

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7022751号

(P7022751)

(45)発行日 令和4年2月18日(2022.2.18)

(24)登録日 令和4年2月9日(2022.2.9)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 261/16 (2006.01)

C 0 7 D 261/16

C S P

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00

1 1 1

A 6 1 P 25/08 (2006.01)

A 6 1 P 25/08

A 6 1 K 31/426(2006.01)

A 6 1 K 31/426

A 6 1 K 31/433(2006.01)

A 6 1 K 31/433

請求項の数 14 (全554頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-530725(P2019-530725)

(86)(22)出願日 平成29年5月19日(2017.5.19)

(65)公表番号 特表2019-536810(P2019-536810 A)

(43)公表日 令和1年12月19日(2019.12.19)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/033666

(87)国際公開番号 WO2018/106284

(87)国際公開日 平成30年6月14日(2018.6.14)

審査請求日 令和2年5月13日(2020.5.13)

(31)優先権主張番号 62/432,169

(32)優先日 平成28年12月9日(2016.12.9)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 506030826

ゼノン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド

XENON PHARMACEUTICALS INC.

カナダ、ブイ5ジー・4ダブリュー8、
ブリティッシュ・コロンビア、バーナビ
ー、ギルモア・ウェイ3650番

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 アンドレス、 ジーン・クリストフ

カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8

ブリティッシュ コロンビア、バーナビ
最終頁に続く

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

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；4-(2-(2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；4-(2-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；4-(2-(tert-ブチル(メチル)アミノ)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；(S)-4-(2-(1-(アゼチジン-1-イル)エチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-3,6-ジフルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2, 3-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-(ピロリジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-N-(イソオキサゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド;

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

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

から選択される、化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項2】

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項3】

4-((2-((2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項4】

4-((2-((3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項5】

4-((2-((tert-ブチル(メチル)アミノ)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項6】

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

【請求項7】

(S)-4-((2-(1-(アゼチジン-1-イル)エチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項8】

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

【請求項9】

2, 3-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-(ピロリジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-N-(イソオキサゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミドである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項10】

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

【請求項11】

2, 6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-((3-フルオロ-3-メチルアゼチ

10

20

30

40

50

ジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)-N-(イソオキサゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミドである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項12】

薬学的に受容可能な賦形剤、および請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物を含有する、薬学的組成物。

【請求項13】

哺乳動物において、Nav1.6活性に関連する疾患または状態を処置するための組成物であって、該疾患または状態は、てんかんおよび／またはてんかん発作障害であり、そして該組成物は、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物を包含する、組成物。

10

【請求項14】

患者において、Nav1.6活性に関連する状態を処置するための組成物であって、該組成物は、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物を包含する、組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

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

20

【背景技術】

【0002】

発明の背景

電位開口型ナトリウムチャンネル(Nav)は、筋肉および神経における細胞の興奮性の重要な決定因子である(Hille, B, Ion Channels of Excitable Membranes (2001), Sunderland, MA, Sinauer Associates, Inc.)。特に、4つのアイソフォームNav1.1、Nav1.2、Nav1.3、およびNav1.6は、中枢神経系のニューロンにおけるナトリウム電流の大部分を担う。Nav1.3は主として、胚で発現される。新生児期を過ぎると、Nav1.1、Nav1.2、およびNav1.6が、脳におけるニューロンシグナル伝達を調節する重要なアイソフォームである(Catterall, W. A., Annual Review of Pharmacology and Toxicology (2014年), 第54巻, 317-338頁)。

30

【0003】

Nav1.5は、主として心筋細胞(心房、心室、洞房結節、房室結節および心臓のプルキンエ線維が挙げられる)において発現される(Raymond, C. K.ら, J. Biol. Chem. (2004年), 第279巻, 第44号, 46234-41頁)。ヒトNav1.5の変異は、多数の不整脈症候群(例えば、QT3延長(LQT3)、Brugada症候群(BS)、遺伝性心臓伝導欠損、夜間突然死症候群(SUNDS)および乳児突然死症候群(SIDS)が挙げられる)をもたらす(Liu, H.ら, Am. J. Pharmacogenomics (2003年), 第3巻, 第3号, 173-9頁)。ナトリウムチャンネル遮断薬治療が、心律動異常を処置する際に広範に使用されている。

40

【0004】

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

50

【0005】

Nav1.1は、抑制性介在ニューロンの主要なNavアイソフォームとして同定されている(Yu, F. H. ら, Nat. Neurosci. (2006年), 第9巻, 1142-1149頁)。これらの介在ニューロンは、興奮性グルタミン作用性ニューロンを含めた他の多くのニューロンにシナプスを形成する。介在ニューロンにおける活動電位は、神経伝達物質GABAの、他のニューロンへの放出を誘導し、これらを過分極させ、従って、興奮を抑える。これは、制御されたシグナル伝達を可能にし、局所シグナルが大きい脳領域にわたって広がる興奮の波に拡大することを防ぐ、負のフィードバックをもたらす。抑制性介在ニューロンにおけるこの重要な役割に起因して、Nav1.1チャネル機能を損なわせる変異は、これらのニューロンが活性化してGABAを放出することの失敗をもたらし得る(Ogiwara, I. ら, J. Neurosci. (2007年), 第27巻, 5903-5914頁; Martin, M. S. ら, J. Biol. Chem. (2010年), 第285巻, 9823-9834頁; Cheah, C. S. ら, Channels (Austin) (2013年), 第7巻, 468-472頁; およびDutton, S. B. ら, (2013年), 第49巻, 211-220頁)。その結果は、脳の抑制性トーンの損失、およびグルタミン作用性ニューロンの興奮性の封じ込めの失敗である。この抑制性介在ニューロンの失敗は、脳の領域にわたるニューロンの異常な広範囲規模の同期興奮(てんかん)をもたらし得る。

10

【0006】

Nav1.1をコードする遺伝子(SCN1A)の変異は、2つの広いクラス、すなわち、熱性痙攣プラスを伴う全身てんかん(GEFS+)を引き起こすもの、および乳児重症ミオクロニーてんかん(SMEI)(ドラベ症候群または早期乳児てんかん性脳症6(EIEE6)としても公知)を引き起こすものに入る(McKusik, V. K. ら, A Epileptic Encephalopathy, Early Infantile 6, EIEE6 (2012年), Online Mendelian Inheritance in Man: John Hopkins University)。SMEI変異は、異型接合の常染色体優勢変異であり、そしてしばしば、機能をほとんどまたは全く持たないチャネルをもたらす遺伝子欠失または短縮によって引き起こされる。これらの変異は新規に起こるか、または数例において、無症候性のモザイク親において起こることが示されている(Tuncer, F. N. ら, Epilepsy Research (2015年), 第113巻, 5-10頁)。患者は、表現型は正常に誕生し、そして痙攣の発症(代表的に、月齢6~年齢1の間)まで、発達のマイルストーンに差し掛かる。この発症の時点は、胚のアイソフォームNav1.3の発現の正常な減少および同時に起こるNav1.1の上昇の結果であると考えられる。Nav1.1チャネルが正常レベルに達しない場合、この表現型が明らかになる(Cheah, C. S. ら, Channels (Austin) (2013年), 第7巻, 468-472頁)。最初の痙攣はしばしば、熱性のエピソードにより誘発され、そしててんかん重積持続状態として現れ得る。痙攣は、人生の最初の数年間にわたって持続し、そして頻度および重篤度が増大し、そして1日あたり100を超えるエピソードの頻度に達し得る。痙攣は、熱によって誘発され得るか、または明白な原因なしに自発的に生じ得る。痙攣の発症後、患者は、発達のマイルストーンを逃し始め、そして重大な認知および行動の不足が生じる(Dravet, C. およびOguni, H., Handbook of Clinical Neurology (2013年), 第111巻, 627-633頁)。表現型で診断されたドラベ症候群患者のうちの80~85%が、SCN1A内に原因となる変異を有すると考えられ、一方、患者のうちの他の15~20%は、他の変異を有するか、または、病因が未知である。SMEI患者では、てんかんにおける予期せぬ突然死(SUDEP)が高率で存在し、患者のうち推定37%が、SUDEPによって死亡しているが、この破滅的な転帰に係る機構は不確かなままである(Massey, C. A. ら, Nature Reviews Neurology (2014年), 第10巻, 271-282頁)。カルバマゼピンおよびフェニトインのような、電位依存型ナトリウムチャネルを非選択的に標的とする臨床上有用な

20

30

40

50

抗てんかん薬は、SMEI患者に禁忌である。なぜなら、これらの薬は、これらの患者において発作を悪化させ得るからである(Wilmshurst, J. M. ら, *Epilepsia* (2015年), 第56巻, 1185-1197頁)。これは、患者がNav1.1機能のさらなる低下に耐えられないせいであろうと推定される。

【0007】

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

【0008】

SMEI患者およびGEFS+患者において同定された同じ変異を抱くトランスジェニックマウスが開発された。両方の場合において、これらのマウスは、ヒト表現型を良好に複製するが、この表現型の浸透性は、遺伝的背景によって有意に影響を受け得る。数個のマウス株は、この変異に対して比較的良好に耐性を有するが、他の下部においては、同じ変異が、深刻な痙攣表現型を引き起こし得る。これらの差異は、興奮性の表現型を調節する他の遺伝子の発現の異なるレベルに起因すると推定される(Miller, A. R. ら, *Genes, Brain, and Behavior* (2014年), 第13巻, 163-172頁; Mistry, A. M. ら, *Neurobiology of Disease* (2014年), 第65巻, 1-11頁; およびHawkins, N. A. ら, *Epilepsy Research* (2016年), 第119巻, 20-23頁)。

【0009】

脳において、Nav1.2およびNav1.6は主として、興奮性グルタミン酸作用性ニューロンにおいて発現される。両チャネルは、活動初期セグメント(AIS)(ニューロン細胞体に隣接する、入力を統合するように働き、そしてこの細胞体および遠位の樹状突起への活動電位伝搬を開始させる、ニューロンの領域)において特に濃厚である(Royeck, M. ら, *J. Neurophysiol.* (2008年), 第100巻, 2361-2380頁; Vega, A. V. ら, *Neurosci. Lett.* (2008年), 第442巻, 69-73頁; およびHu, W. ら, *Nat. Neurosci.* (2009年), 第12巻, 996-1002頁)。Nav1.6は、初期AIS(細胞体から遠位)に特に濃厚に局在する傾向があり、ここで、活動電位の開始を誘発するように働くと考えられる。Nav1.2は、AISの、細胞体に最も近いセグメントにより高度に局在する。SCN2A(Nav1.2)とSCN8A(Nav1.6)との両方における変異が、てんかんおよび認知遅延に結び付けられている。これらの変異の影響は、チャネル機能に対する影響のレベルと、患者の表現型との両方において、様々である。Nav1.2とNav1.6との両方は、末梢ニューロンにおいてもまた発現される。Nav1.6は、有髄ニューロンのランヴィエ節において特に濃厚であり、ここで、健康な状態および高速ニューロンスイグナル伝達を維持するために重要である。

【0010】

ほんの少数のNav1.2変異のみを記載したが、これらは主として、中枢神経系の病理、特に、てんかんと結び付けられている(Kearney, J. A. ら, *Neuroscience* (2001年), 第102巻, 307-317頁; Zerm, A. ら, *European Journal of Paediatric Neurology: EJP N: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society* (2014年), 第18巻, 567-5

10

20

30

40

50

71頁；Fukasawa, T. ら, Brain & Development (2015年), 第37巻, 631-634頁；Howell, K. B. ら, Neurology (2015年), 第85巻, 958-966頁；Saitoh, M. ら, Epilepsy Research (2015年), 第117巻, 1-6頁；Samanta, D. ら, Acta Neurologica Belgica (2015年), 第115巻, 773-776頁；Carroll, L. S. ら, Psychiatric Genetics (2016年), 第26巻, 60-65頁；およびSchwarz, N. ら, Journal of Neurology (2016年), 第263巻, 334-343頁)。てんかん変異は、本来は、機能変異の増大であると推定される。すなわち、これらの変異はナトリウム電流の量の増大をもたらし、これによって興奮性を増大させる。合理的な疑いの余地なく、インビボでチャネル機能に対する影響を樹立することは困難であり、そしてこれらの変異のうちの数個は依然として、機能表現型の損失をもたらし得る。

【0011】

SCN8Aにおける変異も同様に、Nav1.6チャネルに対する機能影響のある程度の増大および損失を示すことが報告されているが、Nav1.6に関しては、試験された大部分の変異が、機能表現型の増大と関連付けられている。Nav1.6における変異は、てんかんおよび自閉症スペクトラム障害と結び付けられている(Trudeau, M. M. ら, Journal of Medical Genetics (2006年), 第43巻, 527-530頁；Veeramah, K. R. ら, Am. J. Hum. Genet. (2012年), 第90巻, 502-510頁；Vaher, U. ら, Journal of Child Neurology (2013)；de Kovel, C. G. ら, Epilepsy Research (2014)；Estacion, M. ら, Neurobiology of Disease (2014年), 第69巻, 117-123頁；Ohba, C. ら, Epilepsia (2014年), 第55巻, 994-1000頁；Wagnon, J. L. ら, Human Molecular Genetics (2014)；Kong, W. ら, Epilepsia (2015年), 第56巻, 431-438頁；およびLarsen, J. ら, Neurology (2015年), 第84巻, 480-489頁)。最もよく説明されたSCN8A変異患者は、早期乳児てんかん性脳症, 13 (EIEE13) として公知である症候群を有する。100を超えるEIEE13患者が確認されている。患者は代表的に、出生時から生後18か月の間に、難治性痙攣を生じる。患者は、発達遅延および認知遅延、ならびに慢性筋緊張低下にしばしば関連する運動障害を有する。最も重篤に影響を受けた患者は、歩行のために十分な運動制御を決して得ない。多くは発話しない。さほど重篤ではない表現型は、歩行および話すことを学習するが、運動障害があり、そして認知および社会的マイルストーンを損なう。同定された変異の大部分は、ミスセンス変異であり、この変異の特定の機能的影響は、表現型の変動性に寄与すると推定されるが、遺伝的背景もまたおそらく関与している(Larsen, J. ら, Neurology (2015年), 第84巻, 480-489頁)。SMEI患者とは対照的に、逸話的エビデンスは、電位開口型ナトリウムチャネルを非選択的に標的化する抗てんかん薬物が、EIEE13患者の症状を改善し得ることを示唆するが、コントロールのある臨床試験は完了していない(Boerma, R. S. ら, Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics (2016年), 第13巻, 192-197頁)。フェニトインは、EIEE13患者に対して効力を与えるようであるが、多大な犠牲を払う。効力は、非常に高い用量でのみ達成され、一方で、有意な有害な影響は、患者にそのような差し迫った必要がある場合にのみ許容される。フェニトイン治療に通常関連する有害な影響としては、肝壊死、多毛症、神経質、手の振顫、しびれ感、めまい感、嗜眠状態、振顫、うつ病、錯乱、疲労、便秘、めまい、運動失調、精神状態変化、筋無力症、気分の変化、不穏状態、被刺激性、および興奮が挙げられる。Nav1.6を選択的に標的化する薬物は、その有害事象の負荷を低下させながら、効力を保持するようである。

10

20

30

40

50

【0012】

マウスのSCN8Aにおける機能変異の損失は、運動終板疾患 (med) として公知である表現型をもたらし、そして複数の変異および表現型が、SCN8A遺伝子の同定前に、med遺伝子領域と結び付けられている (Burgess, D. L. ら, Nat. Genet. (1995年), 第10巻, 461-465頁)。SCN8Amed変異を有するマウスは、様々な程度の筋緊張低下を有し、これは、Nav1.6機能の機能不全の程度と一致する。SCN8Amed/joを有するマウスは、機能の損失を有するがゼロではない表現型を有する、Nav1.6チャンネルを有する。SCN8AmedマウスおよびSCN8Amed/joマウスは、化学的傷害 (フルロチル、カイニン酸、およびピクロトキシン) によって誘導される痙攣に対して抵抗性である (Martin, M. S. ら, Human Molecular Genetics (2007年), 第16巻, 2892-2899頁; Hawkins, N. A. ら, Neurobiology of Disease (2011年), 第41巻, 655-660頁; およびMakinson, C. D. ら, Neurobiology of Disease (2014年), 第68巻, 16-25頁)。奇妙なことに、SCN8Amed/joマウスがSCN1Anull変異マウスと交配されて、SCN1Anull対立遺伝子とSCN8Amed/jo対立遺伝子との両方についての異型接合であるマウスが産生される場合、この二重変異マウスは、SCN1Anull変異のみを有するマウスよりも、かなり改善された痙攣および認知の表現型を有する (Martin, M. S. ら, Human Molecular Genetics (2007年), 第16巻, 2892-2899頁)。このようなマウスは、野生型マウスと類似の自発発作および死亡率を有し、そして化学的傷害後の痙攣の閾値もまた増大している。類似の結果が、SCN1Aのミスセンス変異を有するマウス (GEFS+のモデル) と、機能変異のSCN8A損失を有するマウスとを交配させると起こる。SCN8Amed/joの単一の対立遺伝子を有することは、GEFS+モデルマウスを痙攣および尚早な死から保護した (Hawkins, N. A. ら, Neurobiology of Disease (2011年), 第41巻, 655-660頁)。SCN8Aノックダウンが痙攣抵抗性を改善する能力は、この遺伝子が動物の発育全体にわたって全く存在しない場合のノックアウトに限定されない。成体マウスにおけるSCN8Aのノックダウンは、全体的にかまたはCRE-LOX誘導性ノックアウトアプローチによって海馬において特異的にのいずれでも、電気的および化学的に誘導された痙攣に対する抵抗性もまた増大させた。Makinson, C. D. ら, Neurobiology of Disease (2014年), 第68巻, 16-25頁)。これらのデータは、減少したNav1.1電流によって引き起こされる抑制性シグナル伝達の抑制が、少なくとも部分的に、Nav1.6電流の減少による興奮性シグナル伝達を抑制することによって、相殺され得ることを示唆する。

【0013】

電位開口型ナトリウムチャンネル拮抗作用は、広く処方されている抗てんかん薬物 (AED) の最も一般的な機構である (Ochoa, J. R. ら, Sodium Channel Blockers: Antiepileptic Drugs (2016年), Vol. (Benbadis, S. 編) Medscape News & Perspectives)。カルバマゼピン、エスリカルバゼピン、オキシカルバゼピン、ラコサミド、ラモトリジン、フェニトイン、ルフィナミドおよびゾニサミドは全て、Navチャンネルのこの機能を遮断することによって、主として働くと考えられている。この推定される作用機構にもかかわらず、これらの薬物は比較的無差別である。これらは、全てのNavチャンネルアイソフォームを見境なく遮断し、従って、Nav1.1の遮断は、痙攣を促進すると予測される。Nav1.6、およびおそらくNav1.2の遮断は、抗痙攣性である。ナトリウムチャンネルに加えて、これらの化合物は、他の標的 (電位開口型カルシウムチャンネルが挙げられる) もまた遮断する。Nav1.1および他のオフターゲット受容体を使わない選択的Navアンタゴニストは、現在利用可能なNav遮断薬と比較して、改善された抗力と治療指数との両方を有すると予測される。

10

20

30

40

50

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

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0014】

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

Catterall, W. A., Annual Review of Pharmacology and Toxicology (2014年), 第54巻, 317-338頁

Raymond, C. K. ら, J. Biol. Chem. (2004年), 第279巻, 第44号, 46234-41頁

Liu, H. ら, Am. J. Pharmacogenomics (2003年), 第3巻, 第3号, 173-9頁

Yu, F. H. ら, Nat. Neurosci. (2006年), 第9巻, 1142-1149頁

Ogiwara, I. ら, J. Neurosci. (2007年), 第27巻, 5903-5914頁

Martin, M. S. ら, J. Biol. Chem. (2010年), 第285巻, 9823-9834頁

Cheah, C. S. ら, Channels (Austin) (2013年), 第7巻, 468-472頁

Dutton, S. B., ら, (2013年), 第49巻, 211-220頁

McKusik, V. K. ら, A Epileptic Encephalopathy, Early Infantile 6, EIEE6 (2012年), Online Mendelian Inheritance in Man: John Hopkins University

Tuncer, F. N. ら, Epilepsy Research (2015年), 第113巻, 5-10頁

Dravet, C. および Oguni, H., Handbook of Clinical Neurology (2013年), 第111巻, 627-633頁

Massey, C. A., ら, Nature Reviews Neurology (2014年), 第10巻, 271-282頁

Wilmshurst, J. M. ら, Epilepsia (2015年), 第56巻, 1185-1197頁

Helbig, I., Seminars in Neurology (2015) 第35巻, 288-292頁

Miller, A. R. ら, Genes, Brain, and Behavior (2014年), 第13巻, 163-172頁

Mistry, A. M. ら, Neurobiology of Disease (2014年), 第65巻, 1-11頁

Hawkins, N. A. ら, Epilepsy Research (2016年), 第119巻, 20-23頁

Royeck, M. ら, J. Neurophysiol. (2008年), 第100巻, 2361-2380頁

Vega, A. V. ら, Neurosci. Lett. (2008年), 第442巻, 69-73頁

Hu, W. ら, Nat. Neurosci. (2009年), 第12巻, 996-1000

10

20

30

40

50

2 頁

Kearney, J. A. ら, Neuroscience (2001年), 第102巻, 307-317頁

Zerem, A. ら, European Journal of Paediatric Neurology: EJPN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society (2014年), 第18巻, 567-571頁

Fukasawa, T. ら, Brain & Development (2015年), 第37巻, 631-634頁

Howell, K. B. ら, Neurology (2015年), 第85巻, 958-966頁

Saitoh, M. ら, Epilepsy Research (2015年), 第117巻, 1-6頁

Samanta, D. ら, Acta Neurologica Belgica (2015年), 第115巻, 773-776頁

Carroll, L. S. ら, Psychiatric Genetics (2016年), 第26巻, 60-65頁

Schwarz, N. ら, Journal of Neurology (2016年), 第263巻, 334-343頁

Trudeau, M. M. ら, Journal of Medical Genetics (2006年), 第43巻, 527-530頁

Veeramah, K. R. ら, Am. J. Hum. Genet. (2012年), 第90巻, 502-510頁

Estacion, M. ら, Neurobiology of Disease (2014年), 第69巻, 117-123頁

Ohba, C. ら, Epilepsia (2014年), 第55巻, 994-1000頁

Kong, W. ら, Epilepsia (2015年), 第56巻, 431-438頁

Larsen, J. ら, Neurology (2015年), 第84巻, 480-489頁

Boerma, R. S. ら, Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics (2016年), 第13巻, 192-197頁

Burgess, D. L. ら, Nat. Genet. (1995年), 第10巻, 461-465頁

Hawkins, N. A. ら, Neurobiology of Disease (2011年), 第41巻, 655-660頁

Makinson, C. D. ら, Neurobiology of Disease (2014年), 第68巻, 16-25頁

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0015】

発明の要旨

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

【0016】

したがって、1つの局面において、本発明は、式（I）：

10

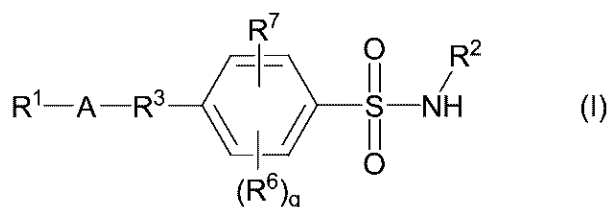
20

30

40

50

【化 1】



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

A は、直接結合または $-(CH_2)_m-C(R^4)(R^5)-(CH_2)_n-$ であり、ここで m および n は独立して、0、1、2、3 または 4 であり；

q は、1、2 または 3 であり；

R¹ は、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換された単環式ヘテロアリールまたは必要に応じて置換された二環式ヘテロアリールであり；

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

R³ は、 $-O-$ 、 $-N(R^8)-$ または $-S(O)_t-$ (ここで t は 0、1 もしくは 2 である) であり；

【0017】

R⁴ および R⁵ は各々独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキルアルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクリル、必要に応じて置換されたヘテロシクリルアルキル、必要に応じて置換されたヘテロアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールアルキル、 $-R^9-OR^{10}$ または $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ であるか；

あるいは R⁴ と R⁵ とは、これらが結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されたシクロアルキルまたは必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成し；

各 R⁶ は独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノまたは $-OR^{12}$ であり；

R⁷ は、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、シアノまたは $-OR^{12}$ であり；

R⁸、R¹⁰、R¹¹ および R¹² の各々は独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキルアルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクリル、必要に応じて置換されたヘテロシクリルアルキルであり；そして

各 R⁹ は独立して、直接結合、または必要に応じて置換された直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖であり；

ただし：

(a) A が直接結合である場合、R¹ は、必要に応じて置換されたシクロアルキルではなく；

(b) A が直接結合であり、かつ R³ が $-O-$ または $-S(O)_t-$ (ここで t は 0、1 もしくは 2 である) である場合、R¹ は、必要に応じて置換されたフェニルではなく；

(c) A が直接結合であり、かつ R³ が $-N(R^8)-$ である場合、R¹ は、必要に応じて置換されたフェニルでも必要に応じて置換された 2, 4, 5, 6-テトラヒドロシクロペンタ [c] ピラゾリルでもなく；

(d) A が $-(CH_2)_m-C(R^4)(R^5)-(CH_2)_n-$ であり、ここで m と n との両方が 0 であり、そして R⁴ と R⁵ との両方が水素であり、かつ R³ が $-O-$ である場合、R² は、必要に応じて置換されたチアジアゾリルではなく；そして

【0018】

10

20

30

40

50

(e) Aが直接結合であり、かつR³が-N(R⁸)-である場合、R¹は、必要に応じて置換された単環式ヘテロアリールではない。

【0019】

本発明の化合物（これらは、上記のような式(I)の化合物である）は、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはその混合物として；あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグとして、電位開口型ナトリウムチャンネル（好ましくはNav1.6）に関連する疾患または状態を処置するのに有用である。好ましくは、本発明の化合物は、Nav1.6阻害剤である。より好ましくは、本発明の化合物は、Nav1.5および／またはNav1.1を阻害することと比較して、Nav1.6を阻害する選択性を示す。理論により束縛されることを望まないが、このような選択性は、Nav1.5および／またはNav1.1の阻害に関連し得る任意の心臓血管副作用を有利に低下させると考えられる。

10

【0020】

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

【0021】

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

20

【0022】

別の局面において、本発明は、Nav1.6の活性化または機能亢進が、疾患、状態または障害に関係している、哺乳動物における疾患、状態、または障害の重症度を治療または軽減する方法であって、それを必要とする哺乳動物に、上に記述されている本発明の化合物の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはこれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの治療有効量を投与する工程、あるいは、上に記述されている本発明の化合物の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはこれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの治療有効量と、薬学的に受容可能な添加剤とを含む薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法を提供する。

30

【0023】

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

40

【0024】

別の局面において、本発明は、現在または将来の薬物治療の効力を増加させるため、または受け入れられている治療に伴う有害事象を減少させるために、薬学的治療を、本発明の1つもしくは複数の他の化合物、または1つもしくは複数の他の受け入れられている治療

50

と組み合わせて、またはこれらの任意の組み合わせとして提供する。一実施形態では、本発明は、本発明の化合物を、本明細書中に列挙された適応症に対して確立されている治療法または将来の治療法と組み合わせた薬学的組成物に関する。

【0025】

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

10

【0026】

別の局面において、本発明は、哺乳動物における電位開口型ナトリウムチャンネル（好ましくは $Na_v1.6$ ）の活性に関連する疾患または状態（好ましくは、この疾患または状態は、てんかんおよび／またはてんかん発作障害である）の治療のための薬物の調製における、上に記述されている本発明の化合物の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはこれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの使用、あるいは、上に記述されている本発明の化合物の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはこれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグと、薬学的に受容可能な添加剤とを含む薬学的組成物の使用に関する。

20

【発明を実施するための形態】

【0027】

発明の詳細な説明

定義

本明細書中で名前の挙げられる特定の化学基には、その示された化学基中に見出されることになる炭素原子の総数を示す省略表現が先行することもある。例えば、 $C_7 \sim C_{12}$ アルキルは、以下に定義されている通り、合計7から12個の炭素原子を有するアルキル基について述べており、 $C_4 \sim C_{12}$ シクロアルキルアルキルは、以下に定義されている通り、合計4から12個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル基について述べている。省略表現における炭素の総数は、記載された基の置換基に存在し得る炭素は含まない。前述のものに加えて、以下の用語は、そうでないと特定されていない限り、本明細書および添付される特許請求の範囲に使用される場合、示された意味を有する。

30

【0028】

「アルキル」は、炭素および水素原子のみからなり、不飽和を含有せず、1から12個の炭素原子、好ましくは1から8個の炭素原子、より好ましくは1から6個の炭素原子を有し、分子の残りの部分に単結合で結合している、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖基、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、1-メチルエチル（イソプロピル）、*n*-ブチル、*n*-ペンチル、1, 1-ジメチルエチル（*t*-ブチル）、3-メチルヘキシル、2-メチルヘキシルなどを指す。本明細書中に具体的に記載される場合、アルキル基は、以下の基のうちの1つで必要に応じて置換され得る：アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルケニル、シアノ、ニトロ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、オキソ、トリメチルシリニル、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(O)-R^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ （ここで *p* は1～2である）、 $-S(O)_pOR^{22}$ （ここで *p* は1～2である）、 $-S(O)_tR^{22}$ （ここで *t* は0～2である）、および $-S(O)_pN(R^{20})_2$ （ここで *p* は1～2である）（式中各 R^{20} は、独立して水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシク

40

50

リルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、各 R^{22} は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである）。

【0029】

「アルケニル」は、炭素および水素原子のみからなり、少なくとも1つの二重結合を含有し、2から12個の炭素原子、好ましくは2から8個の炭素原子を有し、単結合によって分子の残部に結合された、直鎖または分枝状炭化水素鎖ラジカル基（例えば、エテニル、プロパー1-エニル、ブター1-エニル、ペンター1-エニル、およびペンター1, 4-ジエニルなど）を指す。本明細書中に具体的に記載される場合、アルケニル基は、以下の基のうちの1つで必要に応じて置換され得る：ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、オキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(O)-R^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ （ここでpは1~2である）、 $-S(O)_pOR^{22}$ （ここでpは1~2である）、 $-S(O)_tR^{22}$ （ここでtは0~2である）、および $-S(O)_pN(R^{20})_2$ （ここでpは1~2である）（式中各 R^{20} は、独立して水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、各 R^{22} は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである）。

【0030】

「アルキレン」または「アルキレン鎖」とは、炭素および水素のみからなり、不飽和を含まず、そして1個~12個の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の二価炭化水素鎖（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、およびn-ブチレンなど）をいう。アルキレン鎖は、1個またはそれより多くのヘテロ原子を必要に応じて含み得、この場合、このアルキレン鎖中の炭素は、酸素、窒素または硫黄から選択されるヘテロ原子で置き換えられる。アルキレン鎖は、その分子の残部に単結合を介して結合し、そしてそのラジカル基に単結合を介して結合するか、またはその分子の2つの部分に各結合点で単結合を介して結合する。本明細書中に具体的に記載される場合、アルキレン鎖は、以下の基のうちの1つによって必要に応じて置換され得る：アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルケニル、シアノ、ニトロ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、オキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(O)-R^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ （ここでpは1~2である）、 $-S(O)_pOR^{22}$ （ここでpは1~2である）、 $-S(O)_tR^{22}$ （ここでtは0~2である）、および $-S(O)_pN(R^{20})_2$ （ここでpは1~2である）（ここで各 R^{20} は独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；そして各 R^{22} は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである）。

【0031】

「アリール」は、水素と、6から18個の炭素原子と、少なくとも1つの芳香環とを含む炭化水素環系の基を指す。本発明の目的のため、アリール基は、単環式、二環式、三環式または四環式の環系であってよく、これらは縮合または架橋された環系を含んでいてもよい。アリール基として、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、a s -イン

ダセン、s-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、プレイアデン、ピレンおよびトリフェニレン由来のアリール基が挙げられるが、これらに限らない。本明細書中に具体的に記載される場合、アリール基は、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シアノ、ニトロ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})-R^{23}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ （ここでpは1～2である）、 $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ （ここでpは1～2である）、 $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ （ここでtは0～2である）、および $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ （ここでpは1～2である）（式中、各 R^{20} は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、各 R^{21} は、独立して、直接結合、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖であり、各 R^{22} は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、各 R^{23} は、直接結合、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖である）からなる群より独立して選択される1個またはそれより多くの置換基によって、必要に応じて置換され得る。好ましくは、本明細書中の R^1 についての、必要に応じて置換されたアリール基上の必要に応じての置換基は、アルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、必要に応じて置換されたヘテロシクリル、必要に応じて置換されたヘテロシクリルアルキル、必要に応じて置換されたヘテロアリール、 $-R^{21}-OR^{20}$ および $-R^{21}-N(R^{20})_2$ （ここで R^{20} および R^{21} は、上で定義されたとおりである）である。

【0032】

「シクロアルキル」は、炭素および水素原子のみからなり、縮合または架橋された環系を含んでよく、3から15個の炭素原子を有し、好ましくは3から10個の炭素原子を有し、飽和または不飽和であり、分子の残りの部分に単結合で結合している、安定した非芳香族の単環式または多環式の炭化水素基を指す。単環式基として、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが挙げられる。多環式基として、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニルなどが挙げられる。本明細書中に具体的に記載される場合、シクロアルキル基は、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シアノ、ニトロ、オキソ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})-R^{23}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ （ここでpは1～2である）、 $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ （ここでpは1～2である）、 $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ （ここでtは0～2である）、および $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ （ここでpは1～2である）（式中、各 R^{20} は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、各 R^{21} は、独立して、直接結合、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖であり、各 R^{22} は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、各 R^{23} は、直接結合、

または直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖である）からなる群より独立して選択される 1 個またはそれより多くの置換基によって、必要に応じて置換され得る。

【0033】

「シクロアルキルアルキル」は、式 $-R_b R_g$ の基（式中、 R_b は、上に定義されたアルキレン鎖であり、 R_g は、上に定義されたシクロアルキル基である）を指す。本明細書中に具体的に記載される場合、アルキレン鎖および／またはシクロアルキルラジカルは、必要に応じて置換されたアルキレン鎖および必要に応じて置換されたシクロアルキルについて上で定義されたように、必要に応じて置換され得る。

【0034】

「ハロ」は、ブロモ、クロロ、フルオロまたはヨードを指す。

【0035】

「ハロアルキル」は、上に定義されているように、1 個またはそれより多くのハロ基で置換された、上に定義されたアルキル基、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1-フルオロメチル-2-フルオロエチル、3-ブロモ-2-フルオロプロピル、1-ブロモメチル-2-ブロモエチルなどを指す。ハロアルキル基のアルキル部分は、アルキル基について上で定義されているように、必要に応じて置換され得る。

【0036】

「ヘテロシクリル」は、2 から 12 個の炭素原子と 1 から 6 個のヘテロ原子（窒素、酸素および硫黄からなる群より選択される）からなる、安定した 3 から 18 員の非芳香環基を指す。本明細書中で他に具体的に明記されていない限り、ヘテロシクリル基は、縮合、架橋およびスピロ環系を含んでいてもよい、単環式、二環式、三環式または四環式系の環系であってよく、ヘテロシクリル基内の窒素、炭素または硫黄原子は、必要に応じて酸化されていてもよく、窒素原子は、必要に応じて四級化されていてもよく、ヘテロシクリル基は、部分的または完全に飽和していてもよい。このようなヘテロシクリル基の例として、アゼチジニル、3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル、1-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-1-イル、5-アザスピロ [2. 3] ヘキサン-5-イル、2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル、1-オキサ-6-アザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル、1-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル、6-オキサ-1-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-1-イル、6-アザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル、7-オキサ-2-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル、2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル、ジオキサニル、ジオキシニル、チエニル [1, 3] ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、1, 2, 4-チアジアゾール-5 (4H)-イリデン、テトラヒドロフリル、トリオキサニル、トリチアニル、トリアジナニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニルおよび 1, 1-ジオキソ-チオモルホリニルが挙げられるが、これらに限らない。本明細書中に具体的に記載される場合、ヘテロシクリル基は、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シアノ、オキソ、チオキソ、ニトロ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^2$ $1-OR^2$ 0 、 $-R^2$ $1-OC(O)-R^2$ 0 、 $-R^2$ $1-N(R^2$ $0)-R^2$ $3-OR^2$ 0 、 $-R^2$ $1-N(R^2$ $0)_2$ 、 $-R^2$ $1-C(O)R^2$ 0 、 $-R^2$ $1-C(O)OR^2$ 0 、 $-R^2$ $1-C(O)N(R^2$ $0)_2$ 、 $-R^2$ $1-N(R^2$ $0)C(O)OR^2$ 2 、 $-R^2$ $1-N(R^2$ $0)C(O)R^2$ 2 、 $-R^2$ $1-N(R^2$ $0)S(O)_pR^2$ 2 （ここで p は 1~2 である）、 $-R^2$ $1-N=C(OR^2$ $0)R^2$ 0 、 $-R^2$ $1-S(O)_pOR^2$ 2 （ここで p は 1~2 である）、 $-R^2$ $1-S(O)_tR^2$ 2 （ここで t は 0~2

10

20

30

40

50

である)、および $R^{21}-S(O)_p N(R^{20})_2$ (ここで p は 1~2 である) (式中、各 R^{20} は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、各 R^{21} は、独立して、直接結合、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖であり、各 R^{22} は、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、各 R^{23} は、直接結合、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖である) からなる群より選択される 1 個またはそれより多くの置換基によって、必要に応じて置換され得る。

【0037】

「ヘテロシクリルアルキル」とは、式 $-R_b R_h$ のラジカルをいい、ここで R_b は、上で定義されたようなアルキレン鎖であり、そして R_h は、上で定義されたようなヘテロシクリルラジカルである。このヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルである場合、このヘテロシクリルは、この窒素原子でこのアルキルラジカルに結合してもよい。本明細書中に具体的に記載される場合、ヘテロシクリルアルキルラジカルのアルキレン鎖は、必要に応じて置換されたアルキレン鎖について上で定義されたように、必要に応じて置換され得る。本明細書中に具体的に記載される場合、ヘテロシクリルアルキルラジカルのヘテロシクリル部分は、必要に応じて置換されたヘテロシクリル基について上で定義されたように、必要に応じて置換され得る。好ましくは、本明細書中の R^5 についての、必要に応じて置換されたヘテロシクリルアルキル基上の必要に応じての置換基はハロである。

【0038】

「ヘテロアリール」は、水素原子と、1 から 13 個の炭素原子と、1 から 6 個のヘテロ原子 (窒素、酸素および硫黄からなる群より選択される) と、少なくとも 1 つの芳香環とを含む 5 から 14 員の環系の基を指す。本発明の目的のため、ヘテロアリール基は、単環式、二環式、三環式または四環式の環系 (これらは縮合または架橋された環系を含んでいてもよい) であってよく、ヘテロアリール基内の窒素、炭素または硫黄原子は、必要に応じて酸化していてもよく、窒素原子は、必要に応じて四級化されていてもよい。例として、アゼピニル、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾインドリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ [b] [1, 4] ジオキセピニル、1, 4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル (ベンゾチオフエニル)、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ [4, 6] イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、ベンゾオキサゾリノニル、ベンゾイミダゾールチオニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフエニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、1-オキシドピリジニル、1-オキシドピリミジニル、1-オキシドピラジニル、1-オキシドピリダジニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プテリジノニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリジノニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリミジノニル (pyrimidinonyl)、ピリダジニル、ピロリル、ピリド [2, 3-d] ピリミジノニル、キナゾリニル、キナゾリノニル、キノキサリニル、キノキサリノニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエノ [3, 2-d] ピリミジン-4-オニル、チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オニル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、およびチオフエニル (すなわちチエニル) が挙げられるが、これらに限らない。本明細書中に具体的に記載される場合、ヘテロアリール基は、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ハロア

10

20

30

40

50

ルケニル、シアノ、オキソ、チオキソ、ニトロ、チオキソ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})-R^{23}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ （ここでpは1～2である）、 $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ （ここでpは1～2である）、 $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ （ここでtは0～2である）、および $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ （ここでpは1～2である）（式中、各 R^{20} は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、各 R^{21} は、独立して、直接結合、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖であり、各 R^{22} は、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、各 R^{23} は、直接結合、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖である）からなる群より選択される1個またはそれより多くの置換基によって、必要に応じて置換され得る。好ましくは、本明細書中の R^1 についての、必要に応じて置換された二環式ヘテロアリール基上の必要に応じての置換基はハロである。好ましくは、本明細書中の R^1 についての、必要に応じて置換された単環式ヘテロアリール基上の必要に応じての置換基はアルキルである。

【0039】

「N-ヘテロアリール」とは、少なくとも1個の窒素を含む、上で定義されたようなヘテロアリールラジカルをいう。その分子の残部へのN-ヘテロアリールの結合点は、このN-ヘテロアリールの窒素原子を介しても炭素原子を介してもよい。本明細書中に具体的に記載される場合、N-ヘテロアリールラジカルは、必要に応じて置換されたヘテロアリールラジカルについて上に記載されたように、必要に応じて置換され得る。好ましくは、本明細書中の R^2 についての、必要に応じて置換された5員N-ヘテロアリール基上の必要に応じての置換基は、アルキルおよびハロである。好ましくは、本明細書中の R^2 についての、必要に応じて置換された6員N-ヘテロアリール基上の必要に応じての置換基は、アルキル、ハロ、およびハロアルキルである。

【0040】

「ヘテロアリールアルキル」とは、式 $-R_bR_i$ のラジカルをいい、ここで R_b は、上で定義されたようなアルキレン鎖であり、そして R_i は、上で定義されたようなヘテロアリールラジカルである。本明細書中に具体的に記載される場合、ヘテロアリールアルキルラジカルのヘテロアリール部分は、必要に応じて置換されたヘテロアリール基について上で定義されたように、必要に応じて置換され得る。本明細書中に具体的に記載される場合、ヘテロアリールアルキルラジカルのアルキレン鎖部分は、必要に応じて置換されたアルキレン鎖について上で定義されたように、必要に応じて置換され得る。

【0041】

「プロドラッグ」は、生理的状态下または加溶媒分解により、本発明の生物活性化合物へと変換することができる化合物を示すことを意図する。したがって、「プロドラッグ」という用語は、薬学的に受容可能な本発明の化合物の代謝前駆体を指す。プロドラッグは、それを必要とする被験体に投与された時点では不活性であってもよいが、インビボで本発明の活性化合物へと変換される。プロドラッグは通常、インビボで急速に変換され、本発明の親化合物を、例えば血中での加水分解により産生する。プロドラッグ化合物は、哺乳類生物において溶解度、組織相容性または遅延放出の利点を提供することが多い（Bundgaard, H., Design of Prodrugs (1985年)、7～9、21～24頁（Elsevier, Amsterdam）を参照のこと）。プロドラッグの考察は、Higuchi, T.ら、「Pro-drugs as Novel Delive

ry Systems,」A. C. S. Symposiumシリーズ、第14巻、および Bioreversible Carriers in Drug Design, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press、1987年で提供される（このどちらもが本明細書中に参照により全体が組み込まれている）。

【0042】

「プロドラッグ」という用語はまた、共有結合で結合した任意のキャリアを含むことを意味し、このようなプロドラッグが哺乳動物の被験体に投与された場合、本発明の活性化合物をインビボで放出する。本発明の化合物のプロドラッグは、修飾物が、所定の操作またはインビボのいずれかで、本発明の親化合物へと切断されるように、本発明の化合物に存在する官能基を修飾することによって調製することができる。プロドラッグは本発明の化合物を含んでおり、この本発明の化合物中のヒドロキシ、アミノまたはメルカプト基が任意の基に結合しており、この任意の基は、本発明の化合物のプロドラッグが哺乳動物の被験体に投与された場合、切断され、それぞれ遊離ヒドロキシ基、遊離アミノ基または遊離メルカプト基を形成する。プロドラッグの例として、本発明の化合物などの中の、アルコールのアセテート、ホルメートおよびベンゾエート誘導体またはアミン官能基のアミド誘導体が挙げられるが、これらに限らない。

【0043】

本明細書中に開示される本発明はまた、異なる原子質量または質量数を有する原子によって1個またはそれより多くの原子が置き換えられている、同位体標識された、全ての薬学的に受容可能な式（I）の化合物を包含することを意図される。開示される化合物に含まれ得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素、およびヨウ素の同位体（例えば、それぞれ 2H 、 3H 、 11C 、 13C 、 14C 、 13N 、 15N 、 15O 、 17O 、 18O 、 31P 、 32P 、 35S 、 18F 、 36Cl 、 123I 、および 125I ）が挙げられる。これらの放射線標識された化合物は、例えば、ナトリウムチャンネルに対する作用の部位または様式、あるいはナトリウムチャンネルの薬理学的に重要な作用部位に対する結合親和性を特徴付けることによって、これらの化合物の有効性を決定または測定することを助けるために有用であり得る。特定の同位体標識された式（I）の化合物（例えば、放射性同位体を含む化合物）は、薬物および／または基質の組織分布研究において有用である。放射性同位体であるトリチウム、すなわち 3H 、および炭素-14、すなわち 14C は、それらを組み込むことが容易であること、および迅速な検出手段の観点から、この目的に特に有用である。

【0044】

より重い同位体（例えば、ジウテリウム、すなわち 2H ）での置換は、より大きい代謝安定性からもたらされる、特定の治療利点（例えば、増大したインビボ半減期、または減少した投薬量要求）を与え得、従って、状況によっては好ましくあり得る。本発明の1つの実施形態において、式（I）の化合物は、ジウテリウムを富化されている。このようなジウテリウム化合物は、当業者に公知である方法（例えば、プロトンでジウテリウムで交換すること、または富化された出発物質を用いて分子を合成すること）によって達成され得る。

【0045】

陽電子放射性同位体（例えば、 11C 、 18F 、 15O および 13N ）での置換は、基質レセプター占有率を試験するための、陽電子放射断層撮影（PET）研究において有用であり得る。同位体標識された式（I）の化合物は、一般に、当業者に公知である従来の技術によって、または以下に記載されるような実施例および調製に記載される手順と類似の手順によって、適切に同位体標識された試薬を、以前に使用された非標識試薬の代わりに使用して、調製され得る。

【0046】

本明細書中に開示される本発明はまた、開示される化合物のインビボ代謝産物を包含することを意図される。このような産物は、例えば、投与された化合物の、主として酵素プロ

10

20

30

40

50

セスに起因する、酸化、還元、加水分解、アミド化、およびエステル化などからもたらされ得る。従って、本発明は、本発明の化合物を、哺乳動物と、その代謝産物を得るために十分な時間にわたって接触させることを包含するプロセスによって生成された、化合物を包含する。このような生成物は代表的に、本発明の放射標識化合物を、検出可能な用量で、哺乳動物（例えば、ラット、マウス、モルモット、サル、またはヒト）に投与し、代謝が起こるために十分な時間を持たせ、そしてその転換生成物を、尿、血液または他の生物学的サンプルから単離することによって、同定される。

【0047】

「安定した化合物」および「安定した構造（体）」とは、反応混合物からの有用な程度の純度までの単離、および効果的治療薬への調合に耐え得るほど十分に強い化合物を示すことが意図される。

【0048】

「哺乳動物」は、ヒトと、実験動物および家庭のペットなどの家畜（例えばネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ウサギ）、ならびに野生生物などの非家畜の両方を含む。

【0049】

「必要に応じての」または「必要に応じて」とは、続いて記載される状況の事象が、生じてもよいし、生じなくてもよく、この記載が、前記事象または状況が生じる場合と、それが生じない場合とを含むことを意味する。例えば、「必要に応じて置換されているアリール」とは、アリール基が、置換されていてもよいし、置換されていなくてもよく、この記載は、置換されたアリール基と、置換を有していない（「非置換の」）アリール基の両方を含むことを意味する。官能基が「必要に応じて置換されている」と記載され、そして同様に、その官能基上の置換基も「必要に応じて置換されている」と記載されている場合などは、本発明の目的から、このような繰返しは、5回までに限定され、好ましくは、このような繰返しは、2回に限定される。

【0050】

「薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤または添加剤」としては、ヒトまたは家畜への使用に対して許容可能であると米国食品医薬品局により認可された、任意のアジュバント、キャリア、添加剤、流動促進剤（*glidant*）、甘味剤、賦形剤、保存剤、染料／着色剤、風味エンハンサー、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁剤、安定剤、等張剤、溶媒、または乳化剤が挙げられるが、これに限らない。

【0051】

「薬学的に受容可能な塩」には、酸付加塩および塩基付加塩の両方が含まれる。

【0052】

「薬学的に受容可能な酸付加塩」とは、生物学的有効性および遊離塩基の特性を保持し、生物学上でも他の点でも不適切ではない無機酸および有機酸を用いて形成される塩を指し、無機酸としては、例えば、これらに限らないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などがあり、有機酸として、例えば、これらに限らないが、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、カンファー酸、カンファー-10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、炭酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、2-オキソグルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、馬尿酸、イソ酪酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモン酸、プロピオン酸、ピログルタミン酸、ピルビン酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸

10

20

30

40

50

、ウンデシレン酸などがある。

【0053】

「薬学的に受容可能な塩基付加塩」とは、生物学的有効性および遊離酸の特性を保持し、生物学上でも他の点でも不適切ではない塩を指す。これらの塩は、無機塩基または有機塩基の遊離酸への添加により調製される。無機塩基由来の塩として、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムの塩などが挙げられるが、これらに限らない。好ましい無機塩は、アンモニウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、およびマグネシウムの塩である。有機塩基由来の塩として、第一級アミン、第二級アミン、および第三級アミン、置換されたアミンの塩、例えば、天然の置換されたアミン、環状アミン、ならびに塩基性イオン交換樹脂など、例えばアンモニア、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジエタノールアミン、エタノールアミン、デアノール、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、ベネタミン、ベンザチン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などが挙げられるが、これらに限らない。特に好ましい有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリンおよびカフェインである。

10

【0054】

結晶化により、本発明の化合物の溶媒和物が生成されることが多い。本明細書で使用する場合、「溶媒和物」という用語は、溶媒の1個またはそれより多くの分子を伴う本発明の化合物の1個またはそれより多くの分子を含む凝集体を指す。溶媒は、水であってよく、この場合その溶媒和物は、水和物であってよい。あるいは、溶媒は有機溶媒であってもよい。したがって、本発明の化合物は、一水和物、二水和物、半水和物、セスキ水和物、三水和物、四水和物などを含めた水和物として、ならびに対応する溶媒和形態として存在することができる。本発明の化合物は、本当の溶媒和物であってよいが、その一方では、他のケースでは、本発明の化合物は、偶発的な水を単に保持するだけ、または水と偶発的な溶媒との混合物であってもよい。

20

【0055】

「薬学的組成物」は、本発明の化合物と、ヒトなどの哺乳動物への生物活性化合物の送達に対して当技術分野で一般的に受け入れられている媒体との製剤を指す。このような媒体には、薬学的に受容可能なそのためのすべてのキャリア、賦形剤または添加剤が含まれる。

30

【0056】

「治療有効量」は、哺乳動物、好ましくはヒトに投与された場合、哺乳動物、好ましくはヒトにおけるナトリウムチャンネルによって媒介される疾患または状態の治療（以下に定義されている）を達成するのに十分な、本発明の化合物の量を指す。「治療有効量」を構成する本発明の化合物の量は、その化合物、状態およびその重症度、投与の方法、および治療される哺乳動物の年齢に応じて異なることになるが、当業者であれば、当業者自身の知識およびこの開示を考慮して、慣習により決定することができる。

40

【0057】

「処置する」または「処置」は、本明細書で使用する場合、目的の疾患または状態を有する哺乳動物、好ましくはヒトにおける、目的の疾患または状態の処置を対象とし、以下を含む：

(a) 哺乳動物において疾患または状態が生じることを予防すること、特に、そのような哺乳動物がその状態にかかりやすくなっているが、これに罹っているとの診断が依然として出されていない場合、

(b) 疾患または状態を阻害する、すなわち、その発生を阻むこと、

(c) 疾患または状態を緩和する（もしくは軽減する）、すなわち、その疾患もしくは状態の退行を起こすこと、または

50

【0058】

(d) 疾患または状態から生じる症状を緩和する（もしくは軽減する）、例えば、基礎疾患もしくは状態を阻むことなく、てんかんを緩和させること。

【0059】

本明細書で使用する場合、「疾患」および「状態」という用語は、交換して使用可能であるか、あるいは、特定の疾患または状態は、原因となっている作用物質が既知でない場合があり（よって、病因が依然として解明されていない）、したがって、疾患としては依然として認識されておらず、単に望ましくない状態または症候群（症状の特定のセットが、多かれ少なかれ臨床医により確認されている）としてしか認識されていないという点で異なることもある。

10

【0060】

本発明の化合物、またはこれらの薬学的に受容可能な塩は、1個またはそれより多くの不斉中心を含有してもよく、したがって、エナンチオマーおよびジアステレオマー、ならびに絶対立体化学の点から、(R) – もしくは (S) – として、またはアミノ酸に対して (D) – もしくは (L) – として定義することができる他の立体異性体の形態を生じさせ得る。本発明は、すべてのそのような可能な異性体、ならびにこれらラセミ形態および光学的に純粋な形態を含むことを意図される。光学活性な (+) および (–)、(R) – および (S) – または (D) – および (L) – 異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を用いて調製することができ、あるいは従来の技法、例えば、クロマトグラフィーおよび分別結晶などを用いて分割することができる。個々のエナンチオマーの調製／単離のための従来の技法として、適切な、光学的に純粋な前駆体からのキラル合成または、例えば、キラルな高圧液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いたラセミ体（または塩もしくは誘導体のラセミ体）の分割が挙げられる。本明細書中に記載されている化合物が、オレフィン二重結合または他の幾何学的不斉中心を含有する場合、および特に他で指定のない限り、化合物は、E および Z 幾何異性体の両方を含むことが意図される。同様に、すべての互変異性体の形態を含むことが意図される。

20

【0061】

「立体異性体」は、同じ結合によって結合している同じ原子で構成されるが、交換可能ではない異なる三次元構造を有する化合物を指す。本発明は、様々な立体異性体およびこれらの混合物を想定し、「エナンチオマー」を含み、この「エナンチオマー」とは、これらの分子が、互いに重ね合わせることができない鏡像である2つの立体異性体を指す。エナンチオマーおよび立体異性体の構造および特性に詳細な説明について、例えば、Smith, M. B. および J. March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第6版 (Wiley, 2007) を参照のこと。

30

【0062】

「互変異性体」は、分子の1個の原子から、同じ分子の別の原子へのプロトンのシフトを指す。本発明は、前記化合物の任意の互変異性体を含む。

【0063】

置換基における括弧およびブラケットの使用は、空間を保存するために本明細書中で使用される。従って、置換基における括弧の使用は、その括弧内の基が、その括弧の前にある原子に直接結合していることを示す。置換基におけるブラケットの使用は、そのブラケット内の基がまた、そのブラケットの前にある原子に直接結合していることを示す。

40

【0064】

本明細書中で使用されている化学的呼称プロトコルおよび構造図は、ChemBioDraw Ultra Version 14.0 ソフトウェアプログラムを用いた、I. U. P. A. C. 命名システムの改変形態であり、この中で本発明の化合物は、中心のコア構造体（例えば、ベンゼンスルホンアミド構造）の誘導体として本明細書中で命名されている。本明細書中で使用されている複雑な化学名に対して、置換基は、それが結合している基の前に名称が示される。例えば、シクロプロピルエチルは、シクロプロピル置換基を有

50

するエチル主鎖を含む。化学構造図では、原子価を満たすため十分な水素原子に結合していると考えられるいくつかの炭素原子以外は、すべての結合が特定されている。

【0065】

「エナンチオマー」とは、空間中で異なる配置を有する2つの異なる異性体形態で存在し得る、非対称分子をいう。エナンチオマーを表すかまたはいうために使用される他の用語としては、「立体異性体」（キラル中心の周りの異なる配置または立体化学に起因する；全てのエナンチオマーは立体異性体であるが、全ての立体異性体がエナンチオマーであるわけではない）または「光学異性体」（純粋なエナンチオマーの光学活性（これは、異なる純粋なエナンチオマーが面偏光を異なる方向に回転させる能力である）に起因する）が挙げられる。

10

【0066】

本発明のエナンチオマーの絶対配置についての指定「R」および「S」は、その化合物の名称の接頭辞または接尾辞として現れ得る。これらは、ハイフンによってそのエナンチオマーの名称から分離されても分離されなくてもよい。これらは、ハイフンで繋がれても繋がれなくてもよい。これらは、括弧で囲まれても囲まれなくてもよい。

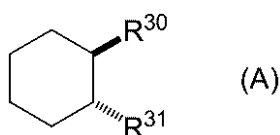
【0067】

標準的な化学文献の記載の慣例に従って、本明細書中で使用される場合、以下で例示的な構造（A）に示されるような塗りつぶされた完全な結合、および以下の構造（A）に示されるような破線の完全な結合は、これらの置換基が、環の面に対してトランスの配置にあることを意味する：

20

【0068】

【化2】



【0069】

同様に、以下の例示的な構造（Aa）および（Ab）における結合は、この環の面に対してシスの配置にある：

30

【0070】

【化3】

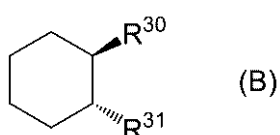


【0071】

標準的な化学文献の記載の慣例に従って、本明細書中で使用される場合、以下の構造（B）に示されるような完全な楔形の結合は、この結合によって環に結合している置換基（この場合には、R³⁰置換基）が、二次元表現で紙面上に図示される場合、この環の面より上にあることを意味し、そして以下の構造（B）に示されるような破線の楔形の結合は、この結合によって環に結合している置換基（この場合には、R³¹置換基）が、二次元表現で紙面上に示される場合、この環の面より下にあることを意味する：

40

【化4】

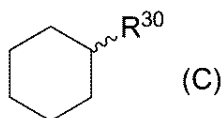


50

【0072】

標準的な化学文献の記載の慣例に従って、本明細書中で使用される場合、以下の構造（C）に示されるような波形の結合は、その置換基（この場合には、 R^{30} 置換基）が、この環の面より下にあるか、この環の面より上にあるかの、いずれかであることを示す：

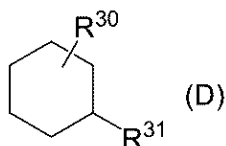
【化5】



【0073】

本明細書中に図示される式において、置換基への結合および／または分子フラグメントを化合物の残部に連結する結合は、環構造中の1つまたはそれより多くの結合と交差するように示される場合がある。これは、この結合が、この環構造を構成する原子のいずれの1つに結合してもよい（そうでなければ、水素原子がその原子に存在し得る限り）ことを示す。具体的な置換基（単数または複数）が、構造中の特定の位置に関して同定されていない場合、水素（単数または複数）が、この位置に存在する。例えば、以下の構造（D）において、 R^{30} 置換基を付着させている結合は、原子価がそのような付着に関して供されることを条件として、 R^{31} が結合している炭素を含めて、任意の炭素上にあり得る。

【化6】



【0074】

「分割（resolution）」または「分割する（resolving）」とは、本発明の化合物のラセミ化合物またはラセミ混合物をいう際に使用される場合、その2つのエナンチオマー形態（すなわち、（+）および（-）；（R）形態および（S）形態）のラセミ化合物またはラセミ混合物の分離をいう。

【0075】

「エナンチオマー過剰率」または「ee」とは、本明細書中で使用される場合、一方のエナンチオマーが他方より過剰に存在する生成物をいい、そして各エナンチオマーのモル分率の絶対的な差異として定義される。エナンチオマー過剰率は代表的に、混合物中に存在するあるエナンチオマーの、他のエナンチオマーに対する百分率として表される。本発明の目的で、本明細書中に開示される方法によって調製された化合物の（S）-エナンチオマーは、（S）-エナンチオマーが80%より大きく、好ましくは90%より大きく、より好ましくは95%より大きく、そして最も好ましくは99%より大きくエナンチオマー過剰で存在する場合、対応する（R）-エナンチオマーを「実質的に含まない」とみなされる。

【0076】

本明細書中で使用されている化学的呼称プロトコルおよび構造図は、ChemBioDraw Ultra Version 14.0ソフトウェアプログラムを用いた、I.U.P.A.C.命名システムの改変形態であり、この中で本発明の化合物は、中心のコア構造体（例えば、ベンゼンスルホンアミド構造）の誘導体として本明細書中で命名されている。本明細書中で使用されている複雑な化学名に対して、置換基は、それが結合している基の前に名称が示される。例えば、シクロプロピルエチルは、シクロプロピル置換基を有するエチル主鎖を含む。化学構造図では、原子価を満たすため十分な水素原子に結合していると考えられるいくつかの炭素原子以外は、すべての結合が特定されている。

【0077】

従って、Aが $-(CH_2)_m-C(R^4)(R^5)-(CH_2)_n-$ であり（ここでmと

10

20

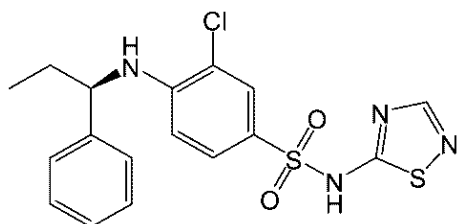
30

40

50

nとの両方が0であり、R⁴はエチルであり、そしてR⁵は水素である)；qが1であり、R¹が非置換フェニルであり、R²が1, 2, 4-チアジアゾール-5-イルであり、R³が-N(R⁸)-であり、ここでR⁸は水素であり、R⁶が水素であり、そしてR⁷がクロロである、発明の要旨において上で記載されたような式(I)の化合物の(R)-エナンチオマー、すなわち、下記の構造：

【化7】



10

【0078】

の化合物は、本明細書中で、(R)-3-クロロ-4-(1-フェニルプロピルアミノ)-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドと命名される。

【0079】

本発明の実施形態

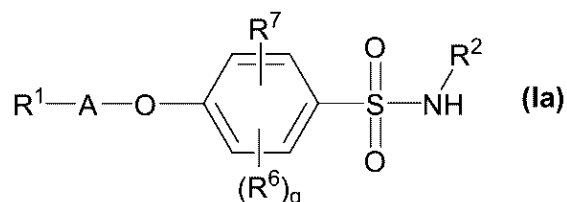
本発明の1つの局面は、発明の要旨に記載されるような式(I)の化合物の、個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはその混合物としての化合物；あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグである。

20

【0080】

1つの実施形態において、式(I)の化合物は、R³が-O-であり、上記化合物が以下の式(Ia)：

【化8】



30

を有し、式(Ia)において、q、A、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁹、R¹⁰、R¹¹およびR¹²はそれぞれ、発明の要旨において上で定義されたとおりである、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、式(I)の化合物；

