) C8 (2) 5 μm 100 AXI カラム (50 mm × 21.2 mm) での逆相分取 HPLC によって精製した。アセトニトリル (A) 及び 0.1% 酢酸アンモニウム水溶液 (B) の勾配を流量 4.0 mL / 分で用いた (0 - 0.5 分 15% A、 0.5 - 8.0 分 直線勾配 15 - 100% A、 8.0 - 9.0 分 100% A、 7.0 - 8.9 分 100% A、 9.0 - 9.1 分 直線勾配 100 - 15% A、 9.1 - 10 分 15% A)。次のモジュール： Gilson 305 及び 306 ポンプ； Gilson 806 検圧モジュール； Gilson UV / Vis 155 検出器； Gilson 506C インターフェースボックス； Gilson FC 204 フラクションコレクター； Agilent G1968D アクティブスプリッター；及び Thermo MSQ Plus 質量分析計からなるカスタム精製システムを用いた。そのシステムは、 Thermo Xcalibur 2.0.7 ソフトウェア及び Microsoft Visual Basic 6.0 を用いて社内で作ったカスタム・ソフトウェアの組み合わせによって制御した。 50

【0253】

分取LC/MS法AA7

サンプルを、Phenomenex(R) Luna(R) C8(2) 5 μm 100 AXIカラム(50mm×21.2mm)での逆相分取HPLCによって精製した。アセトニトリル(A)及び0.1%酢酸アンモニウム水溶液(B)の勾配を流量4.0 mL/分で用いた(0.0.5分25%A、0.5-8.0分直線勾配25-100%A、8.0-9.0分100%A、7.0-8.9分100%A、9.0-9.1分直線勾配100-25%A、9.1-10分25%A)。次のモジュール：Gilson 305及び306ポンプ；Gilson 806検圧モジュール；Gilson UV/VIS 155検出器；Gilson 506Cインターフェースボックス；Gilson FC 204フラクションコレクター；Agilent G1968Dアクティブスプリッタ-；及びThermo MSQ Plus質量分析計からなるカスタム精製システムを用いた。そのシステムは、Thermo Xcalibur 2.0.7ソフトウェア及びMicrosoft Visual Basic 6.0を用いて社内で作ったカスタム・ソフトウェアの組み合わせによって制御した。

【実施例】

【0254】

[実施例1]

(5-[3-アミノ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニル]ピリジン-2-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタノール

段階1：3-アミノ-5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニルスルファニル)-ピリジン-2-カルボン酸

3-アミノ-5-プロモ-ピリジン-2-カルボン酸(CAS: 870997-85-6、3.26g、15mmol)、4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-チオール(CAS: 169685-29-4、3.5g、18mmol)及び1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU、2.22mL、15mmol)の溶液を、N,N-ジメチルアセトアミド(15mL)中で調製した。この混合物を、マイクロ波リアクター中、140°で45分間加熱した。次に、混合物を1%酢酸/水の混合物で希釈した。懸濁液が得られ、次にそれを濾過した。この回収固体を1%酢酸/水混合物で洗浄し、次に石油エーテルで洗浄した。真空乾燥機で乾燥させた後、標題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 7.68(d, J=2.0Hz、1H)、7.64-7.60(m、2H)、7.48-7.44(m、2H)、6.99(d, J=2.0Hz、1H)。

【0255】

段階2：3-アミノ-5-(4-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホニル)-ピリジン-2-カルボン酸

3-アミノ-5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニルスルファニル)-ピリジン-2-カルボン酸(12.5g、40mmol、段階1)をトリフルオロ酢酸(80mL)に溶かし、得られた混合物を氷浴で冷却して0°とした。次に、H₂O₂(14mL、160mmol)を加え、反応が完了するまで混合物を0°で攪拌した。後処理のため、混合物を1%酢酸/水混合物で希釈した。懸濁液を得て、それを次に濾過した。回収固体を1%酢酸/水混合物で洗浄し、次に石油エーテルで洗浄した。真空乾燥機で乾燥させた後、標題化合物を得た。MS(ESI+) m/z 363 [M+H]⁺；¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 8.26(d, J=1.9Hz、1H)、8.14(d, J=8.8Hz、2H)、7.79(d, J=1.9Hz、1H)、7.65(d, J=8.4Hz、2H)。

【0256】

段階3：3-アミノ-N-(ヒドロキシアセチル)-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニル]ピリジン-2-カルボヒドラジド(A-1654077.0)

10

20

30

40

50

40 mL バイアルに、3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニル] - ピリジン - 2 - カルボン酸(0.50 g, 1.311 mmol, 段階2)及びN,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)を加えた。1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキサイドヘキサフルオロホスフェート(HATU, 0.548 g, 1.442 mmol)を加え、得られた溶液を室温で30分間攪拌した。この溶液をカニューレを使って、N,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)中の2-ヒドロキシアセトヒドラジド(0.154 g, 1.704 mmol)を含む別の20 mL バイアルに移し入れた。N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)を洗液として加えた。ヒューニッヒ塩基(0.458 mL, 2.62 mmol)を滴下し、混合物を室温で30分間攪拌した。酢酸エチル(20 mL)及び5%NaHC_O₃(20 mL)を加え、得られた二相混合物を5分間攪拌し、層を分離した。水層を酢酸エチル(20 mL)で抽出した。合わせた有機抽出液を水(20 mLで2回)及びブライン(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して標題化合物を得て、それをそれ以上精製せずに用いた(470 mg)。¹H NMR(501 MHz, DMSO-d₆) ppm 3.93(d, J = 5.9 Hz, 2 H), 5.48(t, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.12-7.24(m, 2 H), 7.64(dq, J = 7.8, 1.1 Hz, 2 H), 7.75(d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.09-8.16(m, 2 H), 8.21(d, J = 2.1 Hz, 1 H), 9.70(s, 1 H), 10.23(s, 1 H); MS(ESI-) m/z 433.1 [M-H]⁺。

【0257】

段階4: 3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル] - N - ({ [トリ(プロパン - 2 - イル)シリル]オキシ}アセチル) ピリジン - 2 - カルボヒドラジド

3 - アミノ - N - (ヒドロキシアセチル) - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - カルボヒドラジド(0.5315 g, 1.224 mmol, 段階3)を、50 mL 丸底フラスコ中ジクロロメタン10 mL に懸濁させ、氷浴でフラスコを冷却して0とした。トリエチルアミン(0.341 mL, 2.447 mmol)を加え、次にトリイソプロピルシリルトリフルオロメタンスルホネート(0.660 mL, 2.447 mmol)を滴下した。反応混合物を0で15分間攪拌し、その時点でフラスコを昇温させた室温とし、さらに2.5時間攪拌した。水を加えることでの反応混合物を反応停止した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、40 gシリカゲルカラムで0-2.5%CH₃OH/CH₂C₁₂の勾配で溶離を行うフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物720 mgを得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.01(d, J = 7.1 Hz, 18 H), 1.08-1.19(m, 3 H), 5.03(s, 2 H), 7.26(s, 2 H), 7.60-7.68(m, 2 H), 7.90(d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.11-8.20(m, 2 H), 8.41(d, J = 2.0 Hz, 1 H); MS(ESI+) m/z 591.1 [M+H]⁺。

【0258】

段階5: 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル] - 2 - [5 - ({ [トリ(プロパン - 2 - イル)シリル]オキシ}メチル) - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - イル] ピリジン - 3 - アミン

3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル] - N - ({ [トリ(プロパン - 2 - イル)シリル]オキシ}アセチル) ピリジン - 2 - カルボヒドラジド(0.4638 g, 0.785 mmol, 段階4)及びトリエチルアミン(0.219 mL, 1.570 mmol)のジクロロメタン(1.8 mL)中溶液に、p - トルエンスルホニルクロライド(0.299 g, 1.570 mmol)を加え、反応混合物を室温で3日間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、ジメチルスルホキシド3 mL 及びメタノール3 mL からの沈殿によって精製して、標題化合物268

mg を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO-d₆) ppm 1.01 (d, J = 7.1 Hz、1H)、1.08 - 1.19 (m, 3H)、5.03 (s, 2H)、7.26 (s, 2H)、7.60 - 7.68 (m, 2H)、7.90 (d, J = 2.0 Hz、1H)、8.11 - 8.20 (m, 2H)、8.41 (d, J = 2.0 Hz、1H); MS (ESI+) m/z 573.1 [M + H]⁺。

【0259】

段階6：(5-[3-アミノ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニル]ピリジン-2-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタノール

5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニル]-2-[5-({[トリ(プロパン-2-イル)シリル]オキシ}メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピリジン-3-アミン (0.2664 g, 0.465 mmol、段階5) のテトラヒドロフラン (3 mL) 中溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウムの溶液 (1 M テトラヒドロフラン中溶液、0.465 mL, 0.465 mol) を滴下し、反応液を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン中で超音波処理して、白色固体を得て、それを濾過によって単離し、恒量まで乾燥して、標題化合物 168 mg を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO-d₆) ppm 4.71 (s, 2H)、5.98 (s, 1H)、7.23 (s, 2H)、7.63 (dq, J = 8.9, 1.1 Hz, 2H)、7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.07 - 8.20 (m, 2H)、8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H); MS (ESI-) m/z 414.9 [M - H]⁻。

【0260】

3-アミノ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニル]-N-({[トリ(プロパン-2-イル)シリル]オキシ}アセチル)ピリジン-2-カルボヒドラジドの別途製造

段階1：メチル{[トリ(プロパン-2-イル)シリル]オキシ}アセテート
メチル2-ヒドロキシアセテート (CAS: 96-35-5, 80 g, 88.8 mmol) を脱水N,N-ジメチルホルムアミド (1リットル) 中のイミダゾール (CAS: 288-32-4, 182 g, 2.7 mol) と混合した。この溶液に、トリイソプロピルシリルクロライド (CAS: 13154-24-0, 228 mL, 1.1 mol) を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下に環境温度で攪拌した。終夜攪拌後、混合物を飽和NaHCO₃ (1.5リットル) で反応停止し、次にジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機分画を2M HCl (1.4リットル, 2.8 mol)、水 (0.5リットル) 及びブライン (1リットル) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮乾固させて、標題化合物 199 g を得て、それをそのまま用いた。

【0261】

段階2：2-{[トリ(プロパン-2-イル)シリル]オキシ}アセトヒドラジド
メチル{[トリ(プロパン-2-イル)シリル]オキシ}アセテート (199 g, 80.4 mmol) をテトラヒドロフラン (1リットル) に溶かした。ヒドラジン水溶液 (35重量%、200 mL、2.2 mol) を加え、混合物を終夜還流させた。次に、混合物をNaHCO₃ (1.5リットル) で反応停止し、次にエーテルで抽出した (500 mLで4回)。合わせた有機分画をNa₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮乾固させて、粗取得物 191 g を得た。粗取得物を酢酸エチル/ヘプタン (500 mL, 5/95) から終夜沈殿させて、標題化合物 122 g を得た。

【0262】

段階3：3-アミノ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニル]-N-({[トリ(プロパン-2-イル)シリル]オキシ}アセチル)ピリジン-2-カルボヒドラジド

3-アミノ-5-(4-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホニル)-ピリジン-2

-カルボン酸(107.3g、296.4mmol)を、ジクロロメタン(2リットル)中の2-[トリ(プロパン-2-イル)シリル]オキシ}アセトヒドラジド(87.5g、355.7mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDCI、CAS:1892-57-5、68.3g、355.7mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(CAS:1122-58-3、43.4g、355.7mmol)と混合した。得られた混合物を環境温度で終夜攪拌した。次に、1N HCl溶液(1リットル、1mol)で反応停止し、ジクロロメタンで抽出した。有機層をブライン及びH₂Oで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮乾固させて標題化合物186.5gを得て、それをそのまま用いた。

【0263】

10

[実施例2]

(5-[3-アミノ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニル]ピリジン-2-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチルニ水素ホスフェート

段階1:(5-[3-アミノ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニル]ピリジン-2-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチルジ-tert-ブチルホスフェート

1H-テトラゾール(0.45M CH₃CN中溶液、42.7mL、19.22mmol)をN,N-ジメチルアセトアミド(19.22mL)で希釈し、CH₃CNを60の浴温で減圧下に除去した。フラスコを室温に冷却した後、(5-[3-アミノ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニル]ピリジン-2-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタノール(4g、9.61mmol、実施例1)を無希釈固体として1回で加え、次にジ-tert-ブチルN,N-ジエチルホスホルアミダイト(4.01mL、14.41mmol)を滴下した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、その時点で反応容器を室温の水浴に入れ、過酸化水素(30%水溶液、2.94mL、9.6mmol)を滴下した。遅延発熱によって40となったことが認められた。フラスコを室温まで冷却した後、反応混合物を15分間攪拌し、生成物の溶液からの沈殿が開始した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。固体残留物を酢酸エチル/ヘプタンから沈殿させて、標題化合物5.255gを得た。¹H NMR(400MHz、CDCI₃)

ppm 8.49(d, J=1.9Hz, 1H)、8.05(d, J=8.8Hz, 2H)、7.75(d, J=2.0Hz, 1H)、7.45-7.33(m, 2H)、6.39(s, 2H)、5.27(d, J=8.8Hz, 2H)、1.53(s, 18H); MS(ESI-) m/z 607.0 [M-H]⁻。

【0264】

30

段階2:(5-[3-アミノ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニル]ピリジン-2-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチルニ水素ホスフェート

(5-[3-アミノ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニル]ピリジン-2-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチルジ-tert-ブチルホスフェート(5.0g、8.22mmol、段階1)を酢酸(20.0mL)に溶かした。HCl(1M酢酸中溶液、41.1mL、41.1mmol)を注射器によって加え、得られた溶液を室温で高攪拌した。約1分後、固体の溶液からの沈殿が開始した。得られた懸濁液を室温で30分間攪拌し、その時点で、固体をフリット漏斗で回収した。フィルターケーキを酢酸5mL及びヘプタン10mLで2回で洗浄し、次に35で16時間にわたり真空乾燥機で乾燥して恒量として、標題化合物を固体として得た(3.7g)。¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄) ppm 8.37(d, J=2.0Hz, 1H)、8.14(d, J=8.9Hz, 2H)、7.88(d, J=2.0Hz, 1H)、7.58-7.49(m, 2H)、5.28(d, J=9.1Hz, 2H); MS(ESI-) m/z 495.0 [M-H]⁻。

40

50

【0265】

[実施例3]

2 - (5 - { 3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール

段階1：メチル3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル - ピリジン - 2 - カルボキシレート

3 - アミノ - 5 - (4 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンスルホニル) - ピリジン - 2 - カルボン酸 (1 . 0 8 g 、 3 mmol 、 実施例1 - 段階2) の CH_3OH (20 mL) 中懸濁液に、 H_2SO_4 数滴を加えた。得られた混合物を密閉バイアル中、 70 で 72 時間攪拌した。次に、混合物を水に加え、それを 1 M NaOH 溶液を用いて $\text{pH} = 7$ とした。得られた沈殿を濾過によって回収した。その固体を水で洗浄し、真空乾燥機 (50) で乾燥させて標題化合物 (0 . 9 3 g) を得て、それをそれ以上精製せずに用いた。

MS (ESI+) m/z 377 [M+H]⁺。

【0266】

段階2：3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル - ピリジン - 2 - カルボヒドラジド

ヒドラジン水和物 (CAS : 7803 - 57 - 8 、 80% 水溶液、 4 mL) を、メチル3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル - ピリジン - 2 - カルボキシレート (0 . 9 2 g 、 2 . 4 4 mmol 、 段階1) のテトラヒドロフラン (15 mL) 中溶液に加えた。その溶液を密閉バイアル中、 55 で加熱した。終夜攪拌後、混合物を水で希釈し、得られた懸濁液を濾過して固体を得て、それを水で洗浄した。次に、真空乾燥機で乾燥させて (50) 、標題化合物 (0 . 7 g) を得て、それをそれ以上精製せずに用いた。MS (ESI+) m/z 377 [M+H]⁺。

【0267】

段階3：3 - アミノ - N - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパノイル) - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - カルボヒドラジド

3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル - ピリジン - 2 - カルボヒドラジド (188 mg 、 0 . 5 mmol 、 1 当量、 段階2) 、 1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム 3 - オキサイドヘキサフルオロホスフェート (190 mg 、 0 . 5 mmol 、 HATU 、 1 当量) 及びトリエチルアミン (139 μ L 、 1 mmol 、 2 当量) を含む 1 - メチル - 2 - ピロリジノン溶液 (4 mL) に、 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン酸 (72 mg 、 0 . 5 mmol 、 [CAS # 114715 - 77 - 4] 、 1 当量) を加えた。得られた混合物を、反応が完了するまで室温で攪拌した。酢酸エチルによる抽出及び合わせた有機分画の濃縮後に、標題化合物を得た。MS (ESI+) m/z 517 [M+H]⁺。

【0268】

段階4：3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] - N - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチル - 2 - { [トリ (プロパン - 2 - イル) シリル] オキシ } プロパノイル) ピリジン - 2 - カルボヒドラジド

3 - アミノ - N - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパノイル) - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - カルボヒドラジド (258 mg 、 0 . 5 mmol 、 1 当量、 段階3) 及びトリエチルアミン (28 μ L 、 1 mmol 、 2 当量) のジクロロメタン (15 mL) 中懸濁液に 0 で、トリイソプロピルシリルトリフルオロメタンスルホネート (108 μ L 、 1 mmol CAS : 80522 - 42 - 5 、 2 当量) を滴下した。得られた混合物を 0 で 15 分間攪拌し、その後にそれを室温とした。反応完了後、混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機分画を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮して標題化合物を得て、それをそ

10

20

30

40

50

れ以上精製せずに用いた。MS (ESI+) m/z 629 [M - C₃H₇]⁺。

【0269】

段階 5 : 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル] - 2 - [5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - { [トリ (プロパン - 2 - イル)シリル]オキシ } プロパン - 2 - イル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] ピリジン - 3 - アミン

3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル] - N - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチル - 2 - { [トリ (プロパン - 2 - イル)シリル]オキシ } プロパノイル) ピリジン - 2 - カルボヒドラジド (336 mg、0.5 mmol、1当量、段階4) 及びトリエチルアミン (209 μL、1.5 mmol、3当量) の脱水ジクロロメタン (10 mL) 中溶液に、p - トルエンスルホニルクロライド (286 mg、1.5 mmol、CAS: 98-59-9、3当量) を加えた。混合物を、反応完了まで環境温度で攪拌した。次に、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機分画をNaHCO₃水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を、溶離液として石油エーテル / 酢酸エチル (9 / 1) を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。MS (ESI+) m/z 655 [M + H]⁺。

【0270】

段階 6 : 2 - (5 - { 3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール

5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル] - 2 - [5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - { [トリ (プロパン - 2 - イル)シリル]オキシ } プロパン - 2 - イル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] ピリジン - 3 - アミン (98 mg、0.15 mmol、1当量、段階5) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、1 M フッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン中溶液 (0.15 mL、0.15 mmol、1当量) を加えた。混合物を環境温度で反応完了まで攪拌した。次に、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機分画を脱水し、濃縮した。残留物を、分取クロマトグラフィー (X Select (商標名) CSH Prep 保護カラム、C18 19 × 10 mm 5 μm (Waters) と X Select (商標名) CSH Prep OBD カラム、C18 19 × 100 mm 5 μm (Waters) 及び流量 20 mL / 分での 0.1% ギ酸 / 水 (A) 及びアセトニトリル (B) の勾配を用いる。或いは、XB ridge (商標名) Prep 保護カラム、C18 19 × 10 mm 5 μm (Waters) と XB ridge (商標名) Prep OBD カラム、C18 19 × 100 mm 5 μm (Waters) 及び流量 20 mL / 分で 0.5% NH₃ / 水 (A) 及びアセトニトリル (B) の勾配) によって精製した。溶離後、溶媒を減圧下に除去して、標題化合物を得た。MS (ESI+) m/z 499 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) ppm 8.46 (d, J = 2 Hz, 1 H)、8.16 (m, 2 H)、7.93 (d, J = 2 Hz, 1 H)、7.67 (m, 1 H)、7.67 (m, 2 H)、7.27 (br s, 2 H)、1.84 (s, 3 H)。

【0271】

[実施例4]

1 - (5 - { 3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタン - 1 - オール

実施例3の合成に記載の手順を用い、段階3で 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン酸に代えて 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン酸を用い、次の二連の中間体を得て、標題化合物を製造した。3 - アミノ - N - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパノイル) - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - カルボヒドラジド (MS (ESI+) m/z 503 [M + H]⁺)、3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベン

10

20

30

30

40

50

ゼン - 1 - スルホニル] - N - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - { [トリ (プロパン - 2 - イル) シリル] オキシ } プロパノイル) ピリジン - 2 - カルボヒドラジド (MS (E S I +) m / z 615 [M - C₃H₇]⁺ 、 643 [M - CH₃]⁺) 、 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] - 2 - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - { [トリ (プロパン - 2 - イル) シリル] オキシ } エチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] ピリジン - 3 - アミン (MS (E S I +) m / z 641 [M + H]⁺) 。 MS (E S I +) m / z 485 [M + H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 8.43 (d, J = 2 Hz, 1H) 、 8.15 (m, 2H) 、 7.90 (d, J = 2 Hz, 1H) 、 7.67 (m, 2H) 、 7.29 (brs, 2H) 、 6.04 (t, J = 6 Hz, 1H) 、 4.74 (d, J = 6 Hz, 2H) 。

10

【 0272 】

[実施例 5]

(2 - { 3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) メタノール

段階 1 : 3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - カルボキサミド

3 - アミノ - 5 - (4 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンスルホニル) - ピリジン - 2 - カルボン酸 (140 mg, 0.386 mmol, 実施例 1 - 段階 2) 及び 1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム 3 - オキサイドヘキサフルオロホスフェート (294 mg, 0.773 mmol, HATU) の N , N - ジメチルホルムアミド (1.4 mL) 中溶液をトリエチルアミン (108 μL, 0.773 mmol) で処理し、室温で 20 分間攪拌し、過剰の 37 % 水酸化アンモニウム水溶液 (407 μL, 3.86 mmol) で処理し、終夜攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、15 分間攪拌した。生成した固体を濾過によって回収し、水で洗浄し、真空乾燥して、標題化合物を得た (129 mg, 0.357 mmol, 収率 92 %) 。 MS (DCI +) m / z 362 [M + H]⁺ 、 379 [M + NH₄]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H) 、 8.13 - 8.09 (m, 2H) 、 8.02 (brs, 1H) 、 7.69 (d, J = 2.1 Hz, 1H) 、 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H) 、 7.58 (brs, 1H) 、 7.25 (bs, 2H) 。

20

【 0273 】

段階 2 : 3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - カルボチオアミド

3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - カルボキサミド (80 mg, 0.221 mmol, 段階 1) 及び五硫化リン (49.2 mg, 0.221 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 中混合物を 55 度で 45 分間攪拌した。混合物を 1M HCl (約 10 mL) 及びトルエン (20 mL) で処理した。混合物を高攪拌し、加熱して 95 度として 2 時間経過させ、次に冷却して室温とした。混合物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、脱水し (MgSO₄) 、濾過し、濃縮し、酢酸エチル / CH₂Cl₂ に再溶解させ、シリカゲル (約 3 g) で処理し、濃縮乾固させた。得られたシリカゲル懸濁液を、予め平衡化した 25 g シリカゲルカラム頂部の DASi (商標名) - 12 カートリッジに移した。20 % から 50 % 酢酸エチル / ヘプタンの勾配を用いる溶離によるクロマトグラフィーによって、標題化合物を得た (36 mg, 0.095 mmol, 収率 43.1 %) 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 9.93 (brs, 1H) 、 9.73 (brs, 1H) 、 8.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H) 、 8.16 - 8.11 (m, 2H) 、 7.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H) 、 7.71 (brs, 2H) 、 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 2H) 。

40

【 0274 】

段階 3 : 2 - { 3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スル

50

ホニル] ピリジン - 2 - イル} - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボアルデヒド

3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - カルボチオアミド (30 mg、 0 . 0 7 9 mmol 、段階 2) 及び 2 - プロモマロンアルデヒド (48 . 0 mg、 0 . 3 1 8 mmol) の 2 - メチルテトラヒドロフラン中混合物をピリジン (12 . 8 6 μ L 、 0 . 1 5 9 mmol) で処理し、混合物を加熱して 70 ℃ として 90 分間経過させた。混合物を冷却し、酢酸エチル (50 mL) と 0 . 1 M HCl 水溶液 (15 mL)との間で分配した。酢酸エチル層をブライൻで洗浄し、脱水し (MgSO₄) 、濾過し、濃縮し、CH₂Cl₂ / 酢酸エチルに溶解させ、シリカゲル (約 1 . 5 g) で処理し、濃縮乾固させた。そのシリカゲル懸濁液を、予め平衡化した 12 g シリカゲルカラム頂部の DASi (商標名) - 12 カートリッジに移した。 15 % から 50 % 酢酸エチル / ヘプタンの勾配を用いる溶離によって、標題化合物を得た (7 mg 、 0 . 0 1 6 mmol 、収率 20 . 51 %) 。 MS (ESI+) m/z 462 (M + C H₃O + H)⁺ ; MS (ESI-) m/z 428 [M - H]⁻ ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 10 . 07 (s, 1H) 、 8 . 44 (s, 1H) 、 8 . 40 (d, J = 1 . 9 Hz, 1H) 、 8 . 06 - 8 . 01 (m, 2H) 、 7 . 62 (d, J = 1 . 9 Hz, 1H) 、 7 . 37 (d, J = 8 . 1 Hz, 2H) 。

【 0275 】

段階 4 : (2 - { 3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - イル} - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) メタノール

2 - { 3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - イル} - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボアルデヒド (7 mg 、 0 . 0 1 6 mmol 、段階 3) のメタノール (1 mL) 中溶液を過剰の NaBH₄ (5 mg) で処理し、室温で 15 分間攪拌し、1 M HCl 水溶液 (5 mL) で処理し、酢酸エチル (30 mL) で抽出した。酢酸エチル層をブライൻで洗浄し、脱水し (MgSO₄) 、濾過し、濃縮乾固させた。残留物を CH₂Cl₂ 及び酢酸エチルの混合物に溶かし、シリカゲル (約 1 . 5 g) で処理し、濃縮乾固させた。そのシリカゲル懸濁液を、予め平衡化した 4 g シリカゲルカラム頂部の DASi (商標名) - 12 カートリッジに移した。 50 % から 100 % 酢酸エチル / ヘプタンの勾配を用いる溶離によるクロマトグラフィーによって、標題化合物を得た (3 mg 、 6 . 95 μ mol 、収率 42 . 7 %) 。 MS (ESI-) m/z 430 [M - H]⁻ ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8 . 38 (d, J = 1 . 7 Hz, 1H) 、 8 . 04 - 8 . 00 (m, 2H) 、 7 . 77 (s, 1H) 、 7 . 54 (d, J = 1 . 7 Hz, 1H) 、 7 . 35 (d, J = 8 . 0 Hz, 2H) 、 6 . 43 (s, 2H) 、 4 . 93 (d, J = 5 . 9 Hz, 2H) 、 1 . 90 (d, J = 5 . 9 Hz, 1H) 。

【 0276 】

[実施例 6]

2 - (1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン

ヨードベンゼン (696 mg 、 2 . 1 6 2 mmol) 、 (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 1 - イル) オキシル (TEMPO 、 45 . 0 mg 、 0 . 2 8 8 mmol) 及び (5 - (3 - アミノ - 5 - [(4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル] ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メタノール (300 mg 、 0 . 7 2 1 mmol 、実施例 1) の 1 , 4 - ジオキサン (20 mL) 及び水 (6 . 00 mL) 中溶液を環境温度で 30 分間攪拌した。 LC / MS 分析は、主として所望の生成物を示した。混合物を酢酸エチル 60 mL 及び水 20 mL で抽出した。有機層を分離し、溶媒を減圧下に除去した。粗取得物を酢酸エチル 20 mL 中で攪拌し、濾過して、標題化合物を得た (177 mg 、 0 . 4 5 8 mmol 、収率 63 . 6 %) 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 9 . 44 (s, 1H) 、 8 . 44 (d, J = 2 . 0 Hz, 1H) 、 8 . 21 - 8 . 12 (m, 2H) 、 7 . 93 (d, J = 2 . 1 Hz, 1H) 、 7 . 67 (dd, J = 9 . 0, 1 . 2 Hz, 2H) 、 7 . 30 (s, 2H) ;

10

20

30

40

50

M S (E S I +) m / z 3 8 7 (M + H +) 。

【 0 2 7 7 】

[実施例 7]

(5 - { 3 - アミノ - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メタノール

段階 1 : 3 - アミノ - 5 - ((4 - (トリフルオロメチル) フェニル) チオ) ピコリン酸

3 - アミノ - 5 - ブロモピコリン酸 (1 5 . 0 0 g 、 6 9 . 1 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (1 5 0 m L) 中溶液及び 4 - (トリフルオロメチル) ベンゼンチオール (1 1 . 3 7 m L 、 8 3 m m o l) に N₂ を 2 0 分間吹き込んだ。 N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (2 4 . 1 4 m L 、 1 3 8 m m o l) を反応混合物に加えた。反応混合物を N₂ 雰囲気下に加熱して 1 0 0 °C として 4 時間経過させた。反応液を、冷却して 0 °C としておいた水 1 5 0 m L 及び 1 M H C l 水溶液 2 0 m L の混合物にゆっくり投入した。反応混合物の入ったフラスコ中の生成固体を水 (1 0 0 m L) 及び石油 (3 0 m L で 3 回) で洗浄し、真空乾燥して、標題化合物を得た (1 9 . 5 g 、 6 1 . 4 m m o l 、 収率 8 9 %) 。 M S (E S I +) m / z 3 1 5 . 1 (M + H) + 。

【 0 2 7 8 】

段階 2 : 3 - アミノ - 5 - ((4 - (トリフルオロメチル) フェニル) スルホニル) ピコリン酸

3 - アミノ - 5 - ((4 - (トリフルオロメチル) フェニル) チオ) ピコリン酸 (2 . 0 0 0 g 、 6 . 3 6 m m o l) をトリフルオロ酢酸 (T F A 、 1 5 m L) に溶かし、氷浴で、得られた混合物を冷却して 0 °C とした。次に、 H₂O₂ (2 . 6 0 m L 、 2 5 . 5 m m o l 、 3 0 % 水溶液) を 0 °C で加え、混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した。混合物を昇温させて 2 0 °C とし、 2 時間攪拌した。得られたスラリーを 1 % 酢酸 / 水の混合物で希釈した。懸濁液を得て、次に混合物を濾過した。回収固体を 1 % 酢酸 / 水混合物と次にジクロロメタン / メタノール (1 0 / 1 、 2 0 m L) で洗浄した。固体を真空乾燥して、標題化合物を得た (1 . 9 6 g 、 5 . 6 6 m m o l 、 収率 8 9 %) 。 ¹H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d₆) p p m 8 . 2 8 (d 、 J = 2 . 0 H z 、 1 H) 、 8 . 2 2 (d 、 J = 8 . 3 H z 、 2 H) 、 8 . 0 6 (d 、 J = 8 . 4 H z 、 2 H) 、 7 . 8 2 (d 、 J = 2 . 0 H z 、 1 H) 、 7 . 1 2 (b r s 、 2 H) ; M S (E S I +) m / z 3 4 7 (M + H) + 。

【 0 2 7 9 】

段階 3 : 3 - アミノ - N - (2 - ヒドロキシアセチル) - 5 - ((4 - (トリフルオロメチル) フェニル) スルホニル) ピコリノヒドラジド

3 - アミノ - 5 - ((4 - (トリフルオロメチル) フェニル) スルホニル) ピコリン酸 (3 . 0 0 g 、 8 . 6 6 m m o l) 、 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - オール (0 . 0 5 9 g 、 0 . 4 3 3 m m o l) 、 及び 2 - ヒドロキシアセトヒドラジド (0 . 8 5 8 g 、 9 . 5 3 m m o l) を、 N , N - ジメチルホルムアミド (2 0 m L) に加えた。混合物を 2 5 °C で 1 0 分間攪拌した。 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (2 . 4 9 1 g 、 1 3 . 0 0 m m o l) を全量 1 回で加えた。混合物を 4 5 °C で 2 時間攪拌した。水 (2 0 m L) を加えた。混合物を濾過し、酢酸エチルで洗浄し (1 0 m L で 3 回) 、 真空乾燥して、標題化合物を得た (3 . 4 g 、 7 . 9 6 m m o l 、 収率 9 2 %) ; M S (E S I +) m / z 4 1 9 . 7 (M + H) + 。