【0081】

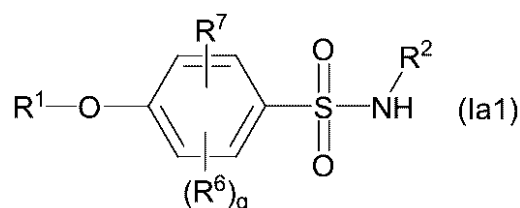
あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグである。

【0082】

別の実施形態において、式(I)の化合物は、Aが直接結合である、上で定義されたような式(Ia)の化合物、すなわち、式(Ia1)：

40

【化9】



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

50

あり、式 (I a 1) において、 q 、 R^1 、 R^2 、 R^6 および R^7 はそれぞれ、発明の要旨において上で定義されたとおりである。

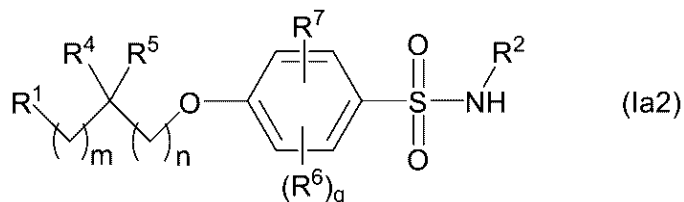
【0083】

この実施形態のうちで、式 (I a 1) の好ましい化合物は、5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)-4-(4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)ベンゼンスルホンアミドである。

【0084】

別の実施形態において、式 (I) の化合物は、A が $-(CH_2)_m-C(R^4)(R^5)-(CH_2)_n-$ である、上で定義されたような式 (I a) の化合物、すなわち、式 (I a 2) :

【化10】



【0085】

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

【0086】

この実施形態のうちで、式 (I a 2) の好ましい化合物は：

4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-3,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；
(R)-3-クロロ-4-(1-フェニルエトキシ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-3-クロロ-4-(1-フェニルエトキシ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-3-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(2-フルオロフェニル)エトキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

5-クロロ-2-フルオロ-4-(イソキノリン-8-イルメトキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-2,5-ジフルオロ-4-(1-(2-フルオロフェニル)エトキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(R)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエトキシ)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-5-クロロ-4-(1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エトキシ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(2-フルオロフェニル)エトキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-5-クロロ-4-(1-(3,4-ジクロロフェニル)エトキシ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(3-フルオロフェニル)エトキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(2-フルオロフェニル)エトキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

10

20

30

40

50

(S) - 5 - クロロ - 4 - (1 - (2 - クロロフェニル) エトキシ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (1 - (3 - フルオロフェニル) エトキシ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 4 - (1 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) エトキシ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 4 - (1 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) エトキシ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(R) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (1 - (2 - フルオロフェニル) エトキシ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

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

(S) - 5 - クロロ - 4 - (1 - (2 - クロロフェニル) エトキシ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 4 - (1 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) エトキシ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) ベンジル) オキシ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 2, 6 - ジフルオロ - 4 - (1 - (2 - フルオロフェニル) エトキシ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (1 - フェニルシクロプロポキシ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ; および

【0087】

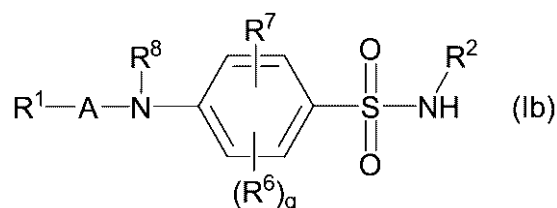
(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (1 - (2 - フルオロフェニル) プロポキシ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド

から選択される。

【0088】

別の実施形態において、式 (I) の化合物は、R³ が - N (R⁸) - であり、上記化合物が以下の式 (I b) :

【化11】



を有し、式 (I b) において、q、A、R¹、R²、R⁶、R⁷ および R⁸ はそれぞれ、発明の要旨において上で定義されたとおりである、

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

【0089】

別の実施形態において、式 (I) の化合物は、A が直接結合である、上で定義されたような式 (I b) の化合物、すなわち、式 (I b 1) :

10

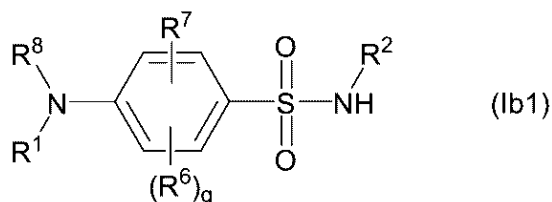
20

30

40

50

【化 1 2】



の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、化合物；あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグであり、式 (I b 1) において、 q 、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 および R^8 はそれぞれ、発明の要旨において上で定義されたとおりである。

【0090】

この実施形態のうちで、式 (I b 1) の好ましい化合物は：

5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(ピリジン-3-イル)プロパン-2-イル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(R)-3-クロロ-4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-3-クロロ-4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イルアミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(R)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イルアミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-3-クロロ-4-((5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

5-クロロ-2-フルオロ-4-((5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-8-イル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテート；

5-クロロ-2-フルオロ-4-((5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテート；

5-クロロ-2-フルオロ-4-((5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-イル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドギ酸塩

4-(((1R,3S)-3-(アゼチジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

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

【0091】

4-(((1S,3S)-3-(アゼチジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメート

から選択される。

【0092】

別の実施形態において、式 (I) の化合物は、 A が $-(CH_2)_m-C(R^4)(R^5)-(CH_2)_n-$ である、上で定義されたような式 (I b) の化合物、すなわち、式 (I b 2)：

10

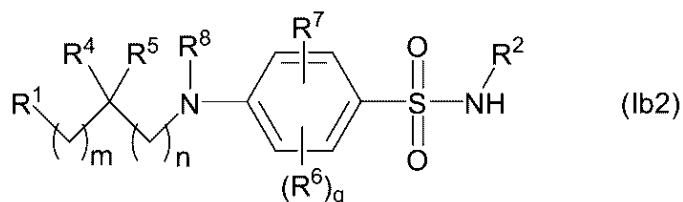
20

30

40

50

【化 13】



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

【0093】

この実施形態のうちで、好ましい実施形態は、 R^2 が必要に応じて置換された 5 員 N-ヘテロアリールである、式 (I b 2) の化合物である。

【0094】

この実施形態のうちで、好ましい実施形態は、 R^2 が、必要に応じて置換されたチアゾリル、必要に応じて置換されたチアジアゾリル、必要に応じて置換されたイソオキサゾリル、必要に応じて置換されたイソチアゾリルまたは必要に応じて置換されたオキサゾリルから選択される、式 (I b 2) の化合物である。

【0095】

この実施形態のうちで、好ましい実施形態は：

R^1 が、必要に応じて置換されたシクロアルキルであるか；

または R^1 が、アリールであり、必要に応じて、ハロ、アルキル、ハロアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、シアノ、 $-R^9-OR^{12}$ 、 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^{10})-R^{13}-OR^{12}$ 、必要に応じて置換されたヘテロシクリルおよび必要に応じて置換されたヘテロアリールから選択される 1 個またはそれより多くの置換基によって置換されており；

R^2 が、必要に応じて置換されたチアゾリルであり；そして

【0096】

R^{13} が、分枝鎖または直鎖のアルキレン鎖である、式 (I b 2) の化合物である。

【0097】

この実施形態のうちで、式 (I b 2) の好ましい化合物は：

(S)-5-クロロ-4-((1-シクロヘキシルエチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-フェニルプロピルアミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

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

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

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

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

5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(2-フルオロフェニル)エチルアミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

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

(R)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-フェニルエチルアミノ)-N-(チアゾ

10

20

30

40

50

ール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ;

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

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

5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル) - 4-(3, 3, 3-トリフルオロ-1-フェニルプロピルアミノ) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5-ブromo-2-フルオロ-4-(1-フェニルプロピルアミノ) - N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ;

5-クロロ-4-(1-(2-クロロフェニル) エチルアミノ) - 2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ;

10

(S) - 5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(2-フルオロフェニル) エチルアミノ) - N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ;

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

3-クロロ-4-(シクロプロピル(フェニル) メチルアミノ) - N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ;

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

(S) - 5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(4-フルオロフェニル) エチルアミノ) - N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ;

20

5-クロロ-2-フルオロ-4-(2-モルホリノ-1-フェニルエチルアミノ) - N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ;

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

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

5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) プロピルアミノ) - N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(R) - 3-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチルアミノ) - N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ;

30

(S) - 5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル) - 4-(1-ortho-トリルプロピルアミノ) ベンゼンスルホンアミド ;

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

(S) - 5-クロロ-4-(1-(2-クロロフェニル) エチルアミノ) - 2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ;

5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-フェニルシクロブチルアミノ) - N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ;

5-クロロ-2-フルオロ-4-(3-メチル-1-フェニルブチルアミノ) - N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ;

40

(S) - 5-クロロ-2-フルオロ-4-(2-メトキシ-1-フェニルエチルアミノ) - N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ;

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

3-クロロ-4-(1-フェニルシクロブチルアミノ) - N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ;

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

3-クロロ-4-(3-フェニルオキセタン-3-イルアミノ) - N-(チアゾール-2

50

－イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)－5－クロロ－2－フルオロ－4－((1－(ナフタレン－1－イル) エチル) アミノ)－N－(チアゾール－2－イル) ベンゼンスルホンアミド;

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

(R)－3－クロロ－N－(チアゾール－2－イル)－4－((2, 2, 2－トリフルオロ－1－フェニルエチル) アミノ) ベンゼンスルホンアミドギ酸塩;

(S)－5－クロロ－4－((1－(5－クロロ－2－フルオロフェニル) エチル) アミノ)－2－フルオロ－N－(チアゾール－4－イル) ベンゼンスルホンアミド;

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

(S)－4－((1－(3－ブromoフェニル) エチル) アミノ)－5－クロロ－2－フルオロ－N－(チアゾール－2－イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)－5－クロロ－4－((1－(5－クロロ－2－フルオロフェニル) エチル) アミノ)－2－フルオロ－N－(チアゾール－2－イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)－3－クロロ－2－フルオロ－4－((1－(2－フルオロフェニル) エチル) アミノ)－N－(チアゾール－2－イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)－5－クロロ－4－((1－(4－クロロフェニル) エチル) アミノ)－2－フルオロ－N－(チアゾール－2－イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)－5－クロロ－2－フルオロ－4－((1－(ナフタレン－2－イル) エチル) アミノ)－N－(チアゾール－2－イル) ベンゼンスルホンアミド;

5－クロロ－4－((2－シアノベンジル) アミノ)－2－フルオロ－N－(チアゾール－2－イル) ベンゼンスルホンアミド;

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

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

(S)－3, 5－ジクロロ－4－((1－(2－フルオロフェニル) エチル) アミノ)－N－(チアゾール－2－イル) ベンゼンスルホンアミド;

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

(S)－2, 5－ジフルオロ－4－((1－(2－フルオロフェニル) エチル) アミノ)－N－(チアゾール－2－イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)－2, 6－ジフルオロ－4－((1－(2－フルオロフェニル) エチル) アミノ)－N－(チアゾール－2－イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)－5－クロロ－2－フルオロ－4－((1－(2－フルオロフェニル) エチル) アミノ)－N－(チアゾール－4－イル) ベンゼンスルホンアミド;

5－クロロ－2－フルオロ－4－((1－(4－フルオロフェニル) シクロプロピル) アミノ)－N－(チアゾール－2－イル) ベンゼンスルホンアミド;

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

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

(S)－5－クロロ－4－((1－(3, 5－ジクロロフェニル) エチル) アミノ)－2－フルオロ－N－(チアゾール－2－イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)－5－クロロ－4－((1－(2, 4－ジフルオロフェニル) エチル) アミノ)－2－フルオロ－N－(チアゾール－2－イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)－5－クロロ－4－((1－(3, 4－ジフルオロフェニル) エチル) アミノ)－2－フルオロ－N－(チアゾール－2－イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)－5－クロロ－4－((2－(ジメチルアミノ)－1－フェニルエチル) アミノ)

－２－フルオロ－Ｎ－（チアゾール－２－イル）ベンゼンスルホンアミド２，２，２－トリフルオロアセテート；

（Ｒ）－５－クロロ－４－（（２－（ジメチルアミノ）－１－フェニルエチル）アミノ）－２－フルオロ－Ｎ－（チアゾール－２－イル）ベンゼンスルホンアミド２，２，２－トリフルオロアセテート；

（Ｓ）－４－（（２－（アゼチジン－１－イル）－１－フェニルエチル）アミノ）－５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（チアゾール－２－イル）ベンゼンスルホンアミド２，２，２－トリフルオロアセテート；

（Ｓ）－５－クロロ－４－（（２－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）－１－フェニルエチル）アミノ）－２－フルオロ－Ｎ－（チアゾール－２－イル）ベンゼンスルホンアミド２，２，２－トリフルオロアセテート；

10

（Ｓ）－５－クロロ－４－（（２－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）－１－フェニルエチル）アミノ）－２－フルオロ－Ｎ－（チアゾール－２－イル）ベンゼンスルホンアミド；

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

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

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

20

（Ｓ）－５－クロロ－２－フルオロ－４－（（２－モルホリノ－１－フェニルエチル）アミノ）－Ｎ－（チアゾール－２－イル）ベンゼンスルホンアミド２，２，２－トリフルオロアセテート；

（Ｓ）－３－クロロ－４－（（１－（２－フルオロフェニル）エチル）アミノ）－Ｎ－（チアゾール－２－イル）ベンゼンスルホンアミド；

（Ｓ）－５－クロロ－４－（（１－（２－クロロフェニル）エチル）アミノ）－２－フルオロ－Ｎ－（チアゾール－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

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

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

30

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

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

（Ｒ）－５－クロロ－２－フルオロ－４－（（３－メチル－１－フェニルブチル）アミノ）－Ｎ－（チアゾール－２－イル）ベンゼンスルホンアミド；

（Ｓ）－５－クロロ－２－フルオロ－４－（（１－フェニルブチル）アミノ）－Ｎ－（チアゾール－２－イル）ベンゼンスルホンアミド；

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

40

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

４－（（２－（（tert-ブチル（メチル）アミノ）メチル）ベンジル）アミノ）－２，６－ジフルオロ－Ｎ－（チアゾール－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

（Ｒ）－２，６－ジフルオロ－４－（（２－フルオロ－６－（１－ヒドロキシエチル）ベンジル）アミノ）－Ｎ－（チアゾール－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

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

50

2, 6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-(メチル(tert-ペンチル)アミノ)メチル)ベンジル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

4-((2-((シクロプロピルメチル)(メチル)アミノ)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

4-((2-((tert-ブチルアミノ)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

4-((2-((シクロブチルアミノ)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

2, 6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-(イソブチル(メチル)アミノ)メチル)ベンジル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

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

4-((2-((シクロブチル(メチル)アミノ)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

4-((2-((tert-ブチル(メチル)アミノ)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

2, 6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-(メチル(オキセタン-3-イル)アミノ)メチル)ベンジル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

2, 6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-(イソプロピル(メチル)アミノ)メチル)ベンジル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

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

4-((2-((ジエチルアミノ)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

2, 6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-(メチル((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)アミノ)メチル)ベンジル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

2, 6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)メチル)ベンジル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

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

5-クロロ-2-フルオロ-4-((2-フルオロ-6-(メトキシメチル)ベンジル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-(オキセタン-3-イルメトキシ)フェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

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

(S)-5-クロロ-4-((1-(5-(2, 2-ジフルオロエチル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-((3-メチルオキセタン-3-イル)メトキシ)フェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-3-シアノ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(

10

20

30

40

50

チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)-2,6-ジフルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-((1-(5-シアノ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

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

(S)-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-((1-(5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

2,6-ジフルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(R)-5-クロロ-4-((1-(3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-(オキセタン-3-イルオキシ)フェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-2,6-ジフルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-(メトキシメチル)フェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

5-クロロ-4-((2,5-ジフルオロベンジル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-(メトキシメチル)フェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(R)-5-クロロ-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)-2,2-ジフルオロエチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

5-クロロ-4-((3,6-ジフルオロ-2-(ヒドロキシメチル)ベンジル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

5-クロロ-4-((2-クロロ-6-メチルベンジル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

5-クロロ-4-((2-((ジメチルアミノ)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-4-((1-(5-シアノ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-4-((1-(3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-4-((1-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-3-クロロ-4-((1-(2,6-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

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

(S)-4-((1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル

10

20

30

40

50

ル) エチル) アミノ) - N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 (S) - 4 - ((1 - (2, 5-ジフルオロフェニル) エチル) アミノ) - 5-エチル-
 2-フルオロ-N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 5-クロロ-4 - ((1 - (2, 5-ジフルオロフェニル) シクロプロピル) アミノ) -
 2-フルオロ-N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 (S) - 4 - ((1 - (2, 5-ジフルオロフェニル) エチル) アミノ) - N - (チアゾ-
 ール-4-イル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド;
 (S) - 3-クロロ-4 - ((1 - (5-クロロ-2-フルオロフェニル) エチル) アミ-
 ノ) - 2-フルオロ-N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 (S) - 5-クロロ-4 - ((1 - (2-フルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2-メ-
 チル-N - (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 (S) - 5-クロロ-2-フルオロ-N - (チアゾール-4-イル) - 4 - ((1 - (2,
 4, 5-トリフルオロフェニル) エチル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド;
 (S) - 2, 6-ジフルオロ-4 - ((1 - (2-フルオロフェニル) エチル) アミノ)
 - N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 5-クロロ-4 - ((1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) シクロプロピル) アミノ) -
 2-フルオロ-N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 (S) - 5-クロロ-4 - ((1 - (5-シクロプロピル-2-フルオロフェニル) エチ-
 ル) アミノ) - 2-フルオロ-N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 (R) - 5-クロロ-2-フルオロ-N - (チアゾール-2-イル) - 4 - ((2, 2,
 2-トリフルオロ-1 - (2-フルオロフェニル) エチル) アミノ) ベンゼンスルホンア-
 ミド;
 (S) - 5-クロロ-4 - ((1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) エチル) アミノ) -
 2-フルオロ-N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 (S) - 5-クロロ-4 - ((1 - (2-クロロフェニル) プロピル) アミノ) - 2-フ-
 ルオロ-N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 5-クロロ-2-フルオロ-4 - ((1 - (2-フルオロフェニル) シクロプロピル) ア-
 ミノ) - N - (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 (S) - 5-クロロ-4 - ((1 - (2, 5-ジフルオロフェニル) エチル) アミノ) -
 2-フルオロ-N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 (S) - 5-クロロ-4 - ((1 - (2, 5-ジフルオロフェニル) エチル) アミノ) -
 2-フルオロ-N - (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 (S) - 5-クロロ-N - (5-クロロチアゾール-2-イル) - 2-フルオロ-4 - (
 (1 - (2-フルオロフェニル) エチル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド;
 (S) - 5-クロロ-2-フルオロ-4 - ((1 - (2-フルオロフェニル) エチル) ア-
 ミノ) - N - (5-フルオロチアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 (S) - 5-クロロ-2-フルオロ-N - (5-フルオロチアゾール-2-イル) - 4 -
 ((1-フェニルプロピル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド;
 (S) - 3-クロロ-4 - ((1 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) エチル) アミ-
 ノ) - 2-フルオロ-N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド; および
 【0098】
 (S) - 5-クロロ-4 - ((1 - (2, 5-ジフルオロフェニル) エチル) アミノ) -
 2-フルオロ-N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド
 から選択される。
 【0099】

上記のように、R²が、必要に応じて置換されたチアゾリル、必要に応じて置換されたチ
 アジアゾリル、必要に応じて置換されたイソオキサゾリル、必要に応じて置換されたイソ
 チアゾリルまたは必要に応じて置換されたオキサゾリルから選択される、式(Ib2)の
 化合物の実施形態のうちで、別の好ましい実施形態は：

R¹が、必要に応じて置換されたヘテロシクリルアルキルで置換されたアリールであり、

必要に応じて、ハロ、アルキル、ハロアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、シアノ、 $-R^9-OR^{12}$ 、 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^{10})-R^{13}-OR^{12}$ 、必要に応じて置換されたヘテロシクリルおよび必要に応じて置換されたヘテロアリールから選択される1個またはそれより多くの置換基によって置換されており； R^2 が、必要に応じて置換されたチアゾリルであり；そして

【0100】

R^{13} が、分枝鎖または直鎖のアルキレン鎖である、式(Ib2)の化合物である。

【0101】

この実施形態のうちで、必要に応じて置換されたヘテロシクリルアルキルについての好ましい実施形態は、ピロリジニルアルキル、ピペラジニルアルキル、ピペリジニルアルキル、モルホリニルアルキル、アゼチジニルアルキル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキササン-3-イルアルキル、1-アザスピロ[3.3]ヘプタン-1-イルアルキル、5-アザスピロ[2.3]ヘキササン-5-イルアルキル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルアルキル、1-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イルアルキル、1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルアルキル、6-オキサ-1-アザスピロ[3.3]ヘプタン-1-イルアルキル、6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イルアルキル、7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イルアルキル、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イルアルキルから選択され、これらの全ては、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^9-OR^{12}$ から選択される1個またはそれより多くに置換基で必要に応じて置換され得、ここで R^9 および R^{12} は、発明の要旨において定義されたとおりである。

【0102】

これらの実施形態のうちで、式(Ib2)の好ましい化合物は：

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート；

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート；

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

4-((2-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

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

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

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

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

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

2-フルオロ-4-((2-フルオロ-6-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メ

10

20

30

40

50

チル) ベンジル) アミノ) - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド; および

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

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

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

10

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

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

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

20

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

4 - ((2 - ((3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - イル) メチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

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

30

4 - ((2 - ((1 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 1 - イル) メチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

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

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

40

4 - ((2 - ((5 - アザスピロ [2. 3] ヘキサン - 5 - イル) メチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

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

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

4 - ((2 - ((3 - (ジフルオロメチル) アゼチジン - 1 - イル) メチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼン

50

スルホンアミド；

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

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

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

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-シクロプロピルベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

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

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

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

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)-5-ビニルベンゼンスルホンアミド；

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

4-((2-((2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

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

4-((2-((1-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

4-((2-((1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

4-((2-((6-オキサ-1-アザスピロ[3.3]ヘプタン-1-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

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

4-((2-((6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

4-((2-((6, 6-ジフルオロ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

4-((2-((1, 1-ジフルオロ-5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(R)-2, 6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-((3-フルオロピロリジン

10

20

30

40

50

50

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

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

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

4 - ((2 - ((7 - オキサ - 2 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) メチル) - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

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

5 - クロロ - 4 - ((2 - クロロ - 6 - ((6 - メチル - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) メチル) ベンジル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - ((2 - ((2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) メチル) - 6 - クロロベンジル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((2 - フルオロ - 6 - (モルホリノメチル) ベンジル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

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

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

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((2 - フルオロ - 6 - ((3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メチル) ベンジル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - ((2 - ((2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) メチル) - 6 - クロロベンジル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

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

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

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

4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

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

[0 1 0 3]

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

から選択される。

10

20

30

40

50

【0104】

R²が、必要に応じて置換されたチアゾリル、必要に応じて置換されたチアジアゾリル、必要に応じて置換されたイソオキサゾリル、必要に応じて置換されたイソチアゾリルまたは必要に応じて置換されたオキサゾリルから選択される、式(I b 2)の化合物の実施形態のうちで、好ましい実施形態は：

R¹が、アリールであり、必要に応じて、ハロ、アルキル、ハロアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、シアノ、 $-R^9-OR^{12}$ 、 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^{10})-R^{13}-OR^{12}$ 、必要に応じて置換されたヘテロシクリル、必要に応じて置換されたヘテロシクリルアルキルおよび必要に応じて置換されたヘテロアリールから選択される1個またはそれより多くの置換基によって置換されており；

R²が、必要に応じて置換されたチアジアゾリル、必要に応じて置換されたイソチアゾリル、必要に応じて置換されたオキサゾリル、必要に応じて置換されたイソオキサゾリルであり；そして

【0105】

R¹³が、分枝鎖または直鎖のアルキレン鎖である、式(I b 2)の化合物である。

【0106】

この実施形態のうちで、必要に応じて置換されたヘテロシクリルアルキルについての好ましい実施形態は、ピロリジニルアルキル、ピペラジニルアルキル、ピペリジニルアルキル、モルホリニルアルキル、アゼチジニルアルキル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキササン-3-イルアルキル、1-アザスピロ[3.3]ヘプタン-1-イルアルキル、5-アザスピロ[2.3]ヘキササン-5-イルアルキル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルアルキル、1-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イルアルキル、1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルアルキル、6-オキサ-1-アザスピロ[3.3]ヘプタン-1-イルアルキル、6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イルアルキル、7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イルアルキル、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イルアルキルから選択され、これらの全ては、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^9-OR^{12}$ から選択される1個またはそれより多くに置換基で必要に応じて置換され得、ここでR⁹およびR¹²は、発明の要旨において定義されたとおりである。

【0107】

これらの実施形態のうちで、式(I b 2)の好ましい化合物は：

3-クロロ-4-(1-フェニルプロピルアミノ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(R)-3-クロロ-4-(1-フェニルプロピルアミノ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-3-クロロ-4-(1-フェニルプロピルアミノ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-フェニルエチルアミノ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2,5-ジフルオロ-4-(1-フェニルプロピルアミノ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

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

3-クロロ-4-(2-フェニルプロピルアミノ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

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

4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2-フルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)-5-メチルベンゼンスルホンアミド；

10

20

30

40

50

2, 6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-(イソプロピル(メチル)アミノ)メチル)ベンジル)アミノ)-N-(イソオキサゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド;

2, 3-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-(ピロリジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-N-(イソオキサゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド;

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

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-3, 6-ジフルオロベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド;

4-((2-((tert-ブチル(メチル)アミノ)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(イソチアゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド;

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

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

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-3-クロロ-2, 6-ジフルオロ-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド;

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

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド;

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-4-((1-(2, 5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(オキサゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド; および

【0108】

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2-フルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)-3-メチルベンゼンスルホンアミド 2, 2-トリフルオロアセテート

から選択される。

【0109】

別の実施形態において、上で定義されたような式(I b 2)の化合物は:

R¹が、必要に応じて置換されたアリールであり; そして

【0110】

R²が、必要に応じて置換された6員N-ヘテロアリールである、式(I b 2)の化合物である。

【0111】

この実施形態のうちで、好ましい実施形態は、R²が、必要に応じて置換されたピリジニル、必要に応じて置換されたピリミジニル、必要に応じて置換されたピリダジニルおよび必要に応じて置換されたピラジニルから選択される、式(I b 2)の化合物である。

【0112】

この実施形態のうちで、式(I b 2)の好ましい化合物は:

5-クロロ-2-フルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)-4-(1-フェニルプロピルアミノ)ベンゼンスルホンアミド;

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

10

20

30

40

50

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

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 4 - ((1 - フェニル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) アミノ) ベンゼンスルホンアミ
ド 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート ;

4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) アミノ)
- 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホ
ンアミド ;

4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 5 -
クロロ - 2 - フルオロ - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミ
ド ;

10

4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 2 ,
6 - ジフルオロ - N - (ピリミジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 2 ,
6 - ジフルオロ - N - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 2 ,
6 - ジフルオロ - N - (ピリダジン - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) ベンジル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロ
- N - (ピリミジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) ベンジル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロ
- 3 - メチル - N - (ピリミジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

20

4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) ベンジル) アミノ) - 2 - フルオロ - N -
(6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 5 - メチルベンゼンスルホンアミド ;

4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 2 ,
6 - ジフルオロ - N - (ピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 2 ,
6 - ジフルオロ - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) ベンジル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロ
- N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 5 -
クロロ - 2 - フルオロ - N - (ピリダジン - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

30

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - クロロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - フル
オロ - N - (2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミ
ド ;

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - クロロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - フル
オロ - N - (6 - メチルピリミジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) エチル) アミ
ノ) - 2 - フルオロ - N - (ピラジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(R) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 2 , 2
- トリフルオロエチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (ピリミジン - 4 - イル) ベンゼ
ンスルホンアミド ;

40

(S) - 4 - ((1 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 , 6 - ジフ
ルオロ - N - (ピリミジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - (2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) プロピル) アミノ) - 2 ,
6 - ジフルオロ - N - (ピリミジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 , 6
- ジフルオロ - N - (ピリミジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロフェニル) シクロプロピル) ア
ミノ) - N - (ピリミジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) シクロプロピル) アミノ) -

50

2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；
 (S)-3-クロロ-4-((1-(2-クロロフェニル)エチル)アミノ)-2-フル
 オロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；
 (S)-4-((1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フ
 ルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；
 (S)-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(ピリミ
 ジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド；
 4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フ
 ルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
 (S)-5-クロロ-4-((1-(2-クロロフェニル)プロピル)アミノ)-2-フ
 ルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；および

10

【0113】

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)プロピル)
 アミノ)-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
 から選択される。

【0114】

別の実施形態において、上で定義されたような式(I b 2)の化合物は、R¹が、必要に
 応じて置換された単環式ヘテロアリールまたは必要に応じて置換された二環式ヘテロアリ
 ールである、式(I b 2)の化合物である。

20

【0115】

この実施形態のうちで、式(I b 2)の好ましい化合物は：

5-クロロ-2-フルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)-4-((イソキノ
 ノリン-8-イルメチル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド；
 (S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(イソキノリン-8-イル)エチル)
 アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
 (R)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(イソキノリン-8-イル)エチル)
 アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
 5-クロロ-2-フルオロ-4-(イソキノリン-8-イルメチルアミノ)-N-(チア
 ザール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
 5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(ピリジン-3-イル)プロパン-2-イル)
 アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
 5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(ピリジン-3-イル)プロピル)アミノ)-
 N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
 5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(ピリジン-4-イル)プロピル)アミノ)-
 N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
 3-クロロ-4-((1-(ピリジン-2-イル)プロピル)アミノ)-N-(チアゾー
 ル-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
 (S)-3-クロロ-4-((1-(ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)-N-(チ
 アゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
 3-クロロ-4-((1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル)アミノ
)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
 5-クロロ-2-フルオロ-4-((イソキノリン-8-イルメチル)アミノ)-N-(
 チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート；
 (R)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(ピリジン-3-イル)エチル)アミ
 ノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドギ酸塩；
 5-クロロ-2-フルオロ-4-((6-フルオロ-1H-インドール-7-イル)メ
 チル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；および

30

40

【0116】

5-クロロ-2-フルオロ-4-((6-フルオロ-1H-インダゾール-7-イル)
 メチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

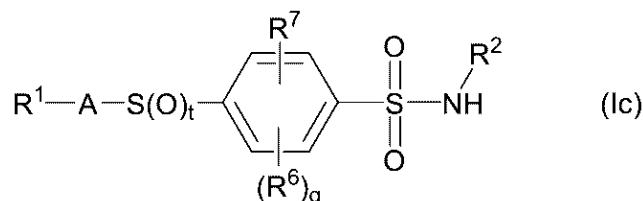
50

から選択される。

【0117】

別の実施形態において、式（I）の化合物は、 R^3 が $-S(O)_t-$ （ここで t は 0、1 もしくは 2 である）であり、上記化合物が以下の式（Ic）：

【化14】



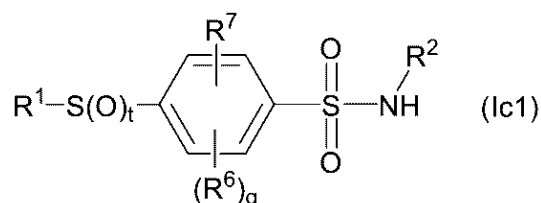
10

を有する、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、式（I）の化合物；あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグであり、式（Ic）において、 q 、 t 、 A 、 R^1 、 R^2 、 R^6 および R^7 は、それぞれ、請求項1において上で定義されたとおりである。

【0118】

別の実施形態において、式（I）の化合物は、 A が直接結合である、上で定義されたような式（Ic）の化合物、すなわち、式（Ic1）：

【化15】



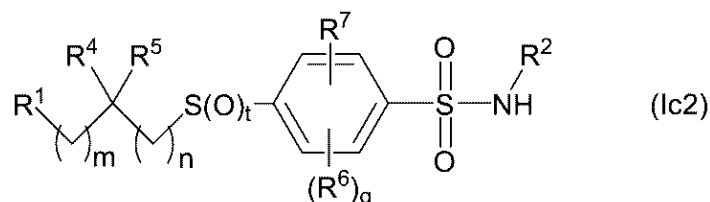
20

の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、化合物；あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグであり、式（Ic1）において、 q 、 t 、 R^1 、 R^2 、 R^6 および R^7 は、それぞれ、請求項1において上で定義されたとおりである。

【0119】

別の実施形態において、式（I）の化合物は、 A が $-(CH_2)_m-C(R^4)(R^5)-(CH_2)_n-$ である、式（Ic）の化合物、すなわち、式（Ic2）：

【化16】



40

の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグであり、式（Ic2）において、 m 、 n 、 t 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、それぞれ、請求項1において上で定義されたとおりである。

【0120】

この実施形態のうちで、式（Ic2）の好ましい化合物は、 (S) -5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-フェニルエチル)チオ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドである。

【0121】

本発明の別の実施形態は、 R^7 が R^3 に対してオルト位にある、式（I）の化合物である。

【0122】

50

本発明の別の実施形態は、R⁷がR³に対してオルト位にあり、ハロである、式(I)の化合物である。

【0123】

本発明の別の実施形態は、R⁷がクロロまたはフルオロである、式(I)の化合物である。

【0124】

本発明の別の実施形態は、電位依存型ナトリウムチャンネルを調節する際の試験化合物の効力を決定する際に、インビトロアッセイまたはインビボアッセイにおいて、標準物質またはコントロールとして、式(I)の化合物を使用する方法である。

【0125】

上に記載されるような本発明の化合物の任意の実施形態、ならびに上に記載されるような、本発明の化合物における特定のa、q、t、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹およびR¹²基に関して本明細書中に記載される任意の具体的な置換基は、本発明の他の実施形態および／または置換基と独立して組み合わせられて、上に具体的には記載されない本発明の実施形態を形成し得ることが理解される。さらに、特定の実施形態および／または請求項中で、置換基の列挙が、任意の特定のa、q、t、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹およびR¹²基に関して開示される場合、1個またはそれより多くの置換基がこの列挙から削除されてもよいこと、および残りの置換基の列挙が本発明の実施形態であるとみなされることが理解される。

【0126】

式(I)の化合物に関して発明の要旨において上に記載された条件は、上記のような式(I)の化合物の関連する実施形態の全てに当てはまることもまた理解される。

【0127】

本発明の別の局面は、薬学的に受容可能な賦形剤、および立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、上記のような本発明の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグを含有する、薬学的組成物である。

【0128】

本発明の別の局面は、哺乳動物において、Na^v1.6活性に関連する疾患または状態を処置する方法であり、ここでこの疾患または状態は、てんかんおよび／またはてんかん発作障害であり、そしてこの方法は、その必要がある哺乳動物に、治療有効量の、立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、上記のような本発明の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグを投与する工程を包含する。

【0129】

この局面の1つの実施形態において、このてんかんまたはてんかん発作障害は、光過敏性てんかん、自己誘発失神(self-induced syncope)、難治性てんかん、アンジェルマン症候群、良性ローランドてんかん、CDKL5障害、小児期および若年性欠神てんかん、ドラベ症候群、前頭葉てんかん、Glut1欠損症候群、視床下部過誤腫、点頭痙攣／ウェスト症候群、若年ミオクロヌステんかん、ランドー・クレッフナー症候群、レノックス・ガストー症候群(LGS)、ミオクロヌスアブサンスを伴うてんかん、大田原症候群、パナエトポラス症候群(Panayiotopoulos syndrome)、PCDH19てんかん、進行性ミオクロヌス性てんかん、ラスムッセン症候群、環状染色体20症候群、反射性てんかん、側頭葉てんかん、ラフォラ型進行性ミオクロヌステんかん、神経皮膚症候群、結節性硬化症複合体、早期乳児てんかん性脳症、早期発症てんかん性脳症、熱性痙攣+を伴う全身てんかん、レット症候群、多発性硬化症、アルツハイマー病、自閉症、運動失調、低血圧症ならびに発作性ジスキネジアから選択される。

【0130】

この実施形態の1つの実施形態において、このてんかんまたはてんかん発作障害は、ドラ

ベ症候群、點頭痙攣／ウェスト症候群、側頭葉てんかん、レノックス・ガストー症候群（LGS）、熱性痙攣＋を伴う全身てんかん、および早期乳児てんかん性脳症から選択される。

【0131】

本発明の別の局面は、哺乳動物細胞において、Na_v1.6を通るイオン流動を減少させる方法であり、ここでこの方法は、この細胞を、立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、上記のような本発明の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグと接触させる工程を包含する。

【0132】

本発明の別の局面は、哺乳動物において、第二の電位開口型ナトリウムチャンネルに優先して第一の電位開口型ナトリウムチャンネルを選択的に阻害する方法であり、ここでこの方法は、この哺乳動物に、調節量の、立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、上記のような本発明の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグを投与する工程を包含する。

10

【0133】

この局面の1つの実施形態において、第一の電位開口型ナトリウムチャンネルはNa_v1.6である。

【0134】

この局面の別の実施形態において、第一の電位開口型ナトリウムチャンネルはNa_v1.6であり、そして第二の電位開口型ナトリウムチャンネルはNa_v1.5である。

20

【0135】

この局面の別の実施形態において、第一の電位開口型ナトリウムチャンネルはNa_v1.6であり、そして第二の電位開口型ナトリウムチャンネルはNa_v1.1である。

【0136】

本発明の化合物の具体的な実施形態は、以下の本発明の化合物の調製および実施例において、より詳細に記載される。

【0137】

本発明の化合物の有用性および試験

本発明の化合物は、哺乳動物、特にヒトにおける電位依存性ナトリウムチャンネル（好ましくはNa_v1.6）を介したイオン流動を、調節、好ましくは阻害する。任意のそのような調節を、それがイオン流動の部分的または完全な阻害または予防であるかに関わらず、本明細書中では「遮断する」と呼び、対応する化合物を「遮断剤」または「阻害剤」と呼ぶことがある。一般的に、本発明の化合物は、ナトリウムチャンネルの電位依存性の活性を阻害することにより、下向きに電位開口型ナトリウムチャンネルの活性を調節し、そして／またはイオン流動などのナトリウムチャンネル活性を防止することにより、細胞膜を横断するナトリウムイオンの流動を減少または防止する。

30

【0138】

本発明の化合物は、電位依存性ナトリウムチャンネル（好ましくはNa_v1.6）を介したイオン流動を阻害する。本発明の化合物は、ナトリウムチャンネルの状態または回数依存性修飾因子であり、休止／閉鎖状態に対しては低親和性を有し、不活性化状態に対しては高親和性を有する。これら化合物は、他の状態依存性ナトリウムチャンネル遮断剤に対して記載したもの（Cestele、S.ら、前掲書中）と同様の、チャンネルのナトリウム伝導孔の内部空洞に位置する重複部位と相互作用する可能性が高い。これらの化合物はまた、内部空洞の外側の部位と相互作用し、チャンネル孔を介したナトリウムイオン伝導性に対してアロステリック作用を有する可能性が高い場合もある。

40

【0139】

これらの結果のいずれかは、これらの化合物により得られる総合的な治療上の利益に最終的に関与し得る。

【0140】

したがって、本発明の化合物は、電位開口型ナトリウムチャンネル阻害剤（好ましくは、N

50

NaV1.6阻害剤)であり、したがって哺乳動物、好ましくはヒト、および他の生物における疾患および状態(好ましくは、てんかんおよび/またはてんかん発作障害)を治療するのに有用であり、これには、異常な電位依存性ナトリウムチャネル生物活性(好ましくは、異常なNaV1.6活性)の結果として生じるか、または電位依存性ナトリウムチャネル生物活性の調節により回復し得るすべてのヒトの疾患および状態が含まれる。具体的には、本発明の化合物(すなわち、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはその混合物として;あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグとしての、発明の要旨において上に記載されたような式(I)の化合物)は、哺乳動物(好ましくは、ヒト)における、異常な電位依存性NaV1.6の生物学的活性から生じる、またはNaV1.6の生物学的活性の調節(好ましくは、阻害)によって軽減され得る、疾患および状態を処置するために有用である。好ましくは、本発明の化合物は、NaV1.5および/またはNaV1.1に優先してNaV1.6を選択的に阻害する。

10

【0141】

本明細書中で定義される場合、NaV1.6活性に関連する疾患、障害または状態としては、てんかんおよび/またはてんかん発作障害が挙げられるが、これらに限定されない。このようなてんかんおよび/またはてんかん発作障害としては、光過敏性てんかん、自己誘発失神、難治性てんかん、アンジェルマン症候群、良性ローランドてんかん、CDKL5障害、小児期および若年性欠神てんかん、ドラベ症候群、前頭葉てんかん、Glut1欠損症候群、視床下部過誤腫、点頭痙攣/ウェスト症候群、若年ミオクローヌスてんかん、ランドー・クレッフナー症候群、レノックス・ガストー症候群(LGS)、ミオクローヌスアブサンスを伴うてんかん、大田原症候群、パナエトポラス症候群、PCDH19てんかん、進行性ミオクローヌス性てんかん、ラスムッセン症候群、環状染色体20症候群、反射性てんかん、側頭葉てんかん、ラフォラ型進行性ミオクローヌスてんかん、神経皮膚症候群、結節性硬化症複合体、早期乳児てんかん性脳症、早期発症てんかん性脳症、熱性痙攣+を伴う全身てんかん、レット症候群、多発性硬化症、アルツハイマー病、自閉症、運動失調、低血圧症ならびに発作性ジスキネジアが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0142】

従って、本発明は、哺乳動物、好ましくはヒトにおける、NaV1.6の活性に関連する疾患または状態の処置のための、化合物、薬学的組成物、ならびにこれらの化合物および薬学的組成物を使用する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする哺乳動物、好ましくはヒトに、有効量の、本発明の化合物、または本発明の化合物を含有する薬学的組成物を投与することによる。

30

【0143】

NaV1.6イオン流動の阻害における本発明の化合物の一般的な数値は、以下の生物学的アッセイのセクションに記載されたアッセイを用いて求めることができる。あるいは、ヒトの状態および疾患の治療における化合物の一般的な数値は、てんかんおよび/またはてんかん発作障害の治療における化合物の効力を実証するための、業界標準動物モデルで確立することもできる。ヒトの神経障害性疼痛状態の動物モデルが、開発され、その結果、感覚試験により評価できる、持続された期間に渡る、感覚欠損が再現可能となった。

40

【0144】

例えば、発作またはてんかん様活性の傾向を評価するために多数の齧歯類モデルが開発されている(Klein, B. R.ら, (2016年), 「Models Currently in Active Use. In: Epilepsy Therapy Screening Program」, 第2016巻, National Institute of Neurological Disorders and Stroke)。これらには、発作を誘発する急性の化学的または電氣的損傷、ならびに、発作傾向のある動物を作製する持続性の化学的または遺伝的損傷が含まれる。これらのモデルは、発作の活性を促進または防止する化合物の相対的な能力を決定するために用いられ得る。最大電気シヨ

50

ック発作 (MES) アッセイおよび6ヘルツ精神運動発作試験 (6 Hz) は、抗痙攣インターベンションを評価するために用いられる、急性損傷発作アッセイの2つの例である (Suzuki, F. ら, *Neuroscience* (1995年), Vol. 64, 665-674頁; Barton, M. E. ら, *Epilepsy Research* (2001年), 第47巻, 217-227頁)。両方のアッセイが、急性発作を引き起こすために、角膜または耳に配された電極によって適用される電氣的損傷を伴う。急性発作はまた、例えば、痙攣促進性のエーテル化合物フルオロチルの投与によって化学的にも誘発され得る (Makinson, C. D. ら, *Exp. Neurol.* (2016年), 第275巻, パート1, 46-58頁)。

【0145】

遺伝的てんかんは、多くの異なる遺伝子 (複数の電位開口型ナトリウムチャネル遺伝子が挙げられる) と結び付けられている。ヒト患者において同定された変異を抱く、遺伝的に修飾されたマウスが作製され得る。いくつかの例において、これらの遺伝修飾は、遺伝的バリエーションが最初に同定されたヒト患者とかなり類似した挙動をする動物をもたらす。変異マウスは、鎮痙薬の介入を試験するために使用され得る。このような実験は、自発発作の予防を含み得るか、または野生型マウスにおいて採用されたものと類似の発作誘発刺激を利用し得る。早期乳児てんかん性脳症6 (EIEE6) (乳児重症ミオクロニーてんかんまたはドラベ症候群としても公知) の動物モデルは、Nav1.1電位開口型ナトリウムチャネルをコードするSCN1A遺伝子を変異させることによって、作製されている (Yu, F. H. ら, *Nat. Neurosci.* (2006年), 第9巻, 1142-1149頁)。EIEE13のモデルは同様に、Nav1.6電位開口型ナトリウムチャネルをコードするSCN6A遺伝子を変異させることによって、作製されている (Wagnon, J. L. ら, *Human Molecular Genetics* (2014))。これらのマウス株の両方は、臨床患者集団において有用であることを示され得る潜在的治療調査を評価する機会を与える (Martin, M. S. ら, *J. Biol. Chem.* (2010年), 第285巻, 9823-9834頁; およびMartin, M. S. ら, *Human Molecular Genetics* (2007年), 第16巻, 2892-2899頁)。

【0146】

本発明は、治療薬として有用な、Nav1.6阻害性の薬剤の同定のための多くの異なる手段を容易に提供する。Nav1.6阻害剤の同定は、様々なインピトロおよびインビボアッセイ、例えば電流の測定、膜電位の測定、イオン流動 (例えばナトリウムまたはグアニジウム (guanidinium)) の測定、ナトリウム濃度の測定、セカンドメッセンジャーおよび転写濃度の測定を用いて、ならびに、例えば、電位感受性染料、放射性トレーサー、およびパッチクランプ電気生理学などを用いて、評価することができる。

【0147】

1つのこのようなプロトコルは、ナトリウムチャネルの活性を調節する化学薬品の能力についてスクリーニングを行い、これによって、ナトリウムチャネルの活性を調節する薬剤として同定することを含む。

【0148】

Beanら、*J. General Physiology* (1983年)、第83巻: 613-642頁、およびLeuwer, M. ら、*Br. J. Pharmacol* (2004年)、第141 (1) 巻: 47-54頁に記載されている典型的アッセイは、チャネル作用を研究するためパッチクランプ技術を使用している。このような技法は、当業者には公知であり、現在の技術を用いて、ナトリウムチャネル作用を調節する化合物の能力について、これら化合物を評価するための、低いまたは中間のスループットアッセイを開発することもできる。

【0149】

試験化合物のスループットは、使用するスクリーニングアッセイの選択における重要な検討材料である。数十万の化合物が試験される一部の計画では、低いスループット手段を使

10

20

30

40

50

用することは望ましくない。しかし、他の場合では、限定された数の化合物間の重要な差を特定するには、低いスループットで充分である。多くの場合、特定のナトリウムチャネル調節化合物を同定するため、アッセイの種類を組み合わせることが必要となろう。

【0150】

パッチクランプ法を用いた電気生理アッセイは、ナトリウムチャネル化合物相互作用の詳細な特徴づけのための判断基準として受け入れられており、Bea nら（前掲書中）およびLeuwer、M.ら（前掲書中）に記載の通りである。一日当たり2～10の化合物を比較することができる手動の低スループットスクリーニング（LTS）法、一日当たり20～50パッチ（すなわち化合物）で、自動化された中間スループットのスクリーニング（MTS）のために最近開発されたシステム、および一日当たり1000～3000パッチ（すなわち化合物）での自動化されたハイスループットスクリーニング（HTS）を可能にする、Molecular Devices Corporation（Sunnyvale、CA）からの技術がある。

10

【0151】

1つの自動化されたパッチクランプシステムは、創薬の速度を速めるため平面電極技術を利用している。平面電極は、高い抵抗性、細胞が結合した密閉を達成し、続いて従来の記録に匹敵する安定した、低ノイズホールセル記録を達成することができる。適切な装置は、PatchXpress 7000A（Axon Instruments Inc、Union City、CA）である。付着細胞、ならびに懸濁物中で自然に増大する細胞を含む、様々な細胞株および培養法が、密封成功率および安定度について、順位付けされている。高濃度の関連するナトリウムイオンチャネルを安定して発現する不死化した細胞（例えばHEKおよびCHO）は、高密度の懸濁培養に適応させることができる。

20

【0152】

チャネルの特定の状態、例えばその開口状態、閉鎖状態もしくは休止状態、または開口から閉鎖、閉鎖から休止、または休止から開口への移行を遮断する化合物を研究者が同定できるようにする他のアッセイを選択することができる。当業者は、一般的に、そのようなアッセイに精通している。

【0153】

結合アッセイもまた利用可能である。設計には、従来の放射性フィルターベースの結合アッセイまたはEvotec OAIグループ会社（Hamburg、Germany）から市販されている共焦点ベースの蛍光システムが含まれるが、そのどちらもHTSである。

30

【0154】

放射性の流動アッセイもまた使用することができる。このアッセイでは、チャネルが刺激され、ベラトリジンまたはアコニチンで開口され、毒素により安定した開口状態に維持され、チャネル遮断剤は、イオン流入を防止する能力により同定する。このアッセイは、放射性の ^{22}Na および ^{14}C グアニジウムイオンをトレーサーとして使用することができる。生細胞内のFlashPlate & Cytostar-Tプレートは、分離工程を回避し、HTSに適している。シンチレーションプレート技術により、この方法が、HTS適合性においてより優勢となった。このアッセイの機能的局面から、情報含有量はかなり良い。

40

【0155】

さらに別の様式では、Molecular Dynamics（Amersham Biosciences、Piscataway部門、NJ）から市販されているFLIPRシステム膜電位キット（HTS）を用いて、膜電位の再分布を測定する。この方法は、遅い膜電位変化に限定される。いくつかの問題が、化合物の蛍光の自然放射能から生じ得る。試験化合物はまた、細胞膜の流動度に直接影響を与え、細胞内の染料濃度の増加をもたらし得る。しかし、このアッセイの機能的局面から、情報含有量はかなり良い。

【0156】

ナトリウム染料を使用することによって、チャネルを介したナトリウムイオン流入の速度または量を測定することができる。この種類のアッセイは、有望なチャネル遮断剤に関し

50

て非常に高い情報含有量を提供する。アッセイは、機能的であり、 Na^+ 流入を直接測定する。Corona Red、SBFIおよび／またはsodium green (Molecular Probes, Inc. Eugene OR)を使用することによって、 Na^+ 流入を測定することができる。これらはすべて Na^+ 反応性の染料である。これらは、FLIPR装置と組み合わせて使用することができる。スクリーニングにおけるこれら染料の使用は、これまで文献に記載されていない。カルシウム染料もまた、この様式において可能性を有し得る。

【0157】

別のアッセイでは、FRETベースの電位センサーを使用することによって、試験化合物が Na^+ 流入を直接遮断する能力を測定する。市販のHTSシステムは、VIPR (商標) II FRET システム (Aurora Biosciences Corporation, San Diego, CA, Vertex Pharmaceuticals, Incの一部門)を含み、同様にAurora Bioscienceから市販されているFRET染料と共に使用することができる。このアッセイは、電圧変化に対して1秒以内の反応を測定する。チャネル機能の修飾因子に対する必要条件はない。このアッセイは、脱分極および過分極を測定し、定量化のための割合計量出力を提供する。このアッセイの価格がいくらか安いMTSバージョンは、Aurora Biosciences製のFRET染料と共に、FLEXstation (商標) (Molecular Devices Corporation)を使用する。本明細書中に開示されている化合物を試験する他の方法もまた、充分公知であり、当業者であればすぐに利用できる。

【0158】

これらの結果は、試験化合物とナトリウムチャネルの間の構造活性相関 (SAR) の分析の基礎を提供する。試験化合物のコア構造体上のある特定の置換基は、強力な抑制性化合物を提供する傾向がある。SAR分析は、治療薬として使用するための本発明の化合物の好ましい実施形態を特定するために当業者が現在使用し得る手段の1つである。

【0159】

このように同定された調節剤は、次いで、これらが、最小限の有害事象で、目的のナトリウムチャネルの活性 (好ましくは $\text{Na}_v 1.6$)に関連する疾患または状態を処置するのに有用であるか否かを決定するために、様々なインビボモデルで試験される。以下の生物学的アッセイのセクションにおいて記載されているアッセイは、本発明の化合物の生物活性を評価するのに有用である。

【0160】

代表的に、本発明の化合物の効力は、その IC_{50} 値 (「阻害濃度-50%」)により表され、これは、特定の時間にわたる標的ナトリウムチャネルの活性の50%阻害を達成するために必要とされる化合物の量の測定値である。例えば、本発明の代表的な化合物は、本明細書中に記載されるパッチ電圧クランプ $\text{Na}_v 1.6$ 電気生理学アッセイにおいて、100ナノモル濃度未満から10マイクロモル濃度未満の範囲の IC_{50} を示した。

【0161】

本発明の代替の使用では、本発明の化合物は、本明細書中に開示されている様々な疾患の治療またはこれら疾患からの保護も有用である他の化合物を発見するための、比較目的のための代表的な薬剤として、インビトロまたはインビボの研究において使用することができる。

【0162】

本発明の別の局面は、生物学的サンプルまたは哺乳動物、好ましくはヒトにおける $\text{Na}_v 1.6$ 活性を阻害することに関し、この方法は、哺乳動物、好ましくはヒトに投与する工程、または前記生物学的サンプルを、式 (I) の化合物または式 (I) の化合物を含む薬学的組成物に接触させる工程を含む。「生物学的サンプル」という用語は、本明細書で使用する場合、制限なしで、細胞培養またはその抽出物、哺乳動物またはその抽出物から得た生検物質、および血液、唾液、尿、糞、精液、涙、または他の体液または抽出物を含む。

【0163】

10

20

30

40

50

生物学的サンプルの Nav 1.6 活性の阻害は、当業者には公知の様々な目的に対して有用である。このような目的の例として、生物学的および病理学的現象におけるナトリウムイオンチャネルの研究、ならびに新しいナトリウムイオンチャネル阻害剤の比較評価が挙げられるが、これらに限らない。

【0164】

発明の概要において上に記述されている、本発明の化合物の立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはこれらの混合物としての化合物、または薬学的に受容可能なその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、ならびに／あるいは、発明の概要において上に記述されている、本発明の化合物の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての1個またはそれより多くの化合物、あるいは薬学的に受容可能なその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグと、薬学的に受容可能な添加剤とを含む本明細書中に記載されている薬学的組成物は、哺乳動物における、電位開口型ナトリウムチャネル活性（好ましくは、Nav 1.6 活性）に関連する疾患または状態の治療のための薬物の調製に使用することができる。

10

【0165】

本発明の薬学的組成物および投与

本発明はまた、本明細書中に開示されている本発明の化合物を含有する薬学的組成物に関する。一実施形態では、本発明は、例えば、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒト患者に投与された場合、ナトリウムチャネルによって媒介される疾患（例えば、てんかんおよび／またはてんかん発作障害）を治療するために、薬学的に受容可能なキャリア、添加剤または賦形剤中に、電位依存性ナトリウムチャネルを介したイオン流動を調節、好ましくは阻害するのに有効な量で、本発明の化合物を含む組成物に関する。

20

【0166】

純粋な形態でか、もしくは適切な薬学的組成物中での本発明の化合物、または薬学的に受容可能なこれらの塩の投与は、同様の効用を果たすための薬剤投与の許容された形式のいずれかを介して行うことができる。本発明の薬学的組成物は、本発明の化合物と、適切な薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤または添加剤を組み合わせることによって調製することができ、固体、半固体、液体または気体の形態の調製物、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、軟膏剤、溶液剤、坐剤、注射、吸入剤、ゲル剤、ミクロスフェア、およびエアゾール剤の中に調合することができる。このような薬学的組成物を投与する典型的な経路として、制限なしで、経口、局所的、経皮、吸入、非経口、舌下、直腸、膺、および鼻腔内が挙げられる。「非経口」という用語は、本明細書で使用する場合、皮下投与、静脈内、筋肉内、胸骨内への注射または注入技術を含む。本発明の薬学的組成物は、この組成物が患者へ投与された時点で、その中に含有された有効成分が生物学的に利用可能となるよう調合される。被験体または患者に投与されることになる組成物は、1またはそれより多くの投与単位の形態を取り、この場合、例えば、錠剤は単一の投与単位であってよいし、エアゾール剤形態の本発明の化合物の容器が複数の投与単位を維持していてもよい。このような剤形を調製する実際の方法は公知であり、または当業者であれば明らかであるが、例えば、The Science and Practice of Pharmacy、第20版（Philadelphia College of Pharmacy and Science、2000年）を参照のこと。投与される組成物は、いずれにせよ、本発明の教示に従い目的の疾患または状態を治療するための、本発明の化合物、または薬学的に受容可能なその塩の治療有効量を含有する。

30

40

【0167】

本明細書中の有用な薬学的組成物はまた、任意の適切な賦形剤または添加剤を含めた、薬学的に受容可能なキャリアを含有し、このキャリアには、組成物を与えられる個人に有害な抗体の産生をそれ自体が誘発せず、不当な毒性なしに投与することができる任意の医薬品が含まれる。薬学的に受容可能なキャリアとして、液体、例えば水、生理食塩水、グリセロールおよびエタノールなどが挙げられるが、これらに限らない。薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤、および他の添加剤についての徹底的な考察が、Remington's

50

Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., N. J. 最新版) で提示されている。

【0168】

本発明の薬学的組成物は、固体または液体の形態であってよい。一局面において、キャリア（単数または複数）は、微粒子であり、よって、組成物は、例えば、錠剤または散剤の形態である。キャリア（単数または複数）は、組成物を有する液体、例えば、経口シロップ、注射用の液体またはエアゾール剤であってよく、エアゾール剤は、例えば、吸入による投与に有用である。

【0169】

経口投与を目的とする場合、薬学的組成物は、固体または液体のいずれかの形態が好ましく、半固体、半液体、懸濁剤およびゲル形態は、本明細書中で、固体または液体のいずれかで見なされる形態の範囲内に含まれている。

10

【0170】

経口投与のための固体組成物として、薬学的組成物は、散剤、顆粒剤、圧縮された錠剤、丸剤、カプセル剤、チューインガム、ウェーファーなどの形態へと調合することができる。このような固体組成物は通常、1つもしくは複数の不活性な賦形剤または食用キャリアを含有することになる。加えて、以下のうちの1つまたは複数が存在し得る：結合剤（例えばカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、微結晶性セルロース、ガムトラガカントまたはゼラチンなど）、添加剤（例えばデンプン、ラクトースまたはデキストリンなど）、崩壊剤（例えばアルギン酸、アルギン酸ナトリウム、Primogel、コーンスターチなど）、滑沢剤（例えばステアリン酸マグネシウムまたはSterotexなど）、流動促進剤（例えばコロイド性二酸化ケイ素など）、甘味剤（例えばスクロースまたはサッカリンなど）、香味剤（例えばハッカ、サルチル酸メチルまたはオレンジ風味など）、および着色剤。

20

【0171】

薬学的組成物が、カプセル剤、例えばゼラチンカプセル剤などの形態の場合、薬学的組成物は、上記の種類の物質に加えて、液体のキャリア、例えばポリエチレングリコールまたは油などを含有し得る。

【0172】

薬学的組成物は、液体の形態、例えば、エリキシル剤、シロップ剤、溶液剤、乳剤または懸濁剤などであってよい。液体は、2つの例としては、経口投与用または注射による送達用であってよい。経口投与を目的とする場合、好ましい組成物は、本発明の化合物に加えて、1種またはそれより多くの甘味剤、保存剤、染料／着色剤および風味エンハンサーを含有する。注射による投与を目的とする組成物中には、1種またはそれより多くの界面活性剤、保存剤、湿潤剤、分散剤、懸濁剤、緩衝液、安定剤および等張剤が含まれていてもよい。

30

【0173】

本発明の液体の薬学的組成物は、これらが溶液剤、懸濁剤または他の同様の形態であるかどうかに関わらず、以下のアジュバントのうちの1つまたは複数を含み得る：無菌の賦形剤、例えば、注射用の水、生理食塩水溶液、好ましくは生理的食塩水、Ringer溶液、等張食塩液、不揮発性油（例えば、溶媒または懸濁媒体としての機能を果たすことのできる合成のモノグリセリドまたはジグリセリド、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の溶媒など）、抗菌剤（例えばベンジルアルコールまたはメチルパラベンなど）、抗酸化剤（例えばアスコルビン酸または重硫酸ナトリウムなど）、キレート剤（例えばエチレンジアミン四酢酸など）、緩衝液（例えばアセテート、シトレートまたはホスフェートなど）、および張度（tonicity）調整のための薬剤（例えば塩化ナトリウムまたはブドウ糖など）。非経口の調製物は、アンプル、使い捨てのシリンジ、またはガラスもしくはプラスチック製の複数回投与用バイアル内に封入することができる。生理的食塩水は、好ましいアジュバントである。注射用薬学的組成物は、無菌であることが好ましい。

40

50

【0174】

非経口または経口投与のいずれかを目的とする本発明の液体薬学的組成物は、適切な投与量が得られるような本発明の化合物の量を含有すべきである。通常この量は、組成物中に少なくとも0.01%の本発明の化合物である。経口投与を目的とする場合、この量は、組成物の重量の0.1%～約70%で異なり得る。好ましい経口の薬学的組成物は、約4%～約50%の本発明の化合物を含有する。好ましい薬学的組成物および本発明による調製物は、本発明の希釈前に、非経口の投与単位が、0.01重量%から10重量%の化合物を含有するように調製される。

【0175】

本発明の薬学的組成物は、局所投与を目的としていてもよく、この場合、キャリアは、溶液基剤、乳液基剤、軟膏基剤またはゲル基剤を適切に含み得る。基剤は、例えば、以下のうちの1つまたは複数を含み得る：ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、蜜蝋、鉱油、希釈剤（例えば水およびアルコールなど）、ならびに乳化剤および安定剤。増粘剤は、局所投与のための薬学的組成物中に存在し得る。経皮投与を目的とする場合、組成物は、経皮パッチまたはイオントフォレーシスデバイスを含み得る。局所用製剤は、約0.1w/v%から約10w/v%（単位容量当たりの重量）の本発明の化合物の濃度を含有し得る。

【0176】

本発明の薬学的組成物は、例えば、坐剤の形態で、直腸投与を目的とすることができ、この坐剤は、直腸で融解し、その薬剤を放出することになる。直腸投与のための組成物は、適切な非刺激性添加剤として油性の基剤を含有し得る。このような基剤として、制限なしで、ラノリン、ココアバターおよびポリエチレングリコールが挙げられる。

【0177】

本発明の薬学的組成物は、固体または液体の投与単位の物理的形狀を改変する様々な物質を含み得る。例えば、組成物は、有効成分の回りにコーティングシェルを形成する物質を含んでもよい。コーティングシェルを形成する物質は通常、不活性であり、例えば、糖、シェラック、および他の腸溶コーティング剤から選択されてもよい。あるいは、有効成分は、ゼラチンカプセル剤内に入っているもよい。