【 0 2 8 0 】

段階 4 : 3 - アミノ - 5 - ((4 - (トリフルオロメチル) フェニル) スルホニル) - N - (2 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) アセチル) ピコリノヒドラジド

3 - アミノ - N - (2 - ヒドロキシアセチル) - 5 - ((4 - (トリフルオロメチル) フェニル) スルホニル) ピコリノヒドラジド (6 . 0 0 g 、 1 4 . 3 4 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (5 0 m L) 中混合物に、トリエチルアミン (5 . 0 0 m L)

10

20

30

40

50

、35.9 mmol)を加えた。混合物を冷却して0としトリフルオロメチルトリイソプロピルシランスルホネート(5.03mL、18.64mmol)を加えた。反応混合物を20で3時間攪拌した。水(100mL)を加えた。固体を濾過し、水で洗浄し(50mLで2回)、酢酸エチルで洗浄し(15mLで2回)、真空乾燥して、標題化合物を得た(7.2g、12.53mmol、収率87%)。MS(ESI+)m/z 575.7(M+H)⁺。

【0281】

段階5：5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-2-(5-((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン
10

攪拌マグネットを入れた250mL三頸丸底フラスコに、3-アミノ-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-N-(2-((トリイソプロピルシリル)オキシ)アセチル)ピコリノヒドラジド(3.50g、6.09mmol)を入れ、N₂雰囲気下とした。N、N-ジメチルビリジン-4-アミン(0.074g、0.609mmol)、4-メチルベンゼン-1-スルホニルクロライド(1.742g、9.14mmol)、及びアセトニトリル(35mL)を加えて、スラリーを得た。反応混合物を加熱して50とした。N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(3.72mL、21.32mmol)を注射器によってゆっくり加えて(添加中に、内部温度が上昇して50となつた。)、反応混合物が均一となつた。反応混合物を50で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、水(15mL)を加えた。混合物を濾過し、固体を水(15mLで2回)及びメタノール(10mLで2回)で洗浄した。固体を真空乾燥して、標題化合物を得た(3.2g、5.12mmol、収率84%)。MS(ESI+)m/z 557.2(M+H)⁺。

【0282】

段階6：(5-{3-アミノ-5-[4-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1-スルホニル]ピリジン-2-イル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタノール
5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-2-(5-((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン(5.80g、10.42mmol)のアセトニトリル(50mL)中溶液を、室温で5分間混合した。テトラヒドロフラン中のフッ化テトラ-N-ブチルアンモニウム(1.0M TBAF、10.94mL、10.94mmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。完了後、反応液を濃縮して約10mLとした。水(30mL)を加えた。固体を濾過し、水(30mLで2回)及びメタノール(15mLで3回)で洗浄した。固体を真空乾燥して、標題化合物を得た(3.57g、8.92mmol、収率86%)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 8.46(d、J=1.8Hz、1H)、8.25(d、J=8.2Hz、2H)、8.07(d、J=8.3Hz、2H)、7.94(d、J=1.8Hz、1H)、7.30(s、2H)、6.04(s、1H)、4.76(d、J=6.3Hz、2H); MS(ESI+)m/z 401.0(M+H)⁺。

【0283】

[実施例8]

5-{3-アミノ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニル]ピリジン-2-イル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド

段階1：2-(2-(3-アミノ-5-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)ピコリノイル)ヒドラジニル)-2-オキソアセトアミド

20mLバイアルに、3-アミノ-5-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)ピコリン酸(0.5g、1.380mmol、段階2実施例1)、2-ヒドラジニル-2-オキソアセトアミド(0.213g、2.070mmol)、3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-オール(9.39mg、0.069mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)を入れた。混合物を室温で1

10

20

30

40

50

5分間攪拌した。1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.397g、2.070mmol)を1回で全量加え、混合物を45℃で1時間加熱した。水(8mL)を加えた。混合物を室温で30分間攪拌し、濾過して、標題化合物を得た(0.431g、0.963mmol、収率69.8%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 10.53(s, 1H)、10.46(s, 1H)、8.23(d, J=2.0Hz, 1H)、8.18-8.13(m, 3H)、7.87(s, 1H)、7.78(d, J=2.1Hz, 1H)、7.66(d, J=7.9Hz, 1H)、7.21(s, 2H); MS(APCI+) m/z 448(M+H)⁺。

【0284】

段階2: 5-{3-アミノ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニル]ピリジン-2-イル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド 10
20mLバイアルに、2-(2-(3-アミノ-5-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)ピコリノイル)ヒドラジニル)-2-オキソアセトアミド(390mg、0.872mmol、段階1)、4-ジメチルアミノピリジン(10.65mg、0.087mmol)、p-トルエンスルホニルクロライド(316mg、1.656mmol)、及びアセトニトリル(5.1mL)を入れた。得られたスラリーを45℃で加熱した。ヒューニッヒ塩基(N,N-ジイソプロピルエチルアミン、0.533mL、3.05mmol)をゆっくり滴下し、加熱を45℃で2時間続けた。水(8mL)を加え、スラリーを室温で30分間攪拌した。得られた固体を、重力を用いてペーパー濾過した。その固体を、60℃で加熱したDMSO 5mLに溶かし、冷却し、濾過した。得られた固体を16時間真空乾燥して、純粋な標題化合物を得た(180mg、0.420mmol、収率48.1%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 8.68(s, 1H)、8.46(d, J=2.1Hz, 1H)、8.29(s, 1H)、8.22-8.13(m, 2H)、7.95(d, J=2.1Hz, 1H)、7.67(dt, J=7.9, 1.1Hz, 2H)、7.32(s, 2H); MS(APCI+) m/z 430(M+H)⁺。

【0285】

[実施例9]

{5-[3-アミノ-5-(4-フルオロベンゼン-1-スルホニル)ピリジン-2-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}メタノール 30
段階1: 3-アミノ-5-((4-フルオロフェニル)チオ)ピコリン酸
3-アミノ-5-ブロモピコリン酸(5g、23.04mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)中で攪拌した。4-フルオロベンゼンチオール(3.54g、27.6mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(8.05mL、46.1mmol)を加えた。反応混合物を100℃で5時間加熱した。混合物を冷却して室温とした。反応混合物を氷水にゆっくり投入し、1N HCl水溶液でpHを5に調節した。得られた固体を濾過し、冷水で洗浄し、次に石油エーテルで洗浄して、標題化合物を得た(5.6g、20.77mmol、収率90%)。MS(ESI+) m/z 265.7(M+H)⁺。

【0286】

段階2: 3-アミノ-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピコリン酸
3-アミノ-5-((4-フルオロフェニル)チオ)ピコリン酸(3g、11.35mmol)をトリフルオロ酢酸(21mL)に溶かし、得られた混合物を氷浴で冷却して0℃とした。0℃で過酸化水素(4.64mL、45.4mmol、30%水溶液)を加え、混合物を0℃で1時間攪拌した。混合物を昇温させて20℃とし、1時間攪拌した。反応混合物を1%酢酸/水の混合物(150mL)で希釈した。懸濁液が得られ、それを次に濾過した。回収固体を氷水(200mL)で洗浄し、真空乾燥して、標題化合物を得た(3.0g、10.02mmol、収率88%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 8.25(s, 1H)、8.11-8.07(m, 2H)、8.06(d, J=8.4Hz, 2H)、7.78(s, 1H)、7.53(t, J=8.8Hz 50

、 2 H) 、 7 . 1 2 (b r s 、 2 H) ; M S (E S I +) m / z 2 9 7 . 7 (M + H) + 。

【 0 2 8 7 】

段階 3 : 3 - アミノ - 5 - ((4 - フルオロフェニル) スルホニル) - N - (2 - ヒドロキシアセチル) ピコリノヒドラジド

ジメチルホルムアミド (3 0 m L) 中の 3 - アミノ - 5 - ((4 - フルオロフェニル) スルホニル) ピコリン酸 (5 g 、 1 6 . 8 8 m m o l) 、 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (0 . 1 1 5 g 、 0 . 8 4 4 m m o l) 及び 2 - ヒドロキシアセトヒドラジド (1 . 6 7 2 g 、 1 8 . 5 6 m m o l) を 2 5 度で 1 0 分間攪拌した。 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (4 . 8 5 g 、 2 5 . 3 m m o l) を 内部温度 2 5 度で全量 1 回で加えた。その溶液を 2 5 度で 1 0 分間攪拌し、加熱して 4 5 として 1 時間経過させた。反応混合物を氷水に加え、3 時間攪拌した。固体を濾過によって回収し、氷水で洗浄して、標題化合物を得た (5 . 7 g 、 1 4 . 7 0 m m o l 、 収率 8 7 %) 。 M S (E S I +) m / z 3 6 9 . 7 (M + H) + 。

【 0 2 8 8 】

段階 4 : 3 - アミノ - 5 - ((4 - フルオロフェニル) スルホニル) - N - (2 ((トリイソプロピルシリル) オキシ) アセチル) ピコリノヒドラジド

3 - アミノ - 5 - ((4 - フルオロフェニル) スルホニル) - N - (2 - ヒドロキシアセチル) ピコリノヒドラジド (6 . 2 g 、 1 6 . 8 3 m m o l) の溶液を、 N , N - ジメチルホルムアミド (4 5 m L) 中 0 度で攪拌した。トリエチルアミン (7 . 0 4 m L 、 5 0 . 5 m m o l) を加え、トリイソプロピルシリルトリフルオロメタンスルホネート (8 . 7 7 g 、 2 8 . 6 m m o l) をゆっくり加えた。反応混合物を 2 0 度で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を氷水に加え、2 時間攪拌した。固体を濾過によって回収し、氷水で洗浄して、標題化合物を得た (8 . 5 g 、 1 5 . 3 9 m m o l 、 収率 9 1 %) 。 M S (E S I +) m / z 5 2 5 . 7 (M + H) + 。

【 0 2 8 9 】

段階 5 : 5 - ((4 - フルオロフェニル) スルホニル) - 2 - (5 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) メチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - アミン

3 - アミノ - 5 - ((4 - フルオロフェニル) スルホニル) - N - (2 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) アセチル) ピコリノヒドラジド (4 g 、 7 . 6 2 m m o l) 、 N , N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (0 . 9 3 1 g 、 7 . 6 2 m m o l) 及び 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホニルクロライド (1 . 4 5 3 g 、 7 . 6 2 m m o l) の溶液をアセトニトリル (4 0 m L) 中で攪拌した。反応混合物を加熱して 4 5 とした。 N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (0 . 9 8 5 g 、 7 . 6 2 m m o l) をゆっくり加えた。反応混合物を 4 5 度で 2 時間加熱し、冷却して室温とした。水を加え、混合物を 1 時間攪拌した。混合物を濾過し、固体を水で洗浄して、標題化合物を得た (3 . 8 g 、 7 . 1 3 m m o l 、 収率 9 3 %) 。 M S (E S I +) m / z 5 0 7 . 7 (M + H) + 。

【 0 2 9 0 】

段階 6 : (5 - (3 - アミノ - 5 - ((4 - フルオロフェニル) スルホニル) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メタノール

5 - ((4 - フルオロフェニル) スルホニル) - 2 - (5 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) メチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - アミン (8 g 、 1 5 . 7 9 m m o l) の混合物をアセトニトリル (1 2 0 m L) 中で 5 分間攪拌した。フッ化テトラ - N - ブチルアンモニウム (1 8 . 9 5 m L 、 1 8 . 9 5 m m o l) を加えた。反応混合物を 2 0 度で 2 時間攪拌した。反応混合物を冷却して室温とした。 8 5 % H 3 P O 4 0 . 5 3 m L の水溶液 (水 7 5 m L) を反応混合物にゆっくり加えた。得られたスラリーを 2 0 度で 3 時間攪拌した。固体を濾過し、1 : 5 (体積比) C H 3 C N / 水溶液 3 5 m L で洗浄し、水 1 5 m L で洗浄し、真空乾燥して、標題化合物を得た 50

(5.06 g、14.15 mmol、収率90%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.13 - 8.08 (m, 2H)、7.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.53 (t, J = 10.4 Hz, 2H)、7.27 (s, 2H)、6. (t, J = 6.2 Hz, 1H)、4.75 (d, J = 6.4 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 351.7 (M+H)⁺。

【0291】

[実施例10]

2-(5-シクロヘキシリル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニル]ピリジン-3-アミン

段階1: tert-ブチル2-(3-アミノ-5-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)ピコリノイル)ヒドラジンカルボキシレート

バイアル20 mLに、N,N-ジメチルアセトアミド(4 mL)中の3-アミノ-5-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)ピコリン酸(100 mg、0.276 mmol)を加えた。2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(115 mg、0.304 mmol)及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.145 mL、0.828 mmol)を加え、次にtert-ブチルヒドラジンカルボキシレート(43.8 mg、0.331 mmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を窒素気流下に除去した。残留物を酢酸エチル4 mLで希釈し、水で洗浄した(5 mLで1回)。有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(勾配5%から100%として酢酸エチル/ヘプタンを使用、4 gカラム)を用いて精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.16 (s, 1H)、8.82 (s, 1H)、8.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、8.17 - 8.04 (m, 2H)、7.74 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、7.68 - 7.56 (m, 2H)、7.18 (s, 2H)、1.39 (s, 9H)。

【0292】

段階2: 3-アミノ-5-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)ピコリノヒドラジド

トリフルオロ酢酸(1 mL、12.98 mmol)をtert-ブチル2-(3-アミノ-5-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)ピコリノイル)ヒドラジンカルボキシレートに加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を窒素気流下に除去した。粗取得物をヘプタン1 mLに懸濁させ、終夜攪拌した。得られた固体を濾過によって回収して、標題化合物を得た。¹H NMR (501 MHz, DMSO-d₆:D₂O = 9:1(体積比)) ppm 8.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、8.17 - 8.10 (m, 2H)、7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.65 (dq, J = 7.9, 1.1 Hz, 2H)。

【0293】

段階3: 3-アミノ-N-(シクロヘキサンカルボニル)-5-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)ピコリノヒドラジド

4 mLバイアルに、N,N-ジメチルアセトアミド(1 mL)中のシクロヘキサンカルボン酸(25.7 mg、0.201 mmol)、2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(70.0 mg、0.184 mmol)及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.088 mL、0.502 mmol)を加えた。3-アミノ-5-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)ピコリノヒドラジド(63 mg、0.167 mmol)を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を、逆相TFA 6 精製手順を用いて精製して、標題化合物を得た(20 mg、収率24.6%)。¹H NMR (501 MHz, DMSO-d₆:D₂O = 9:1(体積比)) ppm 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.20 - 8.12 (m, 2H)、7.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.69 - 7.63 (m, 2H)

)、2.28 - 2.18 (m、1H)、1.77 - 1.68 (m、3H)、1.62 (d、J = 12.6 Hz、1H)、1.43 - 1.12 (m、6H)。

【0294】

段階4：2-(5-シクロヘキシリ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニル]ピリジン-3-アミン
4 mLバイアル中、3-アミノ-N-(シクロヘキサンカルボニル)-5-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)ピコリノヒドラジド(20 mg、0.041 mmol)をアセトニトリル(1 mL)に加えた。p-トルエンスルホニルクロライド(15.68 mg、0.082 mmol)及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.022 mL、0.123 mmol)を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物はHPLCによって50%のみの反応完結であったことから、反応混合物を加熱して65として週末にかけて経過させた。その混合物を、分取HPLC/M S法TFA6を用いて直接精製して、標題化合物を得た(5.2 mg、収率27%)。
¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆ : D₂O = 9 : 1 (体積比)) ppm 8.43 (d、J = 2.0 Hz、1H)、8.17 (d、J = 8.9 Hz、2H)、7.89 (d、J = 2.1 Hz、1H)、7.66 (dd、J = 8.8、1.2 Hz、2H)、3.17 - 2.99 (m、1H)、2.05 (d、J = 12.0 Hz、2H)、1.83 - 1.20 (m、8H)；MS (APCI+) m/z 469.0 (M + H)⁺。

【0295】

【実施例11】

2-{5-[(S)-メトキシ(フェニル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニル]ピリジン-3-アミン

シクロヘキサンカルボン酸に代えて(S)-2-メトキシ-2-フェニル酢酸を用い、実施例10に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆ : D₂O = 9 : 1 (体積比)) ppm 8.42 (d、J = 2.0 Hz、1H)、8.16 (d、J = 8.9 Hz、2H)、7.90 (d、J = 2.1 Hz、1H)、7.70 - 7.61 (m、2H)、7.52 - 7.36 (m、5H)、5.89 (s、1H)、3.41 (s、3H)；MS (APCI+) m/z 506.9 (M + H)⁺。

【0296】

【実施例12】

2-{5-[(シクロプロピルメトキシ)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニル]ピリジン-3-アミン

シクロヘキサンカルボン酸に代えて2-(シクロプロピルメトキシ)酢酸を用い、実施例10に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆ : D₂O = 9 : 1 (体積比)) ppm 8.45 (d、J = 2.1 Hz、1H)、8.19 (d、J = 8.9 Hz、2H)、7.92 (d、J = 2.0 Hz、1H)、7.70 - 7.64 (m、2H)、4.82 (s、2H)、3.39 (d、J = 7.0 Hz、2H)、1.09 - 0.94 (m、1H)、0.56 - 0.40 (m、2H)、0.24 - 0.15 (m、2H)；MS (APCI+) m/z 471.0 (M + H)⁺。

【0297】

【実施例13】

2-[5-(フェノキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニル]ピリジン-3-アミン

シクロヘキサンカルボン酸に代えて2-フェノキシ酢酸を用い、実施例10に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆ : D₂O = 9 : 1 (体積比)) ppm 8.44 (d、J = 2.0 Hz、1H)、8.18 (d、J = 9.0 Hz、2H)、7.92 (d、J = 2.0 Hz、1H)、7.66 (d、

10

20

30

40

50

$J = 8.4\text{ Hz}$ 、 2 H)、 7.34 (d d, $J = 8.8$ 、 7.3 Hz 、 2 H)、 7.09 (d, $J = 1.1\text{ Hz}$ 、 2 H)、 7.03 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$ 、 1 H)、 5.51 (s、 2 H) ; MS(APCI+) m/z 492.9 ($M + H$)⁺。

【0298】

[実施例14]

$2 - \{ 5 - [(\text{シクロペンチルオキシ})\text{メチル}] - 1, 3, 4 - \text{オキサジアゾール}-2 - \text{イル} \} - 5 - [4 - (\text{トリフルオロメトキシ})\text{ベンゼン}-1 - \text{スルホニル}] \text{ピリジン}-3 - \text{アミン}$

シクロヘキサンカルボン酸に代えて $2 - (\text{シクロペンチルオキシ})\text{酢酸}$ を用い、実施例 10 に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ : D₂O = 9 : 1 (体積比)) ppm 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.18 (d, J = 8.9 Hz, 2H)、7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.71 - 7.62 (m, 2H)、4.75 (s, 2H)、4.13 - 4.03 (m, 1H)、1.83 - 1.39 (m, 8H) ; MS(APCI+) m/z 485.0 ($M + H$)⁺。

【0299】

[実施例15]

$5 - [4 - (\text{トリフルオロメトキシ})\text{ベンゼン}-1 - \text{スルホニル}] - 2 - \{ 5 - [(\text{トリフルオロメトキシ})\text{メチル}] - 1, 3, 4 - \text{オキサジアゾール}-2 - \text{イル} \} \text{ピリジン}-3 - \text{アミン}$

シクロヘキサンカルボン酸に代えて $2 - (\text{トリフルオロメトキシ})\text{酢酸}$ を用い、実施例 10 に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ : D₂O = 9 : 1 (体積比)) ppm 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.19 (d, J = 8.9 Hz, 2H)、7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.77 - 7.62 (m, 2H)、5.62 (s, 2H) ; MS(APCI+) m/z 484.9 ($M + H$)⁺。

【0300】

[実施例16]

$2 - (5 - \{ [(\text{オキソラン}-3-\text{イル})\text{オキシ})\text{メチル}\} - 1, 3, 4 - \text{オキサジアゾール}-2 - \text{イル}) - 5 - [4 - (\text{トリフルオロメトキシ})\text{ベンゼン}-1 - \text{スルホニル}] \text{ピリジン}-3 - \text{アミン}$

シクロヘキサンカルボン酸に代えて $2 - ((\text{テトラヒドロフラン}-3-\text{イル})\text{オキシ})\text{酢酸}$ を用い、実施例 10 に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ : D₂O = 9 : 1 (体積比)) ppm 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、8.19 (d, J = 9.0 Hz, 2H)、7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.72 - 7.56 (m, 2H)、4.83 (s, 2H)、4.39 - 4.30 (m, 1H)、3.79 - 3.59 (m, 4H)、2.14 - 1.76 (m, 2H) ; MS(APCI+) m/z 486.9 ($M + H$)⁺。

【0301】

[実施例17]

$2 - \{ 5 - [(\text{2-メトキシエトキシ})\text{メチル}] - 1, 3, 4 - \text{チアジアゾール}-2 - \text{イル} \} - 5 - [4 - (\text{トリフルオロメトキシ})\text{ベンゼン}-1 - \text{スルホニル}] \text{ピリジン}-3 - \text{アミン}$

段階 1 : 3 - アミノ - N - (2 - (2 - メトキシエトキシ)アセチル) - 5 - ((4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)ピコリノヒドラジド

4 mL バイアルに、 $2 - (\text{2-メトキシエトキシ})\text{酢酸}$ (0.4 M N, N - ジメチルアセトアミド中溶液、199 μL、0.08 mmol、1.5 当量) 及び $2 - (3\text{H}-[1, 2, 3]\text{トリアゾロ}[4, 5-\text{b}]\text{ピリジン}-3-\text{イル}) - 1, 1, 3, 3 - \text{テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート}$ (V) (0.12 M N, N - ジメチルアセトアミド中溶液、500 μL、0.063 mmol、1.2 当量) を加えた。実施 50

例10における段階2からの3-アミノ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル)ピコリノヒドラジド(0.10M N,N-ジメチルアセトアミド中溶液、500μL、0.053mmol、1.0当量)を加え、次にN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(27μL、0.16mmol、3.0当量)を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を、逆相手順TFA6を用いて精製して、標題化合物を得た。

【0302】

段階2：2-[5-[2-メトキシエトキシ]メチル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニル]ピリジン-3-アミン
10

段階1からの化合物を、4mLバイアルに移し、トルエン(500μL)を加えた。ローソン試薬(32mg、0.08mmol、1.5当量)を無希釈でバイアルに加え、反応液を110として1時間加熱した。溶媒を窒素気流下に除去した。水及びジクロロメタンを加え、混合物を渦攪拌した。有機相を除去し、窒素気流下に乾燥し、DMSO/C_H₃OH中で再生した。粗取得物を、逆相HPLC/MSC法AA7を用いて精製して、標題化合物を得た(6.4mg、収率25%)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆:D₂O=9:1(体積比)) ppm 8.40(d, J=2.0Hz, 1H), 8.19(d, J=8.9Hz, 2H), 7.91(d, J=2.0Hz, 1H), 7.72-7.62(m, 2H), 4.96(s, 2H), 3.74-3.68(m, 2H), 3.55-3.48(m, 2H), 3.27(s, 3H); MS(APCI+) m/z 490.9(M+H)⁺。

【0303】

[実施例18]

N-[5-[3-アミノ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニル]ピリジン-2-イル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]メチル]シクロプロパンカルボチオアミド

2-(2-メトキシエトキシ)酢酸に代えて2-(シクロプロパンカルボキサミド)酢酸を用い、実施例17に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆:D₂O=9:1(体積比)) ppm 8.38(d, J=2.0Hz, 1H), 8.18(d, J=8.9Hz, 2H), 7.89(d, J=2.0Hz, 1H), 7.75-7.60(m, 2H), 5.22(s, 2H), 2.21-2.04(m, 1H), 1.12-0.99(m, 2H), 0.99-0.84(m, 2H); MS(APCI+) m/z 515.8(M+H)⁺。
30

【0304】

[実施例19]

2-[5-[S)-メトキシ(フェニル)メチル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニル]ピリジン-3-アミン

2-(2-メトキシエトキシ)酢酸に代えて(S)-メトキシ-フェニル-酢酸を用い、実施例17に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆:D₂O=9:1(体積比)) ppm 8.38(d, J=2.0Hz, 1H), 8.17(d, J=8.9Hz, 2H), 7.88(d, J=2.0Hz, 1H), 7.70-7.62(m, 2H), 7.52-7.31(m, 5H), 5.89(s, 1H), 3.41(s, 3H); MS(APCI+) m/z 522.8(M+H)⁺。

【0305】

[実施例20]

(2S)-2-[5-[3-アミノ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニル]ピリジン-2-イル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール
50

2 - (2 - メトキシエトキシ) 酢酸に代えて (R) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン酸を用い、実施例 17 に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹ H NMR (400 MHz, DMSO - d₆ : D₂O = 9 : 1 (体積比)) ppm 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H) , 8.19 (d, J = 8.9 Hz, 2H) , 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H) , 7.70 - 7.64 (m, 3H) , 1.86 (s, 3H) ; MS (APCI +) m/z 514.7 (M + H) ⁺ 。

【0306】

[実施例 21]

2 - { 5 - [(1R) - 1 - メトキシエチル] - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル } - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン 10

2 - (2 - メトキシエトキシ) 酢酸に代えて (R) - 2 - メトキシプロパン酸を用い、実施例 17 に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹ H NMR (400 MHz, DMSO - d₆ : D₂O = 9 : 1 (体積比)) ppm 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H) , 8.26 - 8.14 (m, 2H) , 7.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H) , 7.73 - 7.60 (m, 2H) , 4.88 (q, J = 6.5 Hz, 1H) , 3.35 (s, 3H) , 1.55 (d, J = 6.5 Hz, 3H) ; MS (APCI +) m/z 460.9 (M + H) ⁺ 。

【0307】

[実施例 22]

2 - [5 - (1 - メトキシエチル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル] - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン 20

2 - (2 - メトキシエトキシ) 酢酸に代えて 2 - メトキシプロパン酸を用い、実施例 17 に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹ H NMR (400 MHz, DMSO - d₆ : D₂O = 9 : 1 (体積比)) ppm 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H) , 8.19 (d, J = 8.9 Hz, 2H) , 7.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H) , 7.75 - 7.62 (m, 2H) , 4.88 (q, J = 6.5 Hz, 1H) , 3.35 (s, 3H) , 1.56 (d, J = 6.5 Hz, 3H) ; MS (APCI +) m/z 460.9 (M + H) ⁺ 。

【0308】

[実施例 23]

2 - { 5 - [(1S) - 1 - メトキシエチル] - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル } - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン 30

2 - (2 - メトキシエトキシ) 酢酸に代えて (S) - 2 - メトキシプロパン酸を用い、実施例 17 に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹ H NMR (400 MHz, DMSO - d₆ : D₂O = 9 : 1 (体積比)) ppm 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H) , 8.19 (d, J = 8.9 Hz, 2H) , 7.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H) , 7.75 - 7.62 (m, 2H) , 4.88 (q, J = 6.5 Hz, 1H) , 3.35 (s, 3H) , 1.56 (d, J = 6.5 Hz, 3H) ; MS (APCI +) m/z 460.9 (M + H) ⁺ 。

【0309】

[実施例 24]

2 - { 5 - [(シクロプロピルメトキシ) メチル] - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル } - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン

2 - (2 - メトキシエトキシ) 酢酸に代えて 2 - (シクロプロピルメトキシ) 酢酸を用い、実施例 17 に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹ H NMR (400 MHz, DMSO - d₆ : D₂O = 9 : 1 (体積比)) ppm 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H) , 8.18 (d, J = 8.9 Hz, 2H) , 7.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H) , 30

、 1 H) 、 7 . 7 8 - 7 . 5 5 (m 、 2 H) 、 4 . 9 5 (s 、 2 H) 、 3 . 4 2 (d 、 J = 6 . 9 H z 、 2 H) 、 1 . 1 3 - 0 . 8 6 (m 、 1 H) 、 0 . 5 8 - 0 . 4 3 (m 、 2 H) 、 0 . 2 9 - 0 . 1 1 (m 、 2 H) ; M S (A P C I +) m / z 4 8 6 . 9 (M + H) + 。

【 0 3 1 0 】

[実施例 2 5]

2 - [5 - (エトキシメチル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル] - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン

2 - (2 - メトキシエトキシ) 酢酸に代えて 2 - エトキシ酢酸を用い、実施例 1 7 に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。 1 H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆ : D ₂ O = 9 : 1 (体積比)) p p m 8 . 4 0 (d 、 J = 2 . 0 H z 、 1 H) 、 8 . 1 8 (d 、 J = 8 . 9 H z 、 2 H) 、 7 . 9 0 (d 、 J = 2 . 0 H z 、 1 H) 、 7 . 7 1 - 7 . 6 3 (m 、 2 H) 、 4 . 9 2 (s 、 2 H) 、 3 . 6 2 (q 、 J = 7 . 0 H z 、 2 H) 、 1 . 1 8 (t 、 J = 7 . 0 H z 、 3 H) ; M S (A P C I +) m / z 4 6 0 . 9 (M + H) + 。

【 0 3 1 1 】

[実施例 2 6]

2 - [5 - (メトキシメチル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル] - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン

2 - (2 - メトキシエトキシ) 酢酸に代えて 2 - メトキシ酢酸を用い、実施例 1 7 に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。 1 H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆ : D ₂ O = 9 : 1 (体積比)) p p m 8 . 4 0 (d 、 J = 2 . 0 H z 、 1 H) 、 8 . 1 9 (d 、 J = 8 . 9 H z 、 2 H) 、 7 . 9 1 (d 、 J = 2 . 0 H z 、 1 H) 、 7 . 7 3 - 7 . 5 7 (m 、 2 H) 、 4 . 8 9 (s 、 2 H) 、 3 . 4 2 (s 、 3 H) ; M S (A P C I +) m / z 4 4 6 . 8 (M + H) + 。

【 0 3 1 2 】

[実施例 2 7]

2 - (5 - { [(ピリジン - 3 - イル) オキシ] メチル } - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン

2 - (2 - メトキシエトキシ) 酢酸に代えて 2 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) 酢酸塩酸塩を用い、実施例 1 7 に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。 1 H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆ : D ₂ O = 9 : 1 (体積比)) p p m 8 . 6 1 - 8 . 5 4 (m 、 1 H) 、 8 . 4 0 (d 、 J = 2 . 0 H z 、 1 H) 、 8 . 3 7 (d 、 J = 5 . 0 H z 、 1 H) 、 8 . 1 8 (d 、 J = 8 . 9 H z 、 2 H) 、 7 . 9 2 (d 、 J = 2 . 0 H z 、 1 H) 、 7 . 8 7 (d d 、 J = 8 . 6 、 2 . 9 H z 、 1 H) 、 7 . 7 2 - 7 . 5 6 (m 、 3 H) 、 5 . 7 9 (s 、 2 H) ; M S (A P C I +) m / z 5 0 9 . 8 (M + H) + 。

【 0 3 1 3 】

[実施例 2 8]

5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] - 2 - { 5 - [(トリフルオロメトキシ) メチル] - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル } ピリジン - 3 - アミン

2 - (2 - メトキシエトキシ) 酢酸に代えて 2 - (トリフルオロメトキシ) 酢酸を用い、実施例 1 7 に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。 1 H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆ : D ₂ O = 9 : 1 (体積比)) p p m 8 . 4 1 (d 、 J = 2 . 0 H z 、 1 H) 、 8 . 1 9 (d 、 J = 8 . 9 H z 、 2 H) 、 7 . 9 3 (d 、 J = 2 . 0 H z 、 1 H) 、 7 . 7 3 - 7 . 6 1 (m 、 2 H) 、 5 . 7 0 (s 、 2 H) ; M S (A P C I +) m / z 5 0 0 . 8 (M + H) + 。

【 0 3 1 4 】

[実施例 2 9]

10

20

30

40

50

2 - (5 - { [(オキソラン - 3 - イル) オキシ] メチル } - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン

2 - (2 - メトキシエトキシ) 酢酸に代えて 2 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) 酢酸を用い、実施例 17 に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹ H NMR (400 MHz, DMSO - d₆ : D₂O = 9 : 1 (体積比)) ppm 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.23 - 8.13 (m, 2H)、7.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.70 - 7.65 (m, 2H)、4.95 (s, 2H)、4.40 - 4.33 (m, 1H)、3.84 - 3.76 (m, 2H)、3.72 - 3.63 (m, 2H)、2.04 - 1.93 (m, 2H) ; MS (APCI +) m/z 502.9 (M + H)⁺。

【 0315 】

[実施例 30]

2 - { 5 - [(ジフルオロメトキシ) メチル] - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル } - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン

2 - (2 - メトキシエトキシ) 酢酸に代えて 2 - (ジフルオロメトキシ) 酢酸を用い、実施例 17 に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹ H NMR (400 MHz, DMSO - d₆ : D₂O = 9 : 1 (体積比)) ppm 8.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.19 (d, J = 8.9 Hz, 2H)、7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.67 (dd, J = 8.9, 1.1 Hz, 2H)、6.88 (t, J = 7.4, 2 Hz, 1H)、5.43 (s, 2H) ; MS (APCI +) m/z 482.8 (M + H)⁺。

【 0316 】

[実施例 31]

2 - (5 - { [(2S) - オキソラン - 2 - イル] メチル } - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン

2 - (2 - メトキシエトキシ) 酢酸に代えて (S) - 2 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) 酢酸を用い、実施例 17 に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹ H NMR (400 MHz, DMSO - d₆ : D₂O = 9 : 1 (体積比)) ppm 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.18 (d, J = 8.9 Hz, 2H)、7.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、7.71 - 7.62 (m, 2H)、4.21 - 4.13 (m, 1H)、3.86 - 3.61 (m, 2H)、3.44 - 3.18 (m, 2H)、2.03 (dd, J = 12.7, 6.3 Hz, 1H)、1.89 - 1.78 (m, 2H)、1.54 (dd, J = 12.2, 7.6 Hz, 1H) ; MS (APCI +) m/z 486.9 (M + H)⁺。

【 0317 】

[実施例 32]

2 - (5 - { [(2R) - オキソラン - 2 - イル] メチル } - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン

2 - (2 - メトキシエトキシ) 酢酸に代えて (R) - 2 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) 酢酸を用い、実施例 17 に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹ H NMR (400 MHz, DMSO - d₆ : D₂O = 9 : 1 (体積比)) ppm 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.18 (d, J = 8.9 Hz, 2H)、7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.70 - 7.58 (m, 2H)、4.24 - 4.11 (m, 1H)、3.85 - 3.58 (m, 2H)、3.42 - 3.18 (m, 2H)、2.03 (dq, J = 13.1, 6.8 Hz, 1H)、1.90 - 1.75 (m, 2H)、1.62 - 1.45 (m, 1H) ; MS (APCI +) m/z 486.9 (M + H)⁺。

【0318】

[実施例33]

2 - { 5 - [(2 - メトキシエトキシ) メチル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル } - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン

シクロヘキサンカルボン酸に代えて 2 - (2 - メトキシエトキシ) 酢酸を用い、実施例 10 に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆ : D₂O = 9 : 1 (体積比)) ppm 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H) 10 、 8.18 (d, J = 8.9 Hz, 2H) 、 7.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H) 、 7.70 - 7.62 (m, 2H) 、 4.84 (s, 2H) 、 3.70 - 3.66 (m, 2H) 、 3.50 - 3.47 (m, 2H) 、 3.23 (s, 3H) ; MS (APCI +) m/z 474.8 (M + H)⁺。

【0319】

[実施例34]

2 - { 5 - [(1R) - 1 - メトキシエチル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル } - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン

シクロヘキサンカルボン酸に代えて (R) - 2 - メトキシプロパン酸を用い、実施例 10 に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆ : D₂O = 9 : 1 (体積比)) ppm 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H) 20 、 8.18 (d, J = 9.0 Hz, 2H) 、 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H) 、 7.72 - 7.60 (m, 2H) 、 4.82 (q, J = 6.6 Hz, 1H) 、 3.31 (s, 3H) 、 1.55 (d, J = 6.6 Hz, 3H) ; MS (APCI +) m/z 444.8 (M + H)⁺。

【0320】

[実施例35]

2 - { 5 - [(1S) - 1 - メトキシエチル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル } - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン

シクロヘキサンカルボン酸に代えて (S) - 2 - メトキシプロパン酸を用い、実施例 10 に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆ : D₂O = 9 : 1 (体積比)) ppm 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H) 30 、 8.18 (d, J = 8.9 Hz, 2H) 、 7.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H) 、 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 3H) 、 4.81 (q, J = 6.7 Hz, 1H) 、 3.31 (s, 3H) 、 1.55 (d, J = 6.6 Hz, 3H) ; MS (APCI +) m/z 444.8 (M + H)⁺。

【0321】

[実施例36]

2 - [5 - (エトキシメチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン 40

シクロヘキサンカルボン酸に代えて 2 - エトキシ酢酸を用い、実施例 10 に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆ : D₂O = 9 : 1 (体積比)) ppm 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H) 、 8.18 (d, J = 8.9 Hz, 2H) 、 7.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H) 、 7.75 - 7.62 (m, 2H) 、 4.79 (s, 2H) 、 3.59 (q, J = 7.0 Hz, 2H) 、 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ; MS (APCI +) m/z 444.9 (M + H)⁺。

【0322】

[実施例37]

2 - [5 - (メトキシメチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] - 5 - [50

4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル]ピリジン - 3 - アミン
シクロヘキサンカルボン酸に代えて2 - メトキシ酢酸を用い、実施例10に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆ : D₂O = 9 : 1 (体積比)) ppm 8.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.38 (s, 3H); MS (APCI+) m/z 430.9 (M+H)⁺。

【0323】

[実施例38]

2 - { [(ピリジン - 3 - イル)オキシ]メチル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン 10

シクロヘキサンカルボン酸に代えて2 - (ピリジン - 3 - イルオキシ)酢酸塩酸塩を用い、実施例10に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆ : D₂O = 9 : 1 (体積比)) ppm 8.52 - 8.38 (m, 3H), 8.31 - 8.24 (m, 1H), 8.18 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.57 (m, 3H), 7.46 (dd, J = 8.5, 4.7 Hz, 2H), 5.64 (s, 2H); MS (APCI+) m/z 493.8 (M+H)⁺。

【0324】

20

[実施例39]

2 - { 5 - [(ジフルオロメトキシ)メチル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル } - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン

シクロヘキサンカルボン酸に代えて2 - (ジフルオロメトキシ)酢酸を用い、実施例10に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆ : D₂O = 9 : 1 (体積比)) ppm 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 - 8.13 (m, 2H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.60 (m, 2H), 6.87 (t, J = 73.9 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H); MS (APCI+) m/z 466.9 (M+H)⁺。 30

【0325】

[実施例40]

2 - { [(2S) - オキソラン - 2 - イル] メチル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン

シクロヘキサンカルボン酸に代えて(S) - 2 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル)酢酸を用い、実施例10に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆ : D₂O = 9 : 1 (体積比)) ppm 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 - 8.11 (m, 2H), 7.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 4.31 - 4.20 (m, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 3.28 - 3.02 (m, 2H), 2.13 - 1.99 (m, 1H), 1.93 - 1.76 (m, 2H), 1.74 - 1.57 (m, 1H); MS (APCI+) m/z 470.9 (M+H)⁺。 40

【0326】

[実施例41]

2 - { [(2R) - オキソラン - 2 - イル] メチル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン

シクロヘキサンカルボン酸に代えて(R) - 2 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル)酢酸を用い、実施例10に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR (500

0.0 MHz、DMSO-d₆ : D₂O = 9 : 1 (体積比)) ppm 8.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、8.21 - 8.14 (m, 2H)、7.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、7.70 - 7.64 (m, 2H)、4.29 - 4.22 (m, 1H)、3.64 (s, 2H)、3.24 - 3.08 (m, 2H)、2.12 - 2.03 (m, 1H)、1.90 - 1.81 (m, 2H)、1.71 - 1.61 (m, 1H); MS (APCI+) m/z 470.9 (M + H)⁺。

【0327】

[実施例42]

1-(5-{3-アミノ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニル]ピリジン-2-イル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エタン-1-オール

段階1：(S)-3-アミノ-N-(2-ヒドロキシプロパノイル)-5-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)ピコリノヒドラジド

4 mLバイアル中、N,N-ジメチルアセトアミド(1.0 mL)中の(S)-2-ヒドロキシプロパン酸(10.8 mg, 0.12 mmol, 1.5当量)及び2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(36.4 mg, 0.10 mmol, 1.2当量)を加えた。実施例10段階2からの3-アミノ-5-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)ピコリノヒドラジド(30.0 mg, 0.08 mmol, 1.0当量)を加え、次にN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(42 μL, 0.24 mmol, 3.0当量)を加えた。反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を、逆相法TFA10を用いて精製して、標題化合物を得た。

【0328】

段階2：(S)-3-アミノ-5-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-N-(2-((トリイソプロピルシリル)オキシ)プロパノイル)ピコリノヒドラジド

段階1からの精製物をジクロロメタン500 μLに懸濁させた。トリエチルアミン(30 μL, 0.21 mmol, 2.5当量)を加え、次にTIPSトリフレート(トリイソプロピルシリルトリフルオロメタンスルホネート、50 μL, 0.21 mmol, 2.5当量)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水で2回洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄で脱水し、濾過した。濾液を濃縮して、標題化合物を得た。

【0329】

段階3：(S)-5-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-2-(5-(1-((トリイソプロピルシリル)オキシ)エチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン

段階2からの残留物をCH₃CN 500 μLに溶かした。4-(ジメチルアミノ)ピリジン(0.007 M, 1 mL, 0.007 mmol, 0.1当量)及びp-トルエンスルホニルクロライド(0.14 M, 1 mL, 0.14 mmol, 1.9当量)原液を加え、次にジイソプロピルエチルアミン(50 μL, 0.29 mmol, 4.0当量)を加えた。反応混合物を45℃で1時間加熱し、次に方法TFA8を用いる逆相を介して直接精製した。

【0330】

段階4：1-(5-{3-アミノ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニル]ピリジン-2-イル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エタン-1-オール

段階3からの化合物をテトラヒドロフラン(500 μL)に溶かした。フッ化テトラブチルアンモニウム(1 M テトラヒドロフラン中溶液、70 μL, 0.07 mmol, 1.0当量)を室温で加え、反応混合物を、LCによって反応完結となるまで攪拌した。反応混合物を、分取逆相HPLC/M S法TFA8を介して精製した。精製後、サンプルはな

10

20

30

40

50

お、微量のテトラブチルアンモニウム塩を含んでおり、同じ方法を用いて再精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (501 MHz, DMSO-d₆ : D₂O = 9 : 1 (体積比)) ppm 8.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 2H), 7.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 5.05 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 6.7 Hz, 3H); MS (APCI+) m/z 430.9 (M+H)⁺。

【0331】

[実施例43]

2-(5-{3-アミノ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニル]ピリジン-2-イル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロパン-2-オール
10

(S)-2-ヒドロキシプロパン酸に代えて2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸を用い、実施例42に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR (501 MHz, DMSO-d₆ : D₂O = 9 : 1 (体積比)) ppm 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 2H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 1.61 (s, 6H); MS (APCI+) m/z 444.9 (M+H)⁺。

【0332】

[実施例44]

(1S)-1-(5-{3-アミノ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニル]ピリジン-2-イル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フェニルエタン-1-オール
20

(S)-2-ヒドロキシプロパン酸に代えて(S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸を用い、実施例42に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ : D₂O = 9 : 1 (体積比)) ppm 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 - 8.14 (m, 2H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 - 7.17 (m, 5H), 5.12 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 7.1, 4.7 Hz, 2H); MS (APCI+) m/z 506.9 (M+H)⁺。

【0333】

[実施例45]

(S)-(5-{3-アミノ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニル]ピリジン-2-イル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)(フェニル)メタノール

(S)-2-ヒドロキシプロパン酸に代えて(S)-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸を用い、実施例42に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ : D₂O = 9 : 1 (体積比)) ppm 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 2H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.29 (m, 3H), 6.11 (s, 1H); MS (APCI+) m/z 492.9 (M+H)⁺。

【0334】

[実施例46]

2-[3-(2-メトキシプロパン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニル]ピリジン-3-アミン

4 mL バイアル中に、N,N-ジメチルアセトアミド(1 mL)中の3-アミノ-5-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)ピコリン酸(60.4 mg, 0.167 mmol, 1.0当量)を加えた。2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキ
50

サフルオロホスフェート(V) (69 . 7 m g 、 0 . 183 m m o l 、 1 . 1 当量) 及び N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (0 . 087 m L 、 0 . 500 m m o l 、 3 . 0 当量) を加え、次に (Z) - N - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 2 - メチルプロパンイミドアミド (26 . 4 m g 、 . 2 m m o l 、 1 . 2 当量) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、その時点では LC / MS によって反応完了していた。溶媒を窒素気流下に除去した。残留物をジクロロメタン 2 m L で希釈し、水で洗浄した (5 m L で 1 回) 。第 1 段階からの残留物をテトラヒドロフラン 1 m L で希釈した。水酸化テトラブチルアンモニウム (40 重量 % 水溶液、 108 m g 、 0 . 167 m m o l) を加え、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。溶媒を窒素気流下に除去した。残留物を C H₃C N

0 . 5 m L に溶かし、水 4 m L を攪拌しながらそれに加えて 30 分経過させた。水をピペットで除去し、固体を D M S O に溶かし、方法 T F A 8 を用いる逆相 H P L C / M S で精製した。¹H N M R (400 M H z 、 D M S O - d₆ : D₂O = 9 : 1 (体積比)) ppm 8 . 47 (d 、 J = 2 . 1 H z 、 1 H) 、 8 . 26 - 8 . 15 (m 、 2 H) 、 7 . 99 (d 、 J = 2 . 1 H z 、 1 H) 、 7 . 74 - 7 . 67 (m 、 2 H) 、 3 . 12 (s 、 3 H) 、 1 . 63 (s 、 6 H) ; M S (A P C I +) m / z 458 . 8 (M + H) ⁺ 。

【 0335 】

[実施例 47]

2 - [3 - (1 - メトキシエチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン (Z) - N - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 2 - メチルプロパンイミドアミドに代えて N - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - プロパンアミジンを用い、第 1 段階及び第 2 段階の両方の後にサンプルを精製することで、実施例 46 に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H N M R (400 M H z 、 D M S O - d₆ : D₂O = 9 : 1 (体積比)) ppm 8 . 44 (d 、 J = 2 . 0 H z 、 1 H) 、 8 . 23 - 8 . 14 (m 、 2 H) 、 7 . 96 (d 、 J = 2 . 1 H z 、 1 H) 、 7 . 72 - 7 . 63 (m 、 2 H) 、 4 . 69 (q 、 J = 6 . 6 H z 、 1 H) 、 3 . 28 (s 、 3 H) 、 1 . 53 (d 、 J = 6 . 6 H z 、 3 H) ; M S (A P C I +) m / z 444 . 9 (M + H) ⁺ 。

【 0336 】

[実施例 48]

2 - [3 - (オキサン - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン (Z) - N - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 2 - メチルプロパンイミドアミドに代えて N - ヒドロキシテトラヒドロピラン - 4 - カルボキサミジンを用い、第 1 段階及び第 2 段階の両方の後にサンプルを精製することで、実施例 46 に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H N M R (400 M H z 、 D M S O - d₆ : D₂O = 9 : 1 (体積比)) ppm 8 . 43 (d 、 J = 2 . 0 H z 、 1 H) 、 8 . 23 - 8 . 14 (m 、 2 H) 、 7 . 94 (d 、 J = 2 . 1 H z 、 1 H) 、 7 . 71 - 7 . 63 (m 、 2 H) 、 3 . 96 - 3 . 88 (m 、 2 H) 、 3 . 50 (t d 、 J = 11 . 5 、 2 . 3 H z 、 2 H) 、 3 . 27 - 3 . 14 (m 、 1 H) 、 2 . 01 - 1 . 93 (m 、 2 H) 、 1 . 87 - 1 . 72 (m 、 2 H) ; M S (A P C I +) m / z 470 . 8 (M + H) ⁺ 。