【0178】

固体または液体の形態での本発明の薬学的組成物は、本発明の化合物に結合し、これによって化合物の送達を助ける薬剤を含んでいてもよい。このような能力で作用する適切な薬剤として、モノクローナルまたはポリクローナル抗体、タンパク質またはリボソームが挙げられる。

【0179】

本発明の薬学的組成物は、エアゾール剤として投与できる投与単位からなっているもよい。エアゾール剤という用語は、コロイド性の性質のものから、加圧したパッケージからなるシステムに至るまで様々なシステムを意味するように使用される。送達は、液化性ガスまたは圧縮ガスにより、または有効成分を分配する適切なポンプシステムにより行うことができる。本発明の化合物のエアゾール剤は、有効成分（単数または複数）を送達するため、単一相、2相、または3相のシステムで送達することができる。エアゾール剤の送達には、必要な容器、活性化剤、バルブ、サブ容器などが含まれ、これらが一緒になってキットを形成することもできる。当業者であれば、不当な実験は行わず、好ましいエアゾール剤を決定することができる。

【0180】

本発明の薬学的組成物は、薬学的分野では周知の方法で調製することができる。例えば、注射で投与することを目的とする薬学的組成物は、溶液を形成するように、本発明の化合物を無菌蒸留水と組み合わせることによって調製できる。界面活性剤を加えることによって、均質な溶液または懸濁液の形成を促進することができる。界面活性剤は、水性デリバリーシステムにおいて化合物の溶解または均質な懸濁を促進するよう、非共有結合で本発明の化合物と相互作用する化合物である。

10

20

30

40

50

【0181】

本発明の化合物、または薬学的に受容可能なその塩は、治療有効量で投与され、この治療有効量は、使用される特定の化合物の活性、化合物の代謝性の安定度および作用の長さ、患者の年齢、体重、全般的な健康状態、性別、および食生活、投与の形式および時間、排出速度、薬物の組み合わせ、特定の障害または状態の重症度、ならびに治療が行われる対象を含めた、様々な要素に応じて異なることになる。一般的に、治療上有効な一日量は、（70 Kgの哺乳動物に対して）約0.001 mg/Kg（すなわち、0.07 mg）から約100 mg/Kg（すなわち、7.0 g）、好ましくは、治療有効量は、（70 Kgの哺乳動物に対して）約0.01 mg/Kg（すなわち、0.7 mg）から約50 mg/Kg（すなわち、3.5 g）、より好ましくは、治療有効量は、（70 Kgの哺乳動物に対して）約1 mg/kg（すなわち、70 mg）から約25 mg/Kg（すなわち、1.75 g）である。

10

【0182】

本明細書中に提供されている有効量の範囲は、限定的であることを意図しておらず、好ましい投与範囲を表している。しかし、最も好ましい投与量は、個々の被験体に応じて調整されることになり、関連分野の当業者であれば、理解している通りであり、決定することができる。（例えば、Berkowら編、The Merck Manual, 第19版, Merck and Co., Rahway, N. J., 2011; Bruntonら編, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第12版, McGraw-Hill 2011; Avery's Drug Treatment: Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 第3版, ADIS Press, LTD., Williams and Wilkins, Baltimore, MD. (1987年), Ebadi, Pharmacology, Little, Brown and Co., Boston, (1985); Osolciら編, Remington's Pharmaceutical Sciences, 最新版, Mack Publishing Co., Easton, PA; Katzung, Basic and Clinical Pharmacology, Appleton and Lange, Norwalk, CT (1992)を参照のこと）。

20

【0183】

各治療に必要な全投与量は、必要に応じて、一日のうちに、複数回投与または単回投与により投与できる。一般的に、治療は、化合物の最適投与量より少ない、低い投与量から開始する。その後、投与量は、その状況下での最適の効果に到達するまで、少しの増分で増加させる。診断用の薬学的化合物または組成物は、単独で、または他の診断法、および／または病態を対象とする製薬、もしくは病態の他の症状を対象とする製薬と共に投与することができる。本発明の化合物および／または組成物の投与のレシピエントは、任意の脊椎動物、例えば哺乳動物とすることができる。哺乳動物中で、好ましいレシピエントは、哺乳動物の霊長目（Orders Primate）（ヒト、類人猿およびサルを含む）、偶蹄目（Arteriodactyla）（ウマ、ヤギ、雌ウシ、ヒツジ、ブタを含む）、げっ歯目（Rodenta）（マウス、ラット、およびハムスターを含む）、ウサギ目（Lagomorpha）（ウサギを含む）、および食肉目（Carnivora）（ネコおよびイヌを含む）である。トリの中でも、好ましいレシピエントは、シチメンチョウ、ニワトリおよび同じ目の他のメンバーである。最も好ましいレシピエントは、ヒトである。

30

40

【0184】

局所的な適用のため、本発明による薬学的組成物の有効量を、治療されることになっている末梢神経ニューロンに隣接する標的部位、例えば、皮膚表面、粘膜などに投与することが好ましい。治療する部位、その使用が診断、予防または治療用であるかどうか、症状の重症度、および使用される局所ビヒクルの性質に応じて、この量は一般的に、1回の適用につき、本発明の化合物約0.0001 mgから約1 gの範囲となる。好ましい局所用調

50

製物は、軟膏剤であり、この場合、軟膏基剤 1 c c 当たり約 0.001 mg から約 50 mg の有効成分が使用される。薬学的組成物は、経皮組成物としてまたは経皮送達デバイス（「パッチ」）として調合することができる。このような組成物として、例えば、裏当てされた活性化化合物貯蔵容器、コントロール膜、ライナーおよび接触接着剤が挙げられる。このような経皮パッチを使用することによって、必要に応じて、本発明の化合物を、連続したパルス状送達またはオンデマンド送達を提供することができる。

【0185】

本発明の組成物は、当技術分野で公知の手順を用いて、患者への投与後、有効成分の即時放出、持続放出または遅延放出を提供するよう調合することができる。徐放ドラッグデリバリーシステムとして、浸透圧ポンプシステムおよびポリマーコーティングされた貯蔵容器または薬剤-ポリマーマトリックス製剤を含有する溶解システムが挙げられる。徐放システムの例は、すべて本明細書中に参考として組み込まれている、米国特許第 3,845,770 号および第 4,326,525 号ならびに P. J. Kuzma ら、Regional Anesthesia、第 22 巻（6）：543～551 頁（1997 年）において提供されている。

【0186】

本発明の組成物はまた、局所的、全身、および鼻から脳への薬物治療のための鼻腔内ドラッグデリバリーシステムを介して送達することができる。Controlled Particle Dispersion (CPD)（商標）技術、従来の点鼻薬ビン、吸入器またはネブライザーは、嗅覚領域および副鼻腔を標的とすることによって、薬剤の局所的小および全身への有効な送達を提供することが当業者には公知である。

【0187】

本発明はまた、ヒト女性または動物メスへの投与に適した、腔内シェルまたはコアドラッグデリバリーデバイスに関する。このデバイスは、被包 (sheath) で包囲されたポリマーマトリックス内の活性医薬成分から構成されていてもよく、PCT 公開特許出願第 WO98/50016 号に記載の通り、テストステロンを付着させるために使用されるデバイスと同様に、実質的に 0 次パターンで、毎日化合物を放出することが可能である。

【0188】

眼部送達のための現在の方法として、局所投与（点眼）、結膜下注射、眼窩周囲への注射、硝子体内注射、外科的移植およびイオントフォoresis（弱い電流を使用して、イオン化した薬剤を体組織へと、および体組織を介して輸送する）が挙げられる。当業者であれば、安全および有効な眼内投与のため、最も適した添加剤を化合物と組み合わせる。

【0189】

最も適切な経路は、治療している状態の性質および重症度に依存することになる。当業者はまた、投与方法（例えば、経口、静脈内、吸入、皮下、直腸など）、剤形、適切な薬学的添加剤、およびそれを必要とする被験体への化合物の送達に関連する他の事項を決定することに精通している。

【0190】

併用療法

本発明の化合物は、電位開口型ナトリウムチャネル活性に関連する疾患および状態の治療において、1 つもしくは複数の他の本発明の化合物または 1 つもしくは複数の他の治療薬あるいはこれらの任意の組み合わせを有用に組み合わせることができる。例えば、本発明の化合物は、これらだけに限らないが、以下を含めた他の治療薬と組み合わせ、同時、持続的または別々に投与することができる：

【0191】

・オピエート鎮痛剤、例えばモルヒネ、ヘロイン、コカイン、オキシモルヒネ、レボルファノール、レバロルファン、オキシコドン、コデイン、ジヒドロコデイン、プロボキシフェン、ナルメフェン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、メリビジン、メタドン、ナロルフィン、ナロキソン、ナルトレキソン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、ナルブフィンおよびペンタゾシンなど、

・非オピエート鎮痛剤、例えばアセトアミノフェン、サリチレート（例えばアスピリン）など、

【0192】

・非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）、例えばイブプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、セレコキシブ、ジクロフェナク、ジフルシナル、エトドラク、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルフェニサル、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラック、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、ナブメトン、ナプロキセン、ニメスリド、ニトロフルルビプロフェン、オルサラジン、オキサプロジン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、スルファサラジン、スリンダク、トルメチンおよびゾメピラックなど、

・抗痙攣剤、例えばカルバマゼピン、オキシカルバゼピン、ラモトリジン、バルプロエート、トピラメート、ガバペンチンおよびプレガバリンなど、

・抗うつ剤、例えば三環系抗うつ薬、例えばアミトリプチリン、クロミプラミン、デスプラミン、イミプラミンおよびノルトリプチリンなど、

・COX-2選択的阻害剤、例えばセレコキシブ、ロフェコキシブ、パレコキシブ、バルデコキシブ、デラコキシブ、エトリコキシブ、およびルミラコキシブなど、

・ α -アドレナリン作動性剤、例えばドキサゾシン、タムスロシン、クロニジン、グアンファシン、デキシメタトミジン、モダフィニル、および4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-(5-メタンスルホンアミド-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノール-2-イル)-5-(2-ピリジル)キナゾリンなど、

・バルビツレート鎮静剤、例えばアモバルビタール、アプロバルビタール、ブタバルビタール、ブタビタール、メフォバルビタール、メタルビタール、メトヘキシタール、ペントバルビタール、フェノバルチタール、セコバルビタール、タルブタール、テアミラールおよびチオペンタールなど、

・タキキニン（NK）アンタゴニスト、特に、NK-3アンタゴニスト、NK-2アンタゴニストまたはNK-1アンタゴニスト、例えば（ α R, 9R）-7-[3,5-ビス（トリフルオロメチル）ベンジル]-8,9,10,11-テトラヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-7H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]-ナフチリジン-6-13-ジオン（TAK-637）、5-[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-ビス（トリフルオロメチルフェニル）エトキシ]-3-(4-フルオロフェニル)-4-モルホリル]-メチル]-1,2-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン（MK-869）、アプレピタント、ラネピタント、ダピタントまたは3-[[2-メトキシ5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-メチルアミノ]-2-フェニルピペリジン（2S,3S）など、

・コールタール鎮痛剤、特にパラセタモール、

・セロトニン再取り込み阻害剤、例えばパロキセチン、セルトラリン、ノルフルオキセチン（フルオキセチンデスメチルメタボライト）、メタボライトデスメチルセルトラリン、³フルボキサミン、パロキセチン、シタロプラム、シタロプラムメタボライトデスメチルシタロプラム、エスシタロプラム、d,l-フェンフルラミン、フェモキセチン、イフォキセチン、シアノドチエピン、リトキセチン、ダボキセチン、ネファゾドン、セリクラミン、トラゾドンおよびフルオキセチンなど、

・ノルアドレナリン（ノルエピネフリン）再取り込み阻害剤、例えばマプロチリン、ロフェプラミン、ミルタゼピン、オキサプロチリン、フェゾラミン、トモキセチン、ミアンセリン、ブプロプリオン、ブプロプリオンメタボライトヒドロキシブプロプリオン、ノミフェンシンおよびピロキサジン（Vivalan（登録商標））、特に選択性ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、例えばレボキセチン、特に（S,S）-レボキセチン、およびベンラファキシンドュロキセチン神経弛緩剤、鎮静／抗不安剤、

・デュアルセロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、例えばベンラファキシン、ベンラファキシンメタボライトO-デスメチルベンラファキシン、クロミプラミン、クロミプラミンメタボライトデスメチルクロミプラミン、デュロキセチン、ミルナシプランお

10

20

30

40

50

よびイミプラミンなど、

- ・アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、例えばドネペジルなど、
 - ・5-HT₃アンタゴニスト、例えばオンダンセトロンなど、
 - ・代謝調節型グルタミン酸受容体 (mGluR) アンタゴニスト、
 - ・局所麻酔剤、例えばメキシレチンおよびリドカインなど、
 - ・副腎皮質ステロイド剤、例えばデキサメタゾンなど、
 - ・抗不整脈剤、例えばメキシレチンおよびフェニトインなど、
 - ・ムスカリンアンタゴニスト、例えば、トルテロジン、プロピペリン、トロブシウムクロリド、ダリフェナシン、ソリフェナシン、テミペリンおよびイプラトロピウムなど、
 - ・カンナビノイド、
 - ・バニロイド受容体アゴニスト（例えばレジンフェラトキシンなど）またはアンタゴニスト（例えばカブサゼピンなど）、
 - ・鎮静剤、例えばグルテチミド、メプロバメート、メタカロン、およびジクロラルフェナゾンなど、
 - ・抗不安剤、例えばベンゾジアゼピンなど、
 - ・抗うつ剤、例えばミルタザピンなど、
 - ・局所用薬剤（例えばリドカイン、カプサイシン (capsaicin) およびレシニフェラトキシン (resiniferotoxin) 、
 - ・筋弛緩剤、例えばベンゾジアゼピン、バクロフェン、カリソプロドール、クロルゾキサゾン、シクロベンザプリン、メトカルバモールおよびオルフレナジンなど、
 - ・抗ヒスタミン剤またはH₁アンタゴニスト、
 - ・NMDA受容体アンタゴニスト、
 - ・5-HT受容体アゴニスト／アンタゴニスト、
 - ・PDEV阻害剤、
 - ・トラマドール（登録商標）、
 - ・コリン作動性（ニコチン性）鎮痛剤、
 - ・α-2-デルタリガンド、
 - ・プロスタグランジンE₂サブタイプアンタゴニスト、
 - ・ロイコトリエンB₄アンタゴニスト、
 - ・5-リポキシゲナーゼ阻害剤、および
- 【0193】
- ・5-HT₃アンタゴニスト。

【0194】

本明細書で使用する場合「組み合わせ」とは、1種またはそれより多くの本発明の化合物、および1つもしくは複数の他の本発明の化合物または1つもしくは複数の追加の治療薬の、任意の混合または順列を指す。他に文脈で明らかにされていない限り、「組み合わせ」は、本発明の化合物と共に1種またはそれより多くの治療薬との、同時または持続的送達を含み得る。他に文脈で明らかにされていない限り、「組み合わせ」は、本発明の化合物と共に別の治療薬との剤形を含み得る。他に文脈で明らかにされていない限り、「組み合わせ」は、本発明の化合物と共に別の治療薬との投与経路を含み得る。他に文脈で明らかにされていない限り、「組み合わせ」は、本発明の化合物と共に別の治療薬との製剤を含み得る。剤形、投与経路および薬学的組成物として、本明細書中に記載されているものが挙げられるが、これらに限らない。

【0195】

パーツからなるキット

本発明はまた、1種またはそれより多くの本発明の化合物を含む薬学的組成物を含有するキットを提供する。キットにはまた、電位開口型イオンチャネル（好ましくはNaV1.6）の活性を阻害するための薬学的組成物の使用のため、てんかんの治療のため、ならびに本明細書中に開示されている他の利用のための使用説明書も含まれている。好ましくは、市販のパッケージは、薬学的組成物の1またはそれより多くの単位用量を含有する。例

例えば、そのような単位用量は、静脈内用注射剤の調製に十分な量であってよい。軽い、および／または空気に敏感な化合物が、特別なパッケージングおよび／または製剤を必要とする可能性があることは、当業者であれば明らかであろう。例えば、光を通さず、および／または周囲の空気との接触から密閉され、および／または適切なコーティングもしくは添加剤と共に調合されているパッケージングを、使用してもよい。

【0196】

本発明の化合物の調製

以下の反応スキームは、本発明の化合物、すなわち、式(I)の化合物を、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物として、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグとして、作製する方法を図示する。

10

【0197】

当業者は、本発明の化合物を、類似の方法によって、または当業者に公知である方法によって作製することができることもまた、理解される。当業者は、以下に記載される様式と類似の様式で、以下に明示的には記載されない本発明の他の化合物を、適切な出発成分を使用し、合成のパラメータを必要に応じて変更することによって、作製することができることもまた、理解される。簡単な官能基の変換（例えば、Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations, 第2版 (Wiley, 1999)を参照のこと）が、当業者に公知である方法によって行われ得ることもまた理解される。一般に、出発成分は、例えばSigma Aldrich、Combi-Blocks、Oakwood Chemicals, Inc.、Maybridge、Matrix Scientific、TCI、およびFluorochem USAなどの供給源から得られ得るか、または当業者に公知である源に従って合成され得る（例えば、Smith, M. B. および J. March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第6版 (Wiley, 2007)を参照のこと）か、または本明細書中に記載されるように調製され得る。

20

【0198】

以下の記載において、記載される式の置換基および／または可変物の組み合わせは、そのような組み合わせが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容されることもまた、理解される。

30

【0199】

以下に記載されるプロセスにおいて、中間体化合物の官能基は、適切な保護基によって保護されることを必要とし得ることもまた、当業者によって理解される。このような官能基としては、ヒドロキシル、アミノ、メルカプトおよびカルボン酸が挙げられる。ヒドロキシのために適切な保護基としては、トリアルキルシリルまたはジアリールアルキルシリル（例えば、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリルもしくはトリメチルシリル）、テトラヒドロピラニル、およびベンジルなどが挙げられる。アミノ、アミジノおよびグアニジノのために適切な保護基としては、tert-ブトキシカルボニルおよびベンジロキシカルボニルなどが挙げられる。メルカプトのために適切な保護基としては、-C(O)-R'（ここでR'は、アルキル、アリールまたはアラルキルである）、p-メトキシベンジル、およびトリチルなどが挙げられる。カルボン酸のために適切な保護基としては、アルキルエステル、アリールエステルまたはアリールアルキルエステルが挙げられる。

40

【0200】

保護基は、当業者に公知であり、本明細書中に記載されている通りである、標準的技法に従い、付加または除去することができる。

【0201】

保護基の使用は、Greene, T. W. および P. G. M. Wuts, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, (2006年)、第4版、Wileyに詳細に記載されている。保護基はまた、ポリマー樹脂

50

、例えばWang樹脂または2-クロロトリチル-クロリド樹脂であってよい。

【0202】

本発明の化合物のこのように保護された誘導体は、それ自体、薬理学的活性を所有していない可能性があるが、これらが、哺乳動物に投与され、その後体内で代謝されることによって、薬理学的に活性のある本発明の化合物を形成することを当業者であれば理解されたい。したがってこのような誘導体は、「プロドラッグ」と記載してもよい。本発明の化合物のすべてのプロドラッグは、本発明の範囲内に含まれる。

【0203】

式(I)の化合物は、少なくとも1つの不斉炭素原子を含み得、従って、ラセミ体、エナンチオマーおよび／またはジアステレオ異性体として存在し得る。特定のエナンチオマーまたはジアステレオ異性体は、特定のキラル出発物質を利用することによって、調製され得る。あるいは、式(I)の化合物のジアステレオ異性体混合物またはラセミ混合物は、そのそれぞれのエナンチオマーまたはジアステレオ異性体に分割され得る。本明細書中に記載されるような式(I)の化合物、または本明細書中で調製される中間体の、ジアステレオ異性体混合物またはラセミ混合物の分割のための方法は、当該分野において周知である(例えば、E. L. ElielおよびS. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*; John Wiley & Sons: New York, 1994; 第7章、およびそこで引用される参考文献)。結晶化(例えば、優先結晶化、添加剤の存在下での優先結晶化)、ラセミ体の不斉変換、化学分離(例えば、ジアステレオマー塩混合物などのジアステレオマーの形成および分離、または分割剤の使用; 錯体および包接化合物による分離)、速度論的分割(例えば、酒石酸チタン触媒を用いる)、酵素分割(例えば、リパーゼにより媒介される)、ならびにクロマトグラフィー分離(例えば、キラル固定相および／またはシミュレート移動床方法論を用いるHPLC、あるいは超臨界流体クロマトグラフィーおよび関連技術)などの適切なプロセスは、応用され得る例の数個である(例えば、T. J. Ward, *Analytical Chemistry*, 2002, 2863-2872を参照のこと)。

【0204】

式(I)の化合物の調製

一般に、発明の要旨において上に記載されたような式(I)の化合物は、以下の反応スキーム1に記載される一般手順に従って合成され得る。ここでq、a、R¹、R²、R³、R⁶およびR⁷は、発明の要旨において式(I)の化合物について上に記載されたとおりであり、Xは、ブロモ、クロロ、またはフルオロであり、そしてZ¹は、水素または窒素保護基(例えば、tert-ブチルオキシカルボニル、2,4-ジメトキシベンジル、もしくは4-メトキシベンジルであるが、これらに限定されない)である:

反応スキーム1

10

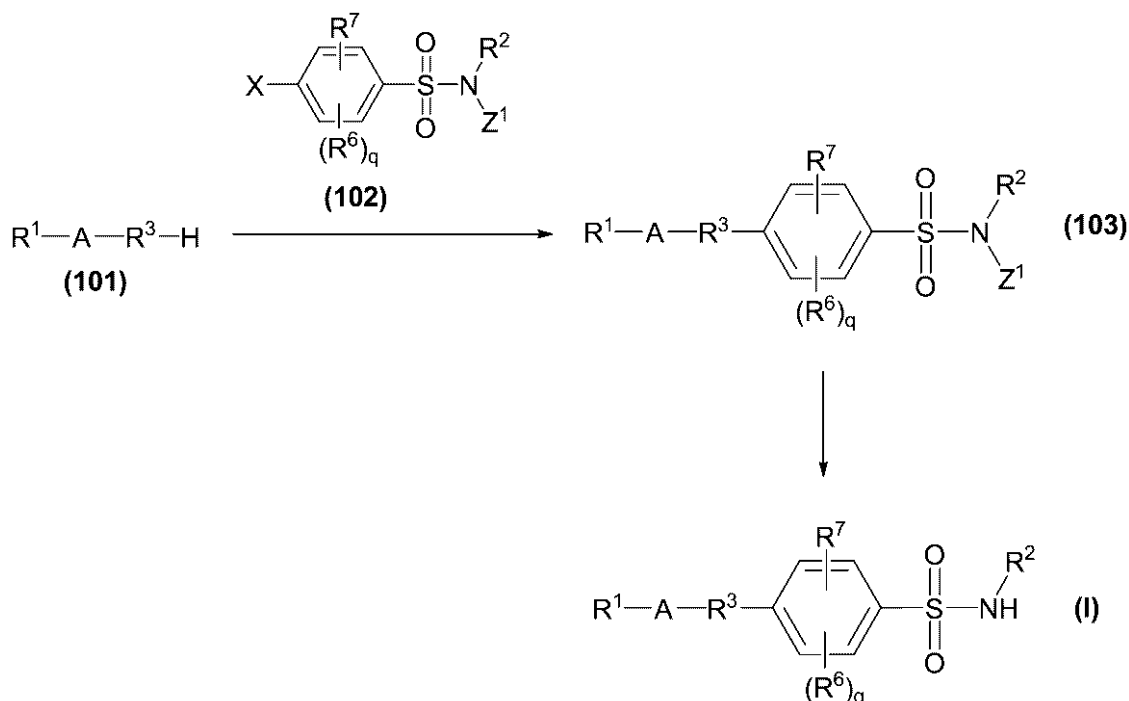
20

30

40

50

【化 17】



10

20

【0205】

式(101)、(102)および(103)の化合物は、市販されているか、または当業者に公知である方法に従って、もしくは本明細書中に開示される方法によって、調製され得る。一般に、式(I)の化合物は、上で反応スキーム1に記載されるように、以下のよう

【0206】

に調製される：

式(101)の化合物は、スルホンアミド(102)と、標準的な反応条件下(例えば、塩基(例えば、炭酸カリウム、水素化ナトリウムまたはN,N-ジイソプロピルエチルアミンであるが、これらに限定されない)の存在下での、極性非プロトン性溶媒(例えば、ジメチルスルホキシドまたはN,N-ジメチルホルムアミドであるが、これらに限定されない)の使用であるが、これに限定されない)で、約0℃~80℃の間の温度で、約1~48時間反応させられて、式(103)の化合物を与える。次いで、式(103)の化合物は、酸(例えば、トリフルオロ酢酸であるが、これに限定されない)で、極性非プロトン性溶媒(例えば、ジクロロメタンであるが、これに限定されない)中で、約0℃~周囲温度の間の温度で処理されて、式(I)の化合物を生成し、これを、標準的な技術によっ

30

【0207】

てこの反応混合物から単離し得る。

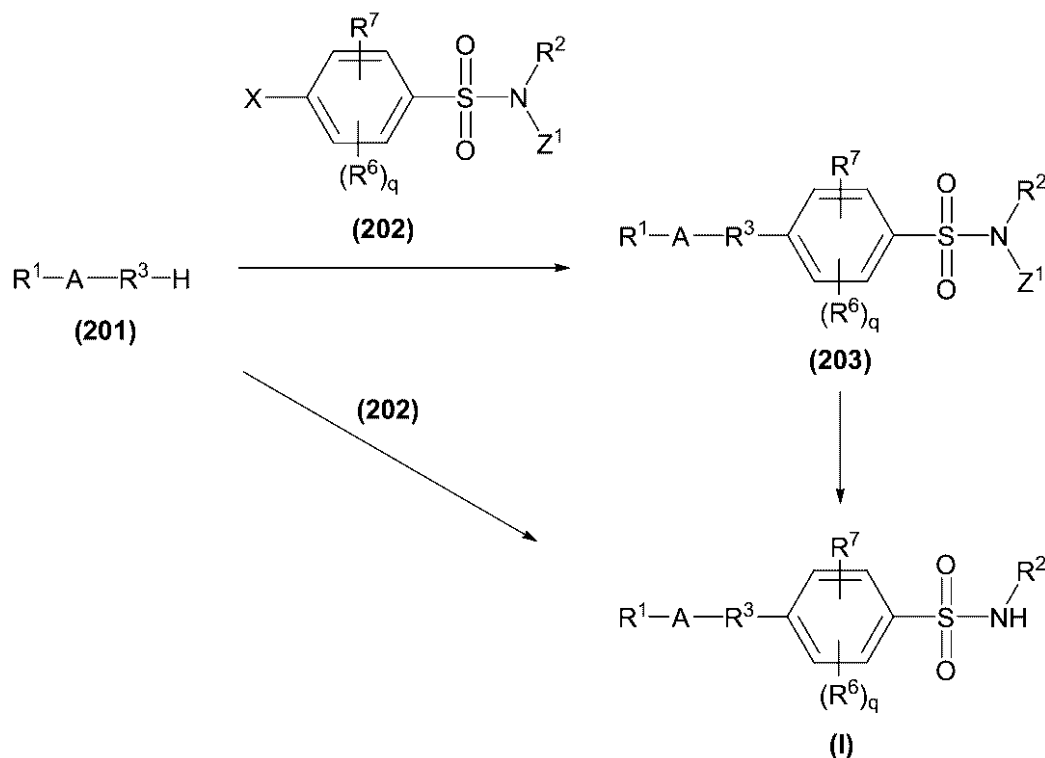
あるいは、発明の要旨において上に記載されたような、式(I)の化合物は、下で反応スキーム2に記載される一般手順に従って調製され得、ここで q 、 A 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 および R^7 は、発明の要旨において式(I)の化合物に関して上に記載されたとおりであり、 X は、ブロモ、クロロ、またはヨードであり、そして Z^1 は、水素または窒素保護基(例えば、tert-ブチルオキシカルボニル、2,4-ジメトキシベンジル、もしくは4-メトキシベンジルであるが、これらに限定されない)である：

40

反応スキーム2

50

【化 18】



10

20

【0208】

式(201)、(202)、および(203)の化合物は、市販されているか、または当業者に公知である方法に従って、もしくは本明細書中に開示される方法によって、調製され得る。一般に、式(I)の化合物は、上で反応スキーム2に記載されるように、以下のように調製される：

【0209】

式(201)の化合物は、スルホンアミド(202)と、標準的なBuchwald-Hartwigクロスカップリング条件下(例えば、溶媒(例えば、トルエンであるが、これに限定されない)の使用、塩基(例えば、ナトリウムtert-ブトキシドであるが、これに限定されない)の存在下、ならびにパラジウム触媒(例えば、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニルおよびビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)であるがこれに限定されないものから構成される)の存在下であるが、これに限定されない)で、およそ周囲温度と150℃との間の温度で、約30分間~72時間反応させられて、式(203)の化合物を生成する。次いで、式(203)の化合物は、例えば、限定されないが、酸(例えば、トリフルオロ酢酸であるが、これに限定されない)で、極性非プロトン性溶媒(例えば、ジクロロメタンであるが、これに限定されない)中で、約0℃と周囲温度との間の温度で処理されて、式(I)の化合物を与え得、これは、この反応混合物から、標準的な技術によって単離され得る。

30

40

【0210】

特定の条件下で、式(201)の化合物の上記転換は、式(303)の化合物の代わりに式(I)の化合物を与える。この例において、式(I)の化合物は、この反応混合物から、標準的な技術によって単離され得る。

【0211】

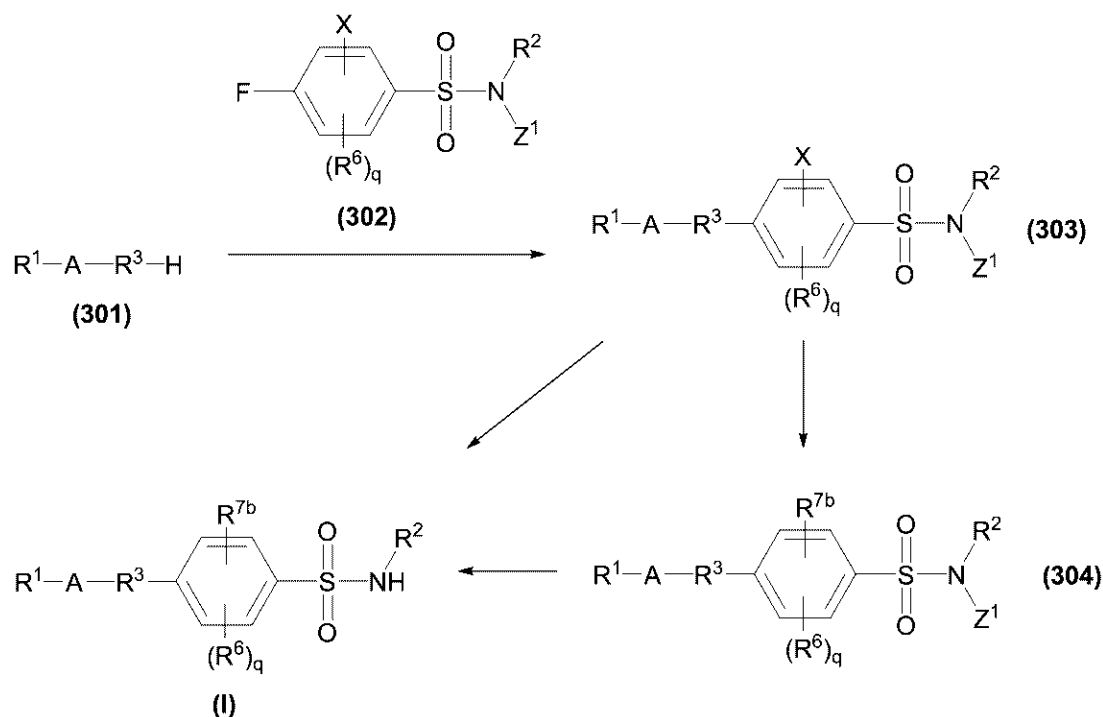
あるいは、上で発明の要旨において記載されたような式(I)の化合物は、下で反応スキーム3に記載される一般手順に従って合成され得、ここでq、A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 は、発明の要旨において式(I)の化合物に関して上に記載されたとおりであり、Xは、ブromo、クロロ、またはヨードであり、 R^7 は、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、またはシアノであり、そして Z^1 は、水素または窒素保護基(例えば、tert-ブ

50

チルオキシカルボニル、2,4-ジメトキシベンジル、もしくは4-メトキシベンジルであるが、これらに限定されない)である:

反応スキーム3

【化19】



【0212】

式(301)の化合物、は当業者に公知である方法に従って、もしくは本明細書中に開示される方法によって、調製され得る。一般に、式(I)の化合物は、上で反応スキーム3に記載されるように、以下のように調製される:

【0213】

式(301)の化合物は、スルホンアミド(302)と、標準的な反応条件下(例えば、極性非プロトン性溶媒(例えば、ジメチルスルホキシドまたはN,N-ジメチルホルムアミドであるが、これらに限定されない)の使用、塩基(例えば、炭酸カリウム、水素化ナトリウムまたはN,N-ジイソプロピルエチルアミンであるが、これらに限定されない)の存在下であるが、これに限定されない)で、約0℃と80℃との間の温度で約1~48時間反応させられて、式(303)の化合物を与える。式(303)の化合物は、ボロン酸誘導体(例えば、 $R^{7b}-B(OH)_2$ または $R^{7b}-BF_3K$ であるが、これらに限定されない)と、標準的なSuzuki-Miyauraクロスカップリング条件下(例えば、溶媒(例えば、1,4-ジオキサンであるが、これに限定されない)の使用、塩基(例えば、水性重炭酸ナトリウムであるが、これに限定されない)の存在下、ならびにパラジウム触媒(例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)または酢酸パラジウム(II)およびトリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボレートであるがこれに限定されないものから構成される)の存在下であるが、これに限定されない)で、およそ周囲温度と150℃との間の温度で約30分間~16時間反応させられて、式(304)の化合物を生成する。

【0214】

あるいは、式(303)の化合物は、還元剤(例えば、ギ酸ナトリウムであるが、これに限定されない)で、パラジウム触媒(例えば、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)およびトリ-tert-ブチルホスフィンから構成されるものであるが、これに限定されない)の存在下で、極性溶媒(例えば、ジメチルスルホキシドであるが、これに限定されない)中で、およそ周囲温度と120℃との間の温度で、約1~20時間処

理されて、式(304)の化合物を与え得る。

【0215】

あるいは、式(303)の化合物は、還元剤(例えば、水素であるが、これに限定されない)で、パラジウム触媒(例えば、炭素担持パラジウムであるが、これに限定されない)の存在下で、極性溶媒(例えば、メタノールであるが、これに限定されない)中で、塩基(例えば、トリエチルアミンであるが、これに限定されない)の存在下で、およそ周囲温度と120℃との間の温度で、約1、20時間処理されて、式(304)の化合物を与え得る。

【0216】

次いで、式(304)の化合物は、例えば、限定されないが、酸(例えば、トリフルオロ酢酸であるが、これに限定されない)で、極性非プロトン性溶媒(例えば、ジクロロメタンであるが、これに限定されない)中で、約0℃と周囲温度との間の温度で処理されて、式(I)の化合物を与え得、これは、この反応混合物から、標準的な技術によって単離され得る。

【0217】

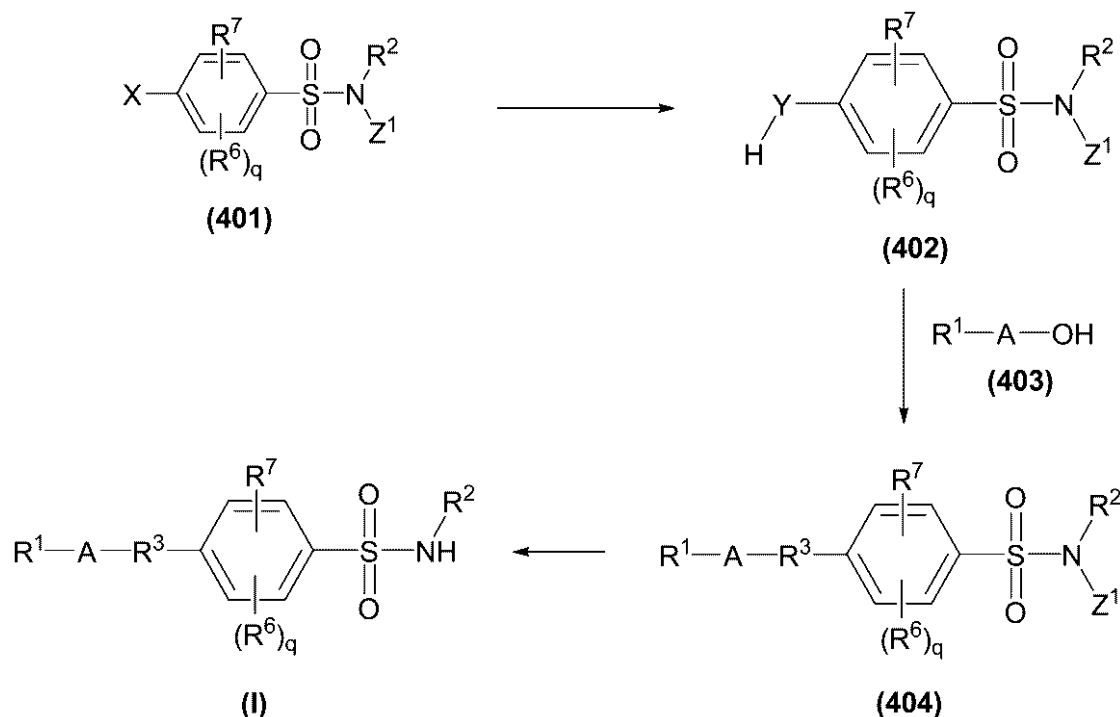
特定の条件下で、式(303)の化合物の上記転換は、式(304)の化合物の代わりに式(I)の化合物を与える。これらの例において、式(I)の化合物は、この反応混合物から、標準的な技術によって単離され得る。

【0218】

あるいは、上で発明の要旨において記載されたような式(I)の化合物は、下で反応スキーム4に記載される一般手順に従って合成され得、q、A、A1、R2、R3、R6およびR7は、発明の要旨において式(I)の化合物に関して上に記載されたとおりであり、そしてXはフルオロであり、Yは、酸素または硫黄であり、そしてZ1は、水素または窒素保護基(例えば、tert-ブチルオキシカルボニルもしくは2,4-ジメトキシベンジルであるが、これらに限定されない)である：

反応スキーム4

【化20】



【0219】

式(401)、(402)、および(203)の化合物は、市販されているか、または当業者に公知である方法に従って、もしくは本明細書中に開示される方法によって、調製さ

れ得る。一般に、式 (I) の化合物は、上で反応スキーム 4 に記載されるように、以下の
ように調製される：

【0220】

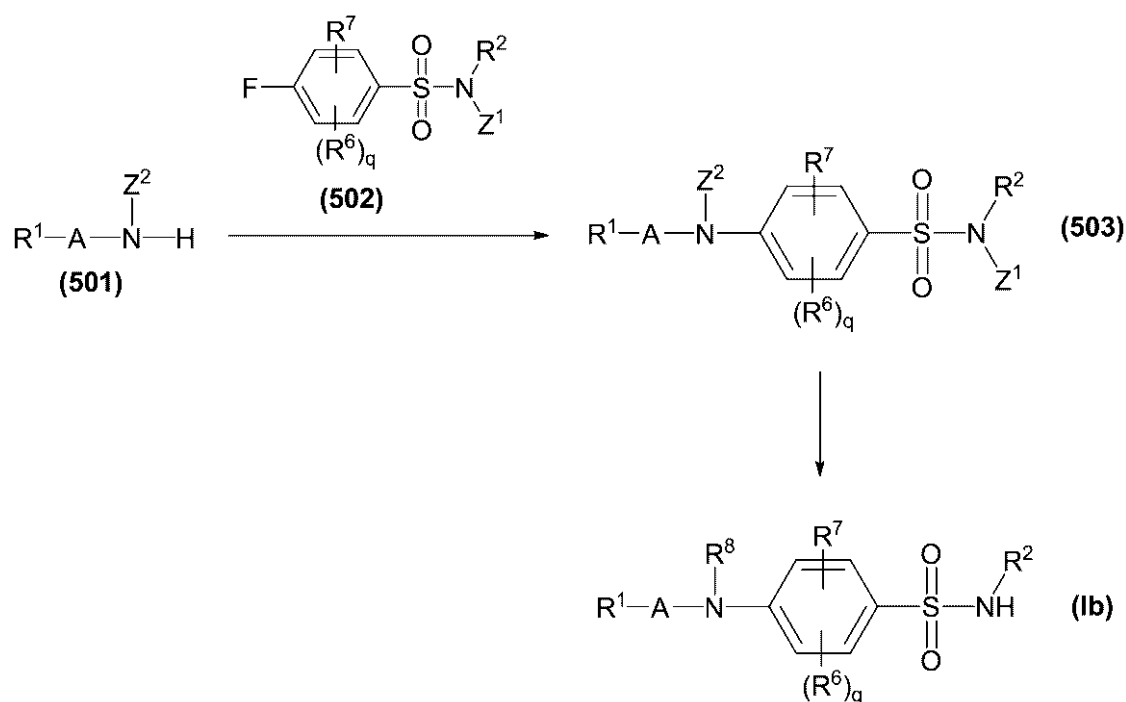
式 (401) のスルホンアミドは、標準的な反応条件下（例えば、極性非プロトン性溶媒
（例えば、ジメチルスルホキシドまたは N，N-ジメチルホルムアミドであるが、これら
に限定されない）の使用、求核試薬（例えば、硫化ナトリウム、水酸化ナトリウムまたは
安息香酸ナトリウムであるが、これらに限定されない）の存在下であるが、これに限定さ
れない）で、約 0℃と 80℃との間の温度で、約 1～48 時間反応させられて、式 (40
2) の化合物を与える。次いで、式 (402) の化合物は、式 (403) のアルコールと
、Mitsunobu 反応条件下（例えば、溶媒（例えば、ジエチルエーテルであるが、
これに限定されない）の使用、ホスフィン試薬（例えば、トリフェニルホスフィンである
が、これに限定されない）の存在下、およびアゾジカルボキシレート試薬（例えば、ジイ
ソプロピルアゾジカルボキシレートであるが、これに限定されない）の存在下であるが、
これらに限定されない）で、約 0℃と 80℃との間の温度で、約 1～48 時間反応させら
れて、式 (403) の化合物を与える。次いで、式 (404) の化合物は、酸（例えば、
トリフルオロ酢酸であるが、これに限定されない）で、極性非プロトン性溶媒（例えば、
ジクロロメタンであるが、これに限定されない）中で、約 0℃と周囲温度との間の温度で
処理されて、式 (I) の化合物を与え、これは、この反応混合物から、標準的な技術によ
って単離され得る。

【0221】

あるいは、発明の要旨において上で記載されたような式 (Ib) の化合物は、下で反応ス
キーム 5 に記載される一般手順に従って合成され得、q、A、R¹、R²、R⁶、R⁷ お
よび R⁸ は、発明の要旨において式 (Ib) の化合物に関して上に記載されたとおりであ
り、Z¹ は、水素または窒素保護基（例えば、tert-ブチルオキシカルボニル、2，
4-ジメトキシベンジル、もしくは 4-メトキシベンジルであるが、これらに限定されな
い）であり、そして Z² は、水素または窒素保護基（例えば、tert-ブチルオキシカル
ボニルであるが、これに限定されない）である：

反応スキーム 5

【化 21】



【0222】

式 (501)、(502) および (503) の化合物は、市販されているか、または当業

者に公知である方法に従って、もしくは本明細書中に開示される方法によって、調製され得る。一般に、式 (I b) の化合物は、上で反応スキーム 5 に記載されるように、以下のように調製される：

【0223】

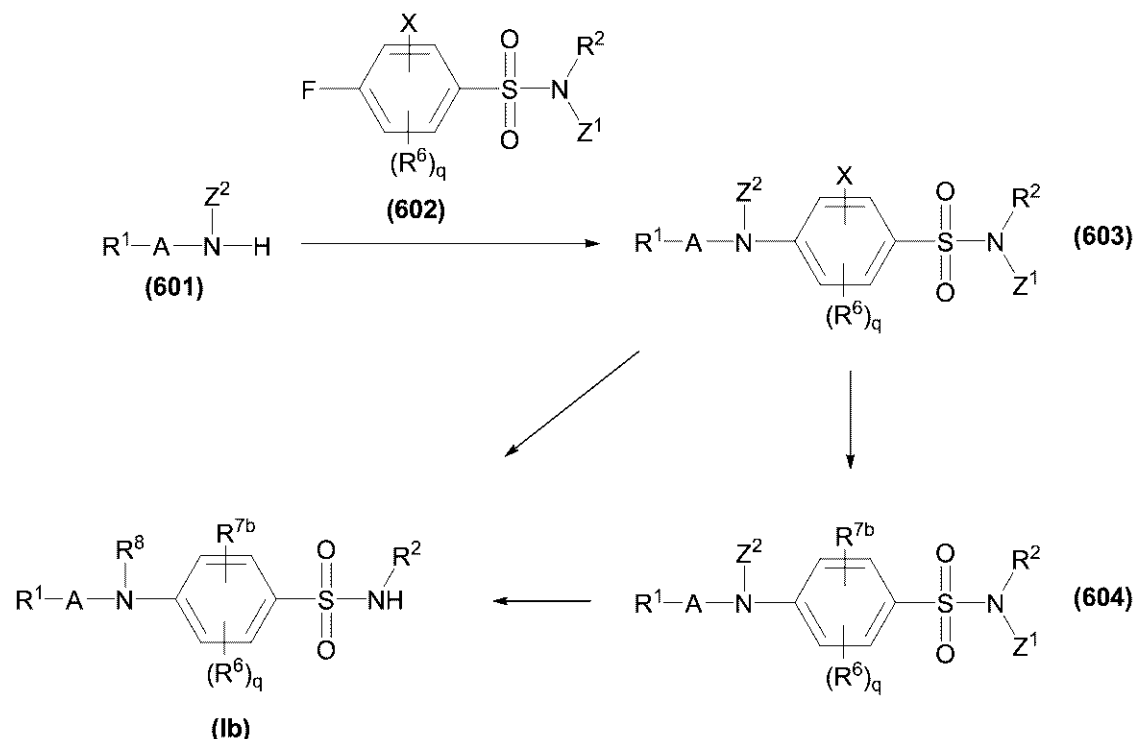
式 (501) の化合物は、スルホンアミド (502) と、標準的な反応条件下 (例えば、極性非プロトン性溶媒 (例えば、ジメチルスルホキシドまたは N, N-ジメチルホルムアミドであるが、これらに限定されない) の使用、塩基 (例えば、炭酸カリウム、水素化ナトリウムまたは N, N-ジイソプロピルエチルアミンであるが、これらに限定されない) の存在下であるが、これに限定されない) で、約 0 °C と 80 °C との間の温度で、約 1 ~ 48 時間反応させられて、式 (503) の化合物を与える。次いで、式 (103) の化合物は、酸 (例えば、トリフルオロ酢酸であるが、これに限定されない) で、極性非プロトン性溶媒 (例えば、ジクロロメタンであるが、これに限定されない) 中で、約 0 °C と周囲温度との間の温度で処理されて、式 (I b) の化合物を与え、これは、この反応混合物から、標準的な技術によって単離され得る。

【0224】

あるいは、発明の要旨において上で記載されたような式 (I b) の化合物は、下で反応スキーム 6 に記載される一般手順に従って合成され得、q、A、R¹、R² および R⁶ は、発明の要旨において式 (I) の化合物に関して上に記載されたとおりであり、X は、ブromo、クロロ、またはヨードであり、R^{7b} は、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、またはシアノであり、Z¹ は、水素または窒素保護基 (例えば、tert-ブチルオキシカルボニル、2, 4-ジメトキシベンジル、もしくは 4-メトキシベンジルであるが、これらに限定されない) であり、そして Z² は、水素または窒素保護基 (例えば、tert-ブチルオキシカルボニルであるが、これに限定されない) である：

反応スキーム 6

【化22】



【0225】

式 (601)、(602)、(603)、および (604) の化合物は、市販されているか、または当業者に公知である方法に従って、もしくは本明細書中に開示される方法によって、調製され得る。一般に、式 (I b) の化合物は、上で反応スキーム 6 に記載されるように、以下のように調製される：

【0226】

式(601)の化合物は、スルホンアミド(602)と、標準的な反応条件下(例えば、極性非プロトン性溶媒(例えば、ジメチルスルホキシドまたはN,N-ジメチルホルムアミドであるが、これらに限定されない)の使用、塩基(例えば、炭酸カリウム、水素化ナトリウムまたはN,N-ジイソプロピルエチルアミンであるが、これらに限定されない)の存在下であるが、これに限定されない)で、約0℃と80℃との間の温度で、約1~48時間反応させられて、式(603)の化合物を与える。

【0227】

式(603)の化合物は、ボロン酸誘導体(例えば、 $R^{7b}-B(OH)_2$ または $R^{7b}-BF_3K$ であるが、これらに限定されない)と、標準的なSuzuki-Miyauraクロスカップリング条件下(例えば、溶媒(例えば、1,4-ジオキサンであるが、これに限定されない)の使用、塩基(例えば、水性重炭酸ナトリウムであるが、これに限定されない)の存在下、ならびにパラジウム触媒(例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)または酢酸パラジウム(II)およびトリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボレートであるがこれに限定されないものから構成される)の存在下であるが、これに限定されない)で、およそ周囲温度と150℃との間の温度で、約30分間~16時間反応させられて、式(604)の化合物を生成する。

【0228】

あるいは、式(603)の化合物は、還元剤(例えば、ギ酸ナトリウムであるが、これに限定されない)で、パラジウム触媒(例えば、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)およびトリ-tert-ブチルホスフィンから構成されるものであるが、これに限定されない)の存在下で、極性溶媒(例えば、ジメチルスルホキシドであるが、これに限定されない)中で、およそ周囲温度と120℃との間の温度で、約1~20時間処理されて、式(604)の化合物を与え得る。

【0229】

あるいは、式(603)の化合物は、還元剤(例えば、水素であるが、これに限定されない)で、パラジウム触媒(例えば、炭素担持パラジウムであるが、これに限定されない)の存在下で、極性溶媒(例えば、メタノールであるが、これに限定されない)中で、塩基(例えば、トリエチルアミンであるが、これに限定されない)の存在下で、およそ周囲温度と120℃との間の温度で、約1~20時間処理されて、式(604)の化合物を与え得る。

【0230】

次いで、式(604)の化合物は、例えば、限定されないが、酸(例えば、トリフルオロ酢酸であるが、これに限定されない)で、極性非プロトン性溶媒(例えば、ジクロロメタンであるが、これに限定されない)中で、約0℃と周囲温度との間の温度で処理されて、式(Ib)の化合物を与え得、これは、この反応混合物から、標準的な技術によって単離され得る。

【0231】

特定の条件下で、式(603)の化合物の上記転換は、は、式(604)の化合物の代わりに式(I)の化合物を与える。これらの例において、式(I)の化合物は、この反応混合物から、標準的な技術によって単離され得る。

【0232】

あるいは、上で発明の要旨において記載されたような式(I)の化合物は、当業者によって、簡単な官能基の変換によって合成され得る。従って、限定されないが、 R^{7b} がアルケニルである式(I)の化合物は、 R^{7b} がアルキルである式(Ib)の化合物に、水素での、炭素担持パラジウムであるがこれに限定されないものの存在下での、溶媒(例えば、メタノールおよび酢酸エチルであるが、これらに限定されない)中での処理によって、転換され得る。

【0233】

あるいは、上で発明の要旨において記載されたような式(I)の化合物は、下で反応スキ

10

20

30

40

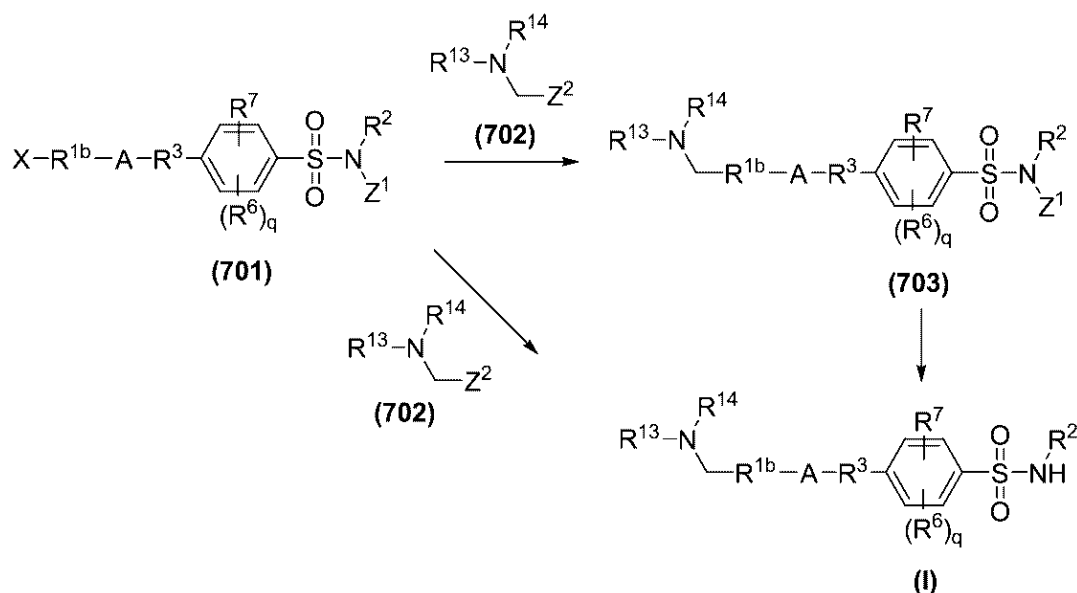
50

ーム 7 に記載される一般手順に従って合成され得、 q 、 A 、 R^2 および R^6 は、発明の要旨において式 (I) の化合物に関して上に記載されたとおりであり、 R^{1b} は、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールであり、 X は、ブromo、クロロ、またはヨードであり、 Z^1 は、水素または窒素保護基（例えば、*tert*-ブチルオキシカルボニル、2,4-ジメトキシベンジル、もしくは4-メトキシベンジルであるが、これらに限定されない）であり、 R^{13} および R^{14} は独立して、水素、必要に応じて置換されたアルキル、または必要に応じて置換されたシクロアルキルであるか、あるいは R^{13} および R^{14} は、これらが結合している窒素と一緒に、必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成し、そして Z^2 は、ボロン酸誘導体（例えば、 $B(OH)_2$ または BF_3K であるが、これらに限定されない）である：

10

反応スキーム 7

【化 2 3】



20

【0 2 3 4】

式 (701)、(702)、および (703) の化合物は、市販されているか、または当業者に公知である方法に従って、もしくは本明細書中に開示される方法によって、調製され得る。一般に、式 (I) の化合物は、上で反応スキーム 7 に記載されるように、以下のように調製される：

30

【0 2 3 5】

式 (701) の化合物は、ボロン酸誘導体 (702) と、標準的な *Suzuki-Miyaura* クロスカップリング条件下（例えば、溶媒混合物（例えば、1,4-ジオキサンと水であるが、これに限定されない）の使用、塩基（例えば、炭酸セシウムであるが、これに限定されない）の存在下、およびパラジウム触媒（例えば、酢酸パラジウム (II) およびジ(1-アダマンチル)-*n*-ブチルホスフィンであるがこれに限定されないものから構成される）の存在下であるが、これに限定されない）で、およそ周囲温度と 150 °C との間の温度で、約 30 分間～20 時間反応させられて、式 (703) の化合物を生成する。

40

【0 2 3 6】

次いで、式 (703) の化合物は、例えば、限定されないが、酸（例えば、トリフルオロ酢酸であるが、これに限定されない）で、極性非プロトン性溶媒（例えば、ジクロロメタンであるが、これに限定されない）中で、約 0 °C と周囲温度との間の温度で処理されて、式 (I) の化合物を与え得、これは、この反応混合物から、標準的な技術によって単離され得る。

【0 2 3 7】

50

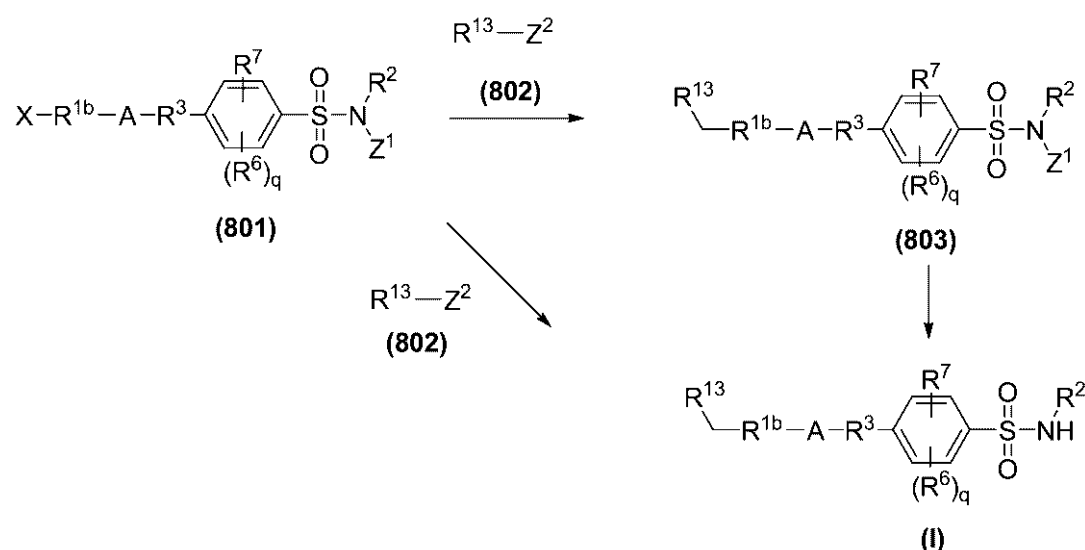
特定の条件下で、式(703)の化合物の上記転換は、式(703)の化合物の代わりに式(I)の化合物を与える。これらの例において、式(I)の化合物は、この反応混合物から、標準的な技術によって単離され得る。

【0238】

あるいは、上で発明の要旨において記載されたような式(I)の化合物は、下で反応スキーム8に記載される一般手順に従って合成され得、q、A、R²およびR⁶は、発明の要旨において式(I)の化合物に関して上に記載されたとおりであり、R^{1b}は、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールであり、Xは、ブromo、クロロ、またはヨードであり、Z¹は、水素または窒素保護基(例えば、tert-ブチルオキシカルボニル、2,4-ジメトキシベンジル、もしくは4-メトキシベンジルであるが、これらに限定されない)であり、R¹³およびR¹⁴は独立して、水素、必要に応じて置換されたアルキル、または必要に応じて置換されたシクロアルキルであるか、あるいはR¹³およびR¹⁴は、これらが結合している窒素と一緒に、必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成し、そしてZ²は、ボロン酸誘導体(例えば、B(OH)₂またはBF₃Kであるが、これらに限定されない)である：

反応スキーム8

【化24】



【0239】

式(801)、(802)、および(803)の化合物は、市販されているか、または当業者に公知である方法に従って、もしくは本明細書中に開示される方法によって、調製され得る。一般に、式(I)の化合物は、上で反応スキーム8に記載されるように、以下のように調製される：

【0240】

式(801)の化合物は、ボロン酸誘導体(802)と、標準的なSuzuki-Miyauraクロスカップリング条件下(例えば、溶媒混合物(例えば、1,4-ジオキサンと水であるが、これに限定されない)の使用、塩基(例えば、炭酸セシウムであるが、これに限定されない)の存在下、およびパラジウム触媒(例えば、メタンスルホン酸(2-ジシクロヘキシルホスフィノー2',6'-ジメトキシビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)および2-ジシクロヘキシルホスフィノー2',6'-ジメトキシビフェニルであるがこれに限定されないものから構成される)の存在下であるが、これに限定されない)で、およそ周囲温度と150℃との間の温度で、約30分間~20時間反応させられて、式(I)の化合物を生成し、これは、この反応混合物から、標準的な技術によって単離され得る。

【0241】

特定の条件下で、式(801)の化合物の上記転換は、式(I)の化合物の代わりに式(

803)の化合物を与える。これらの例において、式(803)の化合物は次いで、例えば、限定されないが、酸(例えば、トリフルオロ酢酸であるが、これに限定されない)で、極性非プロトン性溶媒(例えば、ジクロロメタンであるが、これに限定されない)中で、約0℃と周囲温度との間の温度で処理されて、式(I)の化合物を与え得、これは、この反応混合物から、標準的な技術によって単離され得る。

【0242】

あるいは、式(801)の化合物は、ビス(ピナコラト)ジボロンと、Suzuki-Miyauraクロスカップリング条件下(例えば、溶媒混合物(例えば、1,4-ジオキサンと水であるが、これに限定されない)の使用、塩基(例えば、酢酸カリウムであるが、これに限定されない)の存在下、およびパラジウム触媒(例えば、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)であるがこれに限定されないものから構成される)の存在下であるが、これに限定されない)で、およそ周囲温度と150℃との間の温度で、約30分間~20時間反応させられて、化合物を生成し得る。次いで、この反応混合物から標準的な技術により単離され得る化合物は、例えば、限定されないが、酸化剤(例えば、過酸化水素であるが、これに限定されない)で、塩基(例えば、水酸化ナトリウムであるが、これに限定されない)の存在下で、極性非プロトン性溶媒(例えば、テトラヒドロフランであるが、これに限定されない)中で、約0℃と周囲温度との間の温度で、約1~20時間処理されて、Xがヒドロキシルであり、かつZ¹が水素である、(801)の化合物を生成し得る。

【0243】

あるいは、発明の要旨において上で記載されたような式(Ib)の化合物は、下で反応スキーム9に記載される一般手順に従って合成され得、m、n、q、A、R²およびR⁶は、発明の要旨において式(Ib)の化合物に関して上に記載されたとおりであり、R⁸は水素であり、Aは-(CH₂)_m-C(R⁴)(R⁵)-(CH₂)_n-であり、R^{1b}は、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールであり、Xは、ブロモ、クロロ、またはヨードであり、Z¹は、水素または窒素保護基(例えば、tert-ブチルオキシカルボニル、2,4-ジメトキシベンジル、もしくは4-メトキシベンジルであるが、これらに限定されない)であり、R¹³およびR¹⁴は独立して、水素、必要に応じて置換されたアルキル、または必要に応じて置換されたシクロアルキルであるか、あるいはR¹³およびR¹⁴は、これらが結合している窒素と一緒にあって、必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成し、LGは、脱離基(例えば、ブロモ、クロロ、またはヨードであるが、これらに限定されない)であり、そしてZ²は、水素または窒素保護基(例えば、tert-ブチルオキシカルボニルであるが、これに限定されない)である：