【 0337 】

[実施例 49]

2 - { 3 - [(4 - フルオロフェノキシ) メチル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 3 - アミン

(Z) - N - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 2 - メチルプロパンイミドアミドに代えて 2 - (4 - フルオロフェノキシ) - N - ヒドロキシ - アセトアミジンを用い、第 1 段階及び第 2 段階の両方の後にサンプルを精製することで、実施例 46 に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H N M R (400 M H z 、 D M S O - d₆ : D₂O = 9 : 1 (体積比)) ppm 8 . 44 (d 、 J = 2 . 0 H z 、 1 H) 、 8 . 23 - 8 . 14 (

10

20

30

40

50

m、2H)、7.94(d、J=2.0Hz、1H)、7.71-7.63(m、2H)、7.20-7.06(m、4H)、5.38(s、2H); MS(APCI+)m/z 510.8(M+H)⁺。

【0338】

[実施例50]

2-[3-(シクロプロピルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニル]ピリジン-3-アミン(Z)-N-ヒドロキシ-2-メトキシ-2-メチルプロパンイミドに代えて2-シクロプロピル-N-ヒドロキシ-アセトアミジンを用い、第1段階及び第2段階の両方の後にサンプルを精製することで、実施例46に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆:D₂O=9:1(体積比)) ppm 8.43(d、J=2.0Hz、1H)、8.23-8.14(m、2H)、7.94(d、J=2.0Hz、1H)、7.71-7.63(m、2H)、2.75(d、J=7.0Hz、2H)、1.19-1.14(m、1H)、0.58-0.49(m、2H)、0.32-0.24(m、2H); MS(APCI+)m/z 440.9(M+H)⁺。

【0339】

[実施例51]

2-{3-[オキソラン-2-イル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニル]ピリジン-3-アミン(Z)-N-ヒドロキシ-2-メトキシ-2-メチルプロパンイミドに代えてN-ヒドロキシ-2-テトラヒドロフラン-2-イル-アセトアミジンを用い、第1段階及び第2段階の両方の後にサンプルを精製することで、実施例46に記載の手順に従つて、標題化合物を製造した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆:D₂O=9:1(体積比)) ppm 8.43(d、J=2.0Hz、1H)、8.23-8.14(m、2H)、7.94(d、J=2.0Hz、1H)、7.71-7.63(m、2H)、4.29(p、J=6.6Hz、1H)、3.80-3.74(m、1H)、3.65-3.56(m、1H)、3.00(d、J=6.5Hz、2H)、2.11-1.98(m、1H)、1.94-1.77(m、2H)、1.71-1.57(m、1H); MS(APCI+)m/z 470.8(M+H)⁺。

【0340】

[実施例52]

2-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニル]ピリジン-3-アミン(Z)-N-ヒドロキシシクロプロパンカルボキサミジンを用い、第1段階及び第2段階の両方の後にサンプルを精製することで、実施例46に記載の手順に従つて、標題化合物を製造した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆:D₂O=9:1(体積比)) ppm 8.41(d、J=2.1Hz、1H)、8.22-8.13(m、2H)、7.93(d、J=2.0Hz、1H)、7.71-7.63(m、2H)、2.28-2.17(m、1H)、1.19-1.09(m、2H)、1.10-1.01(m、2H); MS(APCI+)m/z 426.9(M+H)⁺。

【0341】

[実施例53]

2-[3-(オキソラン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニル]ピリジン-3-アミン(Z)-N-ヒドロキシ-2-メトキシ-2-メチルプロパンイミドに代えてN-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-カルボキサミジンを用い、第1段階及び第2段階の両方の後にサンプルを精製することで、実施例46に記載の手順に従つて、標題化

10

20

30

40

50

合物を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ : D₂O = 9 : 1 (体積比)) ppm 8.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.23 - 8.14 (m, 2H), 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 4.07 (dd, J = 8.5, 7.6 Hz, 1H), 3.94 - 3.81 (m, 4H), 2.42 - 2.15 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 456.9 (M+H)⁺。

【0342】

[実施例54]

2 - [3 - tert - ブチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル]ピリジン - 3 - アミン (Z) - N - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 2 - メチルプロパンイミドアミドに代えて N - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - プロパンアミジンを用い、第1段階及び第2段階の両方の後にサンプルを精製することで、実施例46に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ : D₂O = 9 : 1 (体積比)) ppm 8.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 2H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 1.39 (s, 9H); MS (APCI+) m/z 442.9 (M+H)⁺。

【0343】

[実施例55]

2 - [3 - (2 - メトキシエチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル]ピリジン - 3 - アミン (Z) - N - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 2 - メチルプロパンイミドアミドに代えて N - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロパンアミジンを用い、第1段階及び第2段階の両方の後にサンプルを精製することで、実施例46に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ : D₂O = 9 : 1 (体積比)) ppm 8.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 2H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 3.78 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.06 (t, J = 6.3 Hz, 2H); MS (APCI+) m/z 444.9 (M+H)⁺。

【0344】

[実施例56]

2 - [3 - (メトキシメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル]ピリジン - 3 - アミン (Z) - N - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 2 - メチルプロパンイミドアミドに代えて N - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - アセトアミジンを用い、第1段階及び第2段階の両方の後にサンプルを精製することで、実施例46に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ : D₂O = 9 : 1 (体積比)) ppm 8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.27 - 8.18 (m, 2H), 7.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.42 (s, 3H); MS (APCI+) m/z 430.9 (M+H)⁺。

【0345】

[実施例57]

(5 - {3 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1 - スルホニル]ピリジン - 2 - イル} - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)メタノール

{5 - [3 - アミノ - 5 - (4 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンスルホニル) - ピリジン - 2 - イル] - [1 , 3 , 4]オキサジアゾール - 2 - イル} - メタノール (200 mg, 0.48 mmol) を酢酸 (5 mL) に溶かした。N - クロロコハク酸イミドを加え (CAS : 128 - 09 - 6, 640 mg, 4.8 mmol)、得られた混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水を加え、得られた懸濁液を濾過して、粗取

10

20

30

40

50

得物 250 mg を得た。その粗取得物を、逆相分取 HPLC (97% 10 mM NH₄HCO₃ / pH 10、3% CH₃CN) によって精製して、二つの位置異性体、実施例 57 及び実施例 64 を得た。実施例 57 : ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.34 (s, 1H)、8.09 - 8.14 (m, 2H)、7.64 - 7.68 (m, 2H)、7.45 (br s, 2H)、6.03 (t, J = 6.4 Hz, 1H)、4.74 (d, J = 6.4 Hz, 2H)、MS (ESI+) m/z 451 [M+H]⁺。実施例 64 : ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.68 (s, 1H)、8.16 - 8.20 (m, 2H)、7.65 (m, 2H)、7.40 (s, 2H)、6.07 (t, J = 6.3 Hz, 1H)、4.78 (d, J = 6.2 Hz, 2H)、MS (ESI+) m/z 451 [M+H]⁺。

10

【0346】

[実施例 58]

(5-{3-アミノ-5-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニル]ピリジン-2-イル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタノール

段階 1：メチル 2-トリイソプロピルシリルオキシアセテート

トリイソプロピルクロライド (CAS: 13154-24-0, 228 mL, 1067 mmol) を、N₂ 霧囲気下に、メチル-グリコレート (CAS: 96-35-5, 80 g, 889 mmol) 及びイミダゾール (CAS: 288-32-4, 182 g, 1067 mmol) の脱水 N,N-ジメチルホルムアミド (1リットル) 中溶液に加えた。得られた溶液を室温で攪拌した。終夜攪拌後、薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル / 石油エーテル、35:65) で原料が完全に消費されていることが示された。反応混合物を飽和水溶液 NaHCO₃ 1.5リットルで反応停止した。得られた混合物をジエチルエーテルで抽出した。次に、有機層を 2N HCl 水溶液 1.4リットル (2.8 mol)、H₂O 0.5リットル及びブライン 1リットルで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮乾固させて、粗標題化合物を得て、それを次の段階でそのまま用いた。

20

【0347】

段階 2：2-トリイソプロピルシリルオキシアセトヒドラジド

メチル 2-トリイソプロピルシリルオキシアセテート (199 g, 889 mmol) をテトラヒドロフラン (1リットル) に溶かした。ヒドラジン水和物 (CAS: 7803-57-8, 35重量%、203 mL, 2.222 mol) を加え、混合物を還流した。終夜攪拌還流後、薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル / 石油エーテル、5:95) で、原料が完全に消費されたことが示された。反応混合物を冷却し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (1.5リットル) で反応停止した。得られた溶液をジエチルエーテルで抽出した (500 mL で 4回)。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮乾固させて、粗取得物 191 g をロウ状固体として得た。酢酸エチル / ヘプタン (5%, 500 mL) からの沈殿によって、標題化合物 122 g を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.76 (s, 1H)、7.26 (s, 1H)、4.28 (s, 2H)、3.87 (d, J = 4.3 Hz, 2H)、1.19 - 1.05 (m, 21H)。

30

【0348】

段階 3：3-アミノ-5-(3-トリフルオロメトキシ-フェニルスルファニル)-ピリジン-2-カルボン酸

40

3-アミノ-5-ブロモ-ピリジン-2-カルボン酸 (CAS: 870997-85-6, 500 mg、2.3 mmol)、3-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンチオール (CAS: 220239-66-7, 534 mg、2.76 mmol) 及び 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (0.344 mL, 2.3 mmol) の溶液を、N,N-ジメチルアセトアミド (2 mL) 中で調製した。混合物を、マイクロ波リアクター (Biotope、SWバージョン 2.2) 中、150 °C で 45 分間加熱した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、標題化合物 783 mg を得た。

【0349】

50

段階4：3 - アミノ - 5 - (3 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンスルホニル) - ピリジン - 2 - カルボン酸

3 - アミノ - 5 - (3 - トリフルオロメトキシ - フェニルスルファニル) - ピリジン - 2 - カルボン酸 (783 mg、2.37 mmol) をトリフルオロ酢酸 (5 mL) に溶かし、得られた混合物を氷浴で冷却して0とした。次に、H₂O₂ (30%水溶液、0.968 mL、9.48 mmol) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を1%酢酸水溶液 (10 mL) で希釈した。懸濁液が得られ、それを次に濾過した。回収固体を1%酢酸と次に石油エーテルで洗浄して、標題化合物 652 mgを得た。

【0350】

段階5：3 - アミノ - 5 - (3 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンスルホニル) - ピリジン - 2 - カルボン酸N - (2 - トライソプロピルシラニルオキシ - アセチル) - ヒドラジド

3 - アミノ - 5 - (3 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンスルホニル) - ピリジン - 2 - カルボン酸 (336 mg、0.93 mmol) を含むジクロロメタン溶液 (10 mL) に、ジイソプロピルエチルアミン (0.323 mL、1.86 mmol)、N-[ジメチルアミノ] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ - [4, 5 - b] ピリジン - 1 - イルメチレン] - N - メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートN - オキサイド (354 mg、0.93 mmol) 及び2 - トライソプロピルシリルオキシアセトヒドラジド (231 mg、0.93 mmol) を加えた。反応が完了するまで、得られた混合物を室温で攪拌した。混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層をNaHCO₃で洗浄し、脱水し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、標題化合物 540 mgを得た。

【0351】

段階6：5 - (3 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンスルホニル) - 2 - (5 - トライソプロピルシラニルオキシメチル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン - 3 - イルアミン

3 - アミノ - 5 - (3 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンスルホニル) - ピリジン - 2 - カルボン酸N - (2 - トライソプロピルシラニルオキシ - アセチル) - ヒドラジド (540 mg、0.91 mmol) を、アルゴン雰囲気下でジクロロメタン中のトシリクロライド (522 mg、2.74 mmol) 及びトリエチルアミン (381 μL、2.74 mmol) と混合した。反応混合物を環境温度で18時間攪拌した。反応混合物を1N NaOH水溶液で反応停止し、次にジクロロメタンで抽出した。有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮乾固させて、粗取得物 670 mgを得た。その粗取得物を、カラムクロマトグラフィー(溶離液としてジクロロメタンを使用)によって精製して、標題化合物 68 mgを得た。

【0352】

段階7：{5 - [3 - アミノ - 5 - (3 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンスルホニル) - ピリジン - 2 - イル] - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル} - メタノール

5 - (3 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンスルホニル) - 2 - (5 - トライソプロピルシラニルオキシメチル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン - 3 - イルアミン (68 mg、0.12 mmol) をテトラヒドロフラン (2 mL) に溶かした。フッ化テトラブチルアンモニウム溶液 (CAS: 429-41-4、1Mテトラヒドロフラン中溶液、0.12 mL、0.12 mmol) を加え、得られた混合物を室温で10分間攪拌した。混合物を濃縮した。粗取得物をH₂Oで反応停止し、酢酸エチルで抽出し、脱水し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、粗取得物 56 mgを得た。ジクロロメタン中で磨碎した後、標題化合物 14 mgを得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) ppm 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、8.06 (m, 1H)、8.00 (s, 1H)、7.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.82 - 7.87 (m, 1H)、7.78 - 7.82 (m, 1H)、7.27 (s, 2H)、6.02 (t, J = 6.4 Hz, 1H)、4.75 (d, J = 6.4 Hz, 2H)、MS (ESI+) m/z 417 [M + H]⁺。

10

20

30

40

50

【0353】

[実施例59]

(5-[3-アミノ-5-[2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニル]ピリジン-2-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタノール

3-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンチオール(CAS:175278-01-0)を用い、実施例58に記載の方法に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) ppm 8.31(d, J=2.1Hz, 1H), 8.27(m, 1H), 7.90-7.95(m, 1H), 7.87(d, J=1.8Hz, 1H), 7.73(m, 1H)、7.61(d, J=8.2Hz, 1H), 7.32(s, 2H), 6.02(t, J=6.4Hz, 1H), 4.75(d, J=6.4Hz, 2H), MS(ESI+)m/z 417[M+H]⁺。

【0354】

[実施例60]

5-アミノ-N-ベンジル-6-[5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-メチルピリジン-3-スルホンアミド

段階1：3-アミノ-5-プロモ-ピリジン-2-カルボン酸N-(2-トリイソプロピルシラニルオキシ-アセチル)-ヒドラジド

3-アミノ-5-プロモ-ピリジン-2-カルボン酸(CAS:870997-85-6, 10g, 46mmol)を含むジクロロメタン溶液(200mL)に、ジイソプロピルエチルアミン(16mL, 92mmol)、N-[ジメチルアミノ]-1H-1,2,3-トリアゾロ-[4,5-b]ピリジン-1-イルメチレン]-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートN-オキサイド(17.49g, 46mmol)及び2-トリイソプロピルシリルオキシアセトヒドラジド(11.35g, 46mmol)を加えた。得られた溶液を室温で18時間攪拌した。混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物25.37gを得た。

【0355】

段階2：3-アミノ-5-(4-メトキシ-ベンジルスルファニル)-ピリジン-2-カルボン酸N-(2-トリイソプロピルシラニルオキシアセチル)-ヒドラジド

3-アミノ-5-プロモ-ピリジン-2-カルボン酸、N-(2-トリイソプロピルシラニルオキシ-アセチル)-ヒドラジド(1g, 2.2mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.768mL, 4.4mmol)及びトルエン(10mL)の混合物を入れた容器を排気し、その反応容器をアルゴンを充填した。次に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)-クロロホルム付加物(68mg, 0.07mmol)、Xantphos(4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン、76mg、0.13mmol)及び(4-メトキシ-フェニル)-メタンチオール(432mg, 2.8mmol))を加えた。反応容器に再度アルゴン充填を行い、反応混合物を110℃で18時間攪拌した。反応混合物をシリカ層で濾過し(溶離液として酢酸エチルを使用)、濃縮して、標題化合物759mgを得た。

【0356】

段階3：5-(4-メトキシ-ベンジルスルファニル)-2-(5-トリイソプロピルシラニルオキシメチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-ピリジン-3-イルアミン

3-アミノ-5-(4-メトキシ-ベンジルスルファニル)-ピリジン-2-カルボン酸N-(2-トリイソプロピルシラニルオキシアセチル)-ヒドラジド(160mg, 0.29mmol)を、アルゴン雰囲気下にジクロロメタン(10mL)中のトシリクロライド(166mg, 0.87mmol)及びトリエチルアミン(0.121mL, 0.87mmol)と混合した。反応混合物を環境温度で2日間攪拌した。混合物を1N NaOH水溶液で反応停止し、次にジクロロメタンで抽出した。有機層を水で洗浄し、Na

10

20

30

40

50

Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮乾固させて、粗取得物 360 mg を得た。その粗取得物を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、5 g カラム、ジクロロメタンで溶離) によってさらに精製して、標題化合物 69 mg を得た。

【0357】

段階 4 : 5 - アミノ - 6 - (5 - トリイソプロピルシラニルオキシメチル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン - 3 - スルホニルクロライド

5 - (4 - メトキシ - ベンジルスルファニル) - 2 - (5 - トリイソプロピルシラニルオキシメチル [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン - 3 - イルアミン (69 mg、0.14 mmol) の CH_3CN / 酢酸 / $\text{H}_2\text{O} = 7 : 0.37 : 0.18$ 混合物 (2 mL) 中混合物を氷浴で冷却し、少量ずつの 1, 3 - ジクロロ - 5, 5 - ジメチルヒダントイン (CAS : 118-52-5、54 mg、0.28 mmol) で処理した。添加が完了したら、得られた懸濁液を 0 度 90 分間、次に室温で 6 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物 98 mg を得た。
10

【0358】

段階 5 : 5 - アミノ - 6 - (5 - トリイソプロピルシラニルオキシメチル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン - 3 - スルホン酸ベンジル - メチル - アミド

5 - アミノ - 6 - (5 - トリイソプロピルシラニルオキシメチル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン - 3 - スルホニルクロライド (98 mg、0.21 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中懸濁液をピリジン (0.051 mL、0.63 mmol) 及び N - メチル - ベンジルアミン (CAS : 103-67-3、0.037 mL、0.28 mmol) で処理した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、2 g カラム、溶離液としてジクロロメタン) によって精製して、標題化合物 36 mg を得た。
20

【0359】

段階 6 : 5 - アミノ - N - ベンジル - 6 - [5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] - N - メチル - ピリジン - 3 - スルホニアミド

5 - アミノ - 6 - (5 - トリイソプロピルシラニルオキシメチル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン - 3 - スルホン酸ベンジル - メチル - アミド (36 mg、0.07 mmol) をテトラヒドロフラン (1 mL) に溶かした。フッ化テトラブチルアンモニウム溶液 (TBAF、CAS : 429-41-4、1 M テトラヒドロフラン中溶液、0.02 mL、0.02 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 10 分間攪拌した。混合物を濃縮して、ほとんどのテトラヒドロフランを除去した。反応混合物を H_2O で反応停止し、酢酸エチルで抽出し、脱水し (Na_2SO_4 で)、濾過し、濃縮して、粗生成物 18 mg を得た。得られた粗生成物をジクロロメタンで磨碎して、標題化合物 3 mg を得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz、DMSO - d_6) δ 8.31 (d, $J = 1.8\text{ Hz}$ 、1 H)、7.82 (d, $J = 1.8\text{ Hz}$ 、1 H)、7.36 - 7.42 (m, 3 H)、7.33 (d, $J = 7.3\text{ Hz}$ 、2 H)、7.23 (s, 2 H)、6.04 (t, $J = 6.1\text{ Hz}$ 、1 H)、4.77 (d, $J = 5.5\text{ Hz}$ 、2 H)、4.23 (s, 2 H)、2.63 (s, 3 H)、 $\text{MS (ESI+)} m/z 376 [M + H]^+$ 。
30
40

【0360】

[実施例 61]

{5 - [3 - アミノ - 5 - (ベンゼンスルホニル) ピリジン - 2 - イル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル} メタノール

3 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンチオールに代えて 3 - ベンゼンチオール (CAS : 108-98-5) を用い、実施例 58 に記載の方法に従って、標題化合物を製造した。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz、DMSO - d_6) δ 8.40 (d, $J = 1.8\text{ Hz}$ 、1 H)、7.97 - 8.04 (m, 2 H)、7.90 (d, $J = 2.1\text{ Hz}$ 、1 H)、7.74 - 7.80 (m, 1 H)、7.66 - 7.71 (m, 2 H)、7.26 (b, 50

t s、2 H)、6.01(t、J = 6.4 Hz、1 H)、4.74(d、J = 6.4 Hz、2 H)、MS(ESI+) m/z 333 [M+H]⁺。

【0361】

[実施例62]

(5-{3-アミノ-5-[4-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1-スルホニル]ピリジン-2-イル}-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メタノール

段階1：5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル-2-[5-(トリイソプロピルシリルオキシメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピリジン-3-アミン

3-アミノ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル-N-(2-トリイソプロピルシリルオキシアセチル)ピリジン-2-カルボヒドラジド(200 mg、0.35 mmol)の脱水トルエン(8 mL)中懸濁液に、ローソン試薬(CAS番号19172-47-5、155 mg、0.38 mmol)を加え、溶液を1時間還流させた。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出し、脱水し(Na₂SO₄で)、濾過し、濃縮して、粗取得物178 mgを得た。その粗取得物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、2 g カラム、溶離液はジクロロメタンであった)によって精製して、標題化合物107 mgを得た。

【0362】

段階2：[5-[3-アミノ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル-2-ピリジル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]メタノール

5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル-2-[5-(トリイソプロピルシリルオキシメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピリジン-3-アミン(107 mg、0.18 mmol)をテトラヒドロフラン(3 mL)に溶かした。フッ化テトラブチルアンモニウム溶液(TBAF、CAS: 429-41-4、1 M テトラヒドロフラン中溶液、0.18 mL、0.18 mmol)を加え、得られた混合物を室温で10分間攪拌した。混合物を濃縮して、ほとんどのテトラヒドロフランを除去した。反応混合物をH₂Oで反応停止し、酢酸エチルで抽出し、脱水し(Na₂SO₄で)、濾過し、濃縮して、粗取得物140 mgを得た。ジクロロメタンによる磨碎後に、標題化合物36 mgを得た。¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) ppm 8.42(d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.24(d、J = 8.2 Hz、2 H)、8.05(d、J = 8.2 Hz、2 H)、7.91(d、J = 1.8 Hz、1 H)、7.49(s、2 H)、6.29(br s、1 H)、4.89(br s、2 H)、MS(ESI+) m/z 417 [M+H]⁺、MS(ESI+) m/z 417 [M+H]⁺。

【0363】

[実施例63]

(5-{3-アミノ-6-ブロモ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニル]ピリジン-2-イル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタノール

5-[3-アミノ-5-(4-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホニル)-ピリジン-2-イル]-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル}メタノール(200 mg、0.48 mmol)を酢酸(5 mL)に溶かした。N-ブロモコハク酸イミド(NBS、85 mg、0.48 mmol)を加え、得られた混合物を室温で18時間攪拌した。追加のNBS(170 mg、0.41 mmol)を加え、混合物を室温でさらに24時間攪拌した。再度、追加量のNBS(340 mg、0.82 mmol)を加え、混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。有機相を合わせ、脱水し(Na₂SO₄で)、濾過し、濃縮して、粗取得物380 mgを得た。その粗取得物を、逆相分取HPLC(溶離液混合物、97%[10 mM NH₄HCO₃/pH 10]/3%[CH₃CN])を使用)によって精製して、標題化合物(実施例63)及び実施例66を得た。実施例63：¹H NMR(600 MHz、DMSO-d₆) ppm 8.34(s、1 H)、8.0

10

20

30

40

50

9 - 8 . 1 4 (m、 2 H)、 7 . 6 4 - 7 . 6 8 (m、 2 H)、 7 . 4 5 (b r s、 2 H)、 6 . 0 3 (t、 J = 6 . 4 Hz、 1 H)、 4 . 7 4 (d、 J = 6 . 4 Hz、 2 H)、 MS (E S I +) m / z 4 9 6 [M + H] ⁺。実施例 6 6 : ¹ H N M R (6 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) p p m 8 . 6 8 (s、 1 H)、 8 . 1 6 (d、 2 H)、 7 . 6 4 (m、 2 H)、 6 . 0 7 (t、 J = 6 . 4 Hz、 1 H)、 7 . 3 6 (b r s、 2 H)、 4 . 7 8 (d、 J = 6 . 4 Hz、 2 H)、 MS (E S I +) m / z 4 9 6 [M + H] ⁺。

【 0 3 6 4 】

[実施例 6 4]

(5 - { 3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メタノール 10

{ 5 - [3 - アミノ - 5 - (4 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンスルホニル) - ピリジン - 2 - イル] - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル } - メタノール (2 0 0 m g、 0 . 4 8 m m o l) を酢酸 (5 m L) に溶かした。N - クロロコハク酸イミド (C A S : 1 2 8 - 0 9 - 6 、 6 4 0 m g、 4 . 8 m m o l) を加え、得られた混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水を加え、得られた懸濁液を濾過して、粗生成物 2 5 0 m g を得た。その粗取得物を、逆相分取 H P L C (溶離液混合物、 9 7 % [1 0 mM NH ₄ H C O ₃ / pH 1 0] / 3 % [C H ₃ C N] を使用) によって精製して、両方の位置異性体、実施例 5 7 及び標題化合物を得た。実施例 6 4 : ¹ H N M R (6 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) p p m 8 . 6 8 (s、 1 H)、 8 . 1 6 - 8 . 2 0 (m、 2 H)、 7 . 6 5 (m、 2 H)、 7 . 4 0 (s、 2 H)、 6 . 0 7 (t、 J = 6 . 3 Hz 、 1 H)、 4 . 7 8 (d、 J = 6 . 2 Hz、 2 H)、 MS (E S I +) m / z 4 5 1 [M + H] ⁺。 20

【 0 3 6 5 】

[実施例 6 5]

(5 - { 3 - アミノ - 5 - [2 - (プロパン - 2 - イル) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メタノール

3 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンチオールに代えて 2 - イソプロピル - ベンゼンチオール (C A S : 6 2 6 2 - 8 7 - 9) を用い、実施例 5 8 に記載の方法に従って、標題化合物を製造した。¹ H N M R (6 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) p p m 8 . 2 4 (d、 J = 2 . 1 Hz、 1 H)、 8 . 1 2 (m、 1 H)、 7 . 8 1 (d、 J = 2 . 1 Hz 、 1 H)、 7 . 7 6 (m、 1 H)、 7 . 6 6 (m、 1 H)、 7 . 5 5 (m、 1 H)、 7 . 2 7 (s、 2 H)、 6 . 0 1 (t、 J = 6 . 4 Hz、 1 H)、 4 . 7 5 (d、 J = 6 . 1 Hz、 2 H)、 3 . 6 4 (m、 1 H)、 1 . 0 1 (d、 J = 6 . 7 Hz、 6 H)、 MS (E S I +) m / z 3 7 5 [M + H] ⁺。 30

【 0 3 6 6 】

[実施例 6 6]

(5 - { 3 - アミノ - 4 - ブロモ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メタノール 40

5 - [3 - アミノ - 5 - (4 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンスルホニル) - ピリジン - 2 - イル] - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル } - メタノール (2 0 0 m g、 0 . 4 8 m m o l) を酢酸 (5 m L) に溶かした。N - ブロモコハク酸イミド (N B S 、 8 5 m g、 0 . 4 8 m m o l) を加え、得られた混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。追加の N B S (1 7 0 m g、 0 . 4 1 m m o l) を加え、混合物を室温でさらに 2 4 時間攪拌した。追加量の N B S (3 4 0 m g、 0 . 8 2 m m o l) を加え、混合物を室温で 2 4 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、飽和 N a H C O ₃ 水溶液で洗浄した。有機相を合わせ、脱水し (N a ₂ S O ₄ で) 、濾過し、濃縮して、粗取得物 3 8 0 m g を得た。その粗取得物を、逆相分取 H P L C (溶離液、 9 7 % [1 0 mM NH ₄ H C O ₃ / pH 1 0] / 3 % [C H ₃ C N] を使用) によって 50

精製して、標題化合物及び実施例 63 を得た。実施例 63 : ^1H NMR (600 MHz、DMSO-d₆) ppm 8.34 (s, 1H)、8.09 - 8.14 (m, 2H)、7.64 - 7.68 (m, 2H)、7.45 (br s, 2H)、6.03 (t, J = 6.4 Hz, 1H)、4.74 (d, J = 6.4 Hz, 2H)、MS (ESI+) m/z 496 [M+H]⁺。実施例 66 : ^1H NMR (600 MHz、DMSO-d₆) ppm 8.68 (s, 1H)、8.16 (d, 2H)、7.64 (m, 2H)、6.07 (t, J = 6.4 Hz, 1H)、7.36 (br s, 2H)、4.78 (d, J = 6.4 Hz, 2H)、MS (ESI+) m/z 496 [M+H]⁺。

【0367】

[実施例 67]

2-(5-{3-アミノ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニル]ピリジン-2-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エタン-1-オール

(Z)-N-ヒドロキシ-2-メトキシ-2-メチルプロパンイミドアミドに代えて N, 3-ジヒドロキシプロパンイミドアミドを用い、第1段階及び第2段階の両方の後にサンプルを精製することで、実施例 46 に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) ppm 8.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、8.20 - 8.14 (m, 2H)、7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、7.74 - 7.60 (m, 2H)、7.37 (s, 2H)、4.83 (t, J = 5.5 Hz, 1H)、3.84 (q, J = 6.2 Hz, 2H)、2.95 (t, J = 6.4 Hz, 2H)。MS (APCI+) m/z 431.0 (M+H)⁺。

【0368】

[生物例]

生物例の部で使用される略称のリスト：cAMP = 環状アデノシン一リン酸；DMSO = ジメチルスルホキシド；D-PBS = ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水；PBS = リン酸緩衝生理食塩水。

【0369】

イン・ビトロアッセイ

CFTR-F508変異についてのYFP-ハライドインラックスアッセイ

YFPハライドインラックスアッセイは、囊胞性線維症気管支上皮細胞系 CFBE41o-における囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子 (CFTR) チャンネルの機能性を測定するものであった。そのアッセイを用いて、化合物がその膜における既存のCFTR チャンネルの開確率を高める能力を評価した。それは、黄色蛍光タンパク質 (YFP) 変異株 YFP-H148Q、I152L、F47L が Cl⁻ 及び I⁻ のようなハライドイオンによって実質的に消光される蛍光を有するという所見を利用するものである (Galietta, L.J.V., Haggie, P.M., Verkman, A.S., 2001. Green fluorescent protein-based halide indicators with improved chloride and iodide affinities. FEBS Lett. 499, 220-224. doi:10.1016/S0014-5793(01)02561-3; Nagai, T., Ibata, K., Park, E.S., Kubota, M., Mikoshiba, K., Miyawaki, A., 2002. A variant of yellow fluorescent protein with fast and efficient maturation for cell-biological applications. Nat. Biotechnol. 20, 87-90. doi:10.1038/nbt0102-87)。

【0370】

これに関して、CFBE41o-細胞を 384 ウェルプレート (3000 CFBE 細胞 / ウェル) に接種した。接種 1 日後、CFBE 細胞を、CFTR F508 変異体及び

YFPレポーターの発現を指向するアデノウィルスベクターで形質導入した。細胞を27%CO₂で24時間インキュベートして、適切な折り畳み及びCFTRチャネルの膜への移動を可能とするか、24時間にわたり37°CでCFTRモジュレータで処理した。

【0371】

翌日、CFTRチャネルを総容量30μLでの1×D-PBS(Gibcoから、カタログ番号14090-041)中のcAMP誘発物質フォルスコリン(10.67μM)及び試験化合物で10分間処理することで活性化してから、次のヨージド溶液(375mM NaI、7.5mM KI、1.76mM KH₂PO₄、10.1mM Na₂HPO₄、13.75mMグルコース)30μLを加えた。蛍光のI-誘発消光を、FDSS/μCell(Hamamatsu)で、ヨージド注入直後に2分間にわたり記録した。化合物がチャネル開口を高める能力は、蛍光低下と直接相関しており、(1-(36秒後蛍光(F)/注入前蛍光(F0)))として表し、EC₅₀を(1-F/F0)対化合物濃度プロットから誘導した。
10