反応スキーム9

10

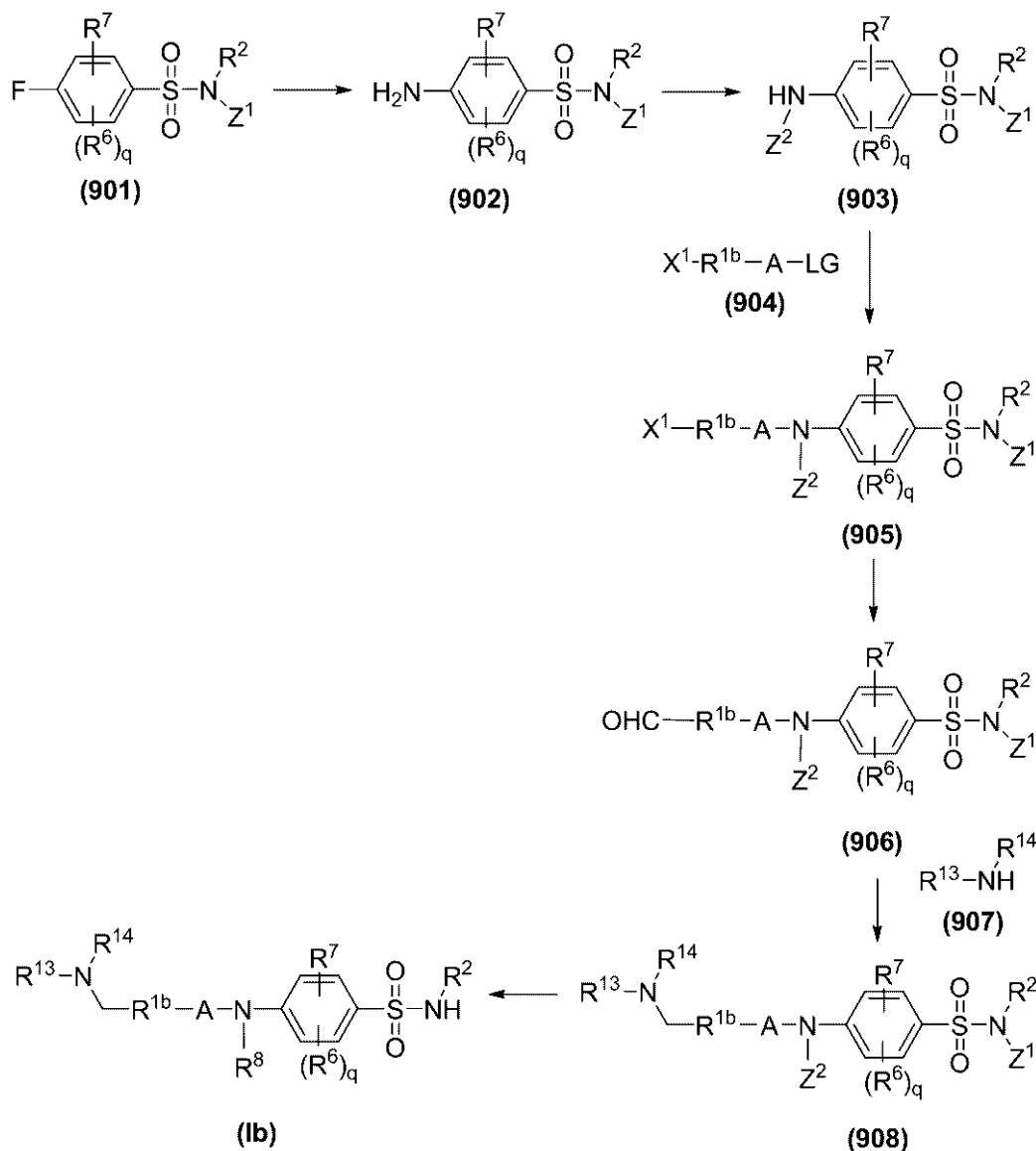
20

30

40

50

【化 2 5】



【 0 2 4 4】

式 (901)、(902)、(903)、(904)、(905)、(906)、(907) および (908) の化合物は、市販されているか、または当業者に公知である方法に従って、もしくは本明細書中に開示される方法によって、調製され得る。一般に、式 (Ib) の化合物は、上で反応スキーム 9 に記載されるように、以下のように調製される：

【 0 2 4 5】

式 (901) の化合物は、窒素求核試薬（例えば、アジ化ナトリウムであるが、これに限定されない）と、標準的な反応条件下（例えば、極性非プロトン性溶媒（例えば、ジメチルスルホキシドまたは N, N-ジメチルホルムアミドであるが、これらに限定されない）の使用であるが、これに限定されない）で、約 0℃ と 80℃ との間の温度で、約 1 ～ 48 時間反応させられる。次いで、この反応混合物から標準的な技術により単離され得る化合物は、還元剤（例えば、亜鉛末であるが、これに限定されない）で、極性非プロトン性溶媒（例えば、テトラヒドロフランであるが、これに限定されない）中で、弱酸（例えば、水性塩化アンモニウムであるが、これに限定されない）の存在下で処理されて、式 (902) の化合物を与える。次いで、式 (902) の化合物は、例えばジカルボン酸ジ-tert-ブチルであるがこれに限定されないものと、極性非プロトン性溶媒（例えば、ジクロロメタンであるが、これに限定されない）中で、塩基（例えば、4-（ジメチルアミノ）ピリジンであるが、これに限定されない）の存在下で、およそ周囲温度で、約 1 ～ 20

時間反応させられて、式(903)の化合物を生成し得る。次いで、式(903)の化合物は、式(904)の化合物と、標準的な求核置換条件下で、極性非プロトン性溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミドであるが、これに限定されない)中で、塩基(例えば、炭酸カリウムであるが、これに限定されない)の存在下で、周囲温度で1~20時間反応させられて、式(905)の化合物を与える。次いで、式(905)の化合物は、イソシアン化tert-ブチルと、パラジウム触媒(例えば、酢酸パラジウムおよび2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニルから構成されるものであるが、これに限定されない)の存在下で、溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミドであるが、これに限定されない)の使用、塩基(例えば、炭酸ナトリウムであるが、これに限定されない)の存在下、および還元剤(例えば、トリエチルシランであるが、これに限定されない)の存在下で、およそ周囲温度と120℃との間の温度で、約1~20時間反応させられて、式(906)の化合物を生成する。

10

【0246】

あるいは、式(905)の化合物は、ボロン酸誘導体(例えば、ビニルボロン酸ピナコールエステルであるが、これに限定されない)と、標準的なSuzukiカップリング条件下で、パラジウム触媒(例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)であるがこれに限定されないものから構成されるもの)の存在下で、溶媒混合物(例えば、N,N-ジメチルホルムアミドと水であるが、これに限定されない)中で、塩基(例えば、炭酸ナトリウムであるが、これに限定されない)の存在下で、およそ周囲温度と120℃との間の温度で、約1~20時間反応させられ得る。次いで、この反応混合物から標準的な技術により単離され得る化合物は、酸化剤(例えば、オゾンであるが、これに限定されない)で、極性非プロトン性溶媒(例えば、ジクロロメタンであるが、これに限定されない)中で、約-78℃の温度で1~4時間処理されて、式(906)の化合物を生成し得る。

20

【0247】

次いで、式(906)の化合物は、例えば式(907)のアミンであるがこれに限定されないものと、還元剤(例えば、シアノ水素化ホウ素ナトリウムであるが、これに限定されない)の存在下で、プロトン性溶媒(例えば、メタノールであるが、これに限定されない)中で、酸(例えば、酢酸であるが、これに限定されない)の存在下で、約0℃と周囲温度との間の温度で、約1~20時間反応させられて、式(908)の化合物を生成する。

30

【0248】

あるいは、式(906)の化合物は、式(907)のアミンと、チタン(IV)イソプロポキシドの存在下で、非プロトン性極性溶媒(例えば、ジクロロメタンであるが、これに限定されない)中で、還元剤(例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムであるが、これに限定されない)の存在下で、約0℃と周囲温度との間の温度で、約1~20時間反応させられて、式(908)の化合物を生成し得る。

【0249】

次いで、式(908)の化合物は、例えば、限定されないが、酸(例えば、トリフルオロ酢酸であるが、これに限定されない)で、極性非プロトン性溶媒(例えば、ジクロロメタンであるが、これに限定されない)中で、約0℃と周囲温度との間の温度で処理されて、式(Ib)の化合物を与え得、これは、この反応混合物から、標準的な技術によって単離され得る。

40

【0250】

あるいは、R⁸が水素であり、かつR¹³およびR¹⁴が水素ではない、式((b))の化合物は、アルデヒド(例えば、パラホルムアルデヒドであるが、これに限定されない)で、溶媒としての酸(例えば、トリフルオロ酢酸であるが、これに限定されない)中で、還元剤(例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムであるが、これに限定されない)の存在下で、約0℃の温度で、10分間~2時間処理されて、R⁸がアルキルである式(Ib)の化合物を生成し得、これは、この反応混合物から、標準的な技術によって単離され得る。

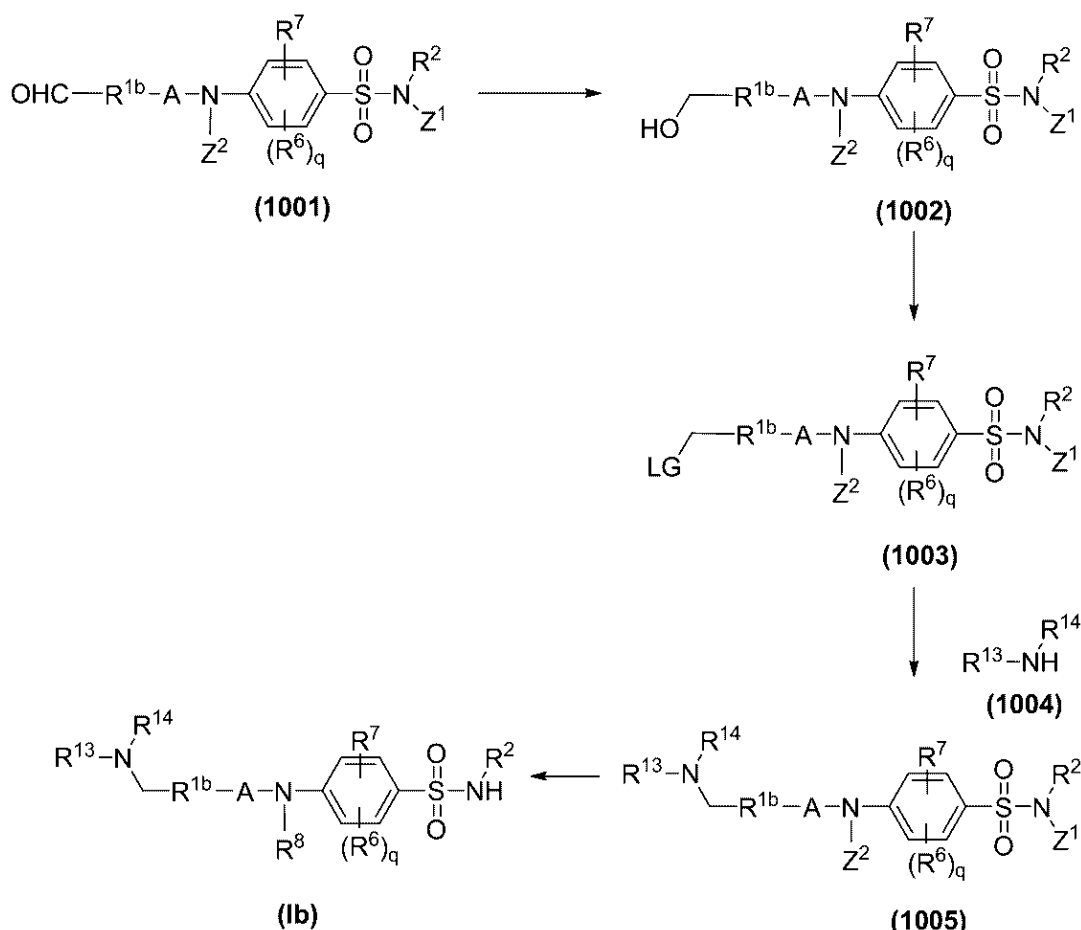
50

【0251】

あるいは、発明の要旨において上で記載されたような式 (I b) の化合物は、下で反応スキーム 10 に記載される一般手順に従って合成され得、m、n、q、A、R² および R⁶ は、発明の要旨において式 (I b) の化合物に関して上に記載されたとおりであり、R⁸ は水素であり、R^{1b} は、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールであり、LG は、脱離基（例えば、ブロモ、クロロ、またはヨードであるが、これらに限定されない）であり、Z¹ は、水素または窒素保護基（例えば、tert-ブチルオキシカルボニル、2,4-ジメトキシベンジル、もしくは4-メトキシベンジルであるが、これらに限定されない）であり、R¹³ および R¹⁴ は独立して、水素、必要に応じて置換されたアルキル、または必要に応じて置換されたシクロアルキルであるか、あるいは R¹³ および R¹⁴ は、これらが結合している窒素と一緒に、必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成し、LG は、脱離基（例えば、ブロモ、クロロ、またはヨードであるが、これらに限定されない）であり、そして Z² は、水素または窒素保護基（例えば、tert-ブチルオキシカルボニルであるが、これに限定されない）である：

反応スキーム 10

【化26】



【0252】

式 (1001)、(1002)、(1003)、(1004)、および (1005) の化合物は、市販されているか、または当業者に公知である方法に従って、もしくは本明細書中に開示される方法によって、調製され得る。一般に、式 (I b) の化合物は、上で反応スキーム 10 に記載されるように、以下のように調製される：

【0253】

式 (1001) の化合物は、還元剤（例えば、シアノ水素化ホウ素ナトリウムであるが、これに限定されない）と、極性溶媒（例えば、メタノールであるが、これに限定されない）

）中で、約 0℃と周囲温度との間の温度で、約 1～20 時間反応させられて、式（1002）の化合物を生成する。次いで、式（1002）の化合物は、例えば四ホウ化炭素とトリフェニルホスフィンであるがこれらに限定されないものから形成された試薬で、極性非プロトン性溶媒（例えば、ジクロロメタン）中で、約 0℃と周囲温度との間の温度で、約 1～20 時間処理されて、式（1003）の化合物を生成し得る。

【0254】

次いで、式（1006）の化合物は、例えば式（1004）のアミンであるがこれに限定されないものと、塩基（例えば、炭酸カリウムであるが、これに限定されない）の存在下、極性非プロトン性溶媒（例えば、N，N-ジメチルホルムアミドであるが、これに限定されない）中で、約 0℃と周囲温度との間の温度で、約 1～20 時間反応させられて、式（1005）の化合物を生成する。

【0255】

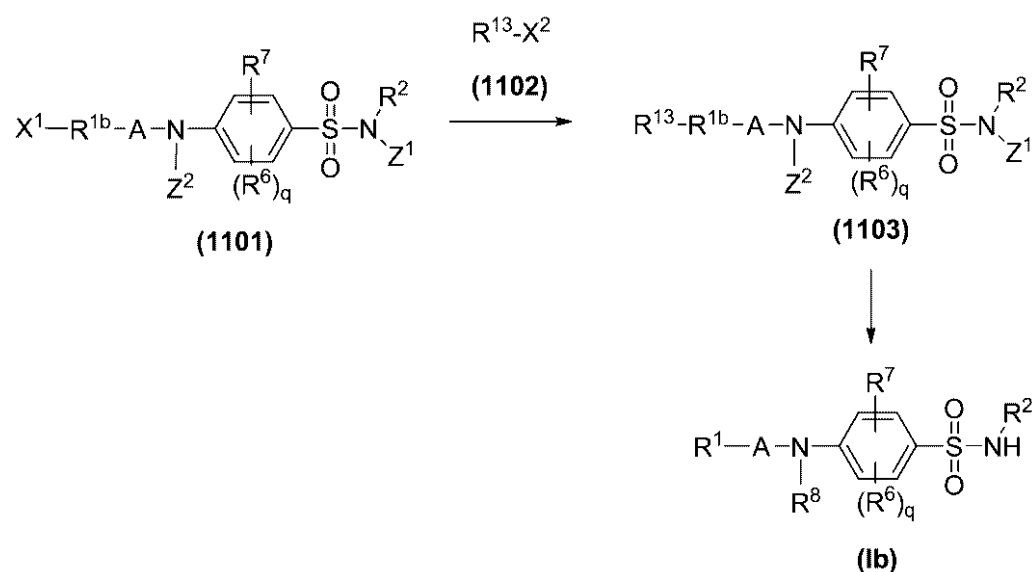
次いで、式（1005）の化合物は、例えば、限定されないが、酸（例えば、トリフルオロ酢酸であるが、これに限定されない）で、極性非プロトン性溶媒（例えば、ジクロロメタンであるが、これに限定されない）中で、約 0℃と周囲温度との間の温度で処理されて、式（Ib）の化合物を与え得、これは、この反応混合物から、標準的な技術によって単離され得る。

【0256】

あるいは、発明の要旨において上で記載されたような式（Ib）の化合物は、下で反応スキーム 11 に記載される一般手順に従って合成され得、m、n、q、A、R² および R⁶ は、発明の要旨において式（Ib）の化合物に関して上に記載されたとおりであり、R⁸ は水素であり、R^{1b} および R¹³ は、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールであり、X¹ は、ブromo、クロロ、またはヨードであり、X² は、ボロン酸誘導体（例えば、B(OH)₂ または BF₃K であるが、これらに限定されない）であり、Z¹ は、水素または窒素保護基（例えば、tert-ブチルオキシカルボニル、2，4-ジメトキシベンジル、もしくは 4-メトキシベンジルであるが、これらに限定されない）であり、そして Z² は、水素または窒素保護基（例えば、tert-ブチルオキシカルボニルであるが、これに限定されない）である：

反応スキーム 11

【化 27】



【0257】

式（1101）、（112）、および（1103）の化合物は、市販されているか、または当業者に公知である方法に従って、もしくは本明細書中に開示される方法によって、調製され得る。一般に、式（Ib）の化合物は、上で反応スキーム 11 に記載されるように

、以下のように調製される：

【0258】

式(1101)の化合物は、ボロン酸誘導体(1102)と、標準的なSuzukiカップリング条件下で、パラジウム触媒(例えば、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II))であるがこれらに限定されないものから構成されるもの)の存在下で、溶媒混合物(例えば、1, 4-ジオキサンと水であるが、これに限定されない)中で、塩基(例えば、炭酸ナトリウムであるが、これに限定されない)の存在下で、およそ周囲温度と120℃との間の温度で、約1~20時間反応させられて、式(1103)の化合物を生成する。次いで、式(1103)の化合物は、例えば、限定されないが、酸(例えば、トリフルオロ酢酸であるが、これに限定されない)で、極性非プロトン性溶媒(例えば、ジクロロメタンであるが、これに限定されない)中で、約0℃と周囲温度との間の温度で処理されて、式(Ib)の化合物を与え得、これは、この反応混合物から、標準的な技術によって単離され得る。

【0259】

あるいは、発明の要旨において上で記載されたような式(Ib)の化合物は、下で反応スキーム12に記載される一般手順に従って合成され得、q、R²およびR⁶は、発明の要旨において式(Ib)の化合物に関して上に記載されたとおりであり、R⁸は水素であり、Aはメチレンであり、R^{1b}は、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールであり、Z¹は、水素または窒素保護基(例えば、tert-ブチルオキシカルボニル、2, 4-ジメトキシベンジル、もしくは4-メトキシベンジルであるが、これらに限定されない)であり、R¹³およびR¹⁴は独立して、水素、必要に応じて置換されたアルキル、または必要に応じて置換されたシクロアルキルであるか、あるいはR¹³およびR¹⁴は、これらが結合している窒素と一緒に、必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成し、PGは、保護基(例えば、tert-ブチルジメチルシリルであるが、これに限定されない)であり、そしてZ²は、水素または窒素保護基(例えば、tert-ブチルオキシカルボニルであるが、これに限定されない)である：

反応スキーム12

10

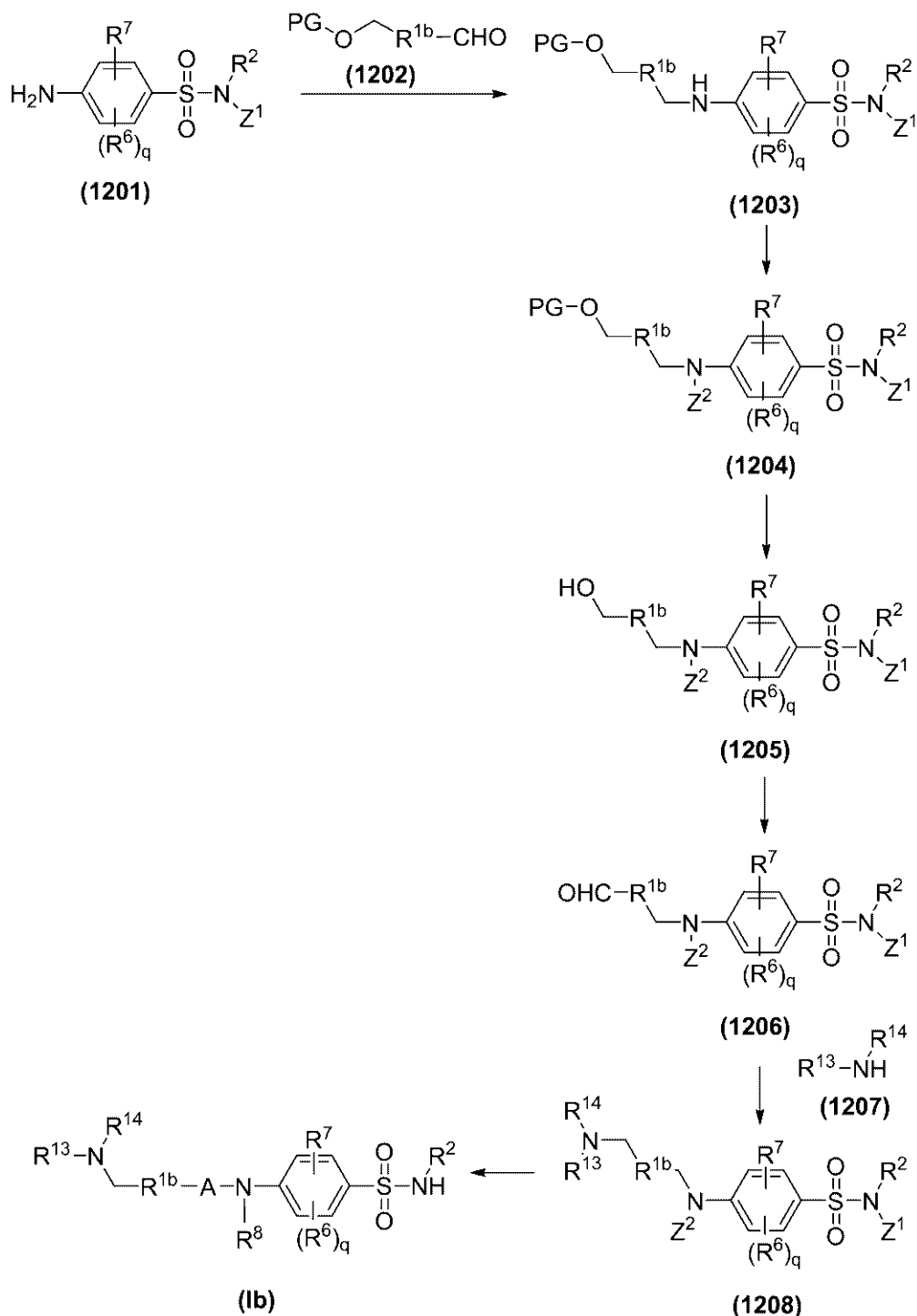
20

30

40

50

【化 2 8】



【0260】

式(1201)、(1202)、(1203)、(1204)、(1205)、(1206)、(1207)および(1208)の化合物は、市販されているか、または当業者に公知である方法に従って、もしくは本明細書中に開示される方法によって、調製され得る。一般に、式(Ib)の化合物は、上で反応スキーム12に記載されるように、以下のように調製される：

【0261】

式(1201)の化合物は、式(1202)のアルデヒドと、還元剤（例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムであるが、これに限定されない）の存在下で、溶媒混合物（例えば、トリフルオロ酢酸とジクロロメタンであるが、これに限定されない）中で、約0℃と周囲温度との間の温度で、約1～20時間反応させられて、式(1203)の化合

物を生成する。次いで、式(1203)の化合物は、例えばジカルボン酸ジ-tert-ブチルであるがこれに限定されないものと、極性非プロトン性溶媒(例えば、ジクロロメタンであるが、これに限定されない)中で、塩基(例えば、4-(ジメチルアミノ)ピリジンであるが、これに限定されない)の存在下、およそ周囲温度で、約1~20時間反応させられて、式(1204)の化合物を生成し得る。次いで、式(1204)の化合物は、試薬(例えば、テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリドであるが、これに限定されない)で、極性非プロトン性溶媒(例えば、テトラヒドロフランであるが、これに限定されない)中で、周囲温度で30分間~20時間処理されて、式(1205)の化合物を与え得る。次いで、式(1205)の化合物は、試薬(例えば、Desse-Martinペルヨージナン試薬であるが、これに限定されない)によって、極性非プロトン性溶媒(例えば、ジクロロメタンであるが、これに限定されない)中で、周囲温度で30分間~20時間酸化されて、式(1206)の化合物を与える。次いで、式(1206)の化合物は、例えば式(1207)のアミンと、還元剤(例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムであるが、これに限定されない)の存在下で、極性非プロトン性溶媒(例えば、ジクロロメタンであるが、これに限定されない)中で、約0℃と周囲温度との間の温度で、約1~20時間反応させられて、式(1208)の化合物を生成する。次いで、式(1208)の化合物は、例えば、限定されないが、酸(例えば、トリフルオロ酢酸であるが、これに限定されない)で、極性非プロトン性溶媒(例えば、ジクロロメタンであるが、これに限定されない)中で、約0℃と周囲温度との間の温度で処理されて、式(Ib)の化合物を与え得、これは、この反応混合物から、標準的な技術によって単離され得る。

【0262】

遊離塩基または遊離酸の形態で存在し得る、調製された、以下に記載のすべての化合物は、適切な無機または有機の塩基または酸を用いた処理によって、薬学的に受容可能なその塩へと変換することができる。以下に調製された化合物の塩は、標準的な技法によって、それらの遊離塩基または酸の形態へと変換することができる。さらに、酸またはエステル基を含有するすべての本発明の化合物は、当業者には公知の方法で、または本明細書中に記載されている方法で、それぞれ対応するエステルまたは酸に変換することができる。

【0263】

本発明の化合物の合成に関する以下の実施例、およびその後の生物学的実施例は、本発明の実施を補助するための指針として提供されるのであり、本発明の範囲に対する限定であることは意図されない。

【0264】

以下の実施例において、他に示されない限り、全ての温度は、セ氏の度で記載される。市販の試薬を、Aldrich Chemical Company、Combi-Blocks、TCIまたはOakwood Chemicalsなどの供給業者から購入し、そして他に示されない限り、さらに精製せずに使用した。下記の反応は一般に、窒素もしくはアルゴンの正圧下で、または乾燥チューブを用いて(他に示されない限り)、無水溶媒中で行われ、そして反応フラスコは代表的に、シリンジを介しての基質および試薬の導入のために、ゴムセプタムを取り付けられた。ガラス器具を、オープン乾燥および/または加熱乾燥させた。収率は最適化されていない。融点を、Buechiホットステージ装置を使用して記録した。補正していない。¹H NMR、¹⁹Fおよび¹³C NMRデータを、ジウテリウム化CDCl₃、DMSO-d₆、CD₃OD、CD₃CN、またはアセトン-d₆溶媒溶液中で得、化学シフト(δ)を、参照標準物質としてのトリメチルシラン(TMS)または残留非ジウテリウム化溶媒ピークに対して、パーツパーミリオン(ppm)で報告した。データを、適用可能な場合、以下のように報告する: 化学シフト、多重度、Hzでの結合定数、およびプロトン、フッ素または炭素原子の数。ピークの多重度が報告される場合、以下の略号が使用される: s(一重線)、d(二重線)、t(三重線)、q(四重線)、m(多重線)、br(幅広)、dd(二重線の二重線)、dt(三重線の二重線)。結合定数は、与えられる場合、Hz(ヘルツ)で報告される。

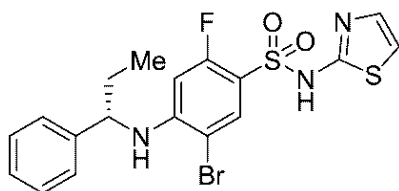
【実施例】

【0265】

実施例1

(S)-5-ブロモ-2-フルオロ-4-((1-フェニルプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化29】

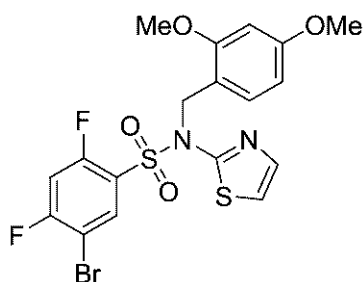


10

【0266】

工程1。5-ブロモ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化30】



20

【0267】

N-(2,4-ジメトキシベンジル)チアゾール-2-アミン(8.60 g, 34.4 mmol、WO 2013063459に従って調製)の無水テトラヒドロフラン(80 mL)中の混合物に、テトラヒドロフラン中1Mのリチウムビス(トリメチルシリル)アミドの溶液(39.6 mL, 39.6 mmol)を-78℃で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして1時間攪拌した。この反応混合物を-78℃まで冷却し、そしてこれに5-ブロモ-2,4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド(9.12 g, 31.3 mmol)の無水テトラヒドロフラン(20 mL)中の溶液を添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして16時間攪拌した。この反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液(100 mL)の添加によりクエンチし、そしてこれに酢酸エチル(400 mL)を添加した。その水相を酢酸エチル(2×50 mL)で抽出し、そして合わせた有機相をブライン(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中0~40%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(6.3 g, 40%の収率): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J 3.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 9.1, 8.2 Hz, 1H), 6.38-6.34 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.73 (s, 3H); MS (ES⁺) m/z 504.9 (M + 1), 506.9 (M + 1)。

30

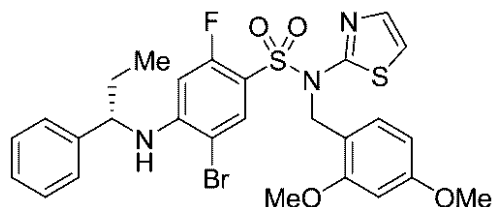
40

【0268】

工程2。(S)-5-ブロモ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

50

【化 3 1】



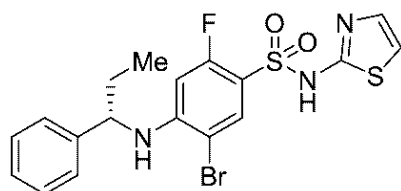
【0 2 6 9】

5-ブromo-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (1.50 g, 2.97 mmol) および炭酸セシウム (1.94 g, 5.94 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (20 mL) 中の混合物に、(S)-2-エチルベンジルアミン (0.40 g, 2.97 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、そして水 (2×20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄した。その有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧下での濃縮により残渣を得、これを、ヘキサン中0~40%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色非晶質固体として得た (1.51 g, 82%の収率) : MS (ES+) m/z 620.0 (M + 1), 622.0 (M + 1)。

【0 2 7 0】

工程3。(S)-5-ブromo-2-フルオロ-4-((1-フェニルプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 3 2】



【0 2 7 1】

(S)-5-ブromo-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (1.51 g, 2.43 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 中の混合物に、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。減圧下での濃縮により残渣を得、これをメタノール (20 mL) 中で摩砕し、そして濾過した。その濾液を減圧下で濃縮し、そしてその残渣をジエチルエーテル (10 mL) 中で摩砕して、表題化合物を無色固体として得た (1.0 g, 88%の収率) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.73 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.43-7.17 (m, 5H), 6.83-6.78 (m, 1H), 6.41 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.49-4.39 (m, 1H), 3.33 (s, 1H), 2.07-1.91 (m, 1H), 1.86-1.72 (m, 1H), 0.89 (t, J = 6.4 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 469.9 (M + 1), 471.9 (M + 1)。

【0 2 7 2】

実施例 2

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(ナフタレン-1-イル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

10

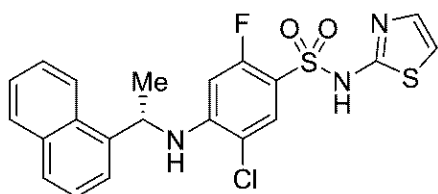
20

30

40

50

【化 3 3】

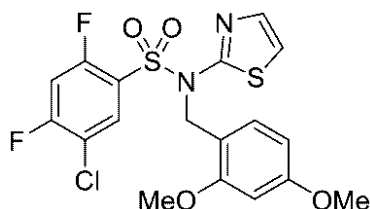


【0 2 7 3】

工程 1。5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

10

【化 3 4】



【0 2 7 4】

N-(2,4-ジメトキシベンジル)チアゾール-2-アミン (20.86 g、83.3 mmol、WO 2013 063 459 に従って調製) の無水テトラヒドロフラン (350 mL) 中の溶液を、ビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン中 1 M の溶液 (100.0 mL、100.0 mmol) で -78℃ で処理した。得られた混合物を周囲温度まで温め、そして 1 時間攪拌した。この反応混合物を -78℃ まで冷却し、そしてこれに 5-クロロ-2,4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド (20.58 g、83.3 mmol) の無水テトラヒドロフラン (75 mL) 中の溶液を添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、2 時間攪拌し、そして酢酸エチル (700 mL) で希釈した。その有機相を飽和重炭酸ナトリウム (200 mL)、飽和塩化アンモニウム (2×150 mL)、ブライン (2×150 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧下での濃縮により残渣を得、これをメタノール (80 mL) で摩砕して、表題化合物を無色固体として得た (12.7 g、33% の収率) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 3.6 Hz, 1H) 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.06-6.99 (m, 2H), 6.41-6.36 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); MS (ES+) m/z 461.0 (M + 1), 463.0 (M + 1)。

20

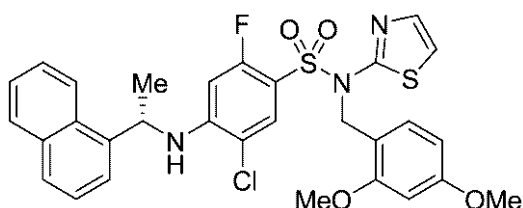
30

【0 2 7 5】

工程 2。(S)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(ナフタレン-1-イル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 3 5】

40



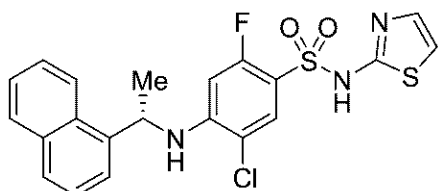
【0 2 7 6】

5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.46 g, 1.0 mmol) および炭酸セ

50

シウム (0.65 g, 2.0 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (5 mL) 中の混合物に、(S)-1-(1-ナフチル)エチルアミン (0.17 g, 1.0 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で16時間撹拌した。次いで、この混合物に水 (20 mL) を添加し、そしてその沈殿物を濾別した。この沈殿物をジクロロメタン (100 mL) に溶解させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧下での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中0~40%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色がかった油状物として得た (0.55 g, 90%の収率) : MS (ES+) m/z 612.1 (M + 1), 614.0 (M + 1)。
【0277】

工程3。(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(ナフタレン-1-イル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製
【化36】

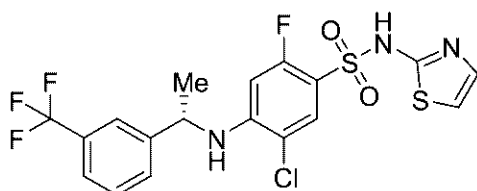


【0278】

(S)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(ナフタレン-1-イル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.55 g, 0.89 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 中の混合物に、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を0℃で添加し、そしてこの反応混合物を30分間撹拌した。減圧下での濃縮により残渣を得、これを、ヘキサン中0~50%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物をオフホワイトの固体として得た (0.31 g, 74%の収率) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.73 (br s, 1H), 8.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.65-7.41 (m, 5H), 7.23 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 6.7, 1.2 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 5.54-5.44 (m, 1H), 1.65 (d, J = 6.6 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 462.1 (M + 1), 464.0 (M + 1)。
【0279】

実施例3

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)-4-((1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)ベンゼンスルホンアミドの合成
【化37】



【0280】

工程1。(S)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)-4-((1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)ベンゼンスルホンアミドの調製

10

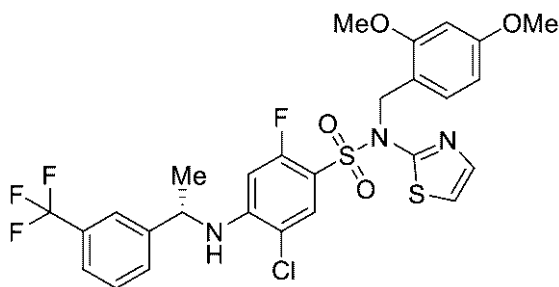
20

30

40

50

【化 38】



10

【0281】

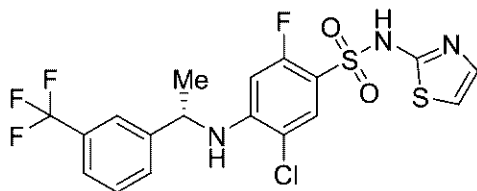
実施例 2 の工程 2 について記載されたような手順に従って、(S)-1-(1-ナフチル)エチルアミンを (S)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色がかった油状物として得た (0.67 g, 80% の収率) : MS (ES+) m/z 630.1 (M + 1), 632.1 (M + 1)。

【0282】

工程 2。(S)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)-4-((1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)ベンゼンスルホンアミドの調製

20

【化 39】



【0283】

実施例 2 の工程 3 について記載されたような手順に従って、(S)-5-ブロモ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを (S)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)-4-((1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.37 g, 72% の収率) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.76 (br s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.62-7.52 (m, 3H), 7.25 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.91-4.80 (m, 1H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -60.9 (s, 3F), -109.3 (s, 1F); MS (ES+) m/z 480.0 (M + 1), 482.0 (M + 1)。

30

40

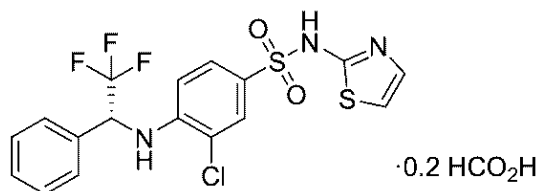
【0284】

実施例 4

(R)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)-4-((2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル)アミノ)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

50

【化 40】

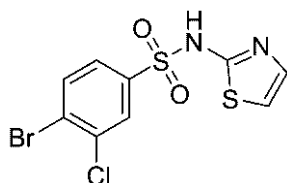


【0285】

工程 1。4-ブロモ-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

10

【化 41】



【0286】

2-アミノチアゾール (7.1 g, 70.7 mmol) の、ジクロロメタン (190 mL) およびピリジン (62 mL) 中の混合物に、4-ブロモ-3-クロロベンゼンスルホンクロリド (20.5 g, 70.7 mmol) を 0℃ で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 16 時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、そしてその残渣をトルエン (2 × 100 mL) と共エバポレートした。メタノール (50 ~ 100 mL) 中での摩擦により固体を得、これを濾別した。その固体をメタノール (50 mL) で洗浄して、表題化合物をベージュ色の粉末として得た (14.6 g, 58% の収率) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.07 (br s, 1 H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J 4.6 Hz, 1H); MS (ES+) m/z 352.9 (M + 1), 354.9 (M + 1)。

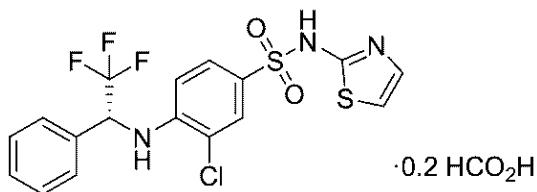
20

【0287】

工程 2。(R)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)-4-((2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル)アミノ)ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

30

【化 42】



【0288】

4-ブロモ-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.35 g, 1.0 mmol)、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチルアミン (0.35 g, 2.0 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル (0.058 g, 0.12 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (0.036 g, 0.04 mmol)、およびナトリウム tert-ブトキシド (0.24 g, 2.5 mmol) の、ジオキサン (5 mL) 中の混合物を、これにアルゴンのストリームを通すことにより脱気し、次いでマイクロ波を使用して、密封バイアル内で 150℃ で 30 分間加熱した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、そしてジクロロメタン (200 mL) および飽和塩化アンモニウム溶液 (100 mL) で希釈した。その有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウ

40

50

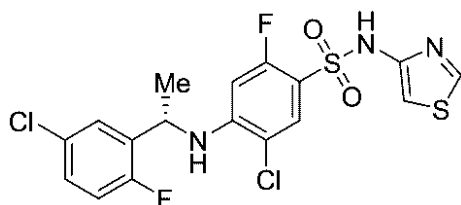
ムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そして水（0.1%のギ酸を含む）中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCにより精製した。表題化合物がベージュ色の固体として得られた（0.032 g, 7%の収率）：¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） δ 8.14 (s, 0.2H), 7.70-7.63 (m, 3H), 7.52 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.47-7.36 (m, 3H), 7.18 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.90-5.77 (m, 1H), 交換可能なプロトンは観察されず;¹⁹F NMR（282 MHz, DMSO-d₆） δ -72.3 (s); MS (ES-) m/z 446.0 (M - 1), 448.0 (M - 1)。

【0289】

実施例 5

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドの合成

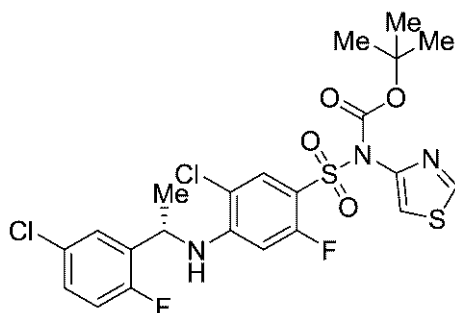
【化43】



【0290】

工程 1。(S) - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - フルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルの調製

【化44】



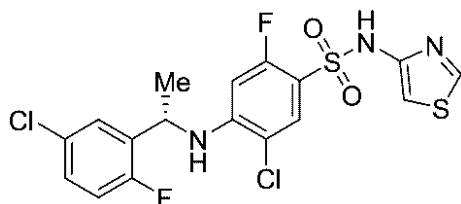
【0291】

(S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) エタン - 1 - アミン塩酸塩（0.092 g, 0.44 mmol）および（（5 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル）スルホニル）（チアゾール - 4 - イル）カルバミン酸 tert - ブチル（0.18 g, 0.44 mmol、WO2010079443に従って調製）の、無水ジメチルスルホキシド（1.0 mL）中の混合物に、炭酸カリウム（0.18 g, 1.3 mmol）を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で12時間攪拌した。この混合物を1：1の氷／水混合物（50 mL）上に注ぎ、そして酢酸エチル（3 × 60 mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（50 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣を、石油エーテル中25%の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色油状物として得た（0.18 g, 73%の収率）：MS (ES+) m/z 563.9 (M + 1), 565.9 (M + 1)。

【0292】

工程 2。(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 4 5】



【0293】

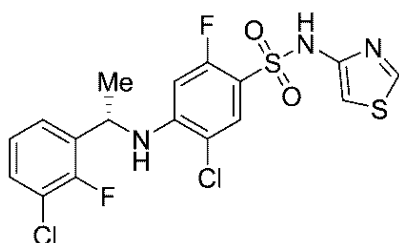
(S) - ((5-クロロ-4- ((1- (5-クロロ-2-フルオロフェニル) エチル) アミノ) -2-フルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (0.18 g, 0.32 mmol) に、ジオキサン中 4 M の塩化水素の溶液 (10.0 mL, 40.0 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を 12 時間周囲温度にした。この混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を精製した。その残渣を、水 (0.2% のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC により精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.082 g, 54% の収率) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.32 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 7.03 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.73 (quin, J = 6.4 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 464.0 (M + 1), 466.0 (M + 1)。

【0294】

実施例 6

(S) - 5-クロロ-4- ((1- (3-クロロ-2-フルオロフェニル) エチル) アミノ) -2-フルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミドの合成

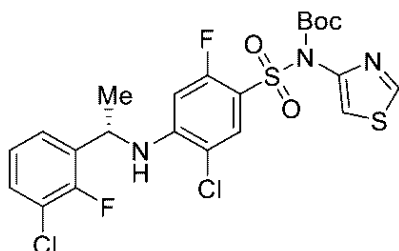
【化 4 6】



【0295】

工程 1。 (S) - ((5-クロロ-4- ((1- (3-クロロ-2-フルオロフェニル) エチル) アミノ) -2-フルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 tert-ブチルの調製

【化 4 7】



【0296】

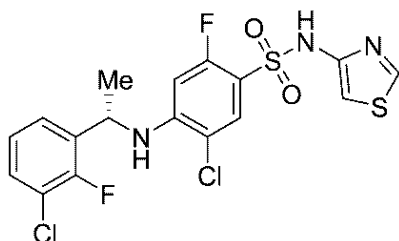
実施例 5 の工程 2 について記載されたような手順に従って、 (S) - 1- (5-クロロ-2-フルオロフェニル) エタン-1-アミン塩酸塩を (S) - 1- (3-クロロ-2-フ

ルオロフェニル) エタン-1-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として単離した (0.15 g, 44%の収率): MS (ES+) m/z 563.9 ($M + 1$), 565.9 ($M + 1$)。

【0297】

工程2。(S)-5-クロロ-4-((1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化48】



10

【0298】

実施例5の工程2について記載されたような手順に従って、(S)-((5-クロロ-4-((1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルを(S)-((5-クロロ-4-((1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.058 g, 54%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.19 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (td, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.02-7.16 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.78 (quin, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 464.0 ($M + 1$), 466.0 ($M + 1$)。

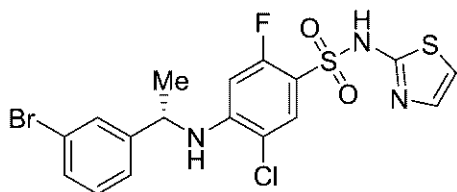
20

【0299】

実施例7

(S)-4-((1-(3-ブロモフェニル)エチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化49】



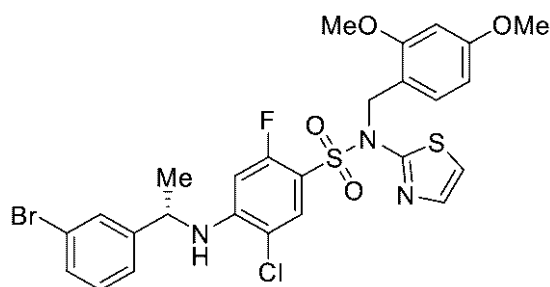
40

【0300】

工程1。(S)-4-((1-(3-ブロモフェニル)エチル)アミノ)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

50

【化50】



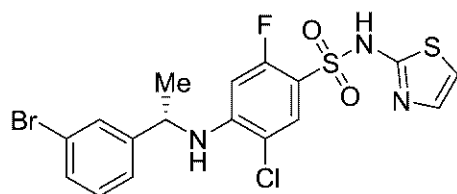
【0301】

5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.50g, 1.1mmol)および(S)-1-(3-ブロモフェニル)エタン-1-アミン(0.26g, 1.3mmol)の無水ジメチルスルホキシド(4mL)中の混合物に、炭酸カリウム(0.30g, 2.2mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で12時間撹拌した。水(20mL)の添加後、この混合物を酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧下での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中30%の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色がかった固体として得た(0.40g, 58%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74-7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.40-7.36 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.26-7.16 (m, 3H), 6.98-6.94 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.39-6.34 (dd, J = 8.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 6.33-6.30 (m, 1H), 6.08-6.02 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.19-5.12 (m, 3H), 4.49-4.39 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 1.63-1.59 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0302】

工程2。(S)-4-((1-(3-ブロモフェニル)エチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化51】



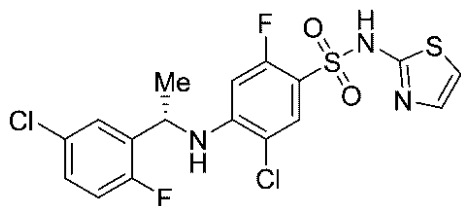
【0303】

(S)-4-((1-(3-ブロモフェニル)エチル)アミノ)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.14g, 0.22mmol)のジクロロメタン(5.0mL)中の混合物に、トリフルオロ酢酸(0.5mL)を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で30分間撹拌した。この混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、水(0.2%のギ酸を含む)中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.067g, 62%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.80 (br s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.16-5.08 (m, 1H), 4.50-4.38 (m, 1H), 1.61 (d, J = 8.0 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 490.1 ($M+1$), 492.1 ($M+1$)。

【0304】

実施例8

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドの合成
【化 5 2】

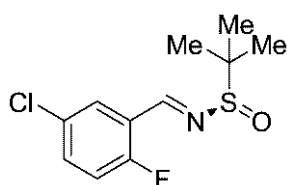


10

【 0 3 0 5 】

工程 1。 (R , E) - N - (5 - クロロ - 2 - フルオロベンジリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドの調製

【化 5 3】



20

【 0 3 0 6 】

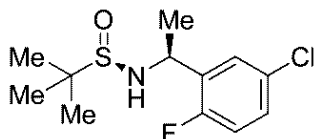
5 - クロロ - 2 - フルオロベンズアルデヒド (5 . 0 0 g , 3 1 . 5 m m o l) のジクロロメタン (1 0 . 0 m L) 中の溶液に、ピリジニウム p - トルエン sulfonate (0 . 4 0 g , 1 . 5 9 m m o l) 、 (R) - (+) - 2 - メチル - 2 - プロパンスルフィンアミド (3 . 8 2 g , 3 1 . 5 m m o l) および無水硫酸マグネシウム (1 9 . 0 g , 1 5 8 m m o l) を添加した。この反応混合物を周囲温度で 1 2 時間攪拌した。この反応混合物の濾過、およびその濾液の減圧下での濃縮により、残渣を得、これを、石油エーテル中 1 0 % の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色油状物として得た (2 . 4 5 g , 3 0 % の収率) : ^1H NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) δ 8.85-8.84 (m , 1 H) , 7.96-7.94 (dd , J = 6.0 , 2.8 H z , 1 H) , 7.47-7.43 (m , 1 H) , 7.14-7.10 (t , J = 8.0 H z , 1 H) , 1.28 (s , 9 H) 。

30

【 0 3 0 7 】

工程 2。 (R) - N - ((S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドの調製

【化 5 4】



40

【 0 3 0 8 】

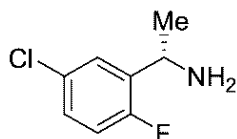
(R , E) - N - (5 - クロロ - 2 - フルオロベンジリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (2 . 1 0 g , 8 . 0 2 m m o l) のジクロロメタン (5 m L) 中の混合物に、ジエチルエーテル中 3 M のメチルマグネシウムブロミドの溶液 (5 . 3 5 m L , 1 6 . 0 5 m m o l) を - 4 8 $^{\circ}\text{C}$ で少しずつ添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 1 2 時間攪拌した。この反応混合物を水 (3 0 m L) に注ぎ、そして酢酸エチル (2 $\times$ 3 0 m L) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2 $\times$ 3 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧下での濃縮により残渣を得、これを、石油エーテル中 2 5 % の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色油状物として得た (1 . 2 0 g , 5 4 % の収率) : 1

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.33 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1 H), 7.22 (m, 1 H), 7.02-6.98 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 4.79-4.72 (m, 1 H), 1.54-1.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 3 H), 1.70 (s, 1H), 1.24 (s, 9 H)。

【0309】

工程3。(S)-1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エタン-1-アミンの調製
【化55】



10

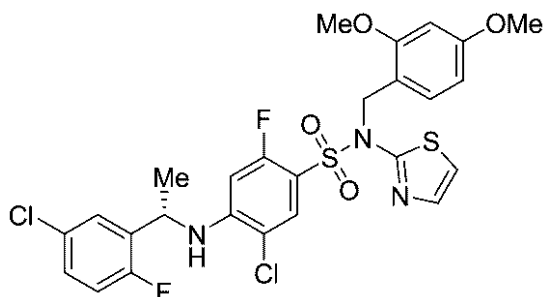
【0310】

(R)-N-((S)-1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (0.5 g, 1.80 mmol) のメタノール (5 mL) 中の混合物に、ジオキサン中 4 M の塩化水素の溶液 (0.9 mL, 3.6 mmol) を添加した。この反応混合物を周囲温度で 2 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。その残渣を石油エーテル中で摩砕して、表題化合物を無色固体として得た (0.25 g, 80% の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.60-7.59 (m, 1 H), 7.50-7.48 (m, 1 H), 7.30-7.25 (dd, $J = 12.0, 8.0$ Hz, 1 H), 4.77-4.72 (m, 1 H), 1.68-1.64 (m, 3 H), 交換可能なプロトンは観察されず。

20

【0311】

工程4。(S)-5-クロロ-4-((1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製
【化56】



30

【0312】

実施例7の工程1について記載されたような手順に従って、(S)-1-(3-ブロモフェニル)エタン-1-アミンを(S)-1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エタン-1-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.12 g, 53% の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 3H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.96 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.16-5.20 (m, 3H), 4.78-4.71 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 1.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H)。

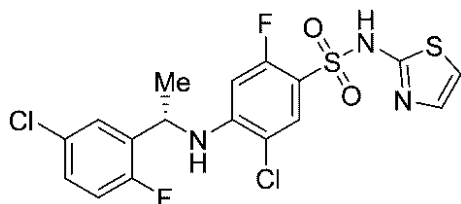
40

【0313】

工程5。(S)-5-クロロ-4-((1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

50

【化 5 7】



【0314】

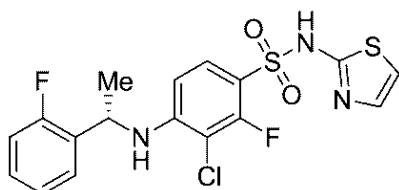
実施例 7 の工程 2 について記載されたような手順に従って、(S)-4-((1-(3-
ブromoフェニル)エチル)アミノ)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-
2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを(S)-5-
クロロ-4-((1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(
2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼン
スルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色
固体として得た(0.057 g, 63%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ
7.76 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 7.36 (dd, $J = 4.0, 2.0$ Hz, 1 H), 7.28-7.
32 (m, 1 H), 7.18-7.10 (m, 2 H), 6.73 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 6.25 (
d, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 4.80-4.95 (m, 1H), 1.64-1.62 (d, $J = 8.0$ Hz,
3 H), 交換可能なプロトンは観察されず; MS (ES+) m/z 464.1 ($M + 1$), 466.1
($M + 1$)。 10

【0315】

実施例 9

(S)-3-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)ア
ミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

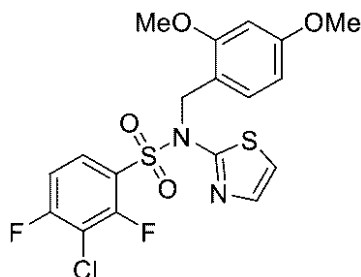
【化 5 8】



【0316】

工程 1。3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-
(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 5 9】



【0317】

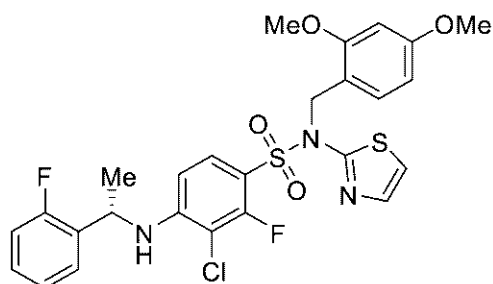
N-(2,4-ジメトキシベンジル)チアゾール-2-アミン(1.24 g, 4.94 m
mol)の無水テトラヒドロフラン(11 mL)中の溶液に、リチウムビス(トリメチル
シリル)アミドのテトラヒドロフラン(4.9 mL, 4.9 mmol)中の1 Mの溶液を
-78°Cで添加した。この反応混合物を-78°Cで30分間攪拌し、次いで周囲温度まで
温め、そして1時間攪拌した。この反応混合物を-78°Cまで冷却し、そしてこれに3- 40

クロロ-2,4-ジフルオロベンゼンスルホンクロリド (1.11 g, 4.49 mmol) の無水テトラヒドロフラン (5 mL) 中の溶液を添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして16時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル (50 mL) および飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) で希釈し、そしてその水相を酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (3 × 20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中0~20%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た (0.992 g, 48%の収率) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (ddd, J = 9.0, 7.4, 5.8, 1H), 7.40 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 9.0, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.39-6.34 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 3H); MS (ES+) m/z 461.0 (M + 1), 463.0 (M + 1)。

【0318】

工程2。(S)-3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化60】



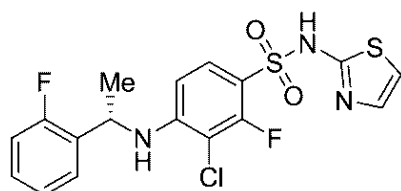
【0319】

3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.375 g, 0.814 mmol) および (S)-1-(2-フルオロフェニル)エタン-1-アミン (0.136 g, 0.976 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (4 mL) 中の懸濁物に、炭酸セシウム (0.665 g, 2.04 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で18時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル (50 mL) および水 (20 mL) で希釈し、そしてその水相を酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (3 × 20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中0~40%の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色泡状物として得た (0.352 g, 75%の収率) : MS (ES+) m/z 580.1 (M + 1), 582.1 (M + 1)。

【0320】

工程3。(S)-3-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化61】



【0321】

(S)-3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-(1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.352 g, 0.607 mmol)のジクロロメタン(4 mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(0.140 mL, 1.82 mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で30分間撹拌した。減圧中での濃縮後、この反応混合物をメタノール(20 mL)で希釈し、そして周囲温度で1時間撹拌した。その沈殿物を濾過により取り出し、そしてメタノール(2×15 mL)で洗浄した。合わせた濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をジエチルエーテル(10 mL)中で摩砕して、表題化合物を淡黄色固体として得た(0.123 g, 47%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.76 (br s, 1H), 7.46 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38 (dt, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.32-7.11 (m, 4H), 6.81 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.99-4.89 (m, 1H), 1.56 (d, J = 6.7 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 430.0 (M + 1), 432.0 (M + 1)。

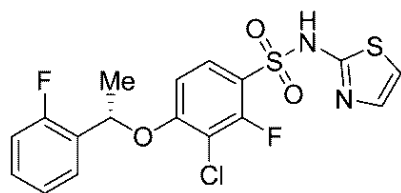
10

【0322】

実施例10

(S)-3-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(2-フルオロフェニル)エトキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化62】

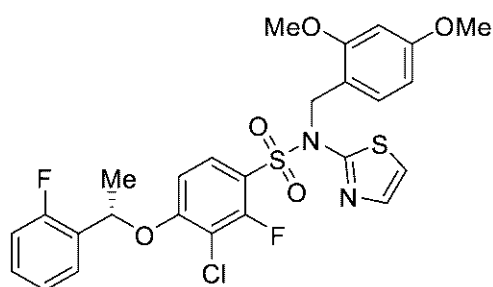


20

【0323】

工程1。(S)-3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-(1-(2-フルオロフェニル)エトキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化63】



30

【0324】

3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.250 g, 0.56 mmol)および(S)-1-(2-フルオロフェニル)エタン-1-オール(0.075 g, 0.540 mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)中の溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中60%の分散物、0.043 g, 1.08 mmol)を0℃で添加した。この反応物を周囲温度まで温め、そして2時間撹拌した。この反応物を酢酸エチル(50 mL)および飽和塩化アンモニウム水溶液(30 mL)で希釈し、そしてその水相を酢酸エチル(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(3×20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中0~40%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た(0.250 g, 80%の収率)

40

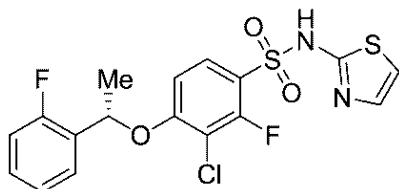
50

: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.65-7.59 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.18-7.04 (m, 2H), 6.95 (dd, $J = 3.6, 1.4$, 1H), 6.60-6.57 (m, 1H), 6.37-6.31 (m, 2H), 5.79-5.72 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.75 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 3.69 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.72 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 581.1 ($M + 1$), 583.1 ($M + 1$).

【0325】

工程2。(S)-3-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(2-フルオロフェニル)エトキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化64】



【0326】

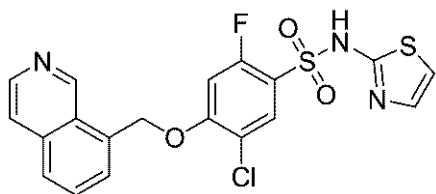
実施例9の工程3について記載されたような手順に従って、(S)-3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-(1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを(S)-3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-(1-(2-フルオロフェニル)エトキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要とされるような重大ではない変更を行って、表題化合物を???として得た(0.029 g, 16%の収率); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.93 (br s, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.46-7.18 (m, 5H), 7.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 5.98-5.92 (m, 1H), 1.64 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -108.9 (s, 1F), -118.5 (s, 1F); MS (ES+) m/z 431.0 ($M + 1$), 433.0 ($M + 1$).

【0327】

実施例11

5-クロロ-2-フルオロ-4-(イソキノリン-8-イルメトキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化65】



【0328】

工程1。5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-(イソキノリン-8-イルメトキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

10

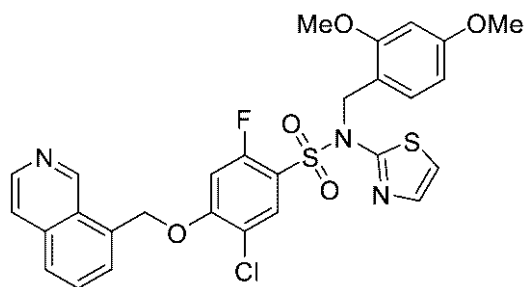
20

30

40

50

【化 6 6】



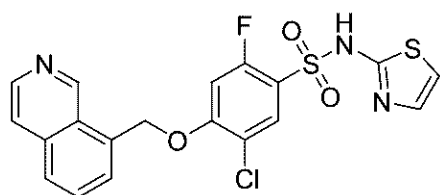
【0329】

5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.475 g, 1.03 mmol)およびイソキノリン-8-イルメタノール(0.164 g, 1.03 mmol)の無水ジメチルスルホキシド(5 mL)中の懸濁物に、炭酸セシウム(0.671 g, 2.06 mmol)を添加した。この反応混合物を周囲温度で16時間攪拌し、次いで75℃で4時間加熱した。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、酢酸エチル(50 mL)および水(20 mL)で希釈し、そしてその水相を酢酸エチル(2×50 mL)で抽出し、合わせた有機相をブライン(3×20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中0~40%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物をベージュ色の固体として得た(0.106 g, 17%の収率): MS (ES+) m/z 600.1 (M + 1), 602.1 (M + 1)。

【0330】

工程2。5-クロロ-2-フルオロ-4-(イソキノリン-8-イルメトキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 6 7】



【0331】

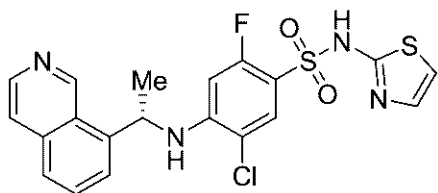
実施例9の工程3について記載されたような手順に従って、(S)-3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-(イソキノリン-8-イルメトキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要とされるような重大ではない変更を行って、表題化合物を???として得た(0.074 g, 90%の収率): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.01 (br s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.69 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 8.07-7.98 (m, 2H), 7.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -74.46 (s); MS (ES+) m/z 450.0 (M + 1), 452.0 (M + 1)。

【0332】

実施例12

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(イソキノリン-8-イル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化 6 8】

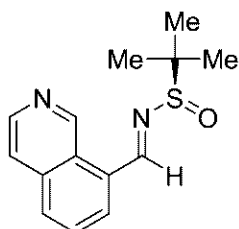


【 0 3 3 3】

工程 1。(R)－N－（イソキノリン－8－イルメチレン）－2－メチルプロパン－2－スルフィンアミドの調製

10

【化 6 9】



【 0 3 3 4】

イソキノリン－8－カルバルデヒド（1.00 g, 6.36 mmol）および（R）－2－メチルプロパン－2－スルフィンアミド（0.700 g, 5.78 mmol）の無水テトラヒドロフラン（11 mL）中の溶液に、チタン（IV）エトキシド（2.42 mL, 11.56 mmol）を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で4時間攪拌した。この反応混合物をブライン（20 mL）で希釈し、そして得られた懸濁物を15分間もの時間にわたり攪拌した。この懸濁物をセライトの床で濾過し、そしてこの濾過床を酢酸エチル（2×20 mL）で洗浄した。その濾液をブライン（2×20 mL）で洗浄し、そして合わせた水層を酢酸エチル（2×50 mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をジエチルエーテル（20 mL）で摩砕して、表題化合物を黄色がかった固体として得た（1.52 g, 定量的収率）：MS（ES+）m/z 261.3（M + 1）。

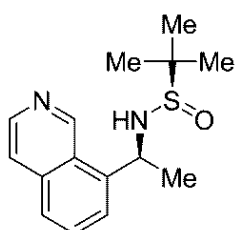
20

30

【 0 3 3 5】

工程 2。（R）－N－（（S）－1－（イソキノリン－8－イル）エチル）－2－メチルプロパン－2－スルフィンアミドの調製

【化 7 0】



40

【 0 3 3 6】

（R）－N－（イソキノリン－8－イルメチレン）－2－メチルプロパン－2－スルフィンアミド（0.414 g, 1.59 mmol）の無水ジクロロメタン（10 mL）中の溶液に、ジエチルエーテル中3 Mのメチルマグネシウムブロミドの溶液（1.23 mL, 3.69 mmol）を－45℃で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして16時間攪拌した。この反応を、飽和塩化アンモニウム水溶液（15 mL）の添加によりクエンチし、そして水（50 mL）で希釈した。その水層をジクロロメタン（3×50 mL）で抽出し、そして合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ジクロロメタン中0～5%のメタノール

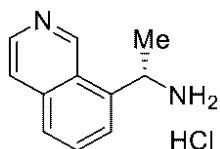
50

の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を67%ジアステレオマー過剰率(^1H NMRにより決定される場合)で黄色固体として得た(0.361 g, 82%の収率)。多い方のジアステレオマーについてのデータ: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.69 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.70-7.66 (m, 3H), 5.41 (dd, J = 6.8, 4.7 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.20 (s, 9H); MS (ES+) m/z 277.2 ($M + 1$)。

【0337】

工程3。(S)-1-(イソキノリン-8-イル)エタン-1-アミン塩酸塩の調製

【化71】



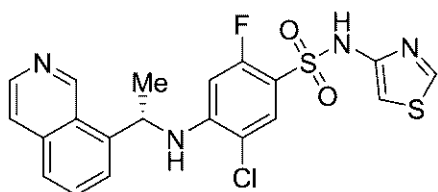
【0338】

(R)-N-((S)-1-(イソキノリン-8-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(0.361 g, 1.31 mmol)のメタノール(15 mL)中の溶液に、ジオキサン中4 Mの塩化水素の溶液(5 mL, 20.0 mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。この反応物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をジエチルエーテル(量)で摩砕して、表題化合物を淡黄色固体として得た(0.247 g, 90%の収率): ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.13 (s, 1H), 8.73 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.33-8.20 (m, 3H), 5.61-5.53 (m, 1H), 1.71 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 交換可能なプロトンは観察されず; MS (ES+) m/z 173.2。

【0339】

工程4。(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(イソキノリン-8-イル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化72】



【0340】

((5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.225 g, 0.548 mmol)および(S)-1-(イソキノリン-8-イル)エタン-1-アミン塩酸塩(0.106 g, 0.508 mmol)の無水ジメチルスルホキシド中の懸濁物に、炭酸カリウム(0.210 g, 1.52 mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を80°Cで48時間加熱した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、そして酢酸エチル(50 mL)および飽和塩化アンモニウム水溶液(20 mL)で希釈した。その水相を酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(3×20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、水(0.1%のトリフルオロ酢酸を含む)中のアセトニトリルで溶出する逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.050 g, 21%の収率): ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.11 (br s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.04-7.97 (m, 1H), 7.82 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J

10

20

30

40

50

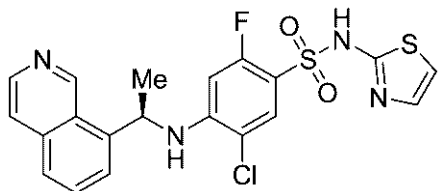
= 7.4 Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.42 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 5.75-5.66 (m, 1H), 1.70 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -74.4 (s); MS (ES+) m/z 463.0 (M + 1), 465.0 (M + 1)。

【0341】

実施例 13

(R) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (イソキノリン - 8 - イル) エチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドの合成

【化 7 3】

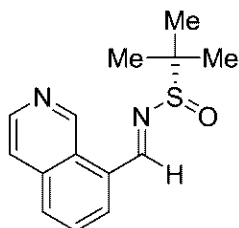


10

【0342】

工程 1。(S) - N - (イソキノリン - 8 - イルメチレン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドの調製

【化 7 4】



20

【0343】

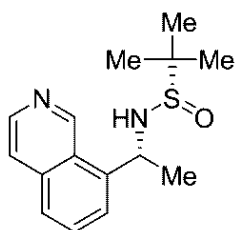
実施例 12 の工程 1 について記載されたような手順に従って、(R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドを (S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (0.700 g, 5.78 mmol) で置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色固体として得た (1.36 g, 90% の収率) : MS (ES+) m/z 261.3。

30

【0344】

工程 1。(S) - N - ((R) - 1 - (イソキノリン - 8 - イル) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドの調製

【化 7 5】



40

【0345】

実施例 12 の工程 2 について記載されたような手順に従って、(R) - N - (イソキノリン - 8 - イルメチレン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドを (S) - N - (イソキノリン - 8 - イルメチレン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を 67% ジアステレオマー過剰率 (^1H NMR により決定される場合) で黄色固体として得た (0.498 g, 89% の収率) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.69 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 4.0, 5.4 Hz, 1H), 7.69-7.66 (m, 3H), 5.41 (dd, J = 4.6, 6.8 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 6.

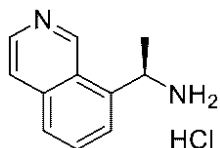
50

8 Hz, 3H), 1.20 (s, 9H); MS (ES+) m/z 277.2 (M + 1)。

【0346】

工程3。(R)-1-(イソキノリン-8-イル)エタン-1-アミン塩酸塩の調製

【化76】



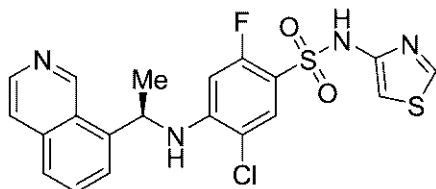
【0347】

実施例12の工程3について記載されたような手順に従って、(R)-N-((S)-1-(イソキノリン-8-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィアミドを(S)-N-((R)-1-(イソキノリン-8-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を???として得た(0.360 g, 96%の収率): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.10 (s, 1H), 8.73 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.31-8.18 (m, 3H), 5.60-5.52 (m, 1H), 1.70 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 交換可能なプロトンは観察されず; MS (ES+) m/z 173.2。

【0348】

工程4。(R)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(イソキノリン-8-イル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化77】



【0349】

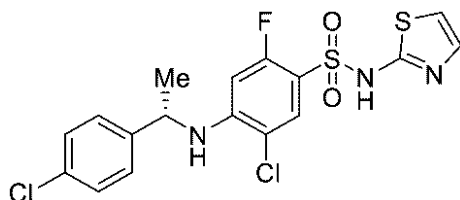
実施例12の工程2について記載されたような手順に従って、(S)-1-(イソキノリン-8-イル)エタン-1-アミン塩酸塩を(R)-1-(イソキノリン-8-イル)エタン-1-アミン塩酸塩で置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.096 g, 20%の収率): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.10 (br s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.01-7.93 (m, 1H), 7.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.98-6.96 (m, 2H), 6.41 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.75-5.66 (m, 1H), 1.70 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -74.3 (s); MS (ES+) m/z 463.0 (M + 1), 465.0 (M + 1)。

【0350】

実施例14

(S)-5-クロロ-4-((1-(4-クロロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化78】



10

20

30

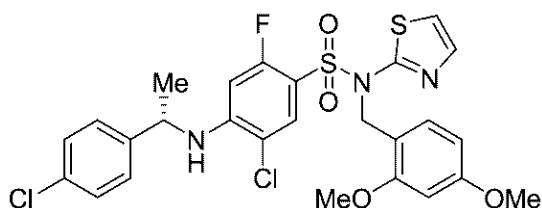
40

50

【0351】

工程1。(S)-5-クロロ-4-((1-(4-クロロフェニル)エチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化79】



10

【0352】

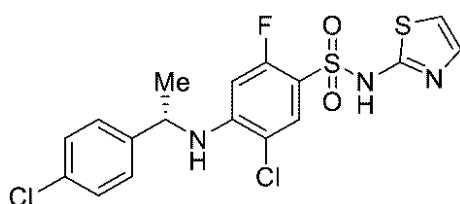
5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.35g, 0.76mmol)および(S)-1-(4-クロロフェニル)エチルアミン(0.107mL, 0.76mmol)の無水ジメチルスルホキシド(4mL)中の混合物に、炭酸カリウム(0.210g, 1.52mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を75℃で16時間加熱した。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)で希釈し、そして酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を水(40mL)、ブライン(40mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中0%~50%の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.16g, 35%の収率): MS (ES+) m/z 596.1 (M + 1), 598.1 (M + 1)。

20

【0353】

工程2。(S)-5-クロロ-4-((1-(4-クロロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化80】



30

【0354】

(S)-5-クロロ-4-((1-(4-クロロフェニル)エチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.16g, 0.27mmol)の無水ジクロロメタン(5mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(62μL, 0.81mmol)を0℃で添加した。この反応混合物を0℃で30分間攪拌し、そして減圧中で濃縮した。その残渣を、ヘキサン中0%~35%のアセトンで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.089g, 74%の収率): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.75 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.44-7.35 (m, 4H), 7.25 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.58-6.53 (m, 1H), 6.40 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.77-4.67 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.7 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 446.0 (M + 1), 448.0 (M + 1)。

40

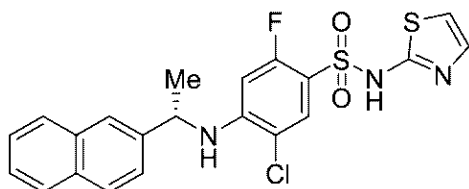
【0355】

実施例15

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(ナフタレン-2-イル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

50

【化 8 1】

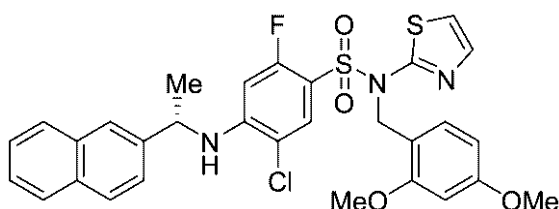


【 0 3 5 6】

工程 1。(S) - 5 - クロロ - N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (ナフタレン - 2 - イル) エチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

10

【化 8 2】



【 0 3 5 7】

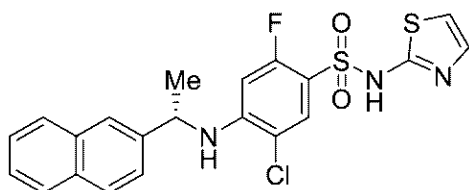
実施例 1 4 の工程 1 に記載されたような手順に従って、(S) - 1 - (4 - クロロフェニル) エチルアミンを (S) - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) エタン - 1 - アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0 . 1 6 g , 3 4 % の収率) : MS (ES+) m/z 612.2 (M + 1), 614.1 (M + 1)。

20

【 0 3 5 8】

工程 2。(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (ナフタレン - 2 - イル) エチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 8 3】



30

【 0 3 5 9】

実施例 1 4 の工程 2 に記載されたような手順に従って、(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (4 - クロロフェニル) エチル) アミノ) - N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドを (S) - 5 - クロロ - N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (ナフタレン - 2 - イル) エチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0 . 0 8 7 g , 7 3 % の収率) : ¹H NMR (300 MHz; DMSO-d₆) δ 12.70 (s, 1 H), 7.91-7.83 (m, 4 H), 7.61-7.56 (m, 2 H), 7.52-7.44 (m, 2 H), 7.22-7.20 (m, 1 H), 6.80-6.78 (m, 1 H), 6.64-6.60 (m, 1 H), 6.46 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 4.91-4.83 (m, 1 H), 1.61 (d, J = 6.8 Hz, 3 H); MS (ES+) m/z 462.1 (M + 1), 464.1 (M + 1)。

40

【 0 3 6 0】

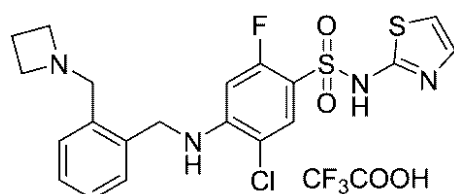
実施例 1 6

4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) ベンジル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド 2 , 2 , 2 - トリフルオ

50

ロアセテートの合成

【化 8 4】

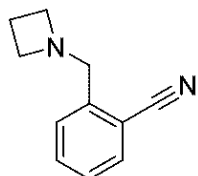


【 0 3 6 1】

工程 1。2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) ベンゾニトリルの調製

10

【化 8 5】



【 0 3 6 2】

2 - (プロモメチル) ベンゾニトリル (1.8 g, 8.16 mmol) およびアゼチジン (0.466 g, 8.16 mmol) の無水ジクロロメタン (60 mL) 中の溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1.78 mL, 10.2 mmol) を 0 °C で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 16 時間攪拌した。この反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) で希釈し、そしてジクロロメタン (3 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (80 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ジクロロメタン中 0 % ~ 20 % のメタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を淡黄色油状物として得た (0.61 g, 43 % の収率) : MS (ES+) m/z 173.2 (M + 1)。

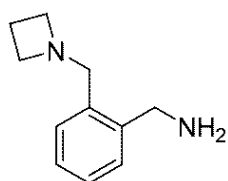
20

【 0 3 6 3】

工程 2。(2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) フェニル) メタンアミンの調製

30

【化 8 6】



【 0 3 6 4】

2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) ベンゾニトリル (0.6 g, 3.46 mmol) の無水テトラヒドロフラン (35 mL) 中の溶液に、テトラヒドロフラン中 1 M の水素化アルミニウムリチウムの溶液 (5.2 mL, 5.2 mmol) を 0 °C で添加した。この反応混合物を 0 °C で 3 時間攪拌し、そして硫酸ナトリウム十水和物 (5 g) を少量ずつ添加した。この混合物を 0 °C で 30 分間、次いで、周囲温度で 1 時間攪拌した。この混合物を濾過し、そしてその濾液を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。その濾液の濾過および減圧中での濃縮により、表題化合物を淡褐色油状物として得た (0.55 g, 90 % の収率) : MS (ES+) m/z 177.2 (M + 1)。

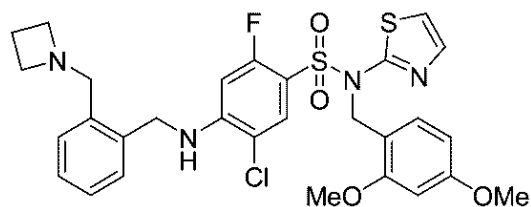
40

【 0 3 6 5】

工程 3。4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) ベンジル) アミノ) - 5 - クロロ - N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

50

【化 8 7】



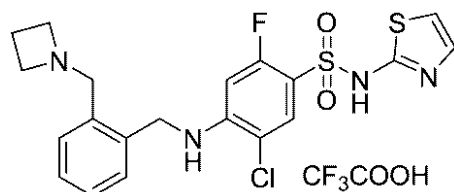
【0 3 6 6】

実施例 14 の工程 1 に記載されたような手順に従って、(S)-1-(4-クロロフェニル)エチルアミンを(2-(アゼチジン-1-イルメチル)フェニル)メタンアミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.07 g, 15% の収率): MS (ES+) m/z 617.1 (M + 1), 619.1 (M + 1)。

【0 3 6 7】

工程 4。4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製

【化 8 8】



【0 3 6 8】

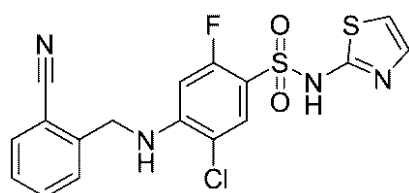
実施例 1 の工程 2 に記載されたような手順に従って、(S)-5-クロロ-4-((1-(4-クロロフェニル)エチル)アミノ)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-5-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.014 g, 27% の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.78 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.44-7.31 (m, 3H), 7.27-7.25 (m, 2H), 7.11-7.03 (m, 1H), 6.83 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.58-4.49 (m, 4H), 4.22-4.01 (m, 4H), 2.45-2.25 (m, 2H); MS (ES+) m/z 467.0 (M + 1), 469.0 (M + 1)。

【0 3 6 9】

実施例 17

5-クロロ-4-((2-シアノベンジル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化 8 9】

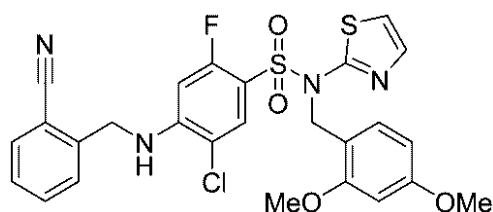


【0 3 7 0】

工程 1。5-クロロ-4-((2-シアノベンジル)アミノ)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの

調製

【化 9 0】



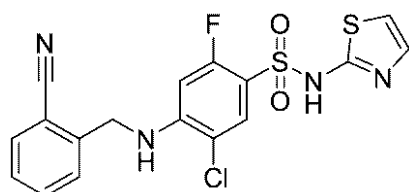
【0371】

実施例 14 の工程 3 について記載されたような手順に従って、(S)-1-(4-クロロフェニル)エチルアミンを 2-(アミノメチル)ベンゾニトリル塩酸塩で置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.33 g, 66% の収率) : MS (ES+) m/z 573.0 (M + 1), 575.0 (M + 1)。

【0372】

工程 2。5-クロロ-4-((2-シアノベンジル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 9 1】



【0373】

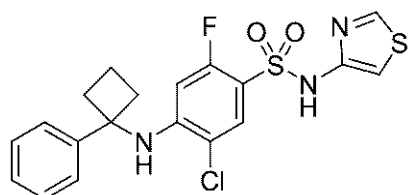
実施例 1 の工程 2 に記載されたような手順に従って、(S)-5-クロロ-4-((1-(4-クロロフェニル)エチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを 5-クロロ-4-((2-シアノベンジル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.065 g, 29% の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.78 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.26 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 6.83 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.69-4.63 (m, 2H); MS (ES+) m/z 423.0 (M + 1), 425.0 (M + 1)。

【0374】

実施例 18

5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロブチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化 9 2】



【0375】

1-フェニルシクロブタン-1-アミン塩酸塩 (0.16 g 0.87 mmol) および ((5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)

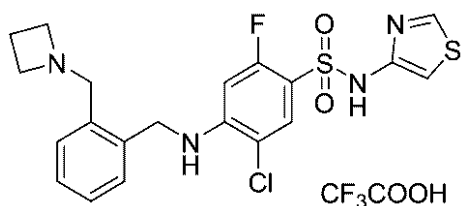
カルバミン酸 *tert*-ブチル (0.358 g, 0.87 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (4 mL) 中の混合物に、炭酸カリウム (0.240 g, 1.74 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を 75℃ で 24 時間加熱した。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (40 mL)、ブライン (40 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中 0% ~ 35% のアセトンで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.067 g, 19% の収率) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.56 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.42-7.30 (m, 4H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.92-6.87 (m, 1H), 5.77-5.72 (m, 1H), 5.59 (s, 1H), 2.74-2.60 (m, 2H), 2.44-2.31 (m, 2H), 2.23-2.03 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 438.0 (M + 1), 440.0 (M + 1)。

【0376】

実施例 19

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

【化93】



【0377】

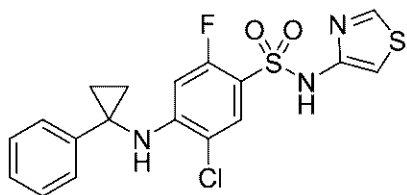
実施例 18 について記載されたような手順に従って、1-フェニルシクロブタン-1-アミン塩酸塩を (2-(アゼチジン-1-イルメチル)フェニル)メタンアミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.02 g, 3% の収率) : ¹H NMR (300 MHz; DMSO-d₆) δ 11.12 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48-7.17 (m, 5H), 6.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.59-4.46 (m, 4H), 4.22-4.01 (m, 4H), 2.46-2.26 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 467.0 (M + 1), 469.0 (M + 1)。

【0378】

実施例 20

5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化94】



【0379】

実施例 A Z 5 について記載されたような手順に従って、1-フェニルシクロブタン-1-アミン塩酸塩を 1-フェニルシクロプロパン-1-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.021 g, 2% の収率) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.78 (s, 1H), 8.70-8.63 (m, 1H), 7.76

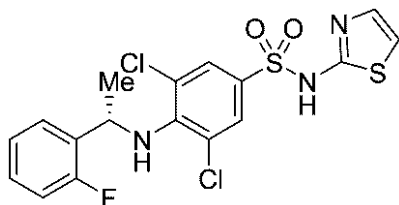
(d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.92 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.69-5.64 (m, 1H), 1.45-1.27 (m, 4H); MS (ES+) m/z 424.1 ($M + 1$), 426.0 ($M + 1$)。

【0380】

実施例 21

(S)-3,5-ジクロロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化95】

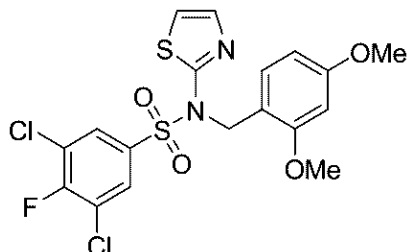


10

【0381】

工程 1. 3,5-ジクロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化96】



20

【0382】

N-(2,4-ジメトキシベンジル)チアゾール-2-アミン (8.60 g, 34.4 mmol、WO 2013063459に従って調製)の無水テトラヒドロフラン (100 mL)中の混合物に、テトラヒドロフラン中1Mのリチウムビス(トリメチルシリル)アミドの溶液 (18.2 mL, 18.2 mmol)を-78℃で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして1時間攪拌した。この反応混合物を-78℃まで冷却し、そしてこれに3,5-ジクロロ-4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド (4.0 g, 15.2 mmol)を添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして16時間攪拌した。この反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液 (50 mL)の添加によりクエンチし、そして酢酸エチル (300 mL)で希釈した。その有機相をブライン (50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中0~50%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製、およびメタノール (10 mL)での摩砕により、表題化合物をオフホワイトの固体として得た (5.5 g, 76%の収率): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (dd, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.50 (dd, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.40-6.34 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.68 (s, 3H)。

30

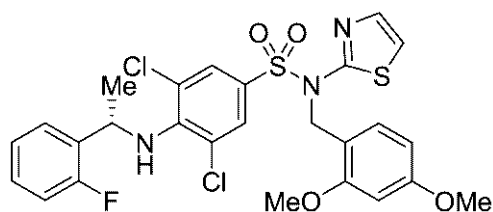
40

【0383】

工程 2. (S)-3,5-ジクロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

50

【化 9 7】



【0384】

実施例 14 の工程 1 に記載されたような手順に従って、(S) - 1 - (4 - クロロフェニル) エチルアミンを (S) - 1 - (2 - フルオロフェニル) エタン - 1 - アミンで置き換え、そして 5 - クロロ - N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2, 4 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドを 3, 5 - ジクロロ - N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 4 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.2 g, 41% の収率) : MS (ES+) m/z 596.1 (M + 1), 598.1 (M + 1)。

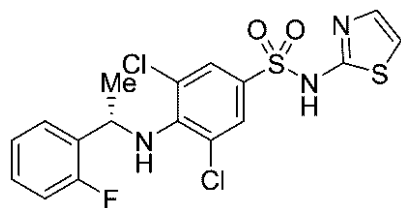
10

【0385】

工程 3。(S) - 3, 5 - ジクロロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

20

【化 9 8】



【0386】

実施例 14 の工程 2 に記載されたような手順に従って、(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (4 - クロロフェニル) エチル) アミノ) - N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドを (S) - 3, 5 - ジクロロ - N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 4 - ((1 - (2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.085 g, 42% の収率) : ¹H NMR (300 MHz; DMSO-d₆) δ 12.84 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.18-7.06 (m, 2H), 6.86 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.46-5.31 (m, 2H), 1.54 (d, J = 6.4 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 446.0 (M + 1), 448.0 (M + 1)。

30

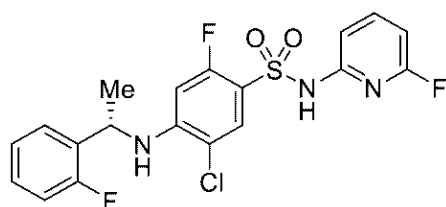
【0387】

実施例 22

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドの合成

40

【化 9 9】

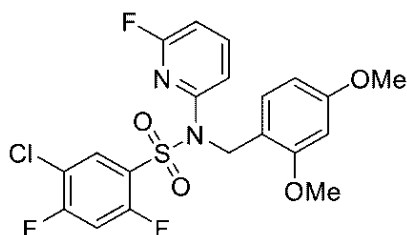


50

【0388】

工程1。5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化100】



10

【0389】

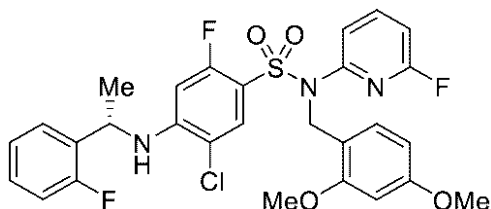
N-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-フルオロピリジン-2-アミン (WO 2014 066 490) に従って調製、20.00 g、76.25 mmol) の無水テトラヒドロフラン (200 mL) 中の溶液に、メチルリチウムのジエチルエーテル中1.6 Mの溶液 (66.7 mL、106.7 mmol) を-78℃で滴下により添加した。この反応混合物を0℃まで温め、そして30分間攪拌した。この反応混合物を-78℃まで冷却し、そしてこれに5-クロロ-2,4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド (33.9 g、137.3 mmol) の無水テトラヒドロフラン (100 mL) 中の溶液を滴下により添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして12時間攪拌した。この混合物を水 (200 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、メタノールとジクロロメタンとの混合物 (20:1、2×150 mL) 中での摩砕により、表題化合物を無色固体として得た (12.1 g、収率32%) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77-7.66 (m, 1H), 7.27-7.15 (m, 2H), 7.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 6.43-6.35 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (s, 3H)。

20

【0390】

工程2。(S)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化101】



30

40

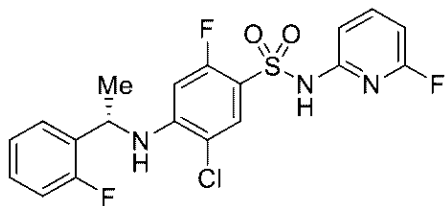
【0391】

実施例14の工程1に記載されたような手順に従って、(S)-1-(4-クロロフェニル)エチルアミンを(S)-1-(2-フルオロフェニル)エタン-1-アミンで置き換え、そして5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.34 g, 70%の収率) : MS (ES+) m/z 592.2 (M + 1), 594.2 (M + 1)。

【0392】

50

工程 3。(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドの調製
【化 1 0 2】



10

【 0 3 9 3 】

実施例 1 4 の工程 2 に記載されたような手順に従って、(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (4 - クロロフェニル) エチル) アミノ) - N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドを (S) - 5 - クロロ - N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0 . 0 9 5 g , 3 8 % の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1 1.50 (s , 1H) , 7.86-7.74 (m , 2H) , 7.43-7.37 (m , 1H) , 7.33-7.25 (m , 1H) , 7.22-7.12 (m , 2H) , 6.83 (dd , J = 7.9 , 2.1 Hz , 1H) , 6.74-6.68 (m , 2H) , 6.34 (d , J = 13.4 Hz , 1H) , 4.99-4.87 (m , 1H) , 1.55 (d , J = 6.7 Hz , 3H) ; MS (ES+) m/z 442.1 ($M + 1$) , 444.1 ($M + 1$) 。

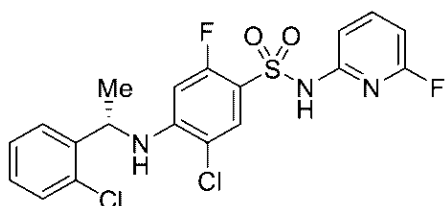
20

【 0 3 9 4 】

実施例 2 3

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - クロロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドの合成

【化 1 0 3】

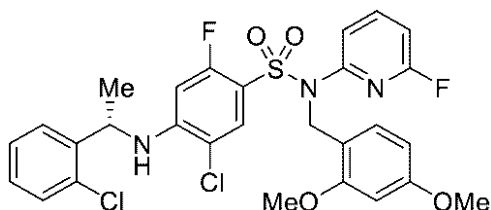


30

【 0 3 9 5 】

工程 1。(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - クロロフェニル) エチル) アミノ) - N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - フルオロ - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 1 0 4】



40

【 0 3 9 6 】

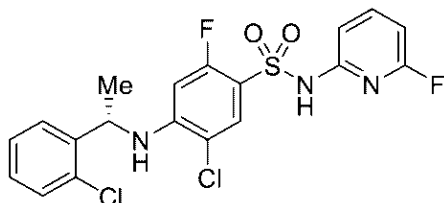
実施例 1 4 の工程 1 に記載されたような手順に従って、(S) - 1 - (4 - クロロフェニル) エチルアミンを (S) - 1 - (2 - クロロフェニル) エタン - 1 - アミン塩酸塩で置き換え、そして 5 - クロロ - N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 , 4 - ジフルオロ

50

－N－（チアゾール－2－イル）ベンゼンスルホンアミドを5－クロロ－N－（2，4－ジメトキシベンジル）－2，4－ジフルオロ－N－（6－フルオロピリジン－2－イル）ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た（0.26 g，51%の収率）：MS（ES+）m/z 608.1（M + 1），610.0（M + 1）。

【0397】

工程2。（S）－5－クロロ－4－（（1－（2－クロロフェニル）エチル）アミノ）－2－フルオロ－N－（6－フルオロピリジン－2－イル）ベンゼンスルホンアミドの調製
【化105】



【0398】

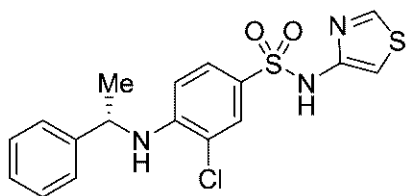
実施例14の工程2に記載されたような手順に従って、（S）－5－クロロ－4－（（1－（4－クロロフェニル）エチル）アミノ）－N－（2，4－ジメトキシベンジル）－2－フルオロ－N－（チアゾール－2－イル）ベンゼンスルホンアミドを（S）－5－クロロ－4－（（1－（2－クロロフェニル）エチル）アミノ）－N－（2，4－ジメトキシベンジル）－2－フルオロ－N－（6－フルオロピリジン－2－イル）ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た（0.041 g，21%の収率）：¹H NMR（300 MHz，DMSO-d₆）δ 11.52（s，1H），7.87-7.74（m，2H），7.50-7.44（m，2H），7.34-7.24（m，2H），6.99-6.93（m，1H），6.82（dd，J = 7.9，2.1 Hz，1H），6.70（dd，J = 8.0，2.4 Hz，1H），6.05（d，J = 13.3 Hz，1H），4.96-4.83（m，1H），1.53（d，J = 6.7 Hz，3H）；MS（ES+）m/z 458.1（M + 1），460.1（M + 1）。

【0399】

実施例24

（S）－3－クロロ－4－（（1－フェニルエチル）アミノ）－N－（チアゾール－4－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化106】



【0400】

4－ブromo－3－クロロ－N－（チアゾール－4－イル）ベンゼンスルホンアミド（0.25 g，0.71 mmol）、4，5－ビス（ジフェニルホスフィノ）－9，9－ジメチルキサンテン（0.025 g，0.042 mmol）、およびトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0.013 mg，0.014 mmol）の無水1，4－ジオキサン（6 mL）中の混合物に、ナトリウムtert-ブトキシド（0.163 g，1.70 mmol）を添加し、そしてこの混合物をアルゴンで15分間バージした。次いで、この混合物に（S）－1－フェニルエタン－1－アミン（0.11 mL，0.85）を添加し、そしてこの反応混合物を100℃まで16時間加熱した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、そしてセライトのパッドで濾過した。その濾液を酢酸エチル（30 mL）および飽和重炭酸ナトリウム水溶液（15 mL）で希釈し、そしてその水層を酢酸エチル（3

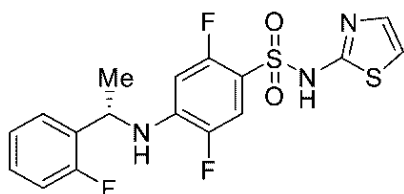
× 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (40 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中 0% ~ 50% の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.116 g, 42% の収率): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.47 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.39-7.25 (m, 6H), 6.95 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.56-4.49 (m, 1H), 1.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 394.1 ($M + 1$), 396.1 ($M + 1$).

【0401】

実施例 25

(S)-2, 5-ジフルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

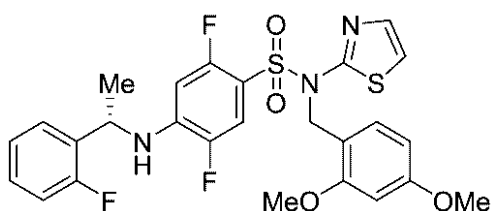
【化107】



【0402】

工程 1。(S)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2, 5-ジフルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化108】



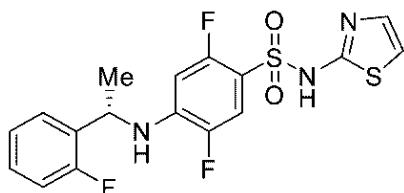
【0403】

実施例 14 の工程 1 に記載されたような手順に従って、(S)-1-(4-クロロフェニル)エチルアミンを (S)-1-(2-フルオロフェニル)エタン-1-アミンで置き換え、そして 5-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2, 4-ジフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2, 4, 5-トリフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (WO 2013118854 に従って調製) で置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.26 g, 41% の収率): MS (ES+) m/z 564.2 ($M + 1$).

【0404】

工程 2。(S)-2, 5-ジフルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化109】



10

20

30

40

50

【0405】

実施例14の工程2に記載されたような手順に従って、(S)-5-クロロ-4-((1-(4-クロロフェニル)エチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを(S)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.15 g, 79%の収率): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 13.04 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 10.8, 6.3 Hz, 1H), 7.31-7.20 (m, 2H), 7.15-7.02 (m, 3H), 6.46 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 4.83-4.69 (m, 2H), 1.59 (d, J = 6.0 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 414.1 ($M + 1$).

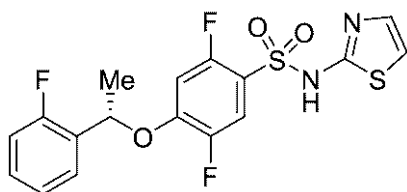
10

【0406】

実施例26

(S)-2,5-ジフルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エトキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化110】

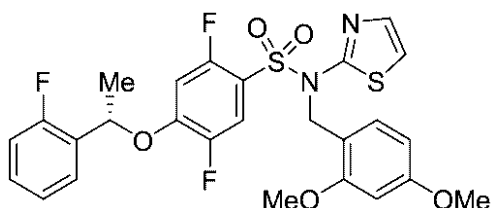


20

【0407】

工程1。(S)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エトキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化111】



30

【0408】

(S)-1-(2-フルオロフェニル)エタン-1-オール(0.14 g, 1.0 mmol)およびN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.49 g, 1.1 mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)中の混合物に、水素化ナトリウム(鉱油中60%の分散物、0.08 g, 2.0 mmol)を0℃で添加した。この混合物を周囲温度で2時間攪拌し、0℃まで冷却し、そして飽和塩化アンモニウム溶液(20 mL)の添加によりクエンチした。この混合物は酢酸エチル(3×30 mL)であった。合わせた有機層を水(40 mL)、ブライン(40 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中0%~50%の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.56 g, 99%の収率): MS (ES+) m/z 565.1 ($M + 1$).

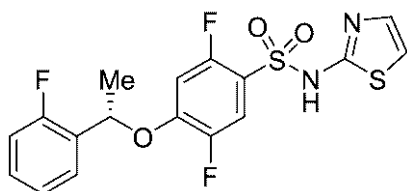
40

【0409】

工程2。(S)-2,5-ジフルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エトキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

50

【化 1 1 2】



【0 4 1 0】

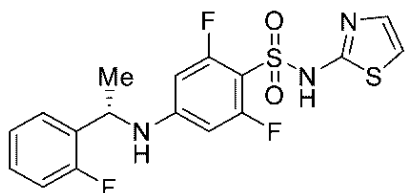
実施例 1 4 の工程 2 に記載されたような手順に従って、(S)-5-クロロ-4-((1-(4-クロロフェニル)エチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを(S)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エトキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.165 g, 40%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.91 (s, 1H), 7.59 (d, J = 10.4, 6.7 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.32-7.16 (m, 4H), 6.87 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.95-5.87 (m, 1H), 1.63 (d, J = 6.3 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 415.0 (M + 1)。

【0 4 1 1】

実施例 2 7

(S)-2,6-ジフルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

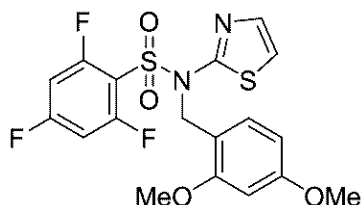
【化 1 1 3】



【0 4 1 2】

工程 1。N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 1 1 4】



【0 4 1 3】

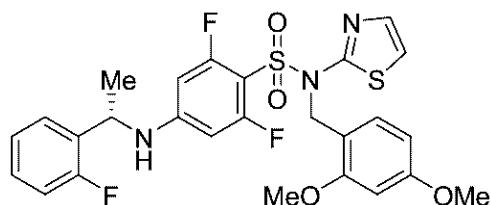
N-(2,4-ジメトキシベンジル)チアゾール-2-アミン(3.0 g, 11.98 mmol)の無水テトラヒドロフラン(23 mL)中の溶液に、テトラヒドロフラン中1 Mのリチウムビス(トリメチルシリル)アミドの溶液(14.4 mL, 14.4 mmol)を-78°Cで添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして1時間攪拌した。この反応混合物を-78°Cまで冷却し、そしてこれに2,4,6-トリフルオロベンゼンスルホニルクロリド(2.76 g, 11.98 mmol)の無水テトラヒドロフラン(10 mL)中の溶液を滴下により添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、16時間攪拌し、そして飽和塩化アンモニウム溶液(50 mL)で希釈した。この混合物を酢酸エチル(3×60 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびそ

の残渣の、ヘキサン中0%～25%の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(1.28 g, 24%の収率): MS (ES+) m/z 445.1 ($M + 1$)。

【0414】

工程2。(S)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化115】



10

【0415】

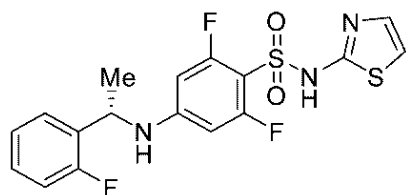
実施例14の工程1に記載されたような手順に従って、(S)-1-(4-クロロフェニル)エチルアミンを(S)-1-(2-フルオロフェニル)エタン-1-アミンで置き換え、そして5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドをN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.21 g, 33%の収率): MS (ES+) m/z 564.1 ($M + 1$)。

20

【0416】

工程3。(S)-2,6-ジフルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化116】



30

【0417】

実施例14の工程2に記載されたような手順に従って、(S)-5-クロロ-4-((1-(4-クロロフェニル)エチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを(S)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.105 g, 68%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.73 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.36-7.25 (m, 3H), 7.22-7.13 (m, 2H), 6.81 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 4.83-4.72 (m, 1H), 1.44 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 414.0 ($M + 1$)。

40

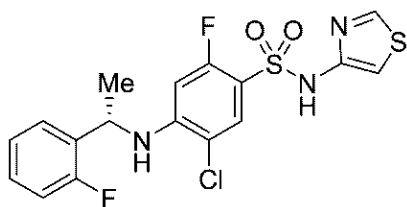
【0418】

実施例28

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

50

【化 1 1 7】

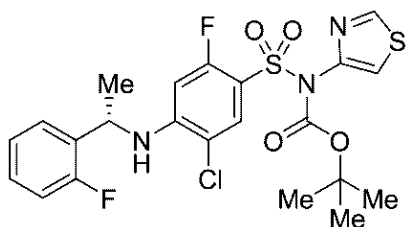


【0 4 1 9】

工程 1。(S) - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) フェニル) スルホニル) (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルの調製

10

【化 1 1 8】



20

【0 4 2 0】

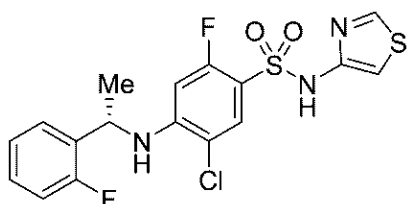
(5 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (0.54 g, 1.31 mmol) および (S) - 1 - (2 - フルオロフェニル) エタン - 1 - アミン (0.15 g, 1.09 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (10 mL) 中の混合物に、炭酸セシウム (0.82 g, 2.51 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を 50℃ で 16 時間攪拌した。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、飽和塩化アンモニウム溶液 (20 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (40 mL)、ブライン (40 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中 0% ~ 25% の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.18 g, 31% の収率) : MS (ES+) m/z 530.1 (M + 1), 532.1 (M + 1)。

30

【0 4 2 1】

工程 2。(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 1 1 9】



40

【0 4 2 2】

実施例 14 の工程 2 に記載されたような手順に従って、(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (4 - クロロフェニル) エチル) アミノ) - N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドを (S) - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) フェニル) スルホニル) (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.093

50

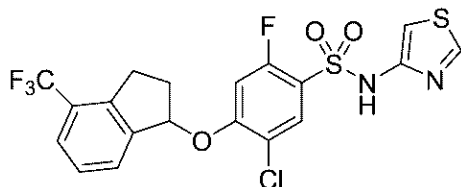
g, 64%の収率): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.67 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.29-7.16 (m, 2H), 7.12-7.03 (m, 2H), 6.91 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.21-5.17 (m, 1H), 4.82-4.72 (m, 1H), 1.61 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 430.0 ($M + 1$), 432.0 ($M + 1$).

【0423】

実施例29

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)-4-((4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化120】



【0424】

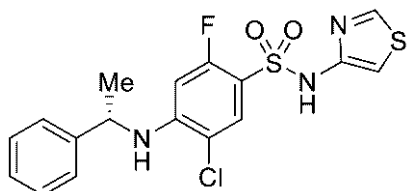
4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール (0.24 g, 1.19 mmol, WO 2009157418に従って調製)の無水N,N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 中の溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中60%の分散物、0.057 g, 1.43 mmol) を0℃で添加した。この反応混合物を0℃で30分間、および周囲温度で15分間攪拌した。次いで、この反応混合物を0℃まで冷却し、そしてこれに((5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)スルホンイル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル (0.49 g, 1.19 mmol) を添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして2時間攪拌した。次いで、この反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (40 mL)、ブライン (40 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中0%~70%の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.02 g, 3%の収率): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.90 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 10.5, 7.9$ Hz, 2H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 5.77-5.73 (m, 1H), 3.40-3.27 (m, 1H), 3.18-3.07 (m, 1H), 2.73-2.61 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H); MS (ES-) m/z 491.0 ($M - 1$), 493.0 ($M - 1$).

【0425】

実施例30

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-フェニルエチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

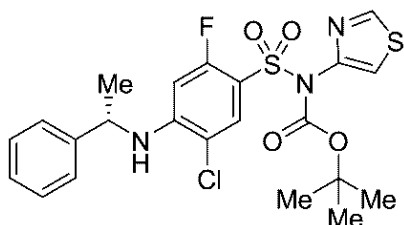
【化121】



【0426】

工程1。(S)-((5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-フェニルエチル)アミノ)フェニル)スルホンイル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化 1 2 2】



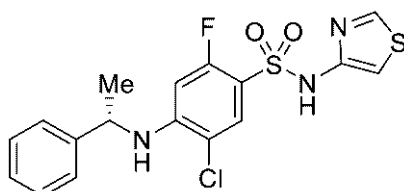
【0 4 2 7】

((5-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (0.4 g, 0.97 mmol) および (S)-1-フェニルエタン-1-アミン (0.12 mL, 0.97 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (10 mL) 中の混合物に、炭酸カリウム (0.32 g, 2.33 mmol) を添加した。この反応混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いで50℃で16時間加熱した。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、水 (30 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (40 mL)、ブライン (40 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中0%~100%の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.11 g, 22%の収率) : MS (ES+) *m/z* 512.0 (*M* + 1), 514.1 (*M* + 1)。

【0 4 2 8】

工程2。(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-フェニルエチル) アミノ) -N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 1 2 3】



【0 4 2 9】

実施例14の工程2に記載されたような手順に従って、(S)-5-クロロ-4-((1-(4-クロロフェニル)エチル)アミノ)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミドを (S)-((5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-フェニルエチル)アミノ)フェニル)スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.047 g, 53%の収率) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.59 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 5H), 6.89 (s, 1H), 6.08 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.21-5.18 (m, 1H), 4.50-4.41 (m, 1H), 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 412.0 (*M* + 1), 414.0 (*M* + 1)。

【0 4 3 0】

実施例31

(R)-3-クロロ-4-((1-フェニルプロピル)アミノ)-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミドの合成

10

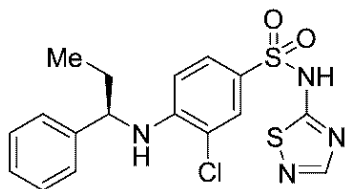
20

30

40

50

【化 1 2 4】



【0 4 3 1】

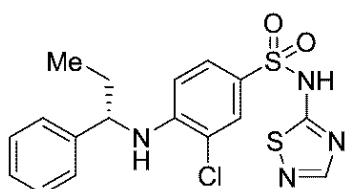
3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.250 g, 0.563 mmol) および (R)-1-フェニルプロパン-1-アミン (0.115 g, 0.563 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (5 mL) 中の混合物に、炭酸セシウム (0.440 g, 1.35 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で17時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル (5 mL) および水 (5 mL) で希釈し、そしてその水相を酢酸エチル (3×3 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (1×5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、ジクロロメタン (5 mL) に溶解させ、そしてこれにトリフルオロ酢酸 (1 mL) を添加した。この反応混合物を周囲温度で1時間撹拌し、次いでこれにメタノール (10 mL) を添加した。この懸濁物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣の、ヘキサン中12～80%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.026 g, 9%の収率) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (s, 1H), 7.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 3H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 1H), 6.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.83-1.66 (m, 1H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H), スルホンアミドのNHは観察されず; MS (ES-) m/z 407.0 (M - 1), 409.0 (M - 1)。

【0 4 3 2】

実施例 3 2

(S)-3-クロロ-4-((1-フェニルプロピル)アミノ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化 1 2 5】



【0 4 3 3】

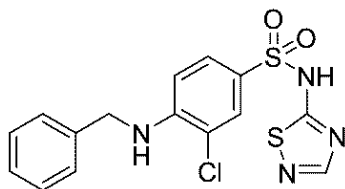
実施例 3 1 について記載されたような手順に従って、(R)-1-フェニルプロパン-1-アミンを (S)-1-フェニルプロパン-1-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.118 g, 43%の収率) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (s, 1H), 7.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 3H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 1H), 6.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.82-1.68 (m, 1H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H); スルホンアミドのNHは観察されず; MS (ES-) m/z 407.0 (M - 1), 409.0 (M - 1)。

【0 4 3 4】

実施例 3 3

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

【化 1 2 6】



【0 4 3 5】

実施例 3 1 について記載されたような手順に従って、(R)-1-フェニルプロパン-1-アミンをベンジルアミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.086 g, 40% の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (s, 1H), 7.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 4H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.02 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 6.0 Hz, 2H), スルホンアミドのNHは観察されず ; MS (ES+) m/z 381.0 ($M + 1$), 383.0 ($M + 1$).

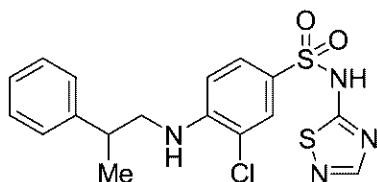
10

【0 4 3 6】

実施例 3 4

3-クロロ-4-((2-フェニルプロピル)アミノ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化 1 2 7】



20

【0 4 3 7】

実施例 3 1 について記載されたような手順に従って、(R)-1-フェニルプロパン-1-アミンを2-フェニルプロパン-1-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.088 g, 38% の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.42 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 4H), 7.19-7.13 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.04 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.12-2.98 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 3H), スルホンアミドのNHは観察されず ; MS (ES+) m/z 409.0 ($M + 1$), 411.0 ($M + 1$).

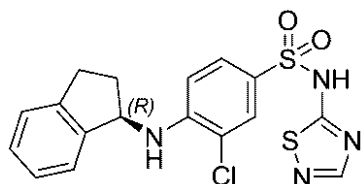
30

【0 4 3 8】

実施例 3 5

(R)-3-クロロ-4-((2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アミノ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化 1 2 8】



40

【0 4 3 9】

実施例 3 1 について記載されたような手順に従って、(R)-1-フェニルプロパン-1-アミンを(R)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.046 g, 2

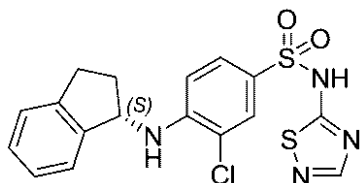
50

0%の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 4H), 7.07 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.20 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.56-2.45 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 1H), スルホンアミドのNHは観察されず; MS (ES-) m/z 405.0 ($M - 1$), 407.0 ($M - 1$).

【0440】

実施例36

(S)-3-クロロ-4-((2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アミノ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成
【化129】



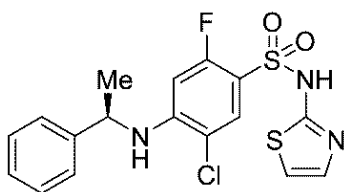
【0441】

実施例31について記載されたような手順に従って、(R)-1-フェニルプロパン-1-アミンを(S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.061 g, 27%の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 7.31-7.17 (m, 4H), 7.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.20 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.56-2.45 (m, 1H), 2.08-1.95 (m, 1H), スルホンアミドのNHは観察されず; MS (ES-) m/z 405.0 ($M - 1$), 407.0 ($M - 1$).

【0442】

実施例37

(R)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-フェニルエチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成
【化130】



【0443】

5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.250 g, 0.543 mmol)および(R)-1-フェニルエタン-1-アミン(0.065 mg, 0.54 mmol)の無水ジメチルスルホキシド(5 mL)中の混合物に、炭酸セシウム(0.424 g, 1.30 mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で17時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル(5 mL)および水(5 mL)で希釈し、そしてその水相を酢酸エチル(3×3 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(5 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、その残渣をジクロロメタン(5 mL)に溶解させ、そしてこれにトリフルオロ酢酸(1 mL)を添加した。この反応混合物を周囲温度で1時間攪拌し、次いでこれにメタノール(10 mL)を添加した。この懸濁物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣の、ヘキサン中

10

20

30

40

50

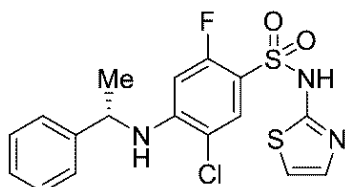
12～80%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.111g, 50%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.73 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 2H), 6.81 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.69 (dq, J = 7.2, 6.9 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 6.9 Hz, 3H); MS (ES-) m/z 410.0 ($M - 1$), 412.0 ($M - 1$).

【0444】

実施例38

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-フェニルエチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化131】



【0445】

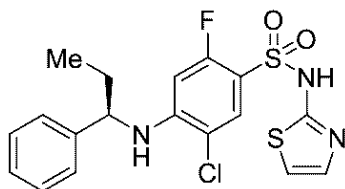
実施例37について記載されたような手順に従って、(R)-1-フェニルエタン-1-アミンを(S)-1-フェニルエタン-1-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、水(0.1%のトリフルオロ酢酸を含む)中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.062g, 28%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.74 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.27-7.16 (m, 2H), 6.81 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.69 (dq, J = 7.2, 6.9 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 6.9 Hz, 3H); MS (ES-) m/z 410.0 ($M - 1$), 412.0 ($M - 1$).

【0446】

実施例39

(R)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-フェニルプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化132】



【0447】

実施例37について記載されたような手順に従って、(R)-1-フェニルエタン-1-アミンを(R)-1-フェニルプロパン-1-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.116g, 50%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.74 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.26-7.17 (m, 2H), 6.81 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.49-6.45 (m, 1H), 6.44 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.07-1.90 (m, 1H), 1.84-1.60 (m, 1H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ES-) m/z 424.1 ($M - 1$), 426.1 ($M - 1$).

【0448】

実施例40

10

20

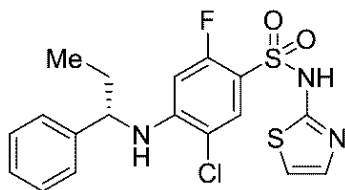
30

40

50

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - フェニルプロピル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドの合成

【化 1 3 3】



【 0 4 4 9 】

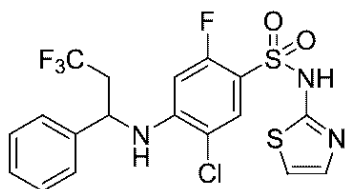
実施例 3 7 について記載されたような手順に従って、(R) - 1 - フェニルエタン - 1 - アミンを (S) - 1 - フェニルプロパン - 1 - アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.134 g, 58% の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.73 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 2H), 6.81 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.46-6.43 (m, 1H), 6.44 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.07-1.90 (m, 1H), 1.84-1.60 (m, 1H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ES-) m/z 424.1 ($M - 1$), 426.1 ($M - 1$).

【 0 4 5 0 】

実施例 4 1

5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) - 4 - ((3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - フェニルプロピル) アミノ) ベンゼンスルホンアミドの合成

【化 1 3 4】



【 0 4 5 1 】

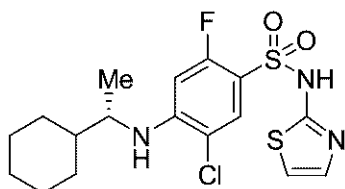
実施例 3 7 について記載されたような手順に従って、(R) - 1 - フェニルエタン - 1 - アミンを 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - フェニルプロパン - 1 - アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.062 g, 24% の収率) ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.76 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 2H), 6.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 5.06-4.94 (m, 1H), 3.39-3.18 (m, 1H), 2.85-2.62 (m, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -62.1 (s, 3F), -109.2 (s, 1F); MS (ES-) m/z 478.1 ($M - 1$), 480.1 ($M - 1$).

【 0 4 5 2 】

実施例 4 2

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - シクロヘキシルエチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドの合成

【化 1 3 5】



10

20

30

40

50

【0453】

実施例37について記載されたような手順に従って、(R)-1-フェニルエタン-1-アミンを(S)-1-シクロヘキシルエタン-1-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、水(0.1%のトリフルオロ酢酸を含む)中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.007g, 3%の収率); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.76 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.51-3.34 (m, 1H), 1.80-1.41 (m, 5H), 1.26-1.03 (m, 3H), 1.10 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.01-0.82 (m, 2H); スルホンアミドのNHは観察されず; ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -109.1 (s); MS (ES-) m/z 416.1 ($M - 1$), 418.1 ($M - 1$).

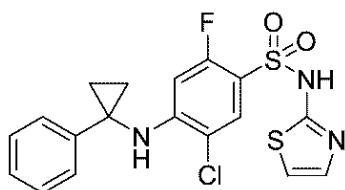
10

【0454】

実施例43

5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化136】

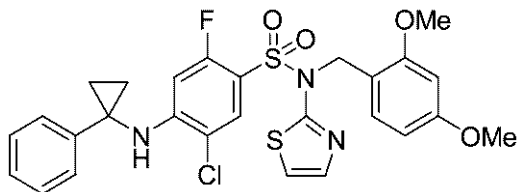


20

【0455】

工程1。5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化137】



30

【0456】

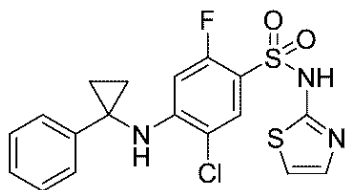
5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.250g, 0.543mmol)および1-フェニルシクロプロパン-1-アミン(0.072mg, 0.543mmol)の無水ジメチルスルホキシド(5mL)中の溶液に、炭酸セシウム(0.424g, 1.30mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を17時間周囲温度にした。この反応混合物を酢酸エチル(5mL)および水(5mL)で希釈し、そしてその水相を酢酸エチル(3×3mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(5mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、12~80%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.253g, 81%の収率): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.40-7.23 (m, 3H), 7.22-7.13 (m, 2H), 7.05 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.97-6.89 (m, 1H), 6.41 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 1.42 (s, 2H), 1.37 (s, 2H).

40

【0457】

50

工程 2。5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製
【化 1 3 8】



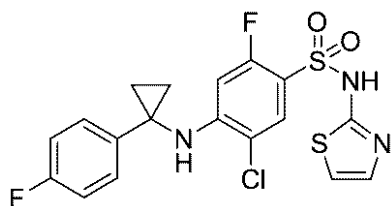
【0 4 5 8】

5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドのジクロロメタン(5 mL)中の混合物に、トリフルオロ酢酸(1 mL)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。この混合物にメタノール(10 mL)を添加し、そして得られた懸濁物を濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をメタノール(3×5 mL)での摩砕により精製して、無色固体を得た(0.075 g, 40%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.76 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.33-7.23 (m, 3H), 7.20-7.09 (m, 3H), 6.82 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.44-1.33 (m, 2H), 1.33-1.22 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -109.7 (s); MS (ES-) m/z 422.0 ($M - 1$), 424.0 ($M - 1$).

【0 4 5 9】

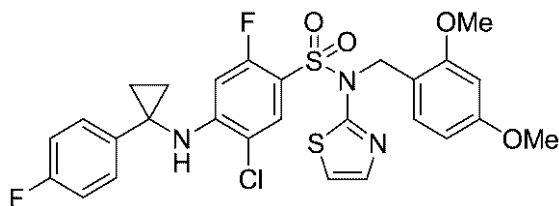
実施例 4 4

5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成
【化 1 3 9】



【0 4 6 0】

工程 1。5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製
【化 1 4 0】



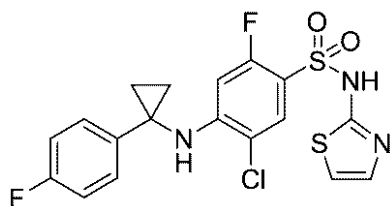
【0 4 6 1】

実施例 4 3 の工程 1 について記載されたような手順に従って、1-フェニルシクロプロパン-1-アミンを1-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.246 g, 77%の収率): MS (ES+) m/z 592.4 ($M + 1$), 594.4 ($M + 1$).

【0462】

工程2。5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化141】



10

【0463】

実施例43の工程2について記載されたような手順に従って、5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.095 g, 40%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.77 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.14-7.05 (m, 2H), 6.82 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.41-1.33 (m, 2H), 1.30-1.22 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -109.5 (s, 1F), -117.3 (s, 1F); MS (ES+) m/z 441.9 ($M + 1$), 443.9 ($M + 1$).

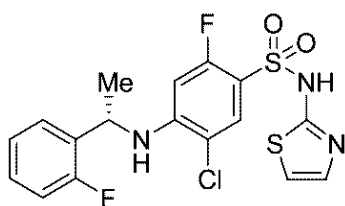
20

【0464】

実施例45

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化142】

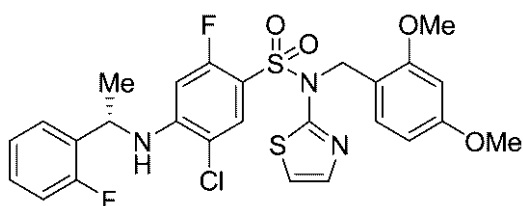


30

【0465】

工程1: (S)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

【化143】



40

【0466】

実施例43の工程1について記載されたような手順に従って、1-フェニルシクロプロパ

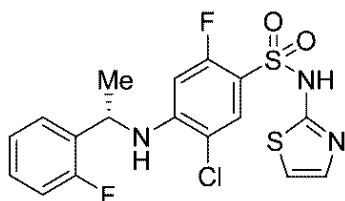
50

ン-1-アミンを(S)-1-(2-フルオロフェニル)エタン-1-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.257 g, 82%の収率): MS (ES+) m/z 580.1 (M + 1), 582.1 (M + 1)。

【0467】

工程2: (S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

【化144】



10

【0468】

実施例43の工程2について記載されたような手順に従って、5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを(S)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、アセトニトリル(2×1 mL)での摩砕により、表題化合物を無色固体として得た(0.037 g, 20%の収率): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.76 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45-7.36 (m, 1H), 7.34-7.16 (m, 4H), 6.81 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.98-4.84 (m, 1H), 1.56 (d, J = 6.9 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -109.2 (s, 1F), -119.7 (s, 1F); MS (ES-) m/z 428.1 (M - 1), 430.1 (M - 1)。

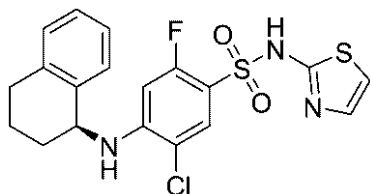
20

【0469】

実施例46

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化145】



30

【0470】

(S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-アミン(0.096 g, 0.65 mmol)および5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.300 g, 0.652 mmol)の無水ジメチルスルホキシド(2.6 mL)中の混合物に、炭酸セシウム(0.509 g, 1.56 mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で17時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル(5 mL)および水(5 mL)で希釈し、そしてその水相を酢酸エチル(3×3 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(5 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、ヘキサン中0~30%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。次いで、得られた物質をジクロロメタン(5 mL)に溶解させ、そしてこれにトリフルオロ酢酸(0.5 mL)を添加した。この反応混合物を周

40

50

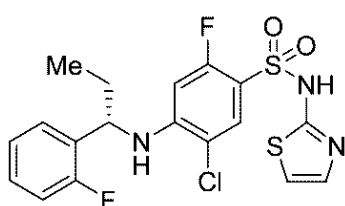
固温度で10分間攪拌し、減圧中で濃縮し、そしてこれにメタノールを添加した。この懸濁物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣の、ジクロロメタン中0～10%のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製、その後、水(0.1%のトリフルオロ酢酸を含む)中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.011g, 4%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.79 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (s, 4H), 6.91-6.79 (m, 2H), 6.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.91-4.79 (m, 1H), 2.89-2.65 (m, 2H), 2.04-1.67 (m, 4H); MS (ES+) m/z 438.0, 440.0 ($M + 1$)。

【0471】

実施例47

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)プロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

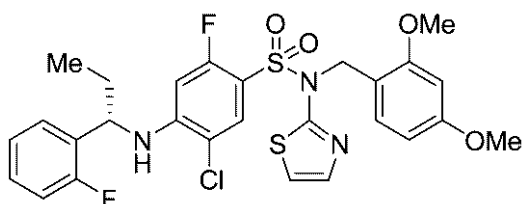
【化146】



【0472】

工程1。(S)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)プロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化147】



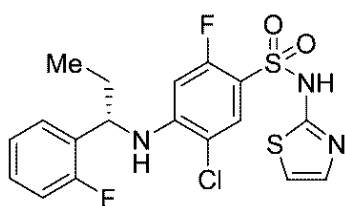
【0473】

実施例43の工程1について記載されたような手順に従って、1-フェニルシクロプロパン-1-アミンを(S)-1-(2-フルオロフェニル)プロパン-1-アミン塩酸塩で置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.265g, 82%の収率): MS (ES+) m/z 594.2 ($M + 1$), 596.2 ($M + 1$)。

【0474】

工程2。(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)プロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化148】



【0475】

10

20

30

40

50

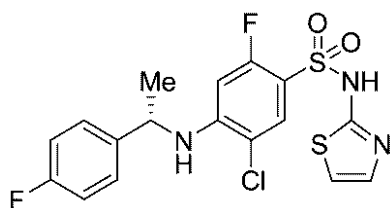
実施例 43 の工程 2 について記載されたような手順に従って、5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを(S)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)プロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、アセトニトリル(5 mL)からの再結晶による精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.045 g, 23%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.76 (s, 1H), 7.59 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.50-7.41 (m, 1H), 7.35-7.12 (m, 4H), 6.82 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.66 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.13-1.95 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.56 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -109.16 (s, 1F), -119.67 (s, 1F); MS (ES-) m/z 442.1 ($M - 1$), 444.1 ($M - 1$).

【0476】

実施例 48

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(4-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

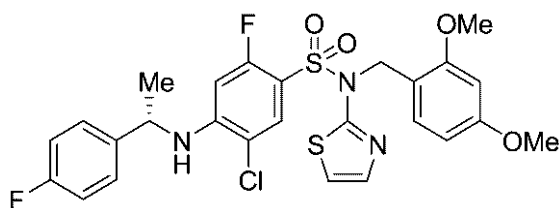
【化149】



【0477】

工程 1。(S)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(4-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化150】



【0478】

実施例 43 の工程 1 について記載されたような手順に従って、1-フェニルシクロプロパン-1-アミンを(S)-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.235 g, 75%の収率): MS (ES+) m/z 580.1 ($M + 1$), 582.1 ($M + 1$).

【0479】

工程 2。(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(4-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

10

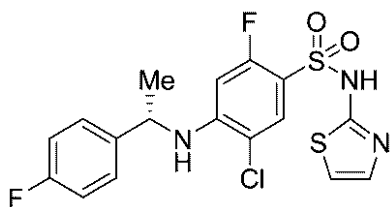
20

30

40

50

【化 1 5 1】



【0 4 8 0】

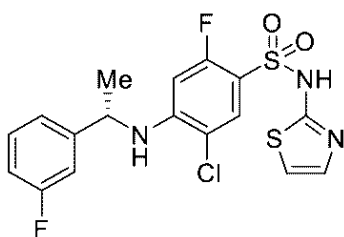
実施例 4 3 の工程 2 について記載されたような手順に従って、5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを(S)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(4-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、ヘキサン中 6~80%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.037 g, 20%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.75 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.7, 5.7 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 9.0, 8.7 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.72 (dq, J = 7.2, 6.9 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 6.9 Hz, 3H); MS (ES-) m/z 428.0 ($M - 1$), 430.0 ($M - 1$).

【0 4 8 1】

実施例 4 9

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(3-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

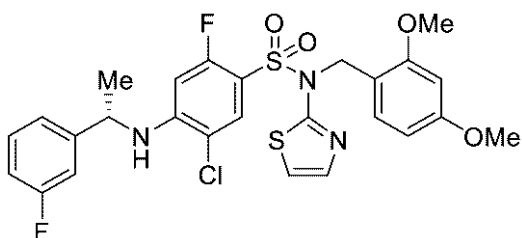
【化 1 5 2】



【0 4 8 2】

工程 1。(S)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(3-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 1 5 3】



【0 4 8 3】

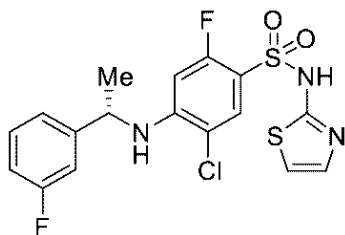
実施例 4 3 の工程 1 について記載されたような手順に従って、1-フェニルシクロプロパン-1-アミンを(S)-1-(3-フルオロフェニル)エタン-1-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.22

0 g, 70%の収率) : MS (ES+) m/z 580.1 (M + 1), 582.0 (M + 1)。

【0484】

工程2。(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(3-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化154】



10

【0485】

実施例43の工程2について記載されたような手順に従って、5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを(S)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(3-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、アセトニトリル(10 mL)からの再結晶により、表題化合物を無色固体として得た(0.119 g, 51%の収率) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.76 (s, 1H), 7.58 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.43-7.31 (m, 1H), 7.31-7.20 (m, 3H), 7.10-6.97 (m, 1H), 6.85-6.77 (m, 1H), 6.56 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.81-4.67 (m, 1H), 1.52 (d, J = 5.4 Hz, 3H); MS (ES-) m/z 428.0 (M - 1), 430.0 (M - 1)。

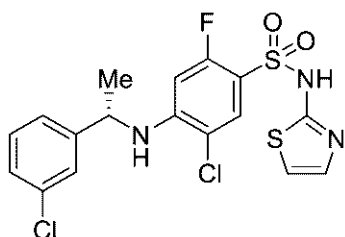
20

【0486】

実施例50

(S)-5-クロロ-4-((1-(3-クロロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化155】



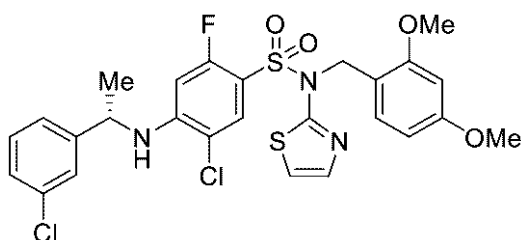
30

【0487】

工程1。(S)-5-クロロ-4-((1-(3-クロロフェニル)エチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

40

【化156】



【0488】

実施例43の工程1について記載されたような手順に従って、1-フェニルシクロプロパ

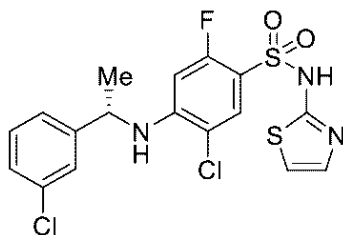
50

ン-1-アミンを (S)-1-(3-クロロフェニル)エタン-1-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.280 g, 87%の収率) : MS (ES+) m/z 595.1 (M + 1), 597.9 (M + 1)。

【0489】

工程2。(S)-5-クロロ-4-((1-(3-クロロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化157】



10

【0490】

実施例43の工程2について記載されたような手順に従って、5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを (S)-5-クロロ-4-((1-(3-クロロフェニル)エチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.152 g, 63%の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.76 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.41-7.31 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.25 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 13.2 Hz, 1H) 4.78-4.69 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.9 Hz, 3H); MS (ES-) m/z 443.9 (M - 1), 446.0 (M - 1)。

20

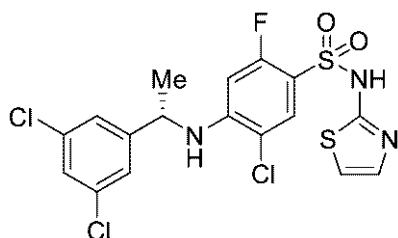
【0491】

実施例51

(S)-5-クロロ-4-((1-(3,5-ジクロロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

30

【化158】

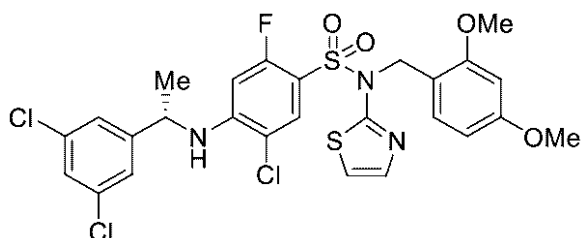


【0492】

工程1。(S)-5-クロロ-4-((1-(3,5-ジクロロフェニル)エチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

40

【化159】



50

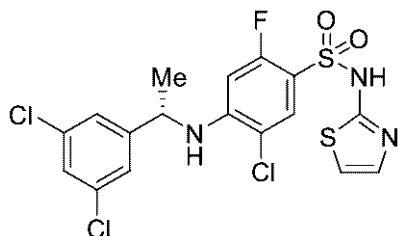
【0493】

実施例43の工程1について記載されたような手順に従って、1-フェニルシクロプロパン-1-アミンを(S)-1-(3,5-ジクロロフェニル)エタン-1-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.234 g, 71%の収率): MS (ES+) m/z 630.0 (M + 1), 632.0 (M + 1)。

【0494】

工程2: (S)-5-クロロ-4-((1-(3,5-ジクロロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

【化160】



10

【0495】

実施例43の工程2について記載されたような手順に従って、5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを(S)-5-クロロ-4-((1-(3,5-ジクロロフェニル)エチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.152 g, 63%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.77 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.83-4.68 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.9 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 479.7 (M + 1); 481.7 (M + 1)。

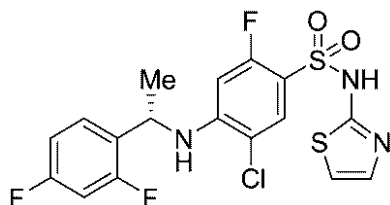
20

【0496】

実施例52

(S)-5-クロロ-4-((1-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化161】



30

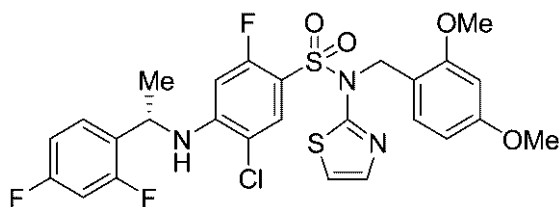
40

【0497】

工程1。(S)-5-クロロ-4-((1-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

50

【化 1 6 2】



【0 4 9 8】

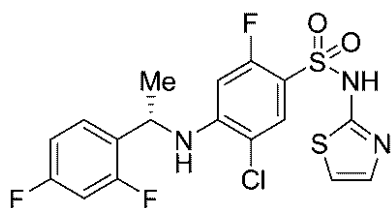
実施例 43 の工程 1 について記載されたような手順に従って、1-フェニルシクロプロパン-1-アミンを (S)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)エタン-1-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.220 g, 70% の収率) : MS (ES+) m/z 598.0 (M + 1), 600.0 (M + 1)。

10

【0 4 9 9】

工程 2。(S)-5-クロロ-4-((1-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 1 6 3】



20

【0 5 0 0】

実施例 43 の工程 2 について記載されたような手順に従って、5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを (S)-5-クロロ-4-((1-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.088 g, 36% の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.78 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (dt, J = 6.9, 8.7 Hz, 1H), 7.29-7.18 (m, 2H), 7.05 (dt, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.94-4.85 (m, 1H), 1.54 (d, J = 6.9 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -109.1 (s, 1F), -111.7 (d, J = 7.3 Hz, 1F), -115.3 (d, J = 7.3 Hz, 1F); MS (ES-) m/z 446.0 (M - 1), 447.9 (M - 1)。

30

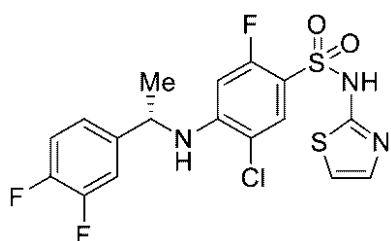
【0 5 0 1】

実施例 53

(S)-5-クロロ-4-((1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

40

【化 1 6 4】

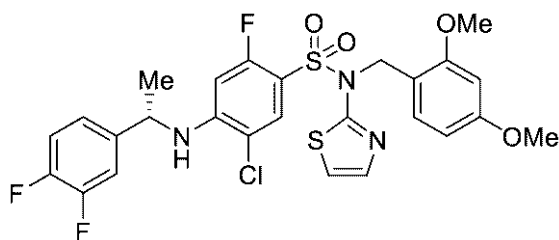


50

【0502】

工程1。(S)-5-クロロ-4-((1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化165】



10

【0503】

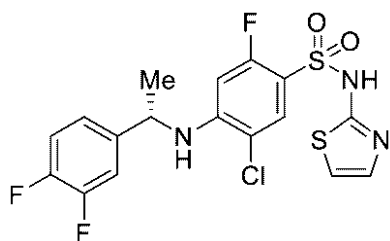
実施例43の工程1について記載されたような手順に従って、1-フェニルシクロプロパン-1-アミンを(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)エタン-1-アミン塩酸塩で置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(257g, 79%の収率): MS (ES+) m/z 598.4 (M + 1), 600.4 (M + 1)。

【0504】

工程2。(S)-5-クロロ-4-((1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

20

【化166】



【0505】

実施例43の工程2について記載されたような手順に従って、5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを(S)-5-クロロ-4-((1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.088g, 36%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.77 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J = 12.0, 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.25 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.80-4.65 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.9 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -109.22 (s, 1F), -138.21 (d, J = 22 Hz, 1F), -140.82 (d, J = 23.7 Hz, 1F); MS (ES+) m/z 447.9 (M + 1), 449.9 (M + 1)。

30

40

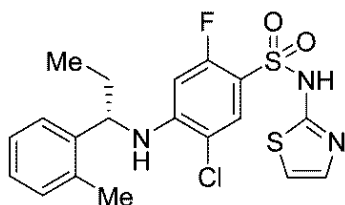
【0506】

実施例54

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)-4-((1-(オートリル)プロピル)アミノ)ベンゼンスルホンアミドの合成

50

【化 1 6 7】

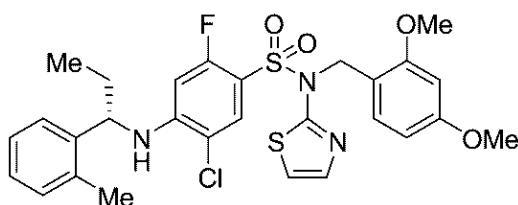


【0 5 0 7】

工程 1。(S) - 5 - クロロ - N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) - 4 - ((1 - (o - トリル) プロピル) アミノ) ベンゼンスルホンアミドの調製

10

【化 1 6 8】



【0 5 0 8】

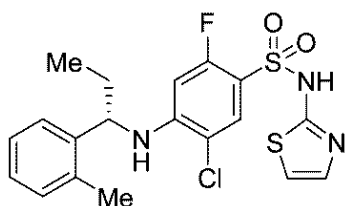
実施例 43 の工程 1 について記載されたような手順に従って、1 - フェニルシクロプロパン - 1 - アミンを (S) - 1 - (o - トリル) プロパン - 1 - アミン塩酸塩で置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0 . 0 9 6 g , 3 0 % の収率) : MS (ES+) m/z 590.0 (M + 1) , 592.0 (M + 1) 。

20

【0 5 0 9】

工程 2。(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) - 4 - ((1 - (o - トリル) プロピル) アミノ) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 1 6 9】



30

【0 5 1 0】

実施例 43 の工程 2 について記載されたような手順に従って、5 - クロロ - N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - フェニルシクロプロピル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドを (S) - 5 - クロロ - N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) - 4 - ((1 - (o - トリル) プロピル) アミノ) ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、水 (0 . 1 % のトリフルオロ酢酸を含む) 中のアセトニトリルを使用する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0 . 0 1 0 g , 4 % の収率) : ¹H NMR (300 MHz , DMSO-d₆) δ 12.74 (s , 1H) , 7.58 (d , J = 7.2 Hz , 1H) , 7.31-7.22 (m , 2H) , 7.20-7.08 (m , 3H) , 6.81 (d , J = 4.5 Hz , 1H) , 6.40 (d , J = 7.5 Hz , 1H) , 6.11 (d , J = 13.2 Hz , 1H) , 4.58-4.47 (m , 1H) , 2.40 (s , 3H) , 2.02-1.86 (m , 1H) , 1.80-1.64 (m , 1H) , 0.97 (d , J = 7.2 Hz , 3H) ; MS (ES-) m/z 438.0 (M - 1) , 440.0 (M - 1) 。

40

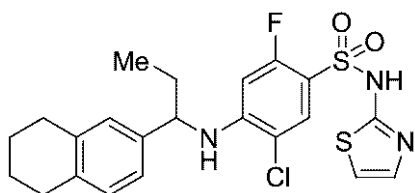
【0 5 1 1】

50

実施例 55

5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)プロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化170】

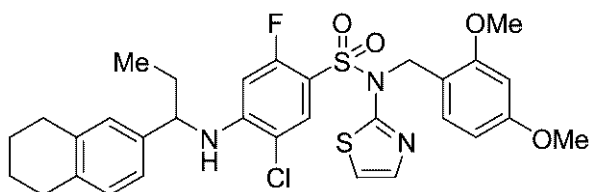


10

【0512】

工程1。5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)プロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化171】



20

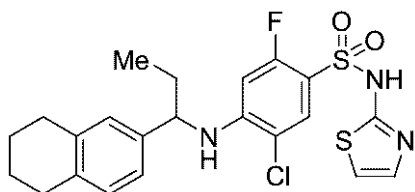
【0513】

実施例43の工程1について記載されたような手順に従って、1-フェニルシクロプロパン-1-アミンを1-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)プロパン-1-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色油状物として得た(0.272 g, 80%の収率): MS (ES+) m/z 630.2 (M + 1), 632.2 (M + 1)。

【0514】

工程2。5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)プロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化172】



30

【0515】

実施例43の工程2について記載されたような手順に従って、5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)プロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、ヘキサン中12~80%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.036 g, 14%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.74 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J =

40

50

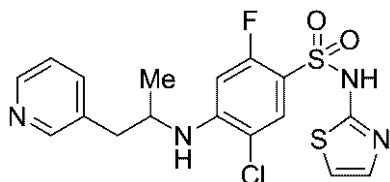
4.8 Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 6.37 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.30 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.73-2.56 (m, 4H), 2.03-1.86 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 5H), 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -109.3 (s); MS (ES-) m/z 478.1 ($M - 1$), 480.1 ($M - 1$).

【0516】

実施例 56

5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(ピリジン-3-イル)プロパン-2-イル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

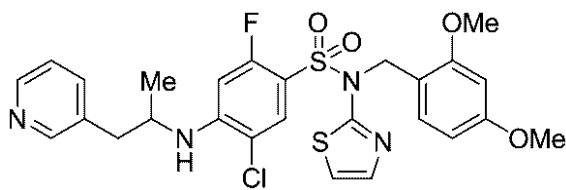
【化173】



【0517】

工程 1。5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(ピリジン-3-イル)プロパン-2-イル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化174】



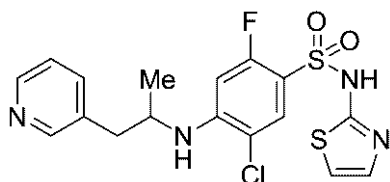
【0518】

実施例 43 の工程 1 について記載されたような手順に従って、1-フェニルシクロプロパン-1-アミンを 1-(ピリジン-3-イル)プロパン-2-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色油状物として得た (0.248 g, 79% の収率): MS (ES+) m/z 577.1 ($M + 1$), 579.0 ($M + 1$).

【0519】

工程 2。5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(ピリジン-3-イル)プロパン-2-イル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化175】



【0520】

実施例 43 の工程 2 について記載されたような手順に従って、5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを 5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(ピリジン-3-イル)プロパン-2-イル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、ヘキサン中 12~80% の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.127 g, 53% の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.78

10

20

30

40

50

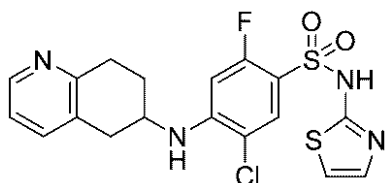
(s, 1H), 8.65 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.60 (dd, $J = 5.4, 1.4$ Hz, 1H), 8.15-8.12 (m, 1H), 7.69 (dd, $J = 7.8, 5.4$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 6.04 (ddd, $J = 9.3, 1.4, 0.5$ Hz, 1H), 4.03-3.93 (m, 1H), 3.07 (dd, $J = 13.8, 1.8$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J = 13.5, 1.8$ Hz, 1H), 1.18 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 426.9 ($M + 1$), 428.9 ($M + 1$).

【0521】

実施例 57

5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(ピリジン-3-イル)プロパン-2-イル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

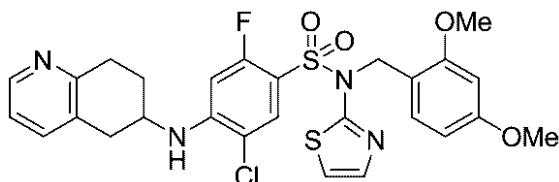
【化176】



【0522】

工程 1。5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-6-イル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化177】



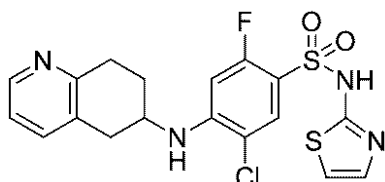
【0523】

実施例 43 の工程 1 について記載されたような手順に従って、1-フェニルシクロプロパン-1-アミンを 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色油状物として得た (0.180 g, 56% の収率) : MS (ES+) m/z 589.0 ($M + 1$), 591.0 ($M + 1$).

【0524】

工程 2。5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(ピリジン-3-イル)プロパン-2-イル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化178】



【0525】

実施例 43 の工程 2 について記載されたような手順に従って、5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを 5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-6-イル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、ヘキサン中 12~80% の酢酸エチルの

10

20

30

40

50

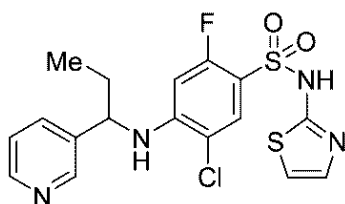
勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.043 g, 19%の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.82 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 7.8, 5.7$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.26-3.14 (m, 3H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.99-1.85 (m, 1H); MS (ES+) m/z 438.9 ($M + 1$), 440.9 ($M + 1$).

【0526】

実施例 58

5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(ピリジン-3-イル)プロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

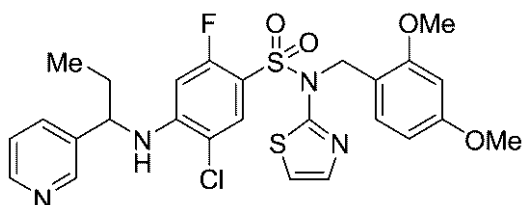
【化179】



【0527】

工程 1。5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(ピリジン-3-イル)プロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化180】



【0528】

実施例 43 の工程 1 について記載されたような手順に従って、1-フェニルシクロプロパン-1-アミンを 1-(ピリジン-3-イル)プロパン-1-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.215 g, 69%の収率) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.64-8.53 (m, 2H), 7.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.70-7.61 (m, 1H), 7.46-7.38 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 3.6, 0.6$ Hz, 1H), 6.35 (dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 1H), 6.32-6.29 (m, 1H), 6.02 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.30 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 1.99-1.85 (m, 2H), 1.04 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 577.0 ($M + 1$), 579.0 ($M + 1$).

【0529】

工程 2。5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(ピリジン-3-イル)プロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

10

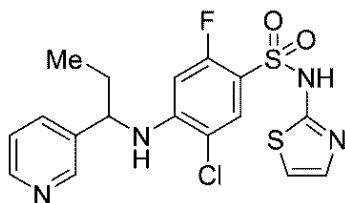
20

30

40

50

【化 1 8 1】



【0 5 3 0】

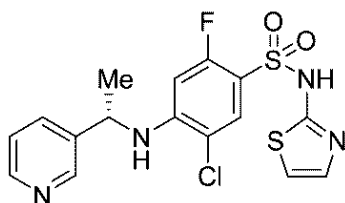
実施例 43 の工程 2 について記載されたような手順に従って、5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(ピリジン-3-イル)プロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、アセトニトリル(3倍体積)での摩砕により、表題化合物を無色固体として得た(0.159 g, 69%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.76 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.68-8.59 (m, 1H), 8.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76-7.66 (m, 1H), 7.61 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H), 6.86-6.77 (m, 1H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.66 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.13-1.96 (m, 1H), 1.93-1.75 (m, 1H), 0.91 (t, J = 6.9 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 427.0 (M + 1), 427.9 (M + 1)。

【0 5 3 1】

実施例 59

5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(ピリジン-3-イル)プロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

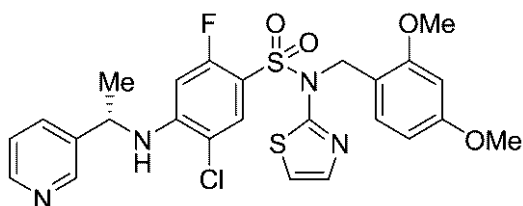
【化 1 8 2】



【0 5 3 2】

工程 1。(S)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(ピリジン-3-イル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 1 8 3】

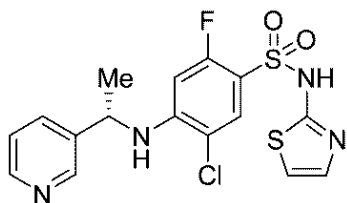


【0 5 3 3】

実施例 43 の工程 1 について記載されたような手順に従って、1-フェニルシクロプロパン-1-アミンを(S)-1-(ピリジン-3-イル)エタン-1-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、ヘキサン中12~80%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得

た (0.145 g, 47%の収率) : MS (ES+) m/z 563.0 (M + 1), 565.0 (M + 1)。
【0534】

工程2。5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(ピリジン-3-イル)プロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製
【化184】



10

【0535】

実施例43の工程2について記載されたような手順に従って、5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを(S)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(ピリジン-3-イル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、アセトニトリル(3×5 mL)での摩砕により、表題化合物を無色固体として得た(0.080 g, 28%の収率) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.78 (s, 1H), 8.82 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.92 (dq, J = 6.9, 7.2 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 6.6 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 412.9 (M + 1), 414.9 (M + 1)。

20

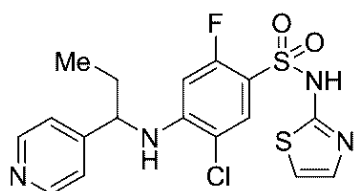
【0536】

実施例60

5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(ピリジン-4-イル)プロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

30

【化185】

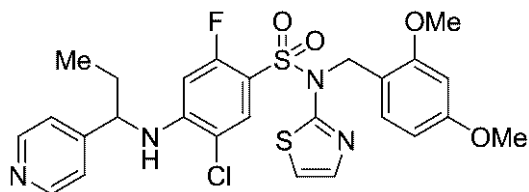


【0537】

工程1。5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(ピリジン-4-イル)プロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

40

【化186】



【0538】

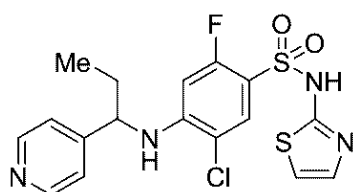
実施例43の工程1について記載されたような手順に従って、1-フェニルシクロプロパ

50

ン-1-アミンを1-(ピリジン-4-イル)プロパン-1-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、ジクロロメタン中5~25%のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た(0.235 g, 75%の収率): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.30-6.26 (m, 1H), 5.96 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.21 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 1.97-1.82 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.5 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 577.0 ($M + 1$), 579.0 ($M + 1$)。【0539】

10

工程2。5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(ピリジン-4-イル)プロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製【化187】



20

【0540】

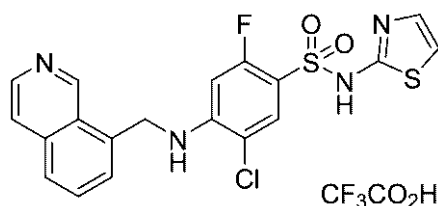
実施例43の工程2について記載されたような手順に従って、5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(ピリジン-4-イル)プロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、アセトニトリル(3倍体積)での摩砕により、表題化合物を無色固体として得た(0.077 g, 33%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.79 (s, 1H), 8.76 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.80-4.69 (m, 1H), 2.12-1.96 (m, 1H), 1.93-1.75 (m, 1H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 427.0 ($M + 1$), 429.0 ($M + 1$)。【0541】

30

実施例61

5-クロロ-2-フルオロ-4-((イソキノリン-8-イルメチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化188】



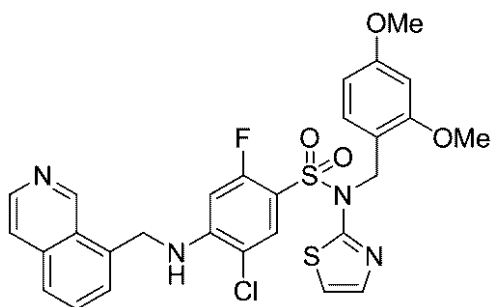
40

【0542】

工程1。5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((イソキノリン-8-イルメチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

50

【化 1 8 9】



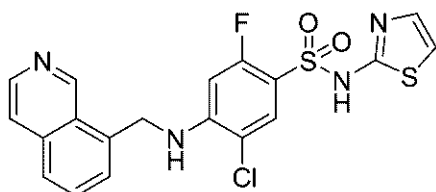
【0 5 4 3】

5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.250 g, 0.543 mmol)およびイソキノリン-8-イルメタンアミン(0.086 mg, 0.54 mmol)の無水ジメチルスルホキシド(5 mL)中の混合物に、炭酸セシウム(0.424 g, 1.30 mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を90℃で17時間加熱した。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、酢酸エチル(5 mL)および水(5 mL)で希釈し、そしてその水相を酢酸エチル(3×3 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(1×5 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中6~80%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た(0.062 g, 19%の収率)：MS (ES+) m/z 599.0 (M + 1), 601.0 (M + 1)。

【0 5 4 4】

工程2。5-クロロ-2-フルオロ-4-((イソキノリン-8-イルメチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 1 9 0】



【0 5 4 5】

実施例43の工程2について記載されたような手順に従って、5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((イソキノリン-8-イルメチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.033 g, 13%の収率)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.77 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.66 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 5.7 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 449.0 (M + 1), 451.0 (M + 1)。

【0 5 4 6】

実施例62

5-クロロ-2-フルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)-4-((イソキノリン-8-イルメチル)アミノ)ベンゼンスルホンアミドの合成

10

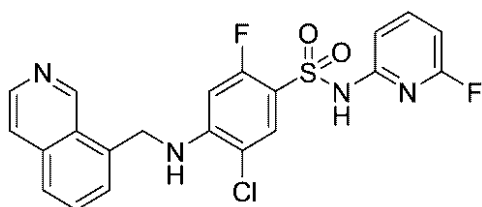
20

30

40

50

【化 1 9 1】

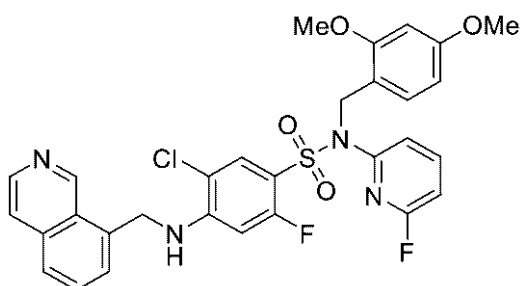


【0 5 4 7】

工程 1。5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)-4-((イソキノリン-8-イルメチル)アミノ)ベンゼンスルホンアミドの調製

10

【化 1 9 2】



20

【0 5 4 8】

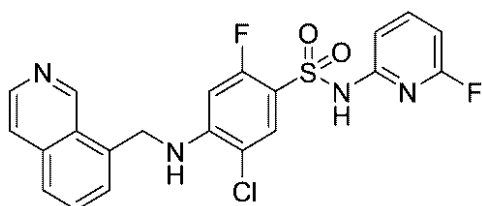
5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.256 g, 0.543 mmol) およびイソキノリン-8-イルメタンアミン (0.086 mg, 0.54 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (5 mL) 中の混合物に、炭酸カリウム (0.233 g, 1.69 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を 110℃まで 18 時間加熱した。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、酢酸エチル (5 mL) および水 (5 mL) で希釈し、そしてその水相を酢酸エチル (3×3 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (1×5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、その残渣の、ヘキサン中 6~80% の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を褐色油状物として得た (0.062 g, 19% の収率) : MS (ES+) m/z 611.1 (M + 1), 613.0 (M + 1)。

30

【0 5 4 9】

工程 2。5-クロロ-2-フルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)-4-((イソキノリン-8-イルメチル)アミノ)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 1 9 3】



40

【0 5 5 0】

実施例 43 の工程 2 について記載されたような手順に従って、5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを 5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)-4-

50

ー（（イソキノリンー８－イルメチル）アミノ）ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、ジクロロメタン中０～２５％のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た（０．０４４ｇ，１７％の収率）：¹H NMR（３００ MHz，DMSO-d₆）δ １１．４８（s，１H），９．６５（s，１H），８．５６（d，J = ５．７ Hz，１H），７．９０-７．８０（m，３H），７．７７（d，J = ７．５ Hz，１H），７．６９（dd，J = ７．２，７．２ Hz，１H），７．５１-７．４０（m，１H），７．４７（d，J = ６．９ Hz，１H），６．８５（dd，J = ７．８，２．１ Hz，１H），６．７１（dd，J = ８．１，２．４ Hz，１H），６．６１（d，J = １３．２ Hz，１H），５．０９（d，J = ５．７ Hz，２H）；MS（ES+）m/z ４６０．９（M + １），４６２．９（M + １）。

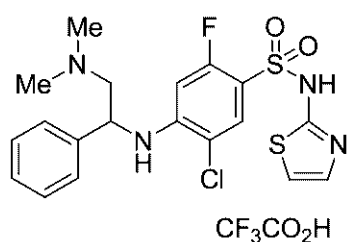
【０５５１】

10

実施例 6 3

５－クロロ－４－（（２－（ジメチルアミノ）－１－フェニルエチル）アミノ）－２－フルオロ－N－（チアゾール－２－イル）ベンゼンスルホンアミド 2，2，2－トリフルオロアセテートの合成

【化 1 9 4】

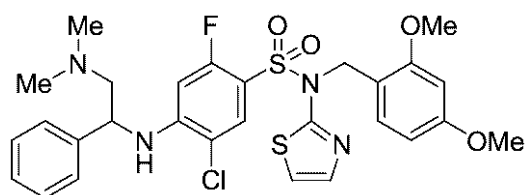


20

【０５５２】

工程 1。５－クロロ－N－（２，４－ジメトキシベンジル）－４－（（２－（ジメチルアミノ）－１－フェニルエチル）アミノ）－２－フルオロ－N－（チアゾール－２－イル）ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 1 9 5】



30

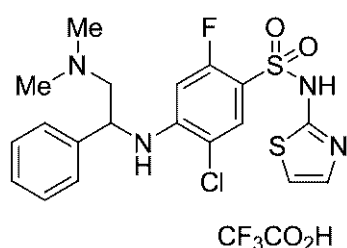
【０５５３】

実施例 4 3 の工程 1 について記載されたような手順に従って、１－フェニルシクロプロパン－１－アミンを N 1，N 1－ジメチル－２－フェニルエタン－１，２－ジアミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色油状物として得た（０．１５８ｇ，４８％の収率）：MS（ES+）m/z ６０５．２（M + １），６０７．２（M + １）。

【０５５４】

工程 2。５－クロロ－４－（（２－（ジメチルアミノ）－１－フェニルエチル）アミノ）－２－フルオロ－N－（チアゾール－２－イル）ベンゼンスルホンアミド 2，2，2－トリフルオロアセテートの調製

【化 1 9 6】



50

【0555】

実施例43の工程2について記載されたような手順に従って、5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-((2-(ジメチルアミノ)-1-フェニルエチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、アセトニトリル(3×5 mL)での摩砕により、表題化合物を無色固体として得た(0.072 g, 29%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48-7.34 (m, 4H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.26 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.89-6.77 (m, 2H), 5.32-5.19 (m, 1H), 3.84 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.33 (dd, J = 13.5, 3.0 Hz, 1H), 2.87 (s, 6H); スルホンアミドのNHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 455.0 (M + 1), 457.0 (M + 1)。

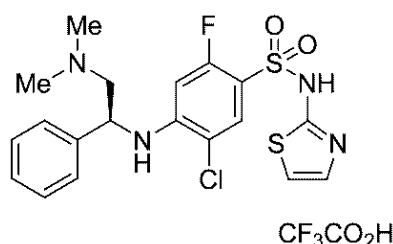
10

【0556】

実施例64

(S)-5-クロロ-4-((2-(ジメチルアミノ)-1-フェニルエチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

【化197】

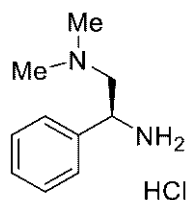


20

【0557】

工程1。(S)-N1, N1-ジメチル-2-フェニルエタン-1,2-ジアミン塩酸塩の調製

【化198】



30

【0558】

(S)-4-フェニル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル2,2-ジオキシド(0.200 g, 0.67 mmol, Jamesら, Org. Lett. 2013; 15(23): 6094-6097に記載されるように調製)に、メタノール中2Mの溶液(1.7 mL, 3.33 mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で3時間撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、その残渣をジオキサン(3 mL)に溶解させ、そしてこれにジオキサン中4Mの塩化水素の溶液(0.50 mL, 2.0 mmol)を添加した。この反応混合物を周囲温度で17時間撹拌した。減圧中での濃縮により、表題化合物を褐色がかった吸湿性固体として得た(0.080 g, 77%の収率): MS (ES+) m/z 165.1 (M + 1)。

40

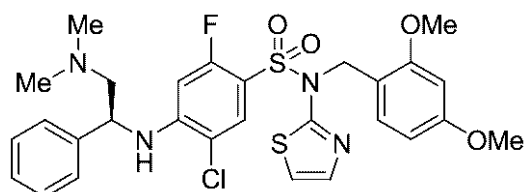
【0559】

工程2。(S)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-((2-(ジメチルアミノ)-1-フェニルエチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-

50

イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化199】



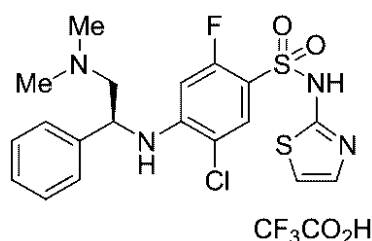
【0560】

実施例43の工程1について記載されたような手順に従って、1-フェニルシクロプロパン-1-アミンを(S)-N1, N1-ジメチル-2-フェニルエタン-1, 2-ジアミン塩酸塩で置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色油状物として得た(0.085g, 21%の収率): MS (ES+) m/z 605.0 (M + 1), 607.0 (M + 1)。

【0561】

工程3: (S)-5-クロロ-4-((2-(ジメチルアミノ)-1-フェニルエチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテート

【化200】



【0562】

実施例43の工程2について記載されたような手順に従って、5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを(S)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-((2-(ジメチルアミノ)-1-フェニルエチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、水(0.1%のトリフルオロ酢酸を含む)中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.017g, 6%の収率): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.80 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48-7.34 (m, 4H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.25 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 5.32-5.19 (m, 1H), 3.85 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.40-3.28 (m, 1H), 2.86 (s, 6H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -73.7 (s, 3F), -109.4 (s, 1F); MS (ES+) m/z 454.9 (M + 1), 456.9 (M + 1)。

【0563】

実施例65

(R)-5-クロロ-4-((2-(ジメチルアミノ)-1-フェニルエチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

10

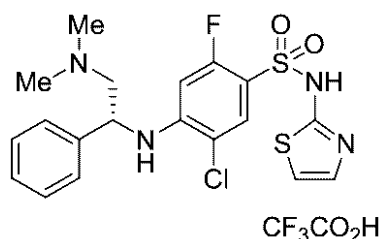
20

30

40

50

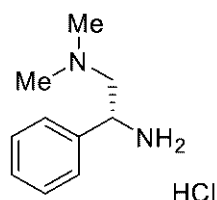
【化 2 0 1】



【 0 5 6 4】

工程 1。(R) - N 1 , N 1 - ジメチル - 2 - フェニルエタン - 1 , 2 - ジアミン塩酸塩の調製：

【化 2 0 2】



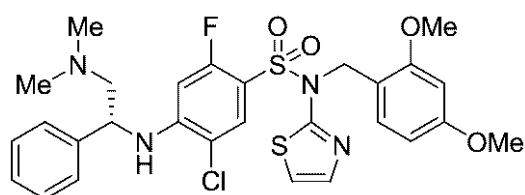
【 0 5 6 5】

実施例 6 4 の工程 1 について記載されたような手順に従って、(S) - 4 - フェニル - 1 , 2 , 3 - オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル 2 , 2 - ジオキシドを (R) - 4 - フェニル - 1 , 2 , 3 - オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル 2 , 2 - ジオキシドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を褐色油状物として得た (0.133 g, 定量的収率) : MS (ES+) m/z 165.1 (M + 1)。

【 0 5 6 6】

工程 2。(S) - 5 - クロロ - N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 1 - フェニルエチル) アミノ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 2 0 3】



【 0 5 6 7】

実施例 4 3 の工程 1 について記載されたような手順に従って、1 - フェニルシクロプロパン - 1 - アミンを (R) - N 1 , N 1 - ジメチル - 2 - フェニルエタン - 1 , 2 - ジアミン塩酸塩で置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色油状物として得た (0.075 g, 18% の収率) : MS (ES+) m/z 605.0 (M + 1), 607.0 (M + 1)。

【 0 5 6 8】

工程 3 : (S) - 5 - クロロ - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 1 - フェニルエチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート

10

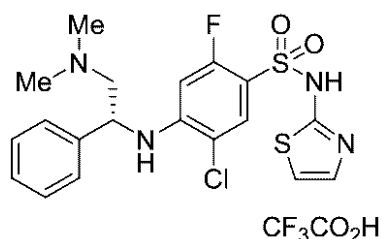
20

30

40

50

【化 2 0 4】



【0 5 6 9】

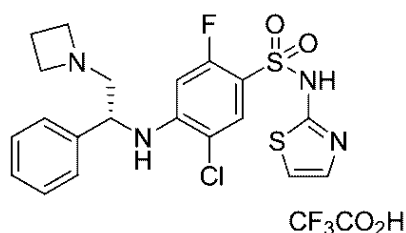
実施例 43 の工程 2 について記載されたような手順に従って、5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを(S)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-((2-(ジメチルアミノ)-1-フェニルエチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、水(0.1%のトリフルオロ酢酸を含む)中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.027 g, 8%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.79 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.47-7.35 (m, 4H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.26 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 5.33-5.19 (m, 1H), 3.85 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.40-3.29 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.86 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -73.7 (s, 3F), -109.4 (s, 1F); MS (ES+) m/z 455.0 ($M + 1$), 457.0 ($M + 1$).

【0 5 7 0】

実施例 66

(R)-4-((2-(アゼチジン-1-イル)-1-フェニルエチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

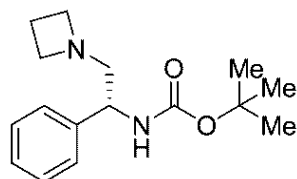
【化 2 0 5】



【0 5 7 1】

工程 1。(R)-(2-(アゼチジン-1-イル)-1-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチルの調製

【化 2 0 6】



【0 5 7 2】

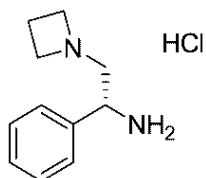
(R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-フェニルエチルメタンスルホネート(0.50 g, 1.58 mmol、WO2009013171に従って調製)およびアゼチジン(0.45 mL, 7.9 mmol)の無水テトラヒドロフラン(4.

5 mL) 中の混合物に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.83 mL, 4.8 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を 60°C で 17 時間攪拌した。この懸濁物を水 (10 mL) および酢酸エチル (10 mL) で希釈し、そしてその水相を酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣のヘキサン (20 mL) での摩砕により、表題化合物を無色固体として得た (0.136 g, 31% の収率) : MS (ES+) m/z 277.3 (M + 1)。

【0573】

工程 2。(R)-2-(アゼチジン-1-イル)-1-フェニルエタン-1-アミン塩酸塩の調製:

【化207】



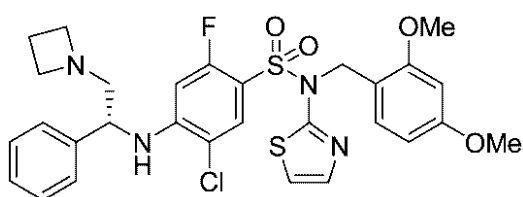
【0574】

(R)-2-(アゼチジン-1-イル)-1-フェニルエチルカルバミン酸tert-ブチル (0.136 g, 0.492 mmol) の無水ジオキサン (3 mL) 中の混合物に、ジオキサン中 4.0 M の塩化水素の溶液 (0.37 mL, 1.5 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した。この反応混合物をジエチルエーテル (10 mL) で希釈し、そして形成した沈殿物を濾過により集めて、表題化合物を無色固体として得た (0.279 g, 77% の収率) : MS (ES+) m/z 177.2 (M + 1)。

【0575】

工程 3。(R)-4-((2-(アゼチジン-1-イル)-1-フェニルエチル)アミノ)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化208】



【0576】

実施例 43 の工程 1 について記載されたような手順に従って、1-フェニルシクロプロパン-1-アミンを (R)-2-(アゼチジン-1-イル)-1-フェニルエタン-1-アミン塩酸塩で置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色油状物として得た (0.163 g, 75% の収率) : MS (ES+) m/z 617.1 (M + 1), 619.1 (M + 1)。

【0577】

工程 4。(R)-4-((2-(アゼチジン-1-イル)-1-フェニルエチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテート

10

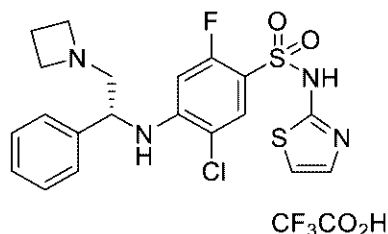
20

30

40

50

【化 2 0 9】



【0 5 7 8】

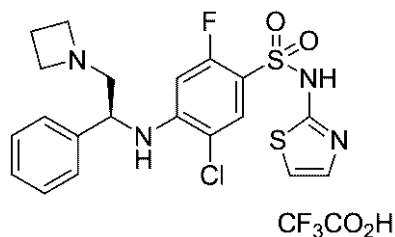
実施例 43 の工程 2 について記載されたような手順に従って、5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを(R)-4-((2-(アゼチジン-1-イル)-1-フェニルエチル)アミノ)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、アセトニトリル(5 mL)での摩砕により、表題化合物を無色固体として得た(0.084 g, 39%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.76 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.22 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 5.00-5.89 (m, 1H), 4.27-3.99 (m, 2H), 3.85-3.67 (m, 2H), 3.64-3.46 (m, 2H), 2.41-2.18 (m, 2H); MS (ES+) m/z 467.0 ($M + 1$), 469.0 ($M + 1$).

【0 5 7 9】

実施例 67

(S)-4-((2-(アゼチジン-1-イル)-1-フェニルエチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

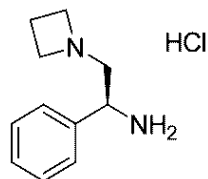
【化 2 1 0】



【0 5 8 0】

工程 1。(S)-2-(アゼチジン-1-イル)-1-フェニルエタン-1-アミン塩酸塩の調製

【化 2 1 1】



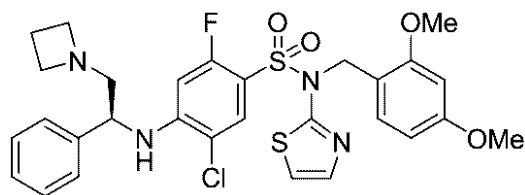
【0 5 8 1】

実施例 43 の工程 1 および工程 2 について記載されたような手順に従って、褐色がかった固体としての表題化合物(0.279 g, 83%の収率): MS (ES+) m/z 177.2 ($M + 1$).

【0 5 8 2】

工程 2。(S)-4-((2-(アゼチジン-1-イル)-1-フェニルエチル)アミノ)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 2 1 2】



10

【0 5 8 3】

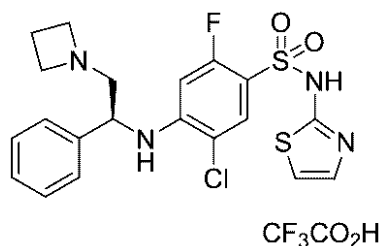
実施例 43 の工程 1 について記載されたような手順に従って、1-フェニルシクロプロパン-1-アミンを (S)-2-(アゼチジン-1-イル)-1-フェニルエタン-1-アミン塩酸塩で置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色油状物として得た (0.106 g, 32% の収率) : MS (ES+) m/z 617.1 (M + 1), 619.1 (M + 1)。

【0 5 8 4】

工程 3 : (S)-4-((2-(アゼチジン-1-イル)-1-フェニルエチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテート

20

【化 2 1 3】



【0 5 8 5】

実施例 43 の工程 2 について記載されたような手順に従って、5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを (S)-4-((2-(アゼチジン-1-イル)-1-フェニルエチル)アミノ)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.095 g, 29% の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.80 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.26 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 5.04-4.91 (m, 1H), 4.27-4.04 (m, 4H), 3.89-3.75 (m, 1H), 3.64-3.49 (m, 1H), 2.46-2.20 (m, 2H); MS (ES+) m/z 467.0 (M + 1), 469.0 (M + 1)。

30

【0 5 8 6】

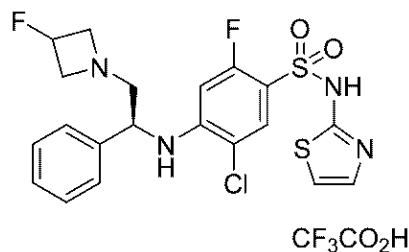
実施例 68

(S)-5-クロロ-4-((2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-1-フェニルエチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

40

50

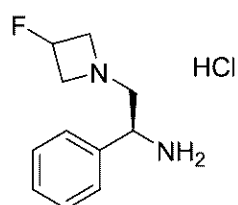
【化 2 1 4】



【0 5 8 7】

工程 1。(S) - 2 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) - 1 - フェニルエタン - 1 - アミン塩酸塩の調製

【化 2 1 5】



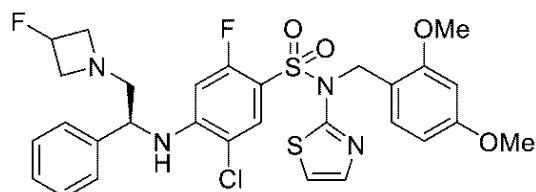
【0 5 8 8】

(S) - 4 - フェニル - 1, 2, 3 - オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル 2, 2 - ジオキシド (0.200 g, 0.67 mmol) の無水アセトニトリル (3 mL) 中の溶液に、3 - フルオロアゼチジン (0.750 g, 6.70 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 3 時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、その残渣をジオキサン (3 mL) に溶解させ、そしてこれに塩化水素ジオキサンの 4 M の溶液 (0.84 mL, 3.4 mmol) を添加した。この反応混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した。減圧中での濃縮により、表題化合物を褐色がかった固体として得た (0.137 g, 89% の収率) : MS (ES+) m/z 195.1 (M + 1)。

【0 5 8 9】

工程 2。(S) - 4 - ((2 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) - 1 - フェニルエチル) アミノ) - 5 - クロロ - N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 2 1 6】



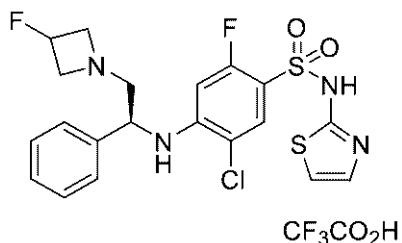
【0 5 9 0】

実施例 43 の工程 1 について記載されたような手順に従って、1 - フェニルシクロプロパン - 1 - アミンを (S) - 2 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) - 1 - フェニルエタン - 1 - アミン塩酸塩で置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色油状物として得た (0.045 g, 11% の収率) : MS (ES+) m/z 635.4 (M + 1), 637.4 (M + 1)。

【0 5 9 1】

工程 3 : (S) - 5 - クロロ - 4 - ((2 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) - 1 - フェニルエチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2 - トリフルオロアセテート

【化 2 1 7】



【0 5 9 2】

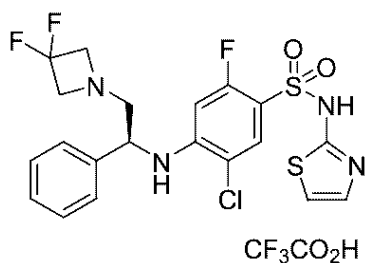
実施例 43 の工程 2 について記載されたような手順に従って、実施例 43 の工程 2 について記載されたような手順が 5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを (S)-4-((2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-1-フェニルエチル)アミノ)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要とされるような重大ではない変更を行って、水 (0.1% のトリフルオロ酢酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.013 g, 4% の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.79 (s, 1H), 10.54 (幅広 s, 0.5 H), 9.71 (幅広 s, 0.5 H), 7.62 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.26 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 5.59-5.19 (m, 1H), 5.08-4.92 (m, 1H), 4.69-4.24 (m, 4H), 4.02-3.80 (m, 1H), 3.70-3.55 (m, 1H); MS (ES+) m/z 485.0 ($M + 1$), 487.0 ($M + 1$).

【0 5 9 3】

実施例 69

(S)-5-クロロ-4-((2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-1-フェニルエチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

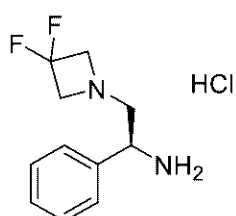
【化 2 1 8】



【0 5 9 4】

工程 1。(S)-2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-1-フェニルエタン-1-アミン塩酸塩の調製:

【化 2 1 9】



10

20

30

40

50

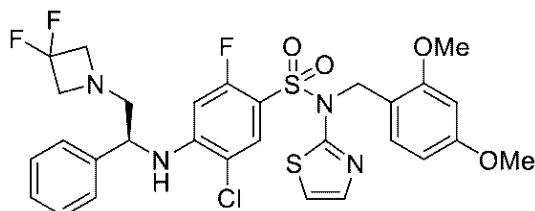
【0595】

実施例68の工程1について記載されたような手順に従って、3-フルオロアゼチジンを3,3-ジフルオロアゼチジンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色油状物として得た(0.164 g, 99%の収率): MS (ES+) m/z 213.1 ($M + 1$)。

【0596】

工程2。(S)-4-((2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-1-フェニルエチル)アミノ)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化220】



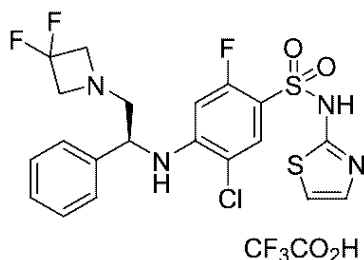
【0597】

実施例43の工程1について記載されたような手順に従って、1-フェニルシクロプロパン-1-アミンを(S)-2-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-1-フェニルエタン-1-アミン塩酸塩で置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色油状物として得た(0.032 g, 9%の収率): MS (ES+) m/z 653.4 ($M + 1$), 655.4 ($M + 1$)。

【0598】

工程3:(S)-5-クロロ-4-((2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-1-フェニルエチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

【化221】



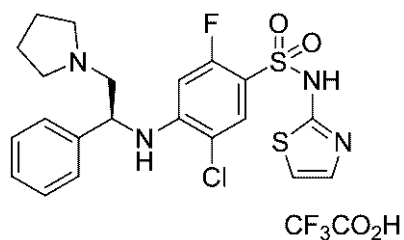
【0599】

実施例43の工程2について記載されたような手順に従って、5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを(S)-4-((2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-1-フェニルエチル)アミノ)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、水(0.1%のトリフルオロ酢酸を含む)中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.010 g, 4%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.78 (s, 1H), 7.60 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 2H), 6.86-6.79 (m, 1H), 6.66-6.56 (m, 1H), 6.44 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.79-4.63 (m, 1H), 4.20-3.79 (m, 4H), 3.53-3.30 (m, 1H), 3.25-3.03 (m, 1H); MS (ES+) m/z 503.0 ($M + 1$), 505.0 ($M + 1$)。

【0600】

実施例70

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - フェニル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドの合成
【化222】

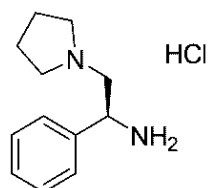


10

【0601】

工程1。(S) - 1 - フェニル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エタン - 1 - アミン塩酸塩の調製

【化223】



20

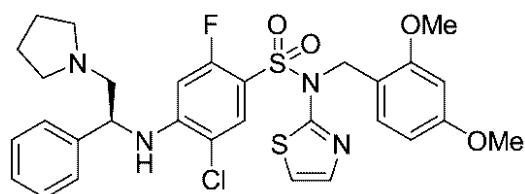
【0602】

実施例66の工程1について記載されたような手順に従って、(R) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - フェニルエチルメタンスルホネートを (S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - フェニルエチルメタンスルホネートで置き換え、そしてアゼチジンをピロリジンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を褐色がかった固体として得た (0.198 g, 55% の収率) : MS (ES+) m/z 191.2 (M + 1)。

【0603】

工程2。(S) - 5 - クロロ - N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - フェニル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化224】



40

【0604】

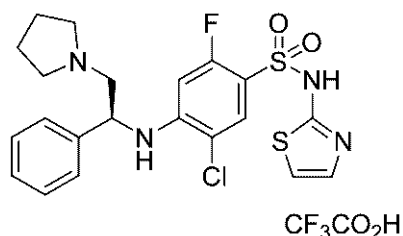
実施例43の工程1について記載されたような手順に従って、1-フェニルシクロプロパン - 1 - アミンを (S) - 1 - フェニル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エタン - 1 - アミン塩酸塩で置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色油状物として得た (1.47 g, 43% の収率) : MS (ES+) m/z 631.1 (M + 1), 633.1 (M + 1)。

【0605】

工程3。(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - フェニル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

50

【化 2 2 5】



【0 6 0 6】

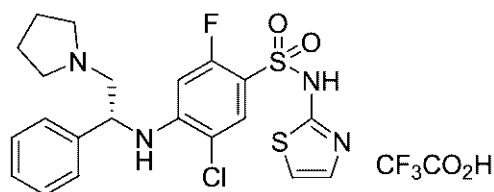
実施例 43 の工程 2 について記載されたような手順に従って、5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを (S)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニル-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、水 (0.1% のトリフルオロ酢酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.023 g, 9% の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.80 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.26 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.87-6.75 (m, 2H), 5.26-5.13 (m, 1H), 3.97 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.64-3.46 (m, 2H), 3.45-3.34 (m, 1H), 3.33-3.22 (m, 1H), 3.21-3.06 (m, 1H), 2.12-1.82 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73.7 (s, 3F), -109.3 (s, 1F); MS (ES+) m/z 480.9 ($M + 1$), 482.9 ($M + 1$).

【0 6 0 7】

実施例 71

(R)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-フェニル-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

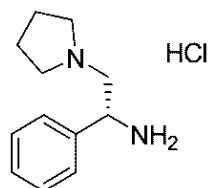
【化 2 2 6】



【0 6 0 8】

工程 1。(R)-1-フェニル-2-(ピロリジン-1-イル)エタン-1-アミン塩酸塩の調製

【化 2 2 7】



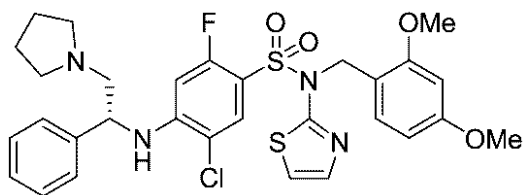
【0 6 0 9】

実施例 66 の工程 1 について記載されたような手順に従って、アゼチジンを経由してアゼチジンをピロリジンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を褐色がかった固体として得た (0.313 g, 定量的収率): MS (ES+) m/z 191.2 ($M + 1$).

【0 6 1 0】

工程 2。(R)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニル-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 2 2 8】



10

【0 6 1 1】

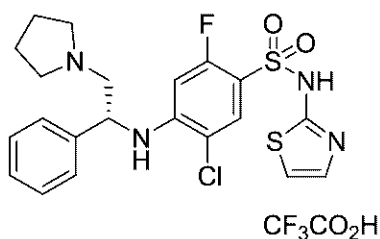
実施例 43 の工程 1 について記載されたような手順に従って、1-フェニルシクロプロパン-1-アミンを (R)-1-フェニル-2-(ピロリジン-1-イル)エタン-1-アミン塩酸塩で置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色油状物として得た (0.169 g, 49% の収率) : MS (ES+) m/z 631.1 (M + 1), 633.1 (M + 1)。

【0 6 1 2】

工程 3。(R)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-フェニル-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

20

【化 2 2 9】



【0 6 1 3】

実施例 43 の工程 2 について記載されたような手順に従って、5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを (R)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニル-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、水 (0.1% のトリフルオロ酢酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.045 g, 17% の収率) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.80 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.62 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.31 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.86-6.73 (m, 2H), 5.25-5.12 (m, 1H), 3.97 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.63-3.47 (m, 2H), 3.56-3.34 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 1H), 3.21-3.06 (m, 1H), 2.12-1.81 (m, 4H); MS (ES+) m/z 480.9 (M + 1), 482.9 (M + 1)。

30

40

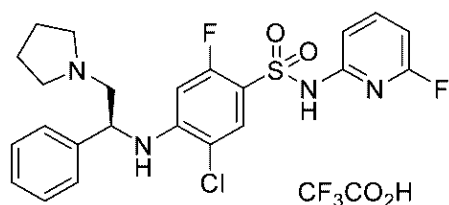
【0 6 1 4】

実施例 7 2

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)-4-((1-フェニル-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

50

【化 2 3 0】

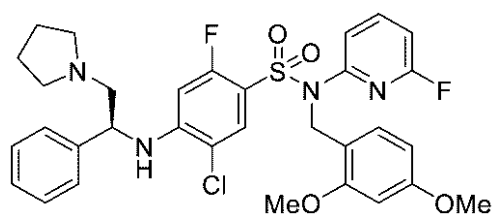


【0 6 1 5】

工程 1。(S)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)-4-((1-フェニル-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)ベンゼンスルホンアミドの調製

10

【化 2 3 1】



【0 6 1 6】

5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.457 g, 0.969 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (10 mL) 中の溶液に、(S)-1-フェニル-2-(ピロリジン-1-イル)エタン-1-アミン塩酸塩 (0.220 g, 0.969 mmol) および炭酸カリウム (0.669 g, 4.85 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を 75℃ で 18 時間攪拌した。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、酢酸エチル (5 mL) および水 (5 mL) で希釈した。その水相を酢酸エチル (3×3 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (1×5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中 12～80% の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た (0.312 g, 49% の収率) : MS (ES+) m/z 643.1 (M + 1), 645.1 (M + 1)。

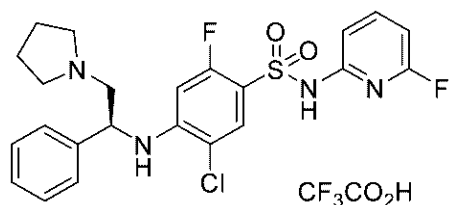
20

30

【0 6 1 7】

工程 2。(S)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)-4-((1-フェニル-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化 2 3 2】



40

【0 6 1 8】

実施例 43 の工程 2 について記載されたような手順に従って、5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを (S)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)-4-((1-フェニル-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、水 (0.1% のト

50

リフルオロ酢酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.074 g, 15% の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.55 (s, 1H), 9.45 (幅広 s, 1H), 7.83 (d, $J = 16.5, 8.1$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 8.0, 2.5$ Hz, 1H), 5.23-5.15 (m, 1H), 4.03-3.94 (m, 1H), 3.95-3.51 (m, 2H), 3.44-3.35 (m, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.92-1.86 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -69.0 (s, 1F), -73.8 (s, 3F), -110.1 (s, 1F); MS (ES+) m/z 493.0 ($M + 1$), 495.0 ($M + 1$).

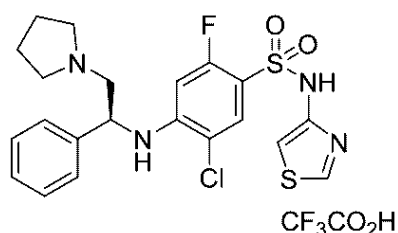
10

【0619】

実施例 73

(S) - 5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-フェニル-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化233】

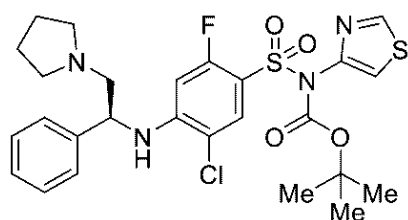


20

【0620】

工程 1。(S) - ((5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-フェニル-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)フェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチルの調製

【化234】



30

【0621】

実施例 72 の工程 1 について記載されたような手順に従って、5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを((5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を橙色油状物として得た (0.062 g, 11% の収率); MS (ES+) m/z 581.1 ($M + 1$), 583.1 ($M + 1$).

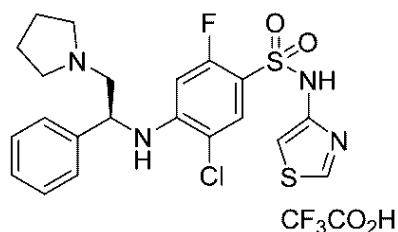
40

【0622】

工程 2。(S) - 5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-フェニル-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

50

【化 2 3 5】



【0 6 2 3】

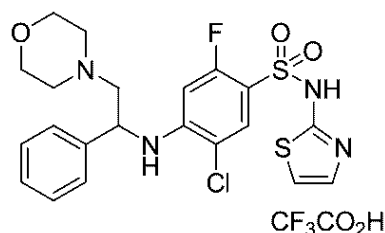
実施例 43 の工程 2 について記載されたような手順に従って、5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを(S)-((5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-フェニル-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)フェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、水(0.1%のトリフルオロ酢酸を含む)中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.025 g, 5%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.18 (s, 1H), 9.47 (幅広s, 1H), 8.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 5.23-5.15 (m, 1H), 4.02-3.93 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.32-3.21 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.95-1.87 (m, 2H); MS (ES+) m/z 481.0 ($M + 1$), 483.0 ($M + 1$)。

【0 6 2 4】

実施例 7 4

5-クロロ-2-フルオロ-4-((2-モルホリノ-1-フェニルエチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

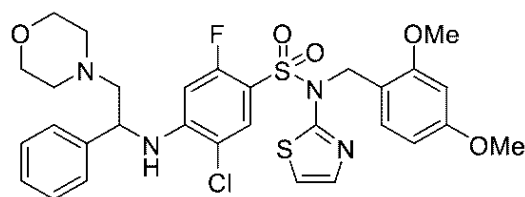
【化 2 3 6】



【0 6 2 5】

工程 1。5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((2-モルホリノ-1-フェニルエチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 2 3 7】



【0 6 2 6】

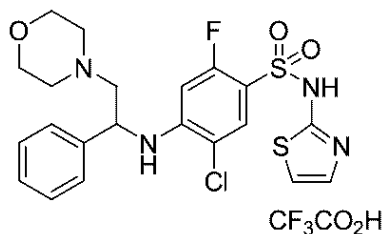
実施例 43 の工程 1 について記載されたような手順に従って、1-フェニルシクロプロパ

ン-1-アミンを2-モルホリノ-1-フェニルエタン-1-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色油状物として得た(0.310g, 88%の収率): MS (ES+) m/z 647.1 (M + 1), 649.1 (M + 1)。

【0627】

工程2。5-クロロ-2-フルオロ-4-((2-モルホリノ-1-フェニルエチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化238】



10

【0628】

実施例43の工程2について記載されたような手順に従って、5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((2-モルホリノ-1-フェニルエチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、アセトニトリル(2×5mL)での摩砕により、表題化合物を無色固体として得た(0.075g, 28%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.78 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48-7.34 (m, 4H), 7.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.97-6.86 (m, 1H), 6.82 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.78-6.65 (m, 1H), 5.37-5.13 (m, 1H), 4.10-3.86 (m, 3H), 3.86-3.62 (m, 3H), 3.52-3.31 (m, 2H), 3.29-3.05 (m, 2H); MS (ES+) m/z 497.1 (M + 1), 499.1 (M + 1)。

20

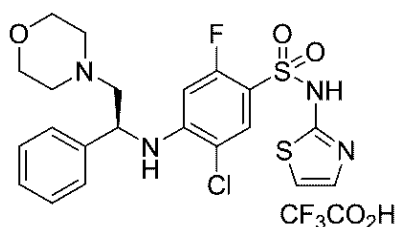
【0629】

実施例75

30

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((2-モルホリノ-1-フェニルエチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

【化239】

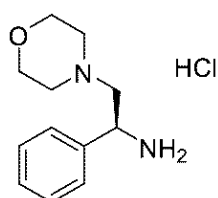


40

【0630】

工程1。(S)-2-モルホリノ-1-フェニルエタン-1-アミン塩酸塩の調製

【化240】



50

【0631】

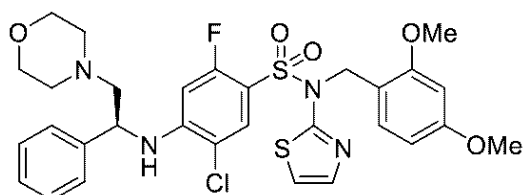
実施例66の工程1について記載されたような手順に従って、(R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-フェニルエチルメタンスルホネートを(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-フェニルエチルメタンスルホネートで置き換え、そしてアゼチジンをモルホリンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を褐色がかった固体として得た(0.186g, 48%の収率): MS (ES+) m/z 207.2 (M + 1)。

【0632】

工程2。(S)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((2-モルホリノ-1-フェニルエチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

10

【化241】



【0633】

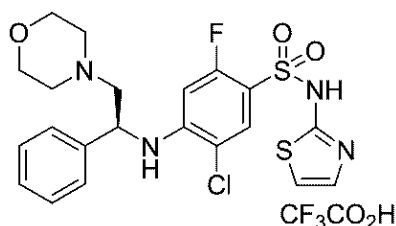
実施例43の工程1について記載されたような手順に従って、1-フェニルシクロプロパン-1-アミンを(S)-2-モルホリノ-1-フェニルエタン-1-アミン塩酸塩で置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色油状物として得た(0.138g, 39%の収率): MS (ES+) m/z 647.1 (M + 1), 649.1 (M + 1)。

20

【0634】

工程3。(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((2-モルホリノ-1-フェニルエチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化242】



30

【0635】

実施例43の工程2について記載されたような手順に従って、5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを(S)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((2-モルホリノ-1-フェニルエチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、水(0.1%のトリフルオロ酢酸を含む)中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.042g, 16%の収率): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.79 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48-7.34 (m, 4H), 7.31 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.97-6.86 (m, 1H), 6.82 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.80-6.66 (m, 1H), 5.37-5.13 (m, 1H), 4.10-3.86 (m, 3H), 3.86-3.62 (m, 3H), 3.52-3.31 (m, 2H), 3.29-3.05 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -73.8 (s, 3F), -109.5 (s, 1F); MS (ES+) m/z 496.9 (M + 1), 498.9 (M + 1)。

40

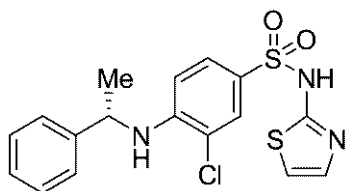
50

【0636】

実施例 76

(S)-3-クロロ-4-((1-フェニルエチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化243】



10

【0637】

5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-ジフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.250 g, 0.543 mmol) および (S)-1-フェニルエタン-1-アミン (0.065 mg, 0.54 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (5 mL) 中の溶液に、炭酸セシウム (0.424 g, 1.30 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 17 時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (5 mL) および水 (5 mL) で希釈し、そしてその水相を酢酸エチル (3 × 3 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、その残渣をジクロロメタン (5 mL) に溶解させ、そしてこれにトリフルオロ酢酸 (1 mL) を添加した。この反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌し、次いでメタノール (10 mL) で希釈した。この懸濁物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣の、ヘキサン中 12 ~ 80 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.106 g, 49 % の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.60 (s, 1H), 7.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 3H), 7.30 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.77 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.68 (dq, J = 7.2, 6.6 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 3H); MS (ES-) m/z 392.1 ($M - 1$), 394.1 ($M - 1$)。

20

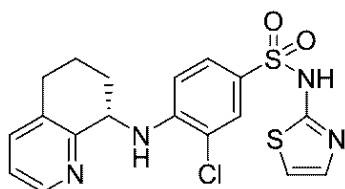
30

【0638】

実施例 77

(S)-3-クロロ-4-((5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化244】



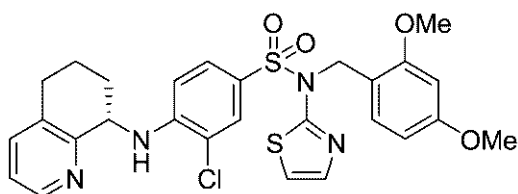
40

【0639】

工程 1。(S)-3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-((5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

50

【化 2 4 5】



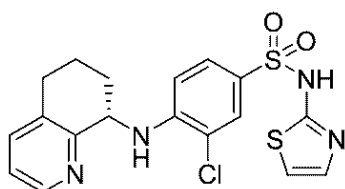
【0 6 4 0】

5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-ジフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.250 g, 0.566 mmol) および (S)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン二塩酸塩 (0.124 mg, 0.566 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (5 mL) 中の混合物に、炭酸カリウム (0.390 g, 2.83 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を 60℃ で 17 時間攪拌した。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、そして酢酸エチル (5 mL) および水 (5 mL) で希釈した。その水相を酢酸エチル (3 × 3 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (1 × 5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中 6 ~ 80 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.226 g, 95 % の収率) : MS (ES+) m/z 571.1 (M + 1), 573.1 (M + 1)。

【0 6 4 1】

工程 2。(S)-3-クロロ-4-((5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 2 4 6】



【0 6 4 2】

(S)-3-クロロ-4-((5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (226 mg, 0.396 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.092 mL, 1.2 mmol) を 0℃ で添加した。この反応混合物を 0℃ で 10 分間攪拌し、次いでメタノール (10 mL) で希釈した。得られた懸濁物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣の、水 (0.1 % のトリフルオロ酢酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.016 mg, 7 % の収率) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.68 (s, 1H), 8.53 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.05-4.93 (m, 1H), 2.96-2.85 (m, 2H), 2.25-2.09 (m, 1H), 1.98-1.75 (m, 3H); MS (ES+) m/z 421.0 (M + 1), 423.0 (M + 1)。

【0 6 4 3】

実施例 78

(S)-5-クロロ-4-((1-(2-クロロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

10

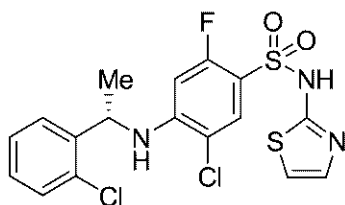
20

30

40

50

【化 2 4 7】

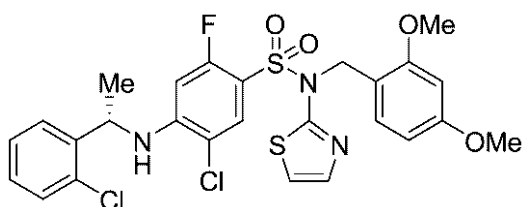


【0 6 4 4】

工程 1。(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - クロロフェニル) エチル) アミノ) - N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

10

【化 2 4 8】



20

【0 6 4 5】

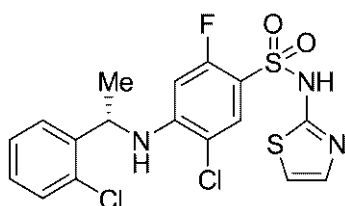
実施例 77 の工程 1 について記載されたような手順に従って、(S) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン二塩酸塩を (S) - 1 - (2 - クロロフェニル) エタン - 1 - アミン塩酸塩で置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色油状物として得た (0 . 1 3 7 g , 8 3 % の収率) : MS (ES+) m/z 596.0 (M + 1) , 598.0 (M + 1) 。

【0 6 4 6】

工程 2。(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - クロロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 2 4 9】

30



【0 6 4 7】

実施例 43 の工程 2 について記載されたような手順に従って、5 - クロロ - N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - フェニルシクロプロピル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドを (S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - クロロフェニル) エチル) アミノ) - N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0 . 0 4 2 g , 1 7 % の収率) : ¹H NMR (300 MHz , DMSO-d₆) δ 12.76 (s , 1H) , 7.60 (d , J = 7.5 Hz , 1H) , 7.45 (dd , J = 6.0 , 1.5 Hz , 2H) , 7.36-7.26 (m , 2H) , 7.25 (d , J = 4.5 Hz , 1H) , 6.81 (d , J = 4.8 Hz , 1H) , 6.73 (d , J = 6.0 Hz , 1H) , 6.05 (d , J = 12.9 Hz , 1H) , 4.97-4.81 (m , 1H) , 1.54 (d , J = 6.6 Hz , 3H) ; ¹⁹F NMR (282 MHz , DMSO-d₆) δ -109.2 (s) ; MS (ES-) m/z 444.0 (M - 1) , 446.0 (M - 1) 。

40

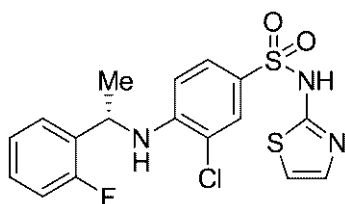
50

【0648】

実施例 79

(S)-3-クロロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化250】

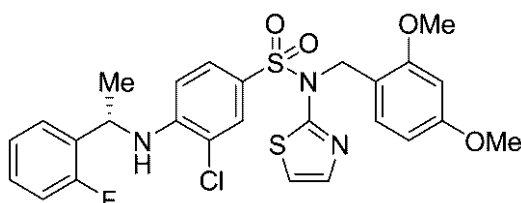


10

【0649】

工程 1。(S)-3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化251】



20

【0650】

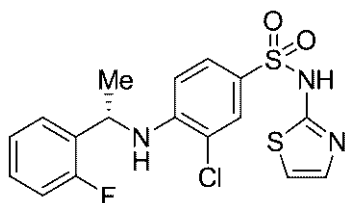
5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-ジフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.300 g, 0.679 mmol) および (S)-(2-フルオロフェニル)エチルアミン (0.94 mg, 0.679 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (6 mL) 中の混合物に、炭酸カリウム (0.224 g, 1.63 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を 75 °C で 17 時間攪拌した。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、そして酢酸エチル (5 mL) および水 (5 mL) で希釈した。その水相を酢酸エチル (3 × 3 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (1 × 5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中 5 ~ 60 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た (0.305 g, 80 % の収率) : MS (ES+) m/z 561.9 (M + 1), 563.9 (M + 1)。

30

【0651】

工程 2。(S)-3-クロロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化252】



40

【0652】

実施例 43 の工程 2 について記載されたような手順に従って、5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)

50

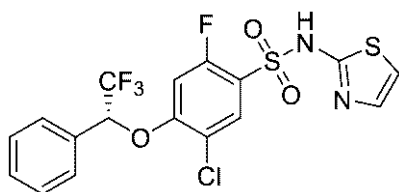
)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを(S)-3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、水(0.1%のトリフルオロ酢酸を含む)中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.084mg, 30%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.61 (s, 1H), 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.31-7.10 (m, 4H), 6.78 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.96-4.87 (m, 1H), 1.56 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -120.1 (s); MS (ES+) m/z 411.9 ($M + 1$), 413.9 ($M + 1$).

【0653】

実施例80

(R)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエトキシ)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化253】



【0654】

(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエタン-1-オール(0.114g, 0.648mmol)および5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.300g, 0.652mmol)の無水ジメチルスルホキシド(2.5mL)中の溶液に、炭酸セシウム(0.509g, 1.56mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で65時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル(5mL)および水(5mL)で希釈し、そしてその水相を酢酸エチル(5mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(2×5mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、ヘキサン中0~60%の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた残渣をジクロロメタン(4mL)に溶解させ、そしてこれにトリフルオロ酢酸(0.7mL)を添加した。この反応混合物を周囲温度で10分間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣を活性炭(0.3g)を使用してメタノール(5mL)中で摩砕し、そして得られた懸濁物を濾過した。この濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を無色固体として得た(0.074g, 24%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.96 (br s, 1H), 7.83 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.38-7.27 (m, 2H), 6.88 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.59 (q, J = 6.5 Hz, 1H); MS (ES+) m/z 467.0, 469.0 ($M + 1$).

【0655】

実施例81

3-クロロ-4-((1-(ピリジン-2-イル)プロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

10

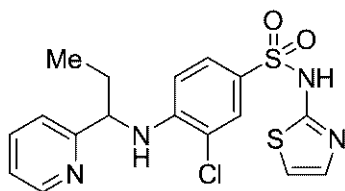
20

30

40

50

【化 2 5 4】



【0 6 5 6】

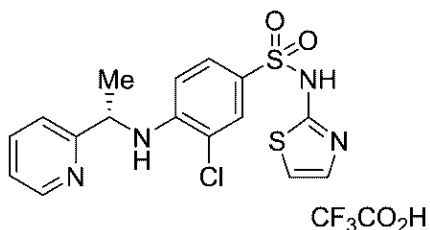
1- (ピリジン-2-イル) プロパン-1-アミン二塩酸塩 (0.129 g, 0.625 mmol)、4-ブromo-3-クロロ-N- (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド (0.200 g, 0.568 mmol)、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニル (0.012 g, 0.028 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0.013 g, 0.014 mmol)、およびナトリウムtert-ブトキシド (0.273 g, 2.84 mmol) の混合物に、無水トルエン (3 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を、これに窒素のストリームを通すことにより10分間脱気した。この反応混合物を100℃で72時間攪拌した。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、酢酸エチル (5 mL) で希釈し、そしてセライトのパッドで濾過した。このフィルターパッドを酢酸エチル (20 mL) で洗浄し、そして合わせた濾液を減圧中で濃縮した。残渣の、ジクロロメタン中0~25%のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製、およびメタノール (2×5 mL) 中での摩砕により、表題化合物を無色固体として得た (0.074 g, 3%の収率) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.60 (s, 1H), 8.55 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.77 (dt, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49-7.39 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.22 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.61 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.00-1.80 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 409.1 (M + 1), 411.1 (M + 1)。

【0 6 5 7】

実施例 8 2

(S)-3-クロロ-4-((1-(ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化 2 5 5】



【0 6 5 8】

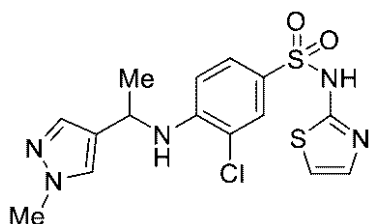
実施例 8 1 について記載されたような手順に従って、1- (ピリジン-2-イル) プロパン-1-アミン二塩酸塩を (S)-1- (ピリジン-2-イル) エタン-1-アミン二塩酸塩で置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.018 g, 8.1%の収率) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.97 (s, 1H), 7.78 (dt, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 7.28 (ddd, J = 7.2, 3.6, 1.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.80 (dq, J = 6.9, 7.2 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 6.9 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 395.0 (M + 1), 397.0 (M + 1)。

【0659】

実施例 8 3

3-クロロ-4-((1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化256】



10

【0660】

実施例 8 1 について記載されたような手順に従って、1-(ピリジン-2-イル)プロパン-1-アミン二塩酸塩を 1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エタン-1-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、水(0.1%の水酸化アンモニウムを含む)中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.012 g, 5%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.57 (s, 1H), 7.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.13 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.67 (dq, J = 7.2, 6.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 3H), スルホンアミドの NH は観察されず; MS (ES+) m/z 398.0 (M + 1), 400.0 (M + 1)。

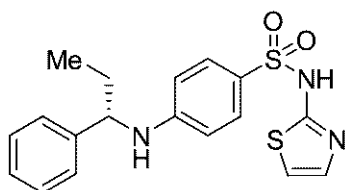
20

【0661】

実施例 8 4

(S)-4-((1-フェニルプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化257】

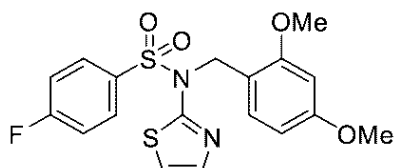


30

【0662】

工程 1。N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化258】



40

【0663】

(N-(2,4-ジメトキシベンジル)チアゾール-2-アミン(1.251 g, 5.03 mmol)の無水テトラヒドロフラン(20 mL)中の混合物に、テトラヒドロフラン中 1 M のリチウムビス(トリメチルシリル)アミドの溶液(5.0 mL, 5.03 mmol)を -78°C で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 1 時間攪拌した

50

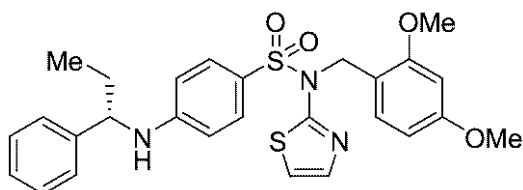
。この反応混合物を -78°C まで冷却した後に、これに4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド(0.750 g, 3.86 mmol)の無水テトラヒドロフラン(20 mL)中の溶液を添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして16時間攪拌した。この反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液(50 mL)の添加によりクエンチし、そして酢酸エチル(100 mL)で希釈した。その水相を酢酸エチル(2×50 mL)で抽出し、そして合わせた有機相をブライン(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中12~80%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.841 g, 53%の収率): $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.88-7.83 (m, 2H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 7.05-7.04 (m, 1H), 6.39-6.36 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)。

10

【0664】

工程2。(S)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-((1-フェニルプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化259】



20

【0665】

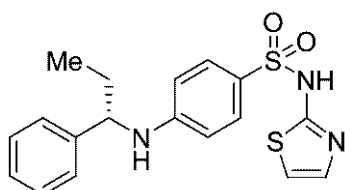
N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.200 g, 0.490 mmol)および(S)-1-フェニルプロパン-1-アミン(0.066 g, 0.490 mmol)の無水ジメチルスルホキシド(5 mL)中の混合物に、炭酸カリウム(0.162 g, 1.18 mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を 90°C で17時間攪拌した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、そして酢酸エチル(5 mL)および水(5 mL)で希釈した。その水相を酢酸エチル(3×5 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(5 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中5~60%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た(0.084 g, 33%の収率): MS (ES+) m/z 524.1 ($M + 1$)。

30

【0666】

工程3。(S)-4-((1-フェニルプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化260】



40

【0667】

(S)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-((1-フェニルプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.084 g, 0.16 mmol)のジクロロメタン(5 mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(0.5 mL)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。この反応混合物の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中10~100%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラ

50

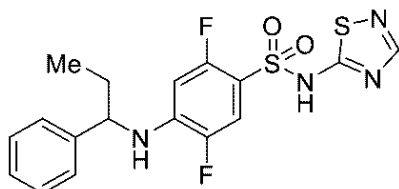
ムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.029 g, 16%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 (s, 1H), 7.39-7.26 (m, 6H), 7.20-7.15 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.46-6.43 (m, 1H), 6.71 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.26 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.843-1.62 (m, 2H), 0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 374.1 ($M + 1$).

【0668】

実施例 85

2,5-ジフルオロ-4-((1-フェニルプロピル)アミノ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化261】



【0669】

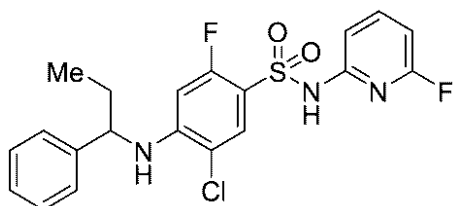
2,4,5-トリフルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.40 g, 0.90 mmol) および 1-フェニルプロパン-1-アミン (0.13 mL, 0.90 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (5 mL) 中の混合物に、炭酸セシウム (0.703 g, 2.16 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を 17 時間周囲温度にした。この反応混合物を酢酸エチル (5 mL) および水 (5 mL) で希釈し、そしてその水相を酢酸エチル (3 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (1 × 5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、ジクロロメタン (5 mL) に溶解させ、そしてこれにトリフルオロ酢酸 (1 mL) を添加した。この反応混合物を周囲温度で 2 時間攪拌し、次いでこれにメタノール (10 mL) を添加した。この懸濁物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣の、ヘキサン中 12 ~ 100% の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (195 g, 53%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 7.46-7.22 (m, 5H), 7.21-7.06 (m, 2H), 6.51-6.36 (m, 1H), 4.40-4.23 (m, 1H), 2.00-1.81 (m, 1H), 1.78-1.58 (m, 1H), 0.84 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), スルホンアミドのNHは観察されず; ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112.6 (d, $J = 15$ Hz, 1F), -134.7 (d, $J = 15$ Hz, 1F); MS (ES+) m/z 411.0 ($M + 1$), 412.0 ($M + 1$).

【0670】

実施例 86

5-クロロ-2-フルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)-4-((1-フェニルプロピル)アミノ)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化262】



【0671】

実施例 85 について記載されたような手順に従って、2,4,5-トリフルオロ-N-(

1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミドを5-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2, 4-ジフルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.251 g, 68%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.43 (s, 1H), 7.83-7.74 (m, 1H), 7.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68-6.61 (m, 2H), 6.44 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.43-4.32 (m, 1H), 2.00-1.87 (m, 1H), 1.81-1.65 (m, 1H), 0.84 (t, J = 6.9 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -69.0 (s, 1F), -110.1 (s, 1F); MS (ES+) m/z 436.0 ($M + 1$), 438.0 ($M + 1$).

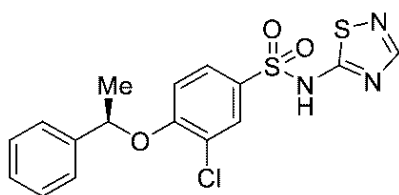
10

【0672】

実施例 87

(R) および (S) -3-クロロ-4-(1-フェニルエトキシ)-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミドの合成

【化263】



20

【0673】

3-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド(0.20 g, 0.45 mmol) および (R) -1-フェニルエタン-1-オール(0.055 mL, 0.45 mmol) の無水ジメチルスルホキシド(2 mL) 中の混合物に、炭酸セシウム(0.352 g, 1.08 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で24時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル(5 mL) および水(5 mL) で希釈し、そしてその水相は酢酸エチル(3×5 mL) を用いた。合わせた有機相をブライン(5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、ジクロロメタン(5 mL) に溶解させ、そしてこれにトリフルオロ酢酸(0.025 mL/mL) を添加した。この反応混合物を周囲温度で15分間攪拌し、次いでこれにメタノール(10 mL) を添加した。この懸濁物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣の、ジクロロメタン中0~20%のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.036 g, 20%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.46 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.43-7.24 (m, 5H), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.75 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 6.3 Hz, 3H), スルホンアミドのNHは観察されず; MS (ES-) m/z 394.0 ($M - 1$), 396.0 ($M - 1$).

30

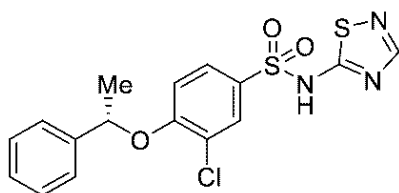
【0674】

40

実施例 88

(S) -3-クロロ-4-(1-フェニルエトキシ)-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミドの合成

【化264】



50

【0675】

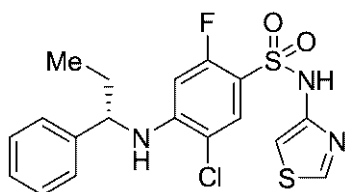
実施例 87 について記載されたような手順に従って、(R)-1-フェニルエタン-1-オールを (S)-1-フェニルエタン-1-オールで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.014 g, 8% の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.41-7.23 (m, 5H), 7.19 (d, $J = 8.7$, 1H), 5.73 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 1.59 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), スルホンアミドのNHは観察されず; MS (ES-) m/z 394.0 ($M - 1$), 396.0 ($M - 1$)。

【0676】

実施例 89

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-フェニルプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

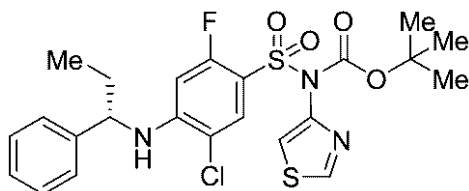
【化265】



【0677】

工程 1。(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-フェニルプロピル)アミノ)フェニル)スルホニル) (チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化266】



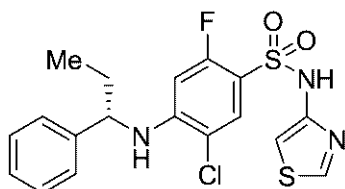
【0678】

((5-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル)スルホニル) (チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル (0.317 g, 0.732 mmol) および (S)-1-フェニルプロパン-1-アミン (0.098 g, 0.73 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (5 mL) 中の混合物に、炭酸セシウム (0.573 g, 1.76 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 17 時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (5 mL) および水 (5 mL) で希釈し、そしてその水相を酢酸エチル (3 x 5 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。この濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を無色油状物として得た (0.143 g, 37% の収率) : MS (ES-) m/z 524.1 ($M - 1$), 526.1 ($M - 1$)。

【0679】

工程 2。(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-フェニルプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化267】



10

20

30

40

50

【0680】

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - フェニルプロピル) アミノ) フェニル) - スルホニル (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 *tert* - ブチル (0 . 1 4 3 g , 0 . 2 7 3 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中の混合物に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。この反応混合物をメタノール (1 0 mL) で希釈し、そして得られた懸濁物を濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中 1 2 ~ 7 0 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0 . 0 6 0 g , 1 9 % の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.04-1.89 (m, 1H), 1.80-1.66 (m, 1H), 0.84 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ES-) m/z 424.1 (M - 1), 426.1 (M - 1)。

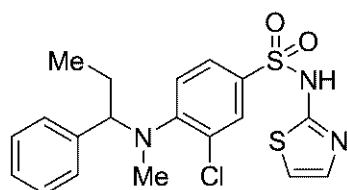
10

【0681】

実施例 9 0

3 - クロロ - 4 - (メチル (1 - フェニルプロピル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドの合成

【化 2 6 8】



20

【0682】

4 - プロモ - 3 - クロロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (0 . 2 0 0 g , 0 . 5 6 8 mmol) 、 2 - ジ - *tert* - ブチルホスフィノ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピルビフェニル (0 . 0 1 2 g , 0 . 0 2 8 mmol) 、 トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0 . 0 1 3 g , 0 . 0 1 4 mmol) 、 およびナトリウム *tert* - ブトキシド (0 . 1 6 4 g , 1 . 7 0 mmol) の無水トルエン (3 mL) 中の混合物に、N - メチル - 1 - フェニルプロパン - 1 - アミン (0 . 0 9 3 g , 0 . 6 2 5 mmol) を添加した。この反応混合物を、これに窒素のストリームを通すことにより脱気し、次いで 1 0 0 °C まで 1 8 時間加熱した。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、酢酸エチル (1 0 mL) で希釈し、そしてセライトのパッドで濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、ヘキサン中 2 0 ~ 1 0 0 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより 2 回精製して、表題化合物の無色固体を得た (0 . 0 1 1 g , 4 % の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.80 (s, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35-7.19 (m, 4H), 7.17-7.09 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.86-6.80 (m, 1H), 4.57-4.47 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.14-1.89 (m, 2H), 0.81 (t, J = 6.6 Hz, 3H); MS (ES-) m/z 420.1 (M - 1), 422.1 (M - 1)。

30

40

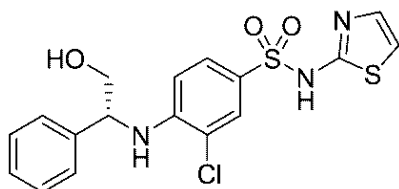
【0683】

実施例 9 1

(R) - 3 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドの合成

50

【化 2 6 9】

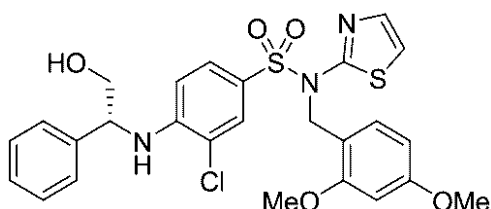


【0 6 8 4】

工程 1。(R)-3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-((2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

10

【化 2 7 0】



【0 6 8 5】

20

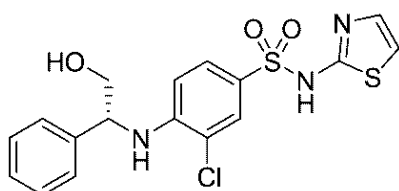
実施例 2 の工程 2 について記載されたような手順に従って、(S)-1-(1-ナフチル)エチルアミンを (R)-2-アミノ-2-フェニルエタン-1-オールで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.23 g, 7% の収率): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (dd, $J = 2.2, 0.8$ Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 8H), 7.14 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 3.6, 0.9$ Hz, 1H), 6.39-6.34 (m, 2H), 5.78 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.60-4.54 (m, 1H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (s, 3H); MS (ES+) m/z 560.1 ($M + 1$), 562.1 ($M + 1$).

【0 6 8 6】

工程 2。(R)-3-クロロ-4-((2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

30

【化 2 7 1】



【0 6 8 7】

40

実施例 2 の工程 3 について記載されたような手順に従って、(S)-5-ブロモ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを (R)-3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-((2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、水 (0.1% のトリフルオロ酢酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.10 g, 59% の収率): ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.57 (br s, 1H), 7.57 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.38-7.24 (m, 5H), 7.22-7.15 (m, 2H), 7.73 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.57-4.49 (m, 1H), 3.75-3.58 (m, 2H), OH は観察さ

50

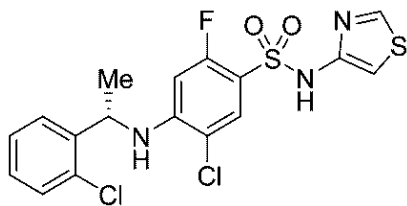
れず；MS (ES+) m/z 410.1 (M + 1), 412.1 (M + 1)。

【0688】

実施例 9 2

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - クロロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - フル
オロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドの合成

【化 2 7 2】



10

【0689】

実施例 5 の工程 1 について記載されたような手順に従って、(S) - 1 - (5 - クロロ -
2 - フルオロフェニル) エタン - 1 - アミン塩酸塩を (S) - 1 - (2 - クロロフェニル)
エタン - 1 - アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、水 (0 . 1
% のトリフルオロ酢酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 H P
L C による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0 . 0 8 5 g , 2 8 % の収率
) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.10 (s, 1H), 8.82 (d, J = 2.2
Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.31-7.20 (m,
2H), 6.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.87-6.81 (m, 1H), 6.02 (d, J = 13.1
Hz, 1H), 4.92-4.80 (m, 1H), 1.50 (d, J = 6.7 Hz, 3H); MS (ES+) m/z
446.0 (M + 1), 448.0 (M + 1)。

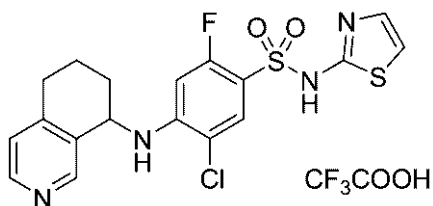
20

【0690】

実施例 9 3

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイソキノリン - 8 -
イル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド 2 , 2 , 2 - ト
リフルオロアセテートの合成

【化 2 7 3】



30

【0691】

5 - クロロ - N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 , 4 - ジフルオロ - N - (チアゾ
ール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (0 . 4 6 g , 1 . 0 mmol) および 5 , 6
, 7 , 8 - テトラヒドロイソキノリン - 8 - アミン (0 . 1 5 , 1 . 0 mmol) の無水
ジメチルスルホキシド (8 mL) 中の混合物に、炭酸カリウム (0 . 4 1 g , 3 . 0 mm
ol) を添加し、そしてこの混合物を 6 0 °C まで 3 時間加熱した。この反応混合物を周囲
温度まで放冷し、酢酸エチル (6 0 mL) で希釈し、そして飽和塩化アンモニウム (5 0
mL) およびブライン (3 0 mL) で洗浄した。その有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥
させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をジクロロメタン (2 0 mL) に溶解させた。次いで、この溶液にトリフルオロ酢酸 (5 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 4 0 分間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてメタノール (2 0 mL) をその残渣に添加した。この懸濁物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣を、水 (0 . 1 % のトリフルオロ酢酸を含む) 中のア

40

50

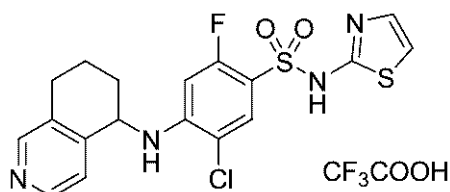
セトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.075 g, 14%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.84 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.72-6.69 m, 1H), 5.07-4.99 (m, 2H), 2.03-1.79 (m, 4H), NHおよびCOOHは観察されず; ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ 73.9 (s, 3F), 109.2 (s, 1F); MS (ES+) m/z 439.0 ($M + 1$), 441.0 ($M + 1$).

【0692】

実施例94

5-クロロ-2-フルオロ-4-((5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

【化274】



【0693】

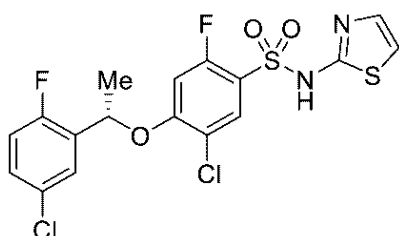
実施例93について記載されたような手順に従って、5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-8-アミンを5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-5-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.070 g, 13%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.86 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 9.0, 1.4$ Hz, 1H), 5.08-5.00 (m, 2H), 2.96-2.83 (m, 2H), 2.13-1.83 (m, 4H), NHおよびCOOHは観察されず; ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73.9 (s, 3F), -109.1 (s, 1F); MS (ES+) m/z 439.0 ($M + 1$), 441.0 ($M + 1$).

【0694】

実施例95

(S)-5-クロロ-4-(1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エトキシ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化275】



【0695】

実施例93について記載されたような手順に従って、5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-8-アミンを(S)-1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エタン-1-オールで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.10 g, 43%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.95 (br s, 1H), 7.79 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 6.2, 2.7$ Hz, 1H), 7.45 (ddd, $J = 8.8, 4.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 3H), 6.88 (

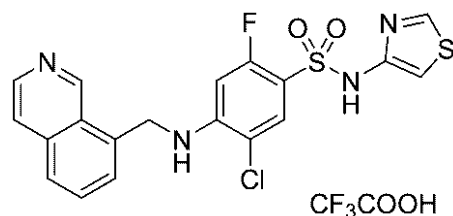
d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 5.94 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 1.63 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 465.0 ($M + 1$), 467.0 ($M + 1$).

【0696】

実施例 96

5-クロロ-2-フルオロ-4-((イソキノリン-8-イルメチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

【化276】



【0697】

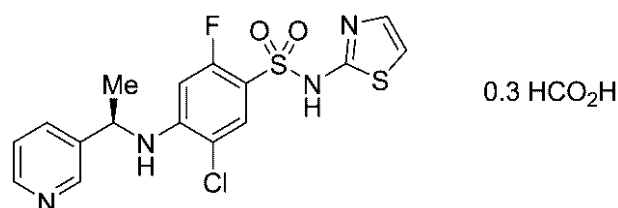
((5-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.82 g, 2.00 mmol)およびイソキノリン-8-イルメタンアミン(0.32 g, 2.00 mmol)の無水DMSO(12 mL)中の混合物に、炭酸カリウム(0.28 g, 2.00 mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を80℃まで2時間加熱した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、そして酢酸エチル(100 mL)で希釈した。この混合物を飽和塩化アンモニウム(2×100 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、その残渣をジクロロメタン(30 mL)に溶解させ、そしてこれにトリフルオロ酢酸(10 mL)を添加した。この反応混合物を周囲温度で40分間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。得られた残渣を、水(0.1%のトリフルオロ酢酸を含む)中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLC、その後、メタノール(35 mL)での摩砕により精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.30 g, 33%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (br s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.94-7.87 (m, 1H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 1H), 6.95 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), COOHは観察されず; ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -74.1 (s, 3F), -109.6 (s, 1F); MS (ES+) m/z 449.0 ($M + 1$), 451.0 ($M + 1$).

【0698】

実施例 97

(R)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(ピリジン-3-イル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化277】



【0699】

実施例 93 について記載されたような手順に従って、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-8-アミンを(R)-1-(ピリジン-3-イル)エタン-1-アミンで置き

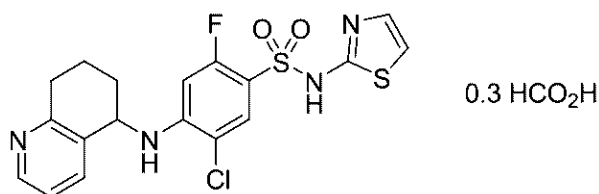
換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.125 g, 30% の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.78 (br s, 1H), 8.65 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 0.3H), 7.81 (dt, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.86-4.76 (m, 1H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 3H), COOHは観察されず ; MS (ES+) m/z 413.0 ($M + 1$), 415.0 ($M + 1$).

【0700】

実施例 98

5-クロロ-2-フルオロ-4-((5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-イル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化278】



【0701】

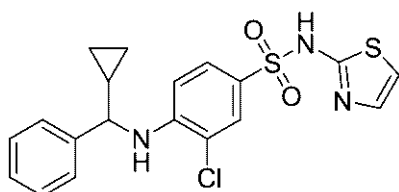
実施例 93 について記載されたような手順に従って、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-8-アミンを5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.195 g, 44% の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.84 (br s, 1H), 8.44 (dd, 4.9, 1.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 0.3 H), 7.67 (dd, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 6.93 (d, 13.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.57-6.53 (m, 1H), 4.98-4.92 (m, 1H), 2.98-2.82 (m, 2H), 2.04-1.78 (m, 4H), NHおよびCOOHは観察されず ; MS (ES+) m/z 439.0 ($M + 1$), 441.0 ($M + 1$).

【0702】

実施例 99

3-クロロ-4-((シクロプロピル(フェニル)メチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化279】



【0703】

4-ブromo-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.200 g, 0.568 mmol)、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (0.012 g, 0.028 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (0.013 g, 0.014)、およびナトリウムtert-ブトキシド (0.273 g, 2.85 mmol) の無水トルエン (3 mL) 中の溶液に、シクロプロピル(フェニル)メタンアミン (0.096 g, 0.62 mmol) mmol を添加した。この反応混合物をアルゴンでパージし、次いで100℃まで17時間加熱した。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、酢酸エチル (5 mL) で希釈し、そしてセライトのパッドで濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を

10

20

30

40

50

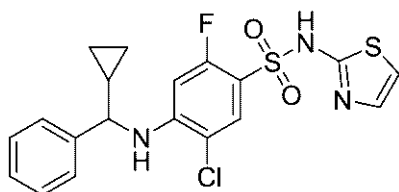
、ヘキサン中0～80%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。水（0.1%のトリフルオロ酢酸を含む）中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCによるさらなる精製により、表題化合物を無色固体として得た（0.010g, 4%の収率）：¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） δ 12.58 (br s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 6.5, 8.2 Hz, 3H), 7.26-7.16 (m, 2H), 6.80-6.73 (m, 1H), 6.47 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 1.51-1.35 (m, 1H), 0.66-0.53 (m, 1H), 0.53-0.31 (m, 3H); MS (ES+) m/z 420.0 (M + 1), 422.0 (M + 1)。

【0704】

実施例100

5-クロロ-4-（（シクロプロピル（フェニル）メチル）アミノ）-2-フルオロ-N-（チアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化280】



【0705】

シクロプロピル（フェニル）メタンアミン（0.096g, 0.65mmol）および5-クロロ-N-（2,4-ジメトキシベンジル）-2,4-ジフルオロ-N-（チアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミド（0.300g, 0.652mmol）の無水ジメチルスルホキシド（2.6mL）中の溶液に、炭酸セシウム（0.509g, 1.56mmol）を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で17時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル（5mL）および水（5mL）で希釈し、そしてその水相を酢酸エチル（2×5mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（2×5mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をジクロロメタン（9mL）に溶解させた。この溶液に、トリフルオロ酢酸（0.14mL, 1.8mmol）を0℃で添加し、そしてこの反応混合物を0℃で30分間攪拌した。この反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウム溶液（6mL）の添加によりクエンチし、そしてその水相をジクロロメタン（2×5mL）で抽出した。合わせた有機層を水（5mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をメタノール（7mL）中で摩砕した。得られた懸濁物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣の、水（0.1%の水酸化アンモニウムを含む）中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た（0.025g, 9%の収率）：¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） δ 12.71 (br s, 1H), 7.57 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.32 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.26-7.18 (m, 2H), 6.78 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.87-3.75 (m, 1H), 1.53-1.36 (m, 1H), 0.65-0.53 (m, 1H), 0.53-0.31 (m, 3H); MS (ES+) m/z 438.0 (M + 1), 440.0 (M + 1)。

【0706】

実施例101

（S）-5-クロロ-2-フルオロ-4-（1-（2-フルオロフェニル）エトキシ）-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

10

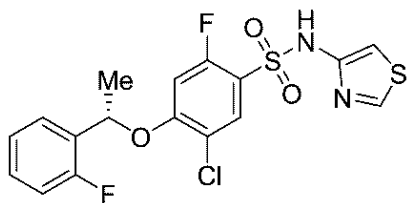
20

30

40

50

【化 2 8 1】



【0 7 0 7】

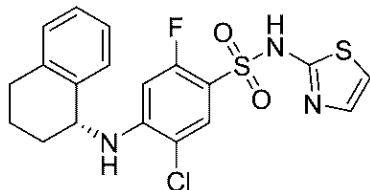
(S) - 1 - (2 - フルオロフェニル) エタン - 1 - オール (0.102 g, 0.730 mmol) および (5 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) スルホニル (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 *tert* - ブチル (0.30 g, 0.730 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (3 mL) 中の溶液に、炭酸セシウム (0.571 g, 1.75 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を 75 °C で 17 時間加熱した。この反応混合物を酢酸エチル (5 mL) および水 (5 mL) で希釈し、そしてその水相を酢酸エチル (2 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の水 (0.1 % のトリフルオロ酢酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.062 g, 20 % の収率) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.34 (s, 1H), 8.88 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.51-7.33 (m, 2H), 7.30-7.18 (m, 3H), 7.06 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.97 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.63 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); MS (ES⁺) *m/z* 431.0 (*M* + 1), 432.9 (*M* + 1)。

【0 7 0 8】

実施例 102

(R) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドの合成

【化 2 8 2】



【0 7 0 9】

(R) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - アミン (0.096 g, 0.65 mmol) および 5 - クロロ - N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2, 4 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (0.300 g, 0.652 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (2.6 mL) 中の溶液に、炭酸セシウム (0.509 g, 1.56 mmol) を添加し、そして得られた懸濁物を周囲温度で 17 時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル (5 mL) および水 (5 mL) で希釈し、そしてその水相を酢酸エチル (2 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 5 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、ヘキサン中 0 ~ 30 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。次いで、得られた残渣をジクロロメタン (7 mL) に溶解させ、そしてこれにトリフルオロ酢酸 (0.12 mL, 1.6 mmol) を 0 °C で添加した。この反応混合物を 0 °C で 10 分間撹拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣をメタノール (5 mL) 中で摩砕し、そして得られた懸濁物を濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ジクロロメタン中 0 ~ 15 % のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0

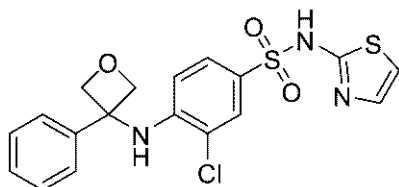
・ 0.41 g, 14%の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.78 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.22-7.08 (m, 4H), 6.91-6.78 (m, 2H), 6.33-6.22 (m, 1H), 4.92-4.78 (m, 1H), 2.88-2.65 (m, 2H), 2.03-1.68 (m, 4H); MS (ES+) m/z 438.0 ($M + 1$), 440.0 ($M + 1$)。

【0710】

実施例103

3-クロロ-4-((3-フェニルオキセタン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化283】



【0711】

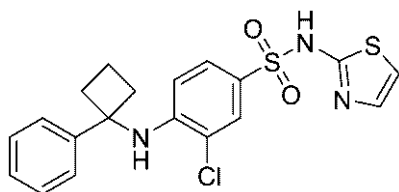
実施例99に記載されたような手順に従って、シクロプロピル(フェニル)メタンアミンを3-フェニルオキセタン-3-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.015 g, 6%の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.59 (br s, 1H), 7.63 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 3H), 7.19 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.82 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H); MS (ES+) m/z 422.1 ($M + 1$), 424.1 ($M + 1$)。

【0712】

実施例104

3-クロロ-4-((1-フェニルシクロブチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化284】



【0713】

実施例99に記載されたような手順に従って、シクロプロピル(フェニル)メタンアミンを1-フェニルシクロブタン-1-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.015 g, 5%の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.57 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.28-7.12 (m, 3H), 6.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.03 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.65-2.40 (m, 4H), 2.12-1.85 (m, 2H), スルホンアミドのNHは観察されず; MS (ES+) m/z 420.1 ($M + 1$), 422.1 ($M + 1$)。

【0714】

実施例105

5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-フェニルシクロブチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

10

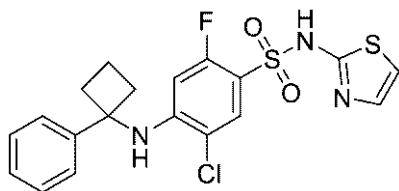
20

30

40

50

【化 2 8 5】



【0 7 1 5】

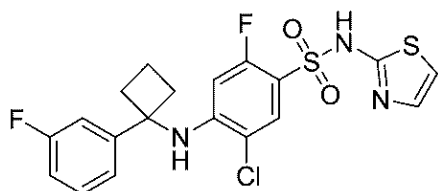
1-フェニルシクロブタン-1-アミン (0.120 g, 0.65 mmol) および 5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.300 g, 0.652 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (2.5 mL) 中の溶液に、炭酸セシウム (0.509 g, 1.56 mmol) を添加し、そして得られた懸濁物を周囲温度で 17 時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (5 mL) および水 (5 mL) で希釈し、そしてその水相を酢酸エチル (2 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 5 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そして得られた残渣をジクロロメタン (6 mL) に溶解させた。これにトリフルオロ酢酸 (0.16 mL, 2.1 mmol) を 0°C で添加した。この反応混合物を 0°C で 20 分間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣をメタノール (5 mL) 中で摩砕し、そして得られた懸濁物を濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、水 (0.1% のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.016 g, 6% の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.57 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.26-7.17 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.75 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.63-2.43 (m, 4H), 2.09-1.84 (m, 2H), スルホンアミドのNHは観察されず; MS (ES+) m/z 438.1 ($M + 1$), 440.1 ($M + 1$)。 10

【0 7 1 6】

実施例 106

5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(3-フルオロフェニル)シクロブチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成 30

【化 2 8 6】



【0 7 1 7】

実施例 105 に記載されたような手順に従って、1-フェニルシクロブタン-1-アミンを 1-(3-フルオロフェニル)シクロブタン-1-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.011 g, 4% の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.75 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.45-7.30 (m, 3H), 7.25 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.82 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.74 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.66-2.44 (m, 4H), 2.07-1.86 (m, 2H); MS (ES+) m/z 456.0 ($M + 1$), 458.0 ($M + 1$)。 40

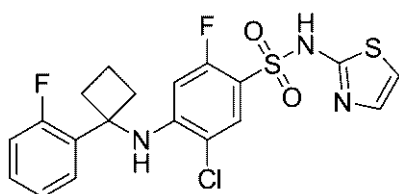
【0 7 1 8】

実施例 107

5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)シクロブチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成 50

ノ) -N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化287】



【0719】

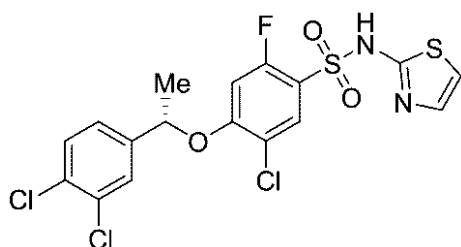
実施例105に記載されたような手順に従って、1-フェニルシクロブタン-1-アミンを1-(2-フルオロフェニル)シクロブタン-1-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.008 g, 3%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.75 (s, 1H), 7.64 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.36-7.10 (m, 4H), 6.82 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.59-6.52 (m, 1H), 6.08 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.81-2.66 (m, 2H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.13-1.96 (m, 1H), 1.96-1.78 (m, 1H); MS (ES+) m/z 456.0 ($M + 1$), 458.0 ($M + 1$).

【0720】

実施例108

(S)-5-クロロ-4-(1-(3,4-ジクロロフェニル)エトキシ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化288】



【0721】

実施例105に記載されたような手順に従って、1-フェニルシクロブタン-1-アミンを(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)エタン-1-オールで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.106 g, 34%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.93 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.79 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 6.4 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 480.9 ($M + 1$), 482.9 ($M + 1$), 484.9 ($M + 1$).

【0722】

実施例109

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((3-メチル-1-フェニルブチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

10

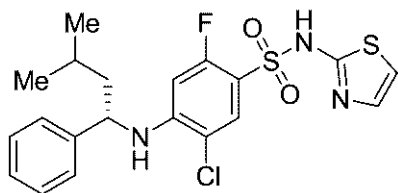
20

30

40

50

【化 2 8 9】



【0 7 2 3】

実施例 1 0 5 に記載されたような手順に従って、1-フェニルシクロブタン-1-アミンを (S)-3-メチル-1-フェニルブタン-1-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.038 g, 10% の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.74 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.26-7.16 (m, 2H), 6.81 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 6.51-6.44 (m, 1H), 4.63-4.50 (m, 1H), 2.04-1.89 (m, 1H), 1.68-1.43 (m, 2H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 454.1 (M + 1), 456.1 (M + 1)。

10

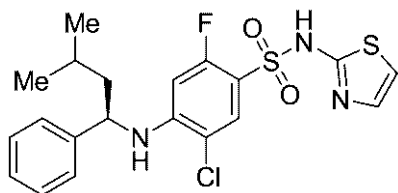
【0 7 2 4】

実施例 1 1 0

(R)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((3-メチル-1-フェニルブチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

20

【化 2 9 0】



【0 7 2 5】

実施例 1 0 5 に記載されたような手順に従って、1-フェニルシクロブタン-1-アミンを (R)-3-メチル-1-フェニルブタン-1-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.056 g, 14% の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.73 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.26-7.16 (m, 2H), 6.81 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 6.51-6.44 (m, 1H), 4.63-4.49 (m, 1H), 2.05-1.89 (m, 1H), 1.68-1.43 (m, 2H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 454.1 (M + 1), 456.1 (M + 1)。

30

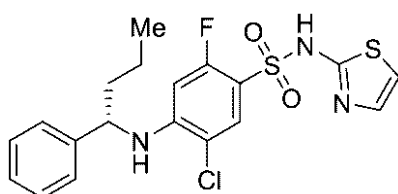
【0 7 2 6】

実施例 1 1 1

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-フェニルブチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

40

【化 2 9 1】



【0 7 2 7】

50

(S)-1-フェニルブタン-1-アミン (0.130 g, 0.872 mmol) および 5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.400 g, 0.870 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (3.5 mL) 中の溶液に、炭酸セシウム (0.685 g, 2.10 mmol) を添加し、そして得られた懸濁物を周囲温度で17時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (5 mL) および水 (5 mL) で希釈し、そしてその水相を酢酸エチル (2×5 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてヘキサン中0~50%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。次いで、得られた残渣をジクロロメタン (7.5 mL) に溶解させ、そしてこれにトリフルオロ酢酸 (0.12 mL, 1.6 mmol) を0℃で添加した。この反応混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣をメタノール (5 mL) 中で摩砕し、そして得られた懸濁物を濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の水 (0.1%のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.004 g, 1%の収率): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.66 (br s, 1H), 7.55 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 2H), 6.75 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.58-6.40 (m, 2H), 4.50 (dt, J = 7.7, 6.6 Hz, 1H), 2.07-1.90 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 1H), 1.48-1.31 (m, 1H), 1.31-1.16 (m, 1H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 440.0 (M + 1), 442.0 (M + 1).

10

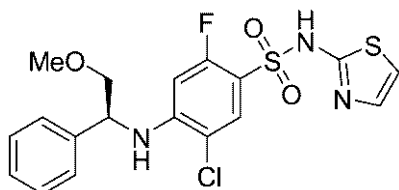
20

【0728】

実施例112

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((2-メトキシ-1-フェニルエチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化292】



30

【0729】

実施例105に記載されたような手順に従って、1-フェニルシクロブタン-1-アミンを(S)-2-メトキシ-1-フェニルエタン-1-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.014 g, 5%の収率): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.71 (br s, 1H), 7.59 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.19 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 6.37-6.32 (m, 1H), 4.87-4.76 (m, 1H), 3.77 (dd, J = 10.0, 8.0 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 10.0, 4.6 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H); MS (ES+) m/z 442.1 (M + 1), 444.1 (M + 1).

40

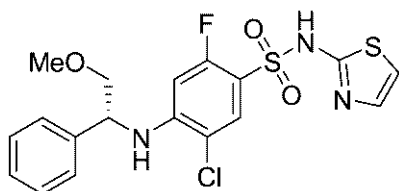
【0730】

実施例113

(R)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((2-メトキシ-1-フェニルエチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

50

【化 2 9 3】



【0 7 3 1】

実施例 1 1 1 に記載されたような手順に従って、(S) - 1 - フェニルブタン - 1 - アミンを (R) - 2 - メトキシ - 1 - フェニルエタン - 1 - アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.037 g, 13% の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.74 (br s, 1H), 7.59 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.29-7.20 (m, 2H), 6.79 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.47-6.35 (m, 2H), 4.88-4.77 (m, 1H), 3.78 (dd, J = 10.1, 8.0 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 10.1, 4.6 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H); MS (ES+) m/z 442.0 ($M + 1$), 444.0 ($M + 1$).

10

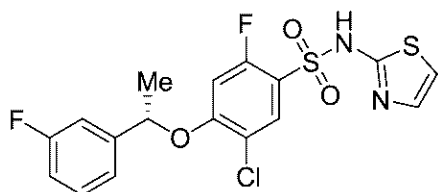
【0 7 3 2】

実施例 1 1 4

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (1 - (3 - フルオロフェニル) エトキシ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドの合成

20

【化 2 9 4】



【0 7 3 3】

実施例 1 0 5 に記載されたような手順に従って、1 - フェニルシクロブタン - 1 - アミンを (S) - 1 - (3 - フルオロフェニル) エタン - 1 - オールで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.105 g, 38% の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.92 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 3H), 7.18-7.08 (m, 1H), 6.87 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.79 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 6.4 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 431.0 ($M + 1$), 433.0 ($M + 1$).

30

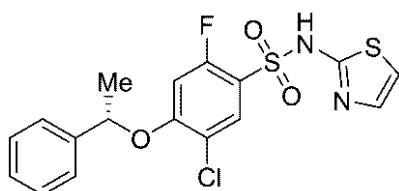
【0 7 3 4】

実施例 1 1 5

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (1 - フェニルエトキシ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドの合成

40

【化 2 9 5】



【0 7 3 5】

実施例 1 0 2 に記載されたような手順に従って、(R) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - アミンを (S) - 1 - フェニルエタン - 1 - オールで置き換えるために

50

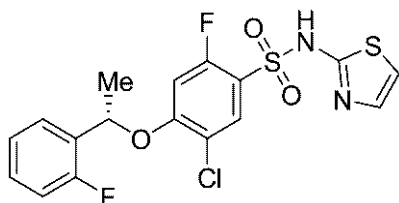
必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.041 g, 15%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.90 (br s, 1H), 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45-7.22 (m, 6H), 7.17 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.83 (br s, 1H), 5.77 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 6.3 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 413.0 ($M + 1$), 415.0 ($M + 1$).

【0736】

実施例116

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(2-フルオロフェニル)エトキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化296】



【0737】

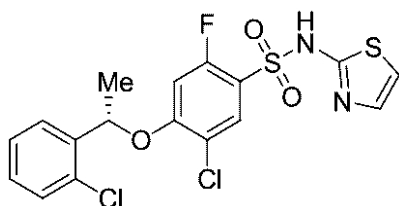
実施例111に記載されたような手順に従って、(S)-1-フェニルブタン-1-アミンを(S)-1-(2-フルオロフェニル)エタン-1-オールで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.027 g, 10%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.92 (br s, 1H), 7.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.51-7.42 (m, 1H), 7.42-7.32 (m, 1H), 7.30-7.15 (m, 4H), 6.86 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.95 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 6.3 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 431.0 ($M + 1$), 433.0 ($M + 1$).

【0738】

実施例117

(S)-5-クロロ-4-(1-(2-クロロフェニル)エトキシ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化297】



【0739】

実施例105に記載されたような手順に従って、1-フェニルシクロブタン-1-アミンを(S)-1-(2-クロロフェニル)エタン-1-オールで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.015 g, 5%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.94 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.30 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.94 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 6.3 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 447.0 ($M + 1$), 449.0 ($M + 1$).

【0740】

実施例118

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(3-フルオロフェニル)エトキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

10

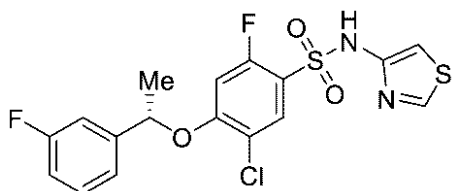
20

30

40

50

【化 2 9 8】



【0 7 4 1】

実施例 1 0 1 に記載されたような手順に従って、(S) - 1 - (2 - フルオロフェニル) エタン - 1 - オールを (S) - 1 - (3 - フルオロフェニル) エタン - 1 - オールで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.039 g, 12% の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.33 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48-7.37 (m, 1H), 7.32-7.20 (3H), 7.18-7.09 (m, 1H), 7.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.81 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.59 (q, J = 6.4 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 431.0 ($M + 1$), 432.9 ($M + 1$).

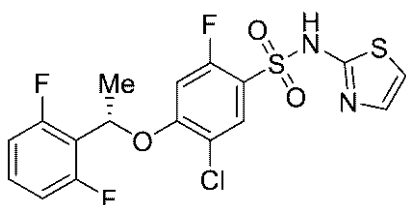
10

【0 7 4 2】

実施例 1 1 9

(S) - 5 - クロロ - 4 - (1 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) エトキシ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドの合成

【化 2 9 9】



20

【0 7 4 3】

実施例 1 0 5 に記載されたような手順に従って、1 - フェニルシクロブタン - 1 - アミンを (S) - 1 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) エタン - 1 - オールで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.046 g, 16% の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.94 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.51-7.38 (m, 1H), 7.30 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.19-7.07 (m, 3H), 6.88 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.02 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 6.5 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 449.0 ($M + 1$), 451.0 ($M + 1$).

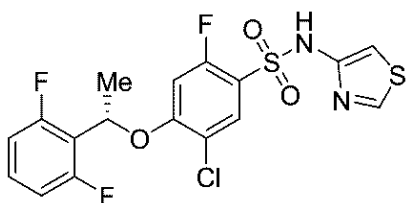
30

【0 7 4 4】

実施例 1 2 0

(S) - 5 - クロロ - 4 - (1 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) エトキシ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドの合成

【化 3 0 0】



40

【0 7 4 5】

実施例 1 0 1 に記載されたような手順に従って、(S) - 1 - (2 - フルオロフェニル) エタン - 1 - オールを (S) - 1 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) エタン - 1 - オール

50

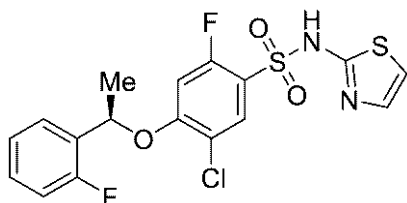
で置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.028 g, 9%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.35 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.52-7.39 (m, 1H), 7.24-7.08 (m, 3H), 7.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.04 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 6.5 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 448.9 ($M + 1$), 450.8 ($M + 1$).

【0746】

実施例121

(R)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(2-フルオロフェニル)エトキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化301】



【0747】

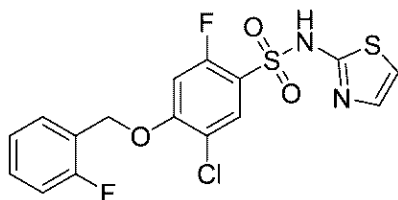
実施例105に記載されたような手順に従って、1-フェニルシクロブタン-1-アミンを(R)-1-(2-フルオロフェニル)エタン-1-オールで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.056 g, 20%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.93 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.51-7.43 (m, 1H), 7.42-7.33 (m, 1H), 7.30 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.28-7.16 (m, 3H), 6.87 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.96 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 6.4 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 431.0 ($M + 1$), 433.0 ($M + 1$).

【0748】

実施例122

5-クロロ-2-フルオロ-4-((2-フルオロベンジル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化302】



【0749】

実施例105に記載されたような手順に従って、1-フェニルシクロブタン-1-アミンを(2-フルオロフェニル)メタノールで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.003 g, 1%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.98 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 1.8, 7.6 Hz, 1H), 7.53-7.41 (m, 2H), 7.34-7.23 (m, 3H), 6.89 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H); MS (ES+) m/z 417.1 ($M + 1$), 419.0 ($M + 1$).

【0750】

実施例123

(S)-5-クロロ-4-(1-(2-クロロフェニル)エトキシ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

10

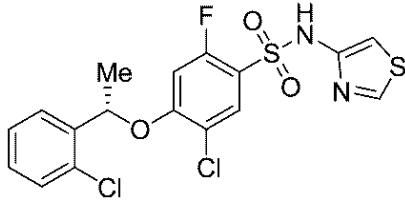
20

30

40

50

【化 3 0 3】



【0 7 5 1】

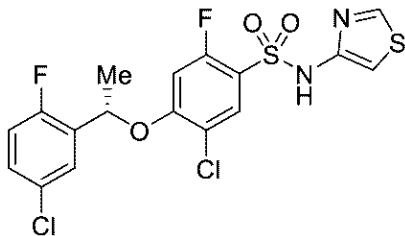
実施例 1 0 1 に記載されたような手順に従って、(S) - 1 - (2 - フルオロフェニル) エタン - 1 - オールを (S) - 1 - (2 - クロロフェニル) エタン - 1 - オールで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.041 g, 13% の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.36 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.43-7.32 (m, 2H), 7.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.96 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 6.4 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 447.0 ($M + 1$), 449.0 ($M + 1$).

【0 7 5 2】

実施例 1 2 4

(S) - 5 - クロロ - 4 - (1 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) エトキシ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドの合成

【化 3 0 4】



【0 7 5 3】

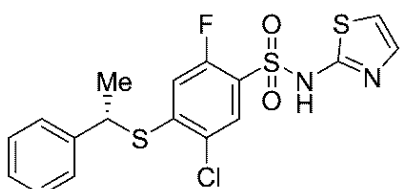
実施例 9 6 について記載されたような手順に従って、イソキノリン - 8 - イルメタンアミンを (S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) エタン - 1 - オールで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.135 g, 58% の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.36 (br s, 1H), 8.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 6.2, 2.7 Hz, 1H), 7.46 (ddd, J = 8.8, 4.5, 2.7 Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 7.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.96 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 6.3 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 465.0 ($M + 1$), 467.0 ($M + 1$).

【0 7 5 4】

実施例 1 2 5

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - フェニルエチル) チオ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドの合成

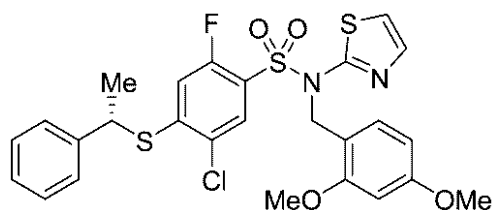
【化 3 0 5】



【0 7 5 5】

工程 1。(S)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルエチル)チオ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製。

【化 3 0 6】



10

【0 7 5 6】

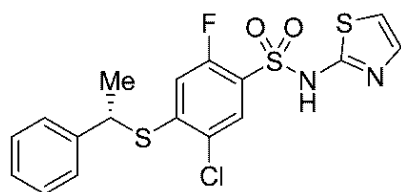
5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.23 g, 0.50 mmol) の無水 DMF (4 mL) 中の溶液に、硫化ナトリウム (0.04 g, 0.55 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を 3 時間攪拌した。この反応混合物を、塩化アンモニウムの飽和水溶液 (10 mL) の添加によりクエンチし、そしてジエチルエーテル (2 × 10 mL) で抽出した。その有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮後、その残渣を無水ジエチルエーテル (2 mL) に溶解させ、そしてこれにトリフェニルホスフィン (0.24 g, 0.90 mmol) および (R)-1-フェニルエタン-1-オール (0.07 g, 0.60 mmol) を添加した。この反応混合物を 0 °C まで冷却し、そしてアゾジカルボン酸ジイソプロピル (0.18 mL, 0.9 mmol) を 10 分間かけて滴下により添加した。この反応混合物を 0 °C で 2 時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。得られた残渣を、ヘキサン中 0 ~ 30 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色油状物として得た (0.14 g, 48 % の収率) : MS (ES+) m/z 579.0 (M + 1), 581.0 (M + 1)。

20

【0 7 5 7】

工程 2。(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-フェニルエチル)チオ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製。

【化 3 0 7】



30

【0 7 5 8】

実施例 9 の工程 3 について記載されたような手順に従って、(S)-3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを (S)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-フェニルエチル)チオ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.07 g, 33 % の収率) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 12.87 (br s, 1H), 7.92 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 3H), 7.18 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 1.72 (d, J = 7.0 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 431.0 (M + 1), 429.0 (M + 1)。

40

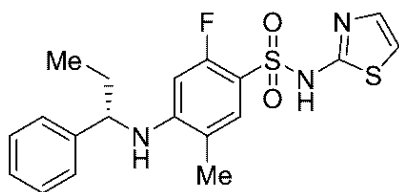
【0 7 5 9】

実施例 1 2 6

50

(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-((1-フェニルプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化308】



【0760】

(S)-5-ブロモ-2-フルオロ-4-((1-フェニルプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.410 g, 0.87 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.10 g, 0.087 mmol)、およびメチルボロン酸 (0.208 g, 3.48 mmol) の1,4-ジオキサン (10.4 mL) 中の混合物に、2 Mの炭酸ナトリウムの溶液 (2.6 mL, 5.2 mmol) を添加した。この反応混合物を、これに窒素のストリームを通すことにより10分間脱気し、次いで100℃で16時間加熱した。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、1 Nの塩酸の溶液の添加によりpH 5~6に調整し、そして酢酸エチル (3×40 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中0~100%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.065 g, 18%の収率) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.54 (s, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.36-7.26 (m, 3H), 7.22-7.15 (m, 2H), 6.75 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.36-4.27 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.01-1.88 (m, 1H), 1.81-1.66 (m, 1H), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H).; MS (ES+) m/z 406.2 (M + 1)。

【0761】

実施例127~144

上記実施例に記載される様式と類似の様式で、適切に置換された出発物質および中間体を利用して、以下の化合物を調製した：

10

20

30

40

50

【表 A - 1】

実施例番号	化合物名	MS (ES+) <i>m/z</i>
127	5-クロロ-4-((2-((2,2-ジメチルアゼチジン-1-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2-フルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	513.1 (M + 1), 515.1 (M + 1)
128	4-((2-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	525.2 (M + 1), 527.2 (M + 1)
129	4-((2-クロロ-6-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	503.2 (M + 1), 505.2 (M + 1)
130	2-フルオロ-4-((2-フルオロ-6-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)-3-メチル- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	483.0 (M + 1)
131	4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-3,6-ジフルオロベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ- <i>N</i> -(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	517.3 (M + 1), 515.3 (M + 1)
132	4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-4-フルオロベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	485.1 (M + 1), 487.1 (M + 1)
133	3-クロロ-2-フルオロ-4-((2-フルオロ-6-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	503.0 (M + 1), 505.0 (M + 1)
134	(<i>S</i>)-5-クロロ-4-((1-(2-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	469.2 (M + 1), 471.2 (M + 1)
135	(<i>R</i>)-5-クロロ-4-((1-(2-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	469.2 (M + 1), 471.2 (M + 1)
136	4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)オキシ)-5-クロロ-2-フルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	468.0 (M + 1), 470.1 (M + 1)
137	2-フルオロ-4-((2-フルオロ-6-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)-5-メチル- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	483.0 (M + 1)

10

20

30

40

50

【表 A - 2】

実施例番号	化合物名	MS (ES+) <i>m/z</i>
138	4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ- <i>N</i> -(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	497.2 (M + 1), 499.2 (M + 1)
139	3-クロロ-4-(1-フェニルプロピルアミノ)- <i>N</i> -(1,2,4-チアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド	407.1 (M + 1), 409.1 (M + 1)
140	3-クロロ-4-(1-フェニルプロピルアミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	407.9 (M + 1), 409.9 (M + 1)
141	5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-フェニルプロピルアミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	424.0 (M - 1), 426.0 (M - 1)
142	3-クロロ-4-(1-フェニルエチルアミノ)- <i>N</i> -(1,2,4-チアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド	393.0 (M + 1), 395.0 (M + 1)
143	5-クロロ-2-フルオロ-4-(3-メチル-1-フェニルブチルアミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	454.1 (M + 1), 456.1 (M + 1)
144	5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	428.1 (M + 1), 430.1 (M + 1)

10

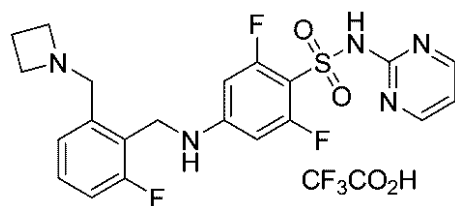
20

【0762】

実施例 145

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-*N*-(ピリミジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

【化309】

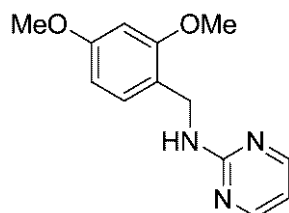


30

【0763】

工程 1。N-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミジン-2-アミンの調製

【化310】



40

【0764】

2-クロロピリミジン (2.00 g, 17.50 mmol)、(2,4-ジメトキシフェニル)メタンアミン (2.92 g, 17.50 mmol) および炭酸カリウム (2.90

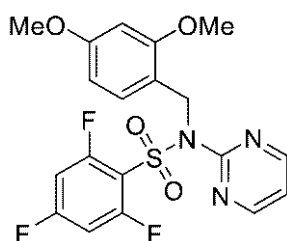
50

g, 21.00 mmol) の無水アセトニトリル (20 mL) 中の混合物を、窒素でのスパージにより脱気し、次いで 80 °C まで 10 時間撹拌した。周囲温度まで冷却した後に、この反応混合物を減圧中で濃縮した。その残渣を、酢酸エチル中 50 % の石油エーテルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た (2.10 g, 49 % の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 5.58 (br s, 1H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H)。

【0765】

工程 2。N- (2, 4-ジメトキシベンジル) - 2, 4, 6-トリフルオロ-N- (ピリミジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 311】



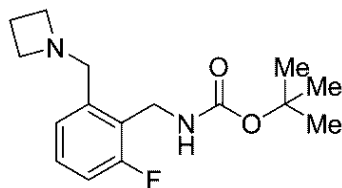
【0766】

N- (2, 4-ジメトキシベンジル) ピリミジン-2-アミン (1.00 g, 4.10 mmol) の無水テトラヒドロフラン (10 mL) 中の溶液に、テトラヒドロフラン中 1.6 M のメチルリチウムの溶液 (3.57 mL, 5.80 mmol) を -78 °C で添加した。この反応混合物を 0 °C で 30 分間撹拌し、その後、これに無水テトラヒドロフラン (2 mL) 中の 2, 4, 6-トリフルオロベンゼンスルホニルクロリド (1.00 g, 4.48 mmol) を添加した。この反応混合物を 0 °C で 4 時間撹拌し、周囲温度まで温め、そして水 (10 mL) でクエンチした。この混合物を酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (2 × 40 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、酢酸エチル中 50 % の石油エーテルで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色固体として得た (0.30 g, 17 % の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.81-6.72 (m, 2H), 6.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (s, 3H)。

【0767】

工程 3。(2- (アゼチジン-1-イルメチル) -6-フルオロフェニル) カルバミン酸 tert-ブチルの調製

【化 312】



【0768】

(2- (アゼチジン-1-イルメチル) -6-フルオロフェニル) メタンアミン (0.30 g, 1.50 mmol) のジクロロメタン (4 mL) 中の溶液に、ジカルボン酸 tert-ブチル (0.37 g, 1.70 mmol) およびトリエチルアミン (0.43 mL, 3.10 mmol) を添加した。この混合物を周囲温度で 2 時間撹拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣の、酢酸エチル中 50 % の石油エーテルで溶出するカラムクロマ

10

20

30

40

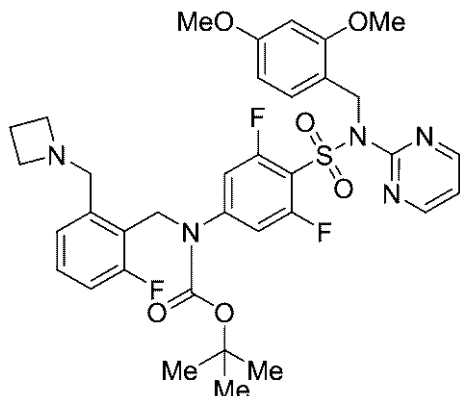
50

トグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た（0.38 g, 84%の収率）：¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.14 (m, 1H), 7.06-6.96 (m, 2H), 4.39 (br s, 2H), 3.62 (br s, 2H), 3.21 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 2.14-2.00 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), NHは観察されず。

【0769】

工程4。（2-（アゼチジン-1-イルメチル）-6-フルオロベンジル）（4-（N-（2,4-ジメトキシベンジル）-N-（ピリミジン-2-イル）スルファモイル）-3,5-ジフルオロフェニル）カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化313】



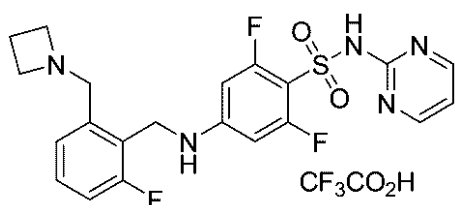
【0770】

2-（アゼチジン-1-イルメチル）-6-フルオロベンジルカルバミン酸tert-ブチル（0.10 g, 0.34 mmol）の無水N,N-ジメチルホルムアミド（3 mL）中の溶液に、鉱油中60%の水素化ナトリウムの分散物（0.016 g, 0.41 mmol）を0℃で添加した。この混合物を0℃で5分間攪拌し、次いでこれにN-（2,4-ジメトキシベンジル）-2,4,6-トリフルオロ-N-（ピリミジン-2-イル）ベンゼンスルホンアミド（0.15 g, 0.34 mmol）の無水N,N-ジメチルホルムアミド（1 mL）中の溶液を滴下により添加した。得られた混合物を周囲温度で1時間攪拌し、次いで、水（2 mL）の添加によりクエンチした。この混合物を酢酸エチル（2×30 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（2×30 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、水（0.05%の水酸化アンモニウムを含む）中のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体を得る（0.10 g, 41%の収率）：¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.50-8.37 (m, 1H), 8.04-7.93 (m, 2H), 7.35 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.23-7.07 (m, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.92-6.71 (m, 2H), 6.68-6.27 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.74-4.51 (m, 2H), 4.38 (br s, 2H), 4.11-3.96 (m, 3H), 3.88-3.77 (m, 5H), 3.74-3.60 (m, 2H), 2.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.52 (s, 1H), 1.47-1.33 (m, 9H)。

【0771】

工程5。4-（（2-（アゼチジン-1-イルメチル）-6-フルオロベンジル）アミノ）-2,6-ジフルオロ-N-（ピリミジン-2-イル）ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化314】



【0772】

(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)(4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(ピリミジン-2-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバミン酸tert-ブチル(0.090g, 0.13mmol)に、1,4-ジオキサン中4Mの塩化水素の溶液(1.50mL)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、水(0.1%のトリフルオロ酢酸を含む)中のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCにより精製して、4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを無色固体として得た(0.061g, 97%の収率): ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.92 (br s, 1H), 10.90 (br s, 1H), 8.51 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.06 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 4.46 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.38 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.15-4.06 (m, 2H), 4.04-3.96 (m, 2H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.27 (td, J = 9.5, 4.4 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 464.2 (M + 1)。

10

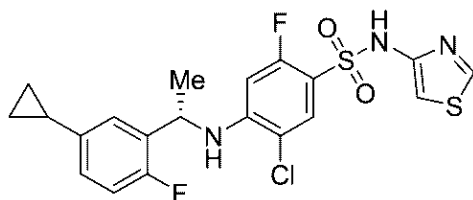
【0773】

実施例146

(S)-5-クロロ-4-((1-(5-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

20

【化315】

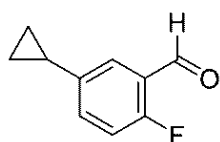


【0774】

工程1。5-シクロプロピル-2-フルオロベンズアルデヒドの調製

30

【化316】



【0775】

5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド(10.00g, 49.20mmol)、シクロプロピルボロン酸(21.10g, 246.30mmol)、リン酸カリウム(41.80g, 197.00mmol)、酢酸パラジウム(2.2g, 9.80mmol)およびトリシクロヘキシルホスホニウムテトラフルオロボレート(3.60g, 9.80mmol)の無水トルエン(120mL)中の混合物を窒素でのスパージにより脱気し、次いで90℃まで12時間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、この反応混合物を水(100mL)で希釈し、そして酢酸エチル(3×200mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を減圧中で濃縮し、そして得られた残渣を、石油エーテル中2~10%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色油状物として得た(6.50g, 80%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.26 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 1H), 6.99 (dd, J = 10.0, 8.4 Hz, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 0.98-0.88 (m, 2H), 0.67-0.58 (m, 2H)。

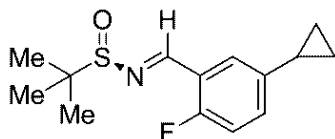
40

50

【0776】

工程2。(R)-N-(5-シクロプロピル-2-フルオロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの調製

【化317】



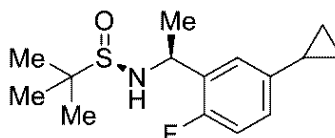
【0777】

5-シクロプロピル-2-フルオロベンズアルデヒド(4.00g, 24.30mmol)および(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(5.90g, 48.70mmol)の無水ジクロロメタン(40mL)中の溶液に、パラトルエンスルホン酸ピリジニウム(0.31g, 1.20mmol)および無水硫酸マグネシウム(14.60g, 121.80mmol)を添加した。この混合物を周囲温度で12時間攪拌し、次いで濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中1~2%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た(1.80g, 28%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.88 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 1H), 2.02-1.88 (m, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.08-0.94 (m, 2H), 0.77-0.64 (m, 2H)。

【0778】

工程3。(R)-N-((S)-1-(5-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの調製

【化318】



【0779】

(R)-N-(5-シクロプロピル-2-フルオロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.50g, 5.60mmol)の無水ジクロロメタン(20mL)中の溶液に、ジエチルエーテル中3.0Mのメチルマグネシウムブロミドの溶液(3.70mL)を-48℃で滴下により添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして12時間攪拌し、次いで、飽和塩化アンモニウム(10mL)の添加によりクエンチした。この混合物をジクロロメタン(3×20mL)で抽出し、そして合わせた有機抽出物を減圧中で濃縮した。その残渣の、石油エーテル中5~20%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た(0.80g, 50%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98-6.89 (m, 2H), 4.87-4.75 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 1H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.22 (s, 9H), 0.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 0.73-0.59 (m, 2H), NHは観察されず。

【0780】

工程4。(S)-1-(5-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)エタン-1-アミン塩酸塩の調製

10

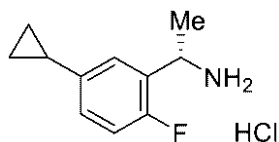
20

30

40

50

【化 3 1 9】



【0 7 8 1】

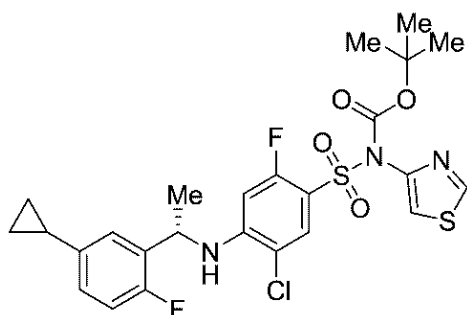
(R)-N-(1-(5-cyclopropyl-2-fluorophenyl)ethyl)-2-methylpropionamide (0.70 g, 2.40 mmol) に、1, 4-ジオキサン中 4 M の塩化水素の溶液 (2.6 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣をメタノール (1 mL) で希釈し、そしてメチル tert-ブチルエーテル (30 mL) から結晶化させて、表題化合物を無色固体として得た：(0.35 g, 68% の収率)。

10

【0 7 8 2】

工程 5。(S)-((5-chloro-4-((1-(5-cyclopropyl-2-fluorophenyl)ethyl)amino)-2-fluorophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate tert-butyl の調製

【化 3 2 0】



20

【0 7 8 3】

(5-chloro-2, 4-difluorophenyl)sulfonyl (thiazol-4-yl)carbamate tert-butyl (0.25 g, 0.61 mmol) および (S)-1-(5-cyclopropyl-2-fluorophenyl)ethan-1-amine hydrochloride (0.11 g, 0.51 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の溶液に、炭酸カリウム (0.25 g, 1.80 mmol) を添加した。この混合物を周囲温度で 12 時間攪拌した。この反応混合物を、水 (50 mL) の添加によりクエンチし、次いで酢酸エチル (3 × 80 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。その残渣を、酢酸エチル中 33% の石油エーテルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色油状物として得た (0.12 g, 41% の収率)：MS (ES+) m/z 470.1 (M - 100 + 1)。

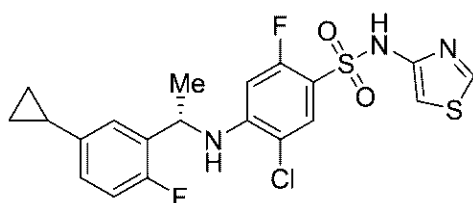
30

【0 7 8 4】

工程 6。(S)-5-chloro-4-((1-(5-cyclopropyl-2-fluorophenyl)ethyl)amino)-2-fluorophenyl-N-(thiazol-4-yl)benzenesulfonamide の調製

40

【化 3 2 1】



【0 7 8 5】

50

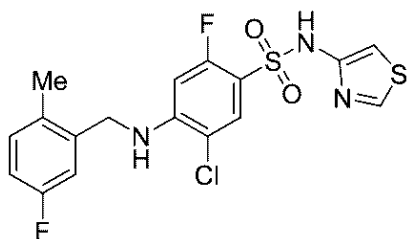
(S)-tert-ブチル(5-クロロ-4-((1-(5-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバメート(0.11g, 0.19mmol)に、1,4-ジオキサン中4Mの塩化水素の溶液(6.6mL)を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で12時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、水(0.05%の水酸化アンモニウムを含む)中のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.043g, 47%の収率): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.03-6.81 (m, 4H), 6.15 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.73 (quin, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.89-1.76 (m, 1H), 1.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.93 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 2H), 0.65-0.48 (m, 2H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 470.1 ($M + 1$)。 10

【0786】

実施例147

5-クロロ-2-フルオロ-4-((5-フルオロ-2-メチルベンジル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化322】

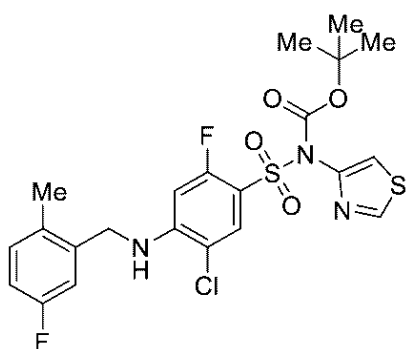


20

【0787】

工程1。(5-クロロ-2-フルオロ-4-((5-フルオロ-2-メチルベンジル)アミノ)フェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化323】



30

【0788】

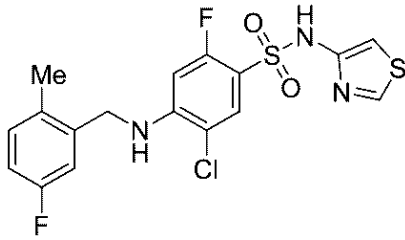
実施例146の工程5に記載されたような手順に従って、(S)-1-(5-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)エタン-1-アミン塩酸塩を(5-フルオロ-2-メチルフェニル)メタンアミンで置き換えるための重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.25g, 65%の収率): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.04-8.00 (m, 1H), 7.50 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.97-6.91 (m, 2H), 6.31 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.30 (br s, 1H), 4.39 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.39 (s, 9H); MS (ES+) m/z 530.1 ($M + 1$)。 40

【0789】

工程2。5-クロロ-2-フルオロ-4-((5-フルオロ-2-メチルベンジル)アミ

50

ノ) -N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製
【化324】



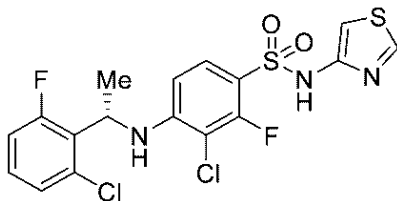
【0790】

実施例5の工程2に記載されたような手順に従って、(S)-((5-クロロ-4-((1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルを((5-クロロ-2-フルオロ-4-((5-フルオロ-2-メチルベンジル)アミノ)フェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えるための重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.15g, 73%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.03 (br s, 1H), 8.64 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.0, 5.8$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.97-6.88 (m, 2H), 6.25 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.14 (br s, 1H), 4.31 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 430.0 ($M + 1$).

【0791】

実施例148

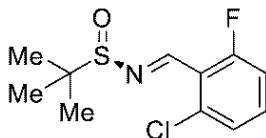
(S)-3-クロロ-4-((1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成
【化325】



【0792】

工程1。(R,E)-N-(2-クロロ-6-フルオロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドの調製

【化326】



【0793】

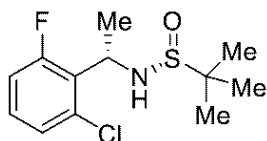
2-クロロ-6-フルオロベンズアルデヒド(10.43g, 65.8mmol)および(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド(7.97g, 65.8mmol)の無水ジクロロメタン(100mL)中の溶液に、炭酸セシウム(22.1g, 67.8mmol)を添加した。この混合物を周囲温度で17時間攪拌し、次いで珪藻土の床で濾過した。このフィルターパッドをジクロロメタン(150mL)で洗浄した。合わせた濾液を減圧中で濃縮して、表題化合物を明褐色油状物として得た(17.4g, 定量的収率): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.89 (s, 1H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.

29-7.26 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 1.28 (s, 9H); MS (ES+) m/z 262.1 (M + 1), 264.1 (M + 1)。

【0794】

工程2。(R)-N-((S)-1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの調製

【化327】



10

【0795】

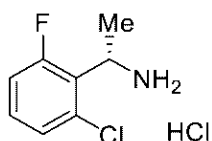
(R, E)-N-(2-クロロ-6-フルオロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (5.34 g, 20.4 mmol) の無水ジクロロメタン (75 mL) 中の冷 (-78°C) 溶液に、メチルマグネシウムブロミド (ジエチルエーテル中 3M、10.0 mL, 30.0 mmol) を滴下により 30 分間かけて添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 5 日間攪拌した。次いで、この反応混合物を飽和塩化アンモニウム (5 mL) でクエンチした。この反応混合物を飽和塩化アンモニウム (75 mL)、ブライン (75 mL) で希釈し、そしてジクロロメタン (2 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣を、ヘキサン中 0~70% の勾配の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色シロップとして得た (0.38 g, 7% の収率) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.19-7.15 (m, 2H), 7.01-6.94 (m, 1H), 5.21-5.11 (m, 1H), 3.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 1.67 (dd, J = 1.0, 7.0 Hz, 3H), 1.14 (s, 9H); MS (ES+) m/z 278.1 (M + 1), 280.1 (M + 1)。

20

【0796】

工程3。(S)-1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)エタン-1-アミン塩酸塩の調製

【化328】



30

【0797】

(R)-N-((S)-1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (0.90 g, 3.24 mmol) の無水メタノール (10 mL) 中の溶液に、4M の塩化水素の溶液 (2.0 mL, 8.0 mmol) を添加した。この反応混合物を周囲温度で 2 時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮して、表題化合物を無色シロップとして得た (1.03 g, 定量的収率) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (br s, 3H), 7.27-7.19 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 1H), 5.10-5.00 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.9 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 174.1 (M + 1), 176.1 (M + 1)。

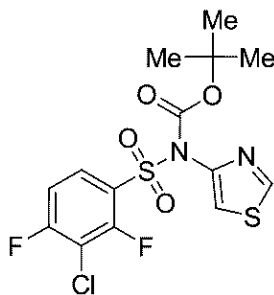
40

【0798】

工程4。((3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル) (チアゾール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチルの調製

50

【化 3 2 9】



10

【0 7 9 9】

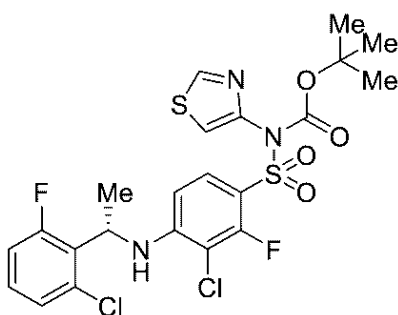
N-チアゾール-4-イルカルバミン酸 tert-ブチル (110 g, 549 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1000 mL) 中の溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(テトラヒドロフラン中 1 M、659 mL, 659 mmol) を -78℃ で添加した。この混合物を 5℃ まで温め、その後、これに 3-クロロ-2,4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド (163 g, 659 mmol) のテトラヒドロフラン (300 mL) 中の冷 (-78℃) 溶液を滴下により添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 12 時間攪拌した。飽和水性塩化アンモニウム (200 mL) での希釈後、この混合物を酢酸エチル (3×1000 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3×1000 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣のメタノール (300 mL) での摩砕により、表題化合物を無色固体として得た (75 g, 33% の収率) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.14 (s, 1H), 8.26-8.09 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.66 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 1.27 (s, 9H); MS (ES⁺) m/z 432.8 (M + 23), 434.8 (M + 23)。

20

【0 8 0 0】

工程 5。(S)-((3-クロロ-4-((1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチルの調製

【化 3 3 0】



30

【0 8 0 1】

(S)-1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)エタン-1-アミン塩酸塩 (0.19 g, 0.91 mmol) および ((3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (0.26 g, 0.64 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (5 mL) 中の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.56 mL, 3.2 mmol) を添加した。この溶液を周囲温度で 18 時間攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム (15 mL) でクエンチした。この反応混合物をブライン (100 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣を、ヘキサン中 0~30% の勾配の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.11 g, 32% の収率) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.7

40

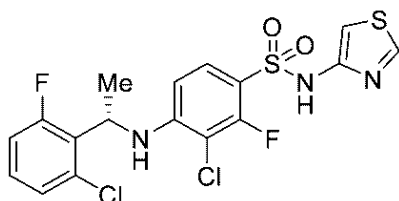
50

7 (dd, $J = 9.0, 7.7$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 2.2, 0.3$ Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.02-6.96 (m, 1H), 6.49 (dd, $J = 9.2, 1.1$ Hz, 1H), 5.67 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.36-5.26 (m, 1H), 1.76 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.29 (s, 9H); MS (ES+) m/z 564.1 ($M + 1$), 566.1 ($M + 1$).

【0802】

工程6。(S)-3-クロロ-4-((1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化331】



【0803】

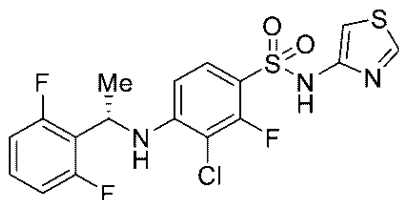
(S)-((3-クロロ-4-((1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.11g, 0.20mmol)のジクロロメタン(5mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(2mL)を添加した。この反応混合物を周囲温度で1時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣を、ヘキサン中0~30%の勾配の酢酸エチル(0.1%のギ酸を含む)で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.047g, 50%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.16 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 1H), 6.95 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.37-6.31 (m, 2H), 5.23-5.13 (m, 1H), 1.65 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 464.1 ($M + 1$), 466.1 ($M + 1$).

【0804】

実施例149

(S)-3-クロロ-4-((1-(2,6-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

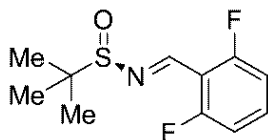
【化332】



【0805】

工程1。(R,E)-N-(2,6-ジフルオロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィナミドの調製

【化333】



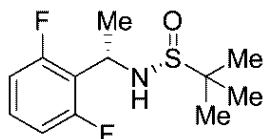
【0806】

実施例 148 の工程 1 に記載されたような手順に従って、2-クロロ-6-フルオロベンズアルデヒドを 2, 6-ジフルオロベンズアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を明黄色油状物として得た (19.2 g, 定量的収率): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (s, 1H), 7.50-7.41 (m, 1H), 7.03-6.95 (m, 2H), 1.27 (s, 9H); MS (ES+) m/z 246.1 ($M + 1$).

【0807】

工程 2. (R)-N-((S)-1-(2, 6-ジフルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの調製

【化 334】



10

【0808】

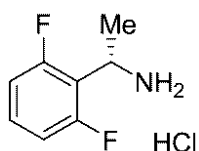
実施例 148 の工程 2 に記載されたような手順に従って、(R, E)-N-(2-クロロ-6-フルオロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドを (R, E)-N-(2, 6-ジフルオロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色シロップとして得た (0.68 g, 13% の収率): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.16 (m, 1H), 6.90-6.84 (m, 2H), 5.03-4.93 (m, 1H), 3.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.67 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.15 (s, 9H); MS (ES+) m/z 262.2 ($M + 1$).

20

【0809】

工程 3. (S)-1-(2, 6-ジフルオロフェニル)エタン-1-アミン塩酸塩の調製

【化 335】



30

【0810】

実施例 148 の工程 3 に記載されたような手順に従って、(R)-N-((S)-1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドを (R)-N-((S)-1-(2, 6-ジフルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.73 g, 定量的収率): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.83 (br s, 3H), 7.34-7.24 (m, 1H), 6.97-6.86 (m, 2H), 4.88-4.84 (m, 1H), 1.74 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 158.1 ($M + 1$).

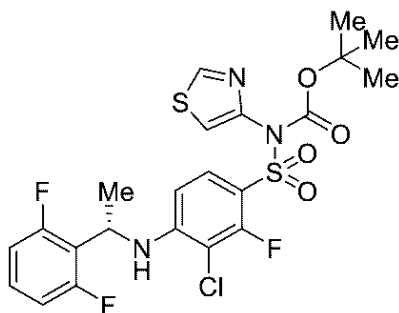
【0811】

工程 4. (S)-((3-クロロ-4-((1-(2, 6-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチルの調製

40

50

【化 3 3 6】



10

【0 8 1 2】

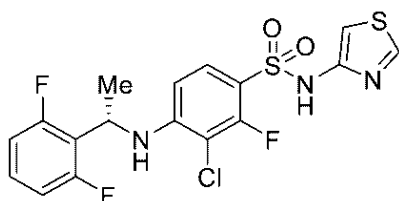
実施例 1 4 8 の工程 5 に記載されたような手順に従って、(S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) エタン - 1 - アミン塩酸塩を (S) - 1 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) エタン - 1 - アミン塩酸塩で置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を明黄色シロップとして得た (0.10 g, 37% の収率) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 9.0, 7.7$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 2.3, 0.7$ Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 6.93-6.87 (m, 2H), 6.53 (dd, $J = 9.2, 1.2$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 1.76 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.30 (s, 9H); MS (ES+) m/z 548.2 ($M + 1$), 550.2 ($M + 1$).

20

【0 8 1 3】

工程 5。(S) - 3 - クロロ - 4 - ((1 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 3 3 7】



30

【0 8 1 4】

実施例 1 4 8 の工程 6 に記載されたような手順に従って、(S) - ((3 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - フルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルを (S) - ((3 - クロロ - 4 - ((1 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - フルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.045 g, 56% の収率) : ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.15 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.41-7.31 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.14-5.04 (m, 1H), 1.65 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 448.0 ($M + 1$), 450.0 ($M + 1$).

40

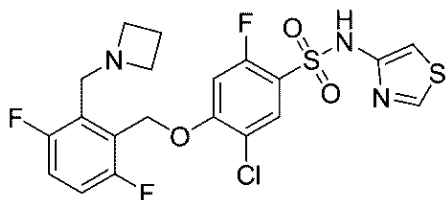
【0 8 1 5】

実施例 1 5 0

4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 3, 6 - ジフルオロベンジル) オキシ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドの合成

50

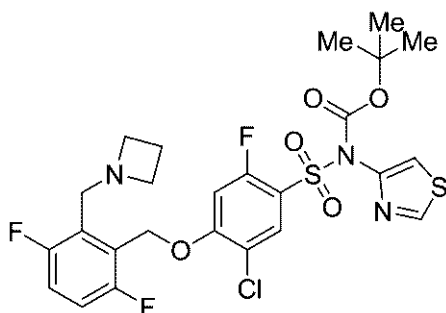
【化 3 3 8】



【 0 8 1 6】

工程 1。((4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-3,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化 3 3 9】



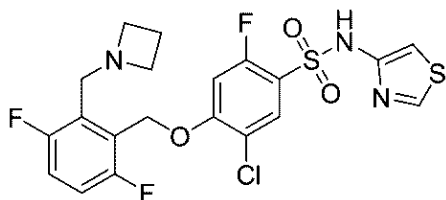
【 0 8 1 7】

(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-3,6-ジフルオロフェニル)メタノール(0.39 g, 0.94 mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)中の溶液に、((5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.30 g, 1.41 mmol)および水素化ナトリウム(鉱油中60%の分散物、0.075 g, 1.88 mmol)を添加した。この溶液を周囲温度で16時間攪拌し、次いでヘキサン中10から60%までの酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色シロップとして得た(収率は決定せず): MS (ES+) m/z 604.3 (M + 1), 606.3 (M + 1)。

【 0 8 1 8】

工程 2。4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-3,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 3 4 0】



【 0 8 1 9】

((4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-3,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルのジクロロメタン(2 mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(0.70 mL)を添加し、そして得られた溶液を16時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、メタノ(3 mL)で摩砕し、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、水(0.5%のギ酸を含む)中のアセトニトリルの勾配を使用する逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.004 g, 2工程にわたる収率1%): $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.46-11.44 (m, 1

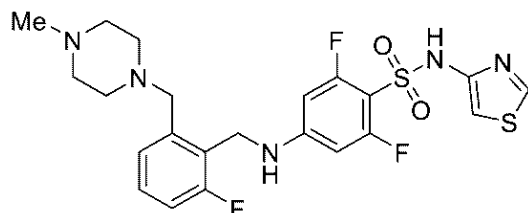
H), 8.92 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.61-7.54 (m, 3H), 7.11 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.57-4.56 (m, 2H), 4.14-4.01 (m, 4H), 2.38-2.21 (m, 2H); MS (ES+) m/z 504.2, 506.2 ($M + 1$).

【0820】

実施例151

2,6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-ベンジル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化341】

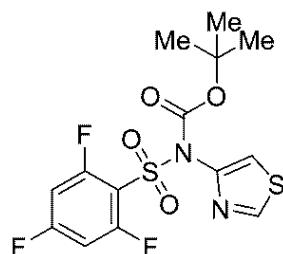


10

【0821】

工程1。チアゾール-4-イル((2,4,6-トリフルオロフェニル)-スルホニル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化342】



20

【0822】

チアゾール-4-イルカルバミン酸tert-ブチル(140.0g, 699.1mmol)の無水テトラヒドロフラン(700mL)中の溶液に、テトラヒドロフラン中1Mのリチウムビス(トリメチルシリル)アミドの溶液(758.9mL, 758.0mmol)を-78℃で添加した。この反応混合物を0℃まで温め、そして20分間攪拌した。この反応混合物を-78℃まで冷却した後に、これに2,4,6-トリフルオロベンゼンスルホニルクロリド(175.0g, 758.9mmol)の無水テトラヒドロフラン(200mL)中の溶液をゆっくりと添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、12時間攪拌し、次いで、飽和塩化アンモニウム(200mL)の添加によりクエンチした。この混合物を酢酸エチル(3×1000mL)で抽出した。その有機相をブライン(3×1000mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。減圧中での濃縮、およびその残渣のメタノール(100mL)中での摩砕により、表題化合物を無色固体として得た(140.0g, 58%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.85 (br t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 1.39 (s, 9H); MS (ES+) m/z 417.0 ($M + 23$).

30

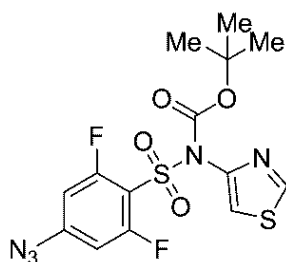
【0823】

工程2。((4-アジド-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

40

50

【化 3 4 3】



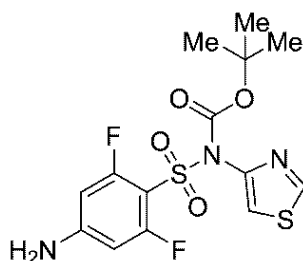
【0 8 2 4】

チアゾール-4-イル（（2，4，6-トリフルオロフェニル）スルホニル）カルバミン酸tert-ブチル（10.0 g，25.3 mmol）の無水N，N-ジメチルホルムアミド（200 mL）中の溶液に、アジ化ナトリウム（1.81 g，27.9 mmol）を0℃で少量ずつ添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、3時間攪拌し、次いで水（300 mL）に注いだ。その沈殿物を濾過により集めて、表題化合物を無色固体として得た（15.0 g，定量的収率）：¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 8.72（d，J = 2.2 Hz，1H），7.44（d，J = 2.2 Hz，1H），6.68-6.62（m，2H），1.31（s，9H）。

【0 8 2 5】

工程3。（（4-アミノ-2，6-ジフルオロフェニル）スルホニル）-（チアゾール-4-イル）カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化 3 4 4】



【0 8 2 6】

（4-アジド-2，6-ジフルオロフェニル）スルホニル（チアゾール-4-イル）カルバミン酸tert-ブチル（10.0 g，23.9 mmol）のテトラヒドロフラン（180 mL）および飽和塩化アンモニウム（50 mL）中の混合物に、亜鉛末（4.7 g，71.8 mmol）を0℃で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして12時間攪拌した。この混合物をセライトの床で濾過し、そしてその濾液を酢酸エチル（200 mL）で希釈した。その有機層をブライン（3×100 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。この濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を無色固体として得た（9.0 g，96%の収率）：¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 9.12（d，J = 2.2 Hz，1H），7.81（d，J = 2.2 Hz，1H），6.93（s，2H），6.36（d，J = 12.4 Hz，2H），1.35（s，9H）；MS（ES⁺）m/z 291.5（M - 100）。

【0 8 2 7】

工程4。（（4-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2，6-ジフルオロフェニル）スルホニル（チアゾール-4-イル）カルバミン酸tert-ブチルの調製

10

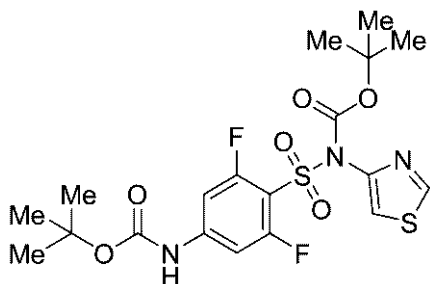
20

30

40

50

【化 3 4 5】



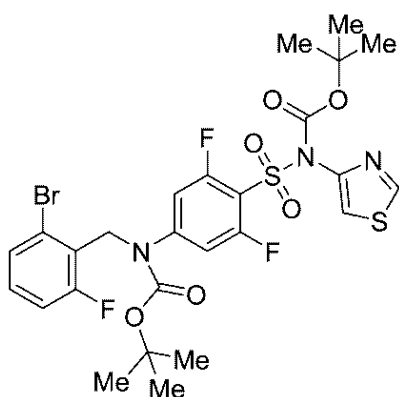
【0 8 2 8】

N-(4-アミノ-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル-N-チアゾール-4-イル-カルバミン酸tert-ブチル(11.5 g, 29.3 mmol)およびジカルボン酸ジtert-ブチル(7.7 g, 35.3 mmol)のジクロロメタン(100 mL)中の混合物に、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(0.717 mg, 5.88 mmol)およびトリエチルアミン(5.95 g, 58.7 mmol)を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で12時間攪拌した。減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中30%の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(7.30 g, 50%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.38 (s, 9H); MS (ES+) m/z 392.0 (M - 99).

【0 8 2 9】

工程5。(4-(2-ブromo-6-フルオロベンジル)(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化 3 4 6】



【0 8 3 0】

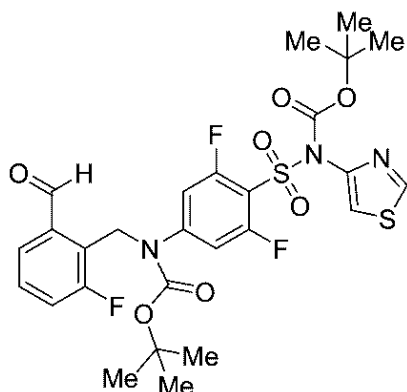
tert-ブチル(4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバメート(7.30 g, 14.8 mmol)および1-ブromo-2-(クロロメチル)-3-フルオロベンゼン(6.64 g, 29.7 mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(100 mL)中の混合物に、炭酸カリウム(8.21 g, 59.4 mmol)を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で12時間攪拌した。水(100 mL)を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(3×50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中6%の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(7.0 g, 69%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.11 (dt, $J = 6.0, 8.2$ Hz, 1H), 7.03-6.94 (m, 3

H), 5.18 (s, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.32 (s, 9H); MS (ES+) m/z 521.9 (M - 155), 523.9 (M - 155)。

【0831】

工程6。(4-(tert-ブトキシカルボニル)(2-フルオロ-6-ホルミルベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化347】



10

【0832】

((4-(2-ブロモ-6-フルオロベンジル)(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(3.50 g, 5.16 mmol)、イソシアン化tert-ブチル(0.643 g, 7.74 mmol)、酢酸パラジウム(II)(0.115 g, 0.516 mmol)、炭酸ナトリウム(0.546 g, 5.16 mmol)、および2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル(0.307 g, 1.03 mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(30 mL)中の混合物に、トリエチルシラン(1.80 g, 15.48 mmol)を添加した。この反応混合物を窒素で脱気し、次いで65℃まで12時間加熱した。水(30 mL)を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(3×30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中30%の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色固体として得た(1.00 g, 30%の収率): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.13 (s, 1H), 8.72 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 6.88 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 5.43 (s, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.25 (s, 9H); ¹⁹F NMR (376.5 MHz, CDCl₃) δ -105.0 (s, 2F), -115.6 (s, 1F); MS (ES+) m/z 471.9 (M - 155)。

20

30

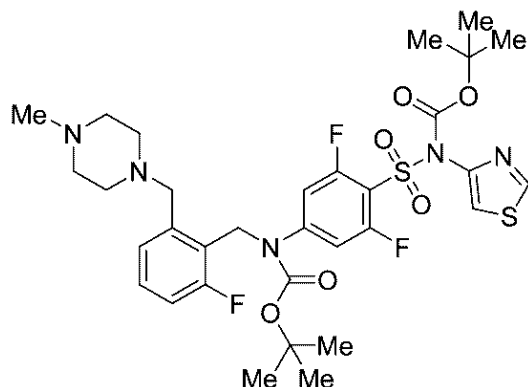
【0833】

工程7。(4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロフェニル)(2-フルオロ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンジル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

40

50

【化 3 4 8】



10

【0 8 3 4】

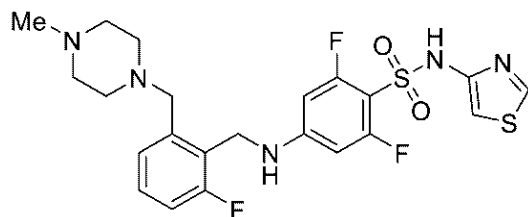
((4- (tert-ブトキシカルボニル) (2-フルオロ-6-ホルミルベンジル) アミノ) -2, 6-ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (0.10 g, 0.159 mmol)、1-メチルピペラジン (0.015 g, 0.159 mmol) および酢酸 (0.009 g, 0.159 mmol) のメタノール (1 mL) 中の混合物に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.020 g, 0.318 mmol) を添加した。この反応混合物を周囲温度で1時間攪拌し、そして減圧中で濃縮した。水 (5 mL) をその残渣に添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中 50% の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た (0.050 g, 44% の収率) : MS (ES+) m/z 712.2 (M + 1)。

20

【0 8 3 5】

工程 8。2, 6-ジフルオロ-4- ((2-フルオロ-6- ((4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) ベンジル) アミノ) -N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

【化 3 4 9】



30

【0 8 3 6】

(4- (N- (tert-ブトキシカルボニル) -N- (チアゾール-4-イル) スルファモイル) -3, 5-ジフルオロフェニル) (2-フルオロ-6- ((4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) ベンジル) カルバミン酸 tert-ブチル (0.040 g, 0.056 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中の混合物に、トリフルオロ酢酸 (0.83 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で12時間攪拌した。減圧中での濃縮、およびその残渣の、水 (0.225% のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.011 g, 36% の収率) : ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.34 (dt, J = 5.8, 7.8 Hz, 1H), 7.21-7.09 (m, 2H), 6.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.34-6.28 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.86 (s, 4H), 2.59 (s, 7H), NH および COOH は観察されず ; ¹⁹F NMR (376.5 MHz, CD₃OD) δ -109.6 (br s, 2F), 119.3 (s, 1F); MS (ES

40

50

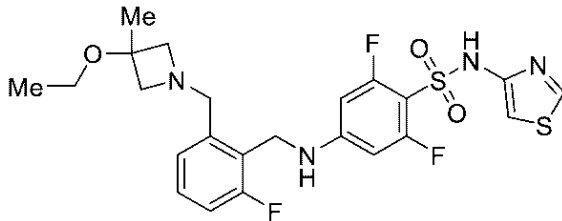
+) m/z 512.0 ($M + 1$)。

【0837】

実施例152

4-((2-((3-エトキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化350】

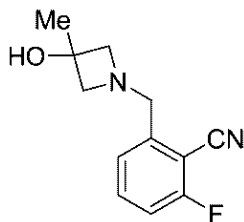


10

【0838】

工程1。2-フルオロ-6-((3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)ベンゾニトリルの調製

【化351】



20

【0839】

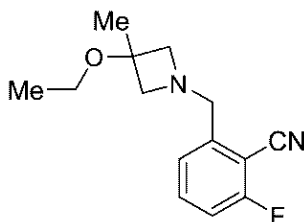
3-メチルアゼチジン-3-オール塩酸塩 (1.40 g, 11.33 mmol) および 2-(ブロモメチル)-6-フルオロベンゾニトリル (1.21 g, 5.67 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 中の混合物に、トリエチルアミン (2.29 g, 22.6 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で12時間攪拌した。減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中50%の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.90 g, 72%の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (dt, $J = 5.6, 8.2$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.43-3.31 (m, 2H), 3.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 2.28 (br s, 1H), 1.52 (s, 3H)。

30

【0840】

工程2。2-((3-エトキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)-6-フルオロベンゾニトリルの調製

【化352】



40

【0841】

2-フルオロ-6-((3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)ベンゾニトリル (0.200 g, 0.908 mmol) の無水N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の溶液に、鉱油中60%の水素化ナトリウムの分散物 (0.072 g, 1

50

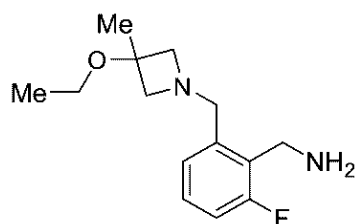
． 8 2 m m o l) を 0 ° C で 添 加 し た 。 こ の 反 応 混 合 物 を 0 ° C で 1 時 間 攪 拌 し 、 次 い で こ れ に ヨ ー ド エ タ ン (0 . 2 8 3 g , 1 . 8 2 m m o l) を 添 加 し た 。 こ の 反 応 混 合 物 を 周 圍 温 度 ま で 温 め 、 そ し て 1 1 時 間 攪 拌 し た 。 水 (1 0 m L) を 添 加 し 、 そ し て こ の 混 合 物 を 酢 酸 エ チ ル (3 × 1 0 m L) で 抽 出 し た 。 合 わ せ た 有 機 相 を プ ラ イ ン (3 × 1 0 m L) で 洗 浄 し 、 無 水 硫 酸 ナ ト リ ウ ム で 乾 燥 さ せ 、 そ し て 濾 過 し た 。 そ の 濾 液 の 減 圧 中 で の 濃 縮 、 お よ び そ の 残 渣 の 、 石 油 エ ー テ ル 中 5 0 % の 酢 酸 エ チ ル で 溶 出 す る 分 取 薄 層 ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に よ る 精 製 に よ り 、 表 題 化 合 物 を 黄 色 油 状 物 と し て 得 た (0 . 1 0 0 g , 4 4 % の 収 率) : ¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 7.55 (dt , J = 5.6 , 8.2 H z , 1 H) , 7.34 (d , J = 7.8 H z , 1 H) , 7.10 (t , J = 8.4 H z , 1 H) , 3.88 (s , 2 H) , 3.40 (q , J = 7.0 H z , 2 H) , 3.35-3.28 (m , 2 H) , 3.17 (d , J = 7.6 H z , 2 H) , 1.53 (s , 3 H) , 1.22 (t , J = 7.0 H z , 3 H) 。

10

【 0 8 4 2 】

工 程 3 。 (2 - ((3 - エ ト キ シ - 3 - メ チ ル ア ゼ チ ジ ン - 1 - イ ル) メ チ ル) - 6 - フ ル オ ロ フェ ニ ル) メ タ ン ア ミ ン の 調 製

【 化 3 5 3 】



20

【 0 8 4 3 】

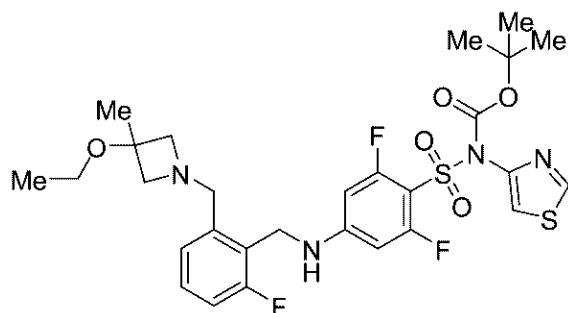
2 - ((3 - エ ト キ シ - 3 - メ チ ル ア ゼ チ ジ ン - 1 - イ ル) メ チ ル) - 6 - フ ル オ ロ ベ ン ゾ ニ ト リ ル (0 . 1 0 0 g , 0 . 4 0 2 m m o l) の メ タ ノ ール (2 0 m L) お よ び 水 酸 化 ア ン モ ニ ウ ム (5 m L) 中 の 溶 液 に 、 R a n e y - N i (0 . 1 0 0 g) を 添 加 し た 。 こ の 懸 濁 物 を 減 圧 下 で 脱 気 し て 水 素 で パ ー ジ す る こ と を 、 数 回 行 っ た 。 こ の 反 応 混 合 物 を 水 素 (5 0 p s i) の 雰 囲 気 下 で 、 周 圍 温 度 で 1 2 時 間 攪 拌 し た 。 そ の 濾 液 の 濾 過 お よ び 減 圧 中 で の 濃 縮 に よ り 、 表 題 化 合 物 を 黄 色 油 状 物 と し て 得 た (0 . 1 0 0 g , 9 8 % の 収 率) : ¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 7.38-7.30 (m , 1 H) , 7.21-7.10 (m , 2 H) , 6.2 (br s , 2 H) , 4.39 (s , 2 H) , 4.15 (s , 2 H) , 3.61 (d , J = 8.4 H z , 2 H) , 3.45 (d , J = 7.8 H z , 2 H) , 3.38 (q , J = 6.8 H z , 2 H) , 1.50 (s , 3 H) , 1.21 (br t , J = 6.8 H z , 3 H) ; MS (ES +) m / z 253.3 (M + 1) 。

30

【 0 8 4 4 】

工 程 4 。 ((4 - ((2 - ((3 - エ ト キ シ - 3 - メ チ ル ア ゼ チ ジ ン - 1 - イ ル) メ チ ル) - 6 - フ ル オ ロ ベ ン ジ ル) ア ミ ノ) - 2 , 6 - ジ フ ル オ ロ フェ ニ ル) ス ル ホ ニ ル) (チ ア ザ ール - 4 - イ ル) カ ル バ ミ ン 酸 t e r t - ブ チ ル の 調 製

【 化 3 5 4 】



40

【 0 8 4 5 】

チ ア ザ ール - 4 - イ ル ((2 , 4 , 6 - ト リ フ ル オ ロ フェ ニ ル) - ス ル ホ ニ ル) カ ル バ ミ ン 酸 t e r t - ブ チ ル (0 . 1 5 6 g , 0 . 3 9 6 m m o l) お よ び (2 - ((3 - エ ト

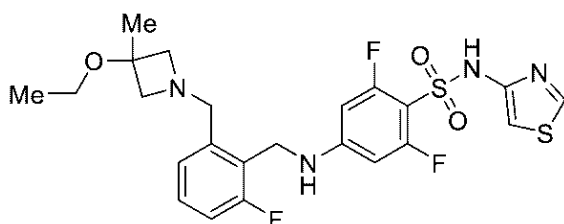
50

キシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)-6-フルオロフェニル)メタンアミン(0.100 g, 0.396 mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)中の混合物に、炭酸カリウム(0.109 g, 0.792 mmol)を添加した。この反応混合物を30℃まで12時間加熱した。水(10 mL)を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル(3×10 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(3×10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、水(0.05%の水酸化アンモニウムを含む)中のアセトニトリルを使用する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.050 g, 20%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 5.8, 8.0 Hz, 1H), 7.11-7.05 (m, 2H), 6.33 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 4.40 (br d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.49-3.37 (m, 2H), 3.25-3.21 (m, 2H), 3.16-3.11 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 627.3 (M + 1)。

【0846】

工程5。4-(2-(3-エトキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化355】



【0847】

((4-(2-(3-エトキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.050 g, 0.079 mmol)のジクロロメタン(5 mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(0.770 g, 6.75 mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。減圧中での濃