【0372】

【表1】

表1. 本発明の化合物のCFTR-ΔF508についてのYFP-ハライドインフラックスアッセイによって測定されるEC₅₀例

化合物番号	活性化%	EC ₅₀ (nM)	化合物番号	活性化%	EC ₅₀ (nM)
1	113.82	5.57	34	102.19	21.34
3	120.51	2.36	35	98.52	20.83
4	103.69	1.8	36	102.93	12.27
5	58.29	>667	37	119.85	28.66
6	86.03	78.11	38	109.05	223.95
7	109.69	5.8	39	119.45	9.88
8	93.73	299.95	40	106.65	36.75
9	104.65	96.75	41	96.97	41.3
10	106.5	14.87	42	109.65	1.57
11	109.82	35.07	43	110.8	<0.77
12	100.38	8.52	44	105.25	1.63
13	100.57	327.1	45	109.25	1.13
14	116.8	67.87	46	82.3	>1660
15	113.65	6.94	47	59.4	>1660
16	110.75	78.12	48	6.28	>4990
17	117.3	11.39	49	29.2	>3325
18	106.2	9.09	50	45.59	>1660
19	97.54	349.8	51	23.23	>3325
20	97.45	8.12	52	3.42	>4990
21	109.42	8.54	53	15.28	>4990
22	112.9	15.17	54	12.02	>4990
23	100.92	37.09	55	2.76	>4990
24	100.82	13.75	57	93.64	2.41
25	104.42	4.4	58	104.91	3.51
26	101.69	3.33	59	106.56	4.25
27	96.45	150.75	60	122.9	15.31
28	50.3	1660	61	97.36	97.4
29	102.9	16.04	62	113	<0.44
30	94.98	3.61	63	109.95	<0.39
31	102.85	36.92	64	122	<0.46
32	105.02	36.55	65	106.55	<1.05
33	103.5	39.84	66	<1.18	100.47

【0373】

CFTR-G551D変異についてのYFP-ハライドインフラックスアッセイ

YFPハライドインラックスアッセイは、囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子(CFTR)チャネルの機能性を測定するものであった。そのアッセイを用いて、化合物がその膜における既存の変異体CFTRチャネルのチャネル開口を高める能力を評価した。それは、黄色蛍光タンパク質(YFP)変異株YFP-H148Q、I152L、F47LがCl⁻及びI⁻のようなハライドイオンによって実質的に消光される蛍光を有するという所見を利用するものである(Galietta, L.J.V., Haggie, P.M., Verkman, A.S., 2001. Green fluorescent protein-based halide indicators with improved chloride and iodide affinities. FEBS Lett. 499, 220-224. doi:10.1016/S0014-57

10

20

30

40

50

9 3 (0 1) 0 2 5 6 1 - 3) 。

【 0 3 7 4 】

これに関して、HEK293-細胞を96ウェルプレートに接種した。接種時に、細胞を、CFTR-G551D変異体及びYFPレポーターの発現を指向するプラスミドベクターでリバーストランスフェクションした。細胞を37、5%CO₂で24時間インキュベートして、CFTRタンパク質が十分に発現できるようにした。

【 0 3 7 5 】

翌日、CFTRチャンネルをD-PBS(Gibco)中のcAMP誘発物質フォルスコリン(10.67μM)及び試験化合物で10分間処理することで活性化してから、I⁻溶液(137mM NaI、2.7mM KI、1.76mM KH₂PO₄、10.1mM Na₂HPO₄、5mMグルコース)を加えた。蛍光のI⁻誘発消光を、2分間にわたりI⁻注入直後に7秒間記録した。化合物がチャンネル開口を高める能力は、蛍光低下と直接相関しており、(1-(7秒後蛍光(F)/注入前蛍光(F0)))として表し、EC₅₀を(1-F/F0)対化合物濃度プロットから誘導した。

【 0 3 7 6 】

同様のYHAアッセイを、他のチャンネル開閉欠損又はチャンネル伝導性欠損CFTR変異体について開発して、チャンネル活性に対する化合物の効果を求めた。変異体の例は、G178R、G1349D、S549N、R117H、R334Wである。このアッセイは、別のクラスI CFTR変異体、例えばG542X、W1282X；クラスII変異体、例えばN1303K、及びクラスIII変異体、例えばS1251N；又は野生型CFTRにも用いられる。

【 0 3 7 7 】

【表2】

表2. 本発明の化合物のCFTR-G551DについてのYFP-ハライドインフラックスアッセイによって測定されるEC₅₀例

化合物番号	活性化%	EC ₅₀ (nM)
1	37.7	>10000
3	49.0	181
4	34.3	>6768.2
5	0.3	>10000

【 0 3 7 8 】

【表3】

表3. 本発明の化合物のCFTR-G178RについてのYFP-ハライドインフラックスアッセイによって測定されるEC₅₀例

化合物番号	活性化%	EC ₅₀ (nM)
1	67.2	196
3	57.4	1440

【 0 3 7 9 】

【表4】

表4. 本発明の化合物のCFTR-G1349DについてのYFP-ハライドインフラックスアッセイによって測定されるEC₅₀例

化合物番号	活性化%	EC ₅₀ (nM)
1	72.8	137
3	58.6	44.9

【 0 3 8 0 】

【表5】

表5. 本発明の化合物の CFTR-S549N についての YFP-ハライドインフラックス
アッセイによって測定される EC₅₀ 例

化合物番号	活性化%	EC ₅₀ (nM)
1	75.4	275
3	56.3	55.9

【0381】

【表6】

表6. 本発明の化合物の CFTR-R117H についての YFP-ハライドインフラックス
アッセイによって測定される EC₅₀ 例

化合物番号	活性化%	EC ₅₀ (nM)
1	88.7	184
3	89.0	35.5

【0382】

細胞アッセイ

初代ヒト気管支上皮細胞培養物に関する電気生理学的測定は、臨床的効力の有用な前臨床サロゲートであることから (Rowe, S. M., Verkman, A. S., 2013. Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Correctors and Potentiators. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 3, a009761. doi: 10.1101/cshperspect.a009761)、電気生理学的測定アッセイであるUssingチャンバ及び/又はTECCアッセイで化合物を評価する。

【0383】

Ussingチャンバアッセイ

プロトコール

Ussingチャンバアッセイは、肺上皮細胞の側底及び頂端膜で発生する短絡電流 (I_{sc}) を測定することで、囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子 (CFTR) の機能性を測定するものである。

【0384】

I_{sc} を測定するために、経上皮電位 (V_t) を 0 mV に維持するようにフィードバック增幅器によって調節される電流を流すことによって、上皮を短絡させる。必要な電流の量をフィードバック回路によって調節し、連続的に測定する。間欠的に、電圧を 0 mV と異なる値に固定することで、経上皮抵抗 (R_t) の推算を行うことができる。

【0385】

このために、CFTR F508変異 (hAEC-CF、Epithelial) に関してホモ接合性であるか、又はCFTR G551D 及び F508変異に関してヘテロ接合性であるCF患者から単離した気管支上皮細胞 (University of North Carolina、Chapel Hill) を、IV型コラーゲンをコーティングしたSnapwell (商標名) 基材 (Corning - Costar) 上に乗せる。21日間にわたって気 - 液界面を提供することでヒト気道上皮を発生させて、イン・ビボの多列線毛上皮に似た高分化した極性培養物を形成する (Fulcher, M. L., Gabriel, S., Burns, K. A., Yankaskas, J. R., Radeille, S. H., 2005. Well-differentiated human airway epithelial cell cultures. Methods Mol. Med. 107, 183-206)。ホモ接合性 F508 CFTRサンプルの場合、分化した細胞を 3 μM VX809 (2626 South Loop West, Suite 225, Houston, TX 77054 USA, カタログ番号S1565) で処理して、電気生理学的記録の前に、膜上に適切に折り畳まれたCFTRタ

10

20

30

40

50

ンパク質が十分に発現されるようにする(48時間側底処理及び24時間頂端処理)。ヘテロ接合性G551D/F508の場合、分化した細胞をそのまま、記録に用いた。

【0386】

電気生理学的記録のため、ヒト気道上皮を、短絡電流(I_{sc})測定のためのUssingチャンバに取りつけた。その上皮を、側底側でNaCl-リングル液(120mM NaCl、25mM NaHCO₃、1.2mM CaCl₂、1.2mM MgCl₂、0.8mM KH₂PO₄、0.8mM K₂HPO₄、pH 7.4、5mMグルコース)に浸し、頂端側でグルタミン酸-リングル液(120mMグルタミン酸ナトリウム、25mM NaHCO₃、1.2mM CaCl₂、1.2mM MgCl₂、0.8mM KH₂PO₄、0.8mM K₂HPO₄、pH 7.4、5mMグルコース)に浸して、Cl⁻勾配を発生させる。両チャンバに95%O₂、5%CO₂を入れ、27℃に維持する。頂端アミロリドを用いて内因性ENaC電流を阻害しながら、フォースコリンを頂端側及び側底側の両方に加えてCFTRを刺激する。フォースコリン誘発後、化合物を両側に加えて、それらがCFTRゲート開閉を増加させる能力を調べる。 I_{sc} 上昇をCFTR活性上昇の尺度として用い、初代細胞への短絡に対する各種化合物濃度の影響を測定することによってEC₅₀を得ることができ、そのために、化合物を增量しながら加えるのに同じSnapwell(商標名)を用い、次に、各段階での I_{sc} シグナル上昇を、用量応答曲線に変換する。CFTRに特異的な阻害剤であるInh-172を用いて、被験化合物の特異性を調べる。

【0387】

TECC アッセイ

初代気管上皮細胞プロトコール

TECC(経上皮クランプ回路、EP-design)アッセイは、肺上皮細胞の側底及び頂端膜で発生する短絡電流(I_{sc})を測定することで、囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子(CFTR)の機能性を測定するものである。TECCにおいて、経上皮電位PD及び経上皮抵抗(R_t)を開回路で測定し、オームの法則を用いて I_{sc} に変換する。24ウェルを同時に測定することで、Ussingチャンバと比較してより高いスループットが可能となる。

【0388】

これに関して、CFTR F508変異(hAEC-CF、McGill、UNC)に関するホモ接合性であるCF患者から単離した気管支上皮細胞をIV型コラーゲンコーティングしたTranswell(R)基材(Costar)に乗せる。21日間にわたって気-液界面を提供することでヒト気道上皮を発生させて、イン・ビボの多列線毛上皮に似た高分化した極性培養物を形成する(Fulcher, M. L., Gabriel, S., Burns, K. A., Yankaskas, J. R., Randell, S. H., 2005. Well-differentiated human airway epithelial cell cultures. Methods Mol. Med. 107, 183-206)。ホモ接合 F508 CFTRサンプルの場合、分化した細胞を3μM VX809(2626 South Loop West, Suite 225, Houston, TX 77054 USA, カタログ番号S1565)又は0.15μM GLPG2222で処理して、電気生理学的記録の前に、膜上に適切に折り畳まれたCFTRタンパク質が十分に発現されるようにする(48時間側底処理及び24時間頂端処理)。

【0389】

化合物を急性モード又は慢性モードで加える場合のCFTR活性上昇を見ながら、ホモ接合性 F508 CFTRサンプルに関して化合物に関するデータを検索することができる。

【0390】

急性モードの場合、電気生理学的記録のため、ヒト気道上皮を電気生理学的測定用のTECC加熱プレートに取り付け、37℃に維持する。上皮を、側底側及び頂端側の両方で

N a C l - リンゲル液 (1 2 0 m M N a C l 、 2 5 m M N a H C O₃ , 1 . 2 m M C a C l₂ 、 1 . 2 m M M g C l₂ 、 0 . 8 m M K H₂ P O₄ 、 0 . 8 m M K₂ H P O₄ 、 p H 7 . 4 、 5 m M グルコース) に浸す。頂端アミロリドを用いて内因性 E N a C 電流を阻害しながら、フォースコリンを頂端側及び側底側の両方に加えて C F T R を刺激する。フォースコリン誘発後、化合物を両側に加えて、それらが C F T R ゲート開閉を増加させる能力を調べる。2分ごとに記録しながら、20分の時間枠中に測定を行う。I_{s c} 上昇を C F T R 活性上昇の尺度として用い、初代細胞への I_{s c} に対する各種化合物濃度の影響を測定することによって E C₅₀ を得ることができ、そのために、各種化合物濃度で各 t r a n s w e l l を処理する。C F T R に特異的な阻害剤である I n h - 1 7 2 を用いて、被験化合物の特異性を調べる。

10

【 0 3 9 1 】

同様の T E C C 記録を、他のチャンネル開閉欠損又はチャンネル伝導性欠損 C F T R 変異体について初代細胞を用いて行って、チャンネル活性に対する化合物の効果を求める。変異体の例には、R 1 1 7 H 、 G 1 7 8 R などがある。同様に、クラス I C F T R 変異体、例えば G 5 4 2 X 、 W 1 2 8 2 X ; 及び別のクラス I I 変異体、例えば N 1 3 0 3 K を含む初代細胞を、電気生理学的記録に用いることができる。

【 0 3 9 2 】

結果

このプロトコールに従って、下記の値が得られた。D M S O として測定される I_{s c} (基底線) と被験化合物を用いて測定される I_{s c} の間の差。

20

【 0 3 9 3 】

C F T R F 5 0 8 T E C C アッセイ E C₅₀ 測定値

【 0 3 9 4 】

【表 7】

表 7. 本発明の例示的化合物についての CFTR ΔF508 EC₅₀ における TECC アッセイ

化合物番号	EC ₅₀ (nM)
1	40
4	6

30

【 0 3 9 5 】

本願で提供のデータは、本発明の化合物がイン・ビトロでの活性を示し、囊胞性線維症の治療においてイン・ビボで有用であり得ることを示している。

【 0 3 9 6 】

本願人の発明のさらなる利点は、本特許出願を読む当業者には明らかであろう。

【 0 3 9 7 】

理解すべき点として、以上の詳細な説明及び添付の実施例は例示のみを目的としたものであって、専ら添付の特許請求の範囲及びその均等物によって定義される本発明の範囲に制限を加えるものと解釈すべきではない。実施形態に対する各種の変更及び修正は、当業者には明らかであろう。本発明の精神及び範囲から逸脱しない限りにおいて、化学構造、置換基、誘導体、中間体、合成、製剤若しくは方法に関するもの（それらに限定されるものではない）などのそのような変更及び修正、又は本発明の使用のそのような変更若しくは修正のいずれかの組み合わせを行うことが可能である。

40

フロントページの続き

- (72)発明者 アルテンバック , ロバート・ジェイ
アメリカ合衆国、イリノイ・60631、シカゴ、ノース・オケト・7405
- (72)発明者 ボグダン , アンドリュー
アメリカ合衆国、イリノイ・60202、エバンストン、ミシガン・アベニュー・944・アパートメント・3・ダブリュ
- (72)発明者 コーチ , ジュバンニ・ペトル・ディウニス
ベルギー国、2800・メヘレン、ゲーネラール・デ・ウィッテラーン、エル・11・アー・3、ガラパゴス・エン・フェー
- (72)発明者 コワート , マーロン・ディー
アメリカ合衆国、イリノイ・60073、ラウンド・レイク・ビーチ、ダリア・レイン・43
- (72)発明者 グレスツラー , スティーブン・エヌ
アメリカ合衆国、イリノイ・60061、バーノン・ヒルズ、ノース・ミュージアム・ブルバード・1175・アパートメント・314
- (72)発明者 ケルグテルマンス , ハンス
ベルギー国、2800・メヘレン、ゲーネラール・デ・ウィッテラーン・エル・11/アー・3、ガラパゴス・エン・フェー
- (72)発明者 キム , フィリップ・アール
アメリカ合衆国、イリノイ・60048、リバティビル、グレイスウッド・アベニュー・1002
- (72)発明者 ファン・デル・プラス , スティーブン・エミエル
ベルギー国、2800・メヘレン、ゲーネラール・デ・ウィッテラーン・エル・11/アー・3、ガラパゴス・エン・フェー
- (72)発明者 ワン , シュエチン
アメリカ合衆国、イリノイ・60062、ノースブルック、ラーケデール・ロード・1742

審査官 安藤 倫世

- (56)参考文献 国際公開第2013/038386 (WO , A1)
国際公開第2011/113894 (WO , A1)
国際公開第2013/038373 (WO , A1)
国際公開第2011/008931 (WO , A2)
国際公開第2012/154880 (WO , A1)
特表2014-526501 (JP , A)
特表2018-516932 (JP , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 07 D
A 61 K
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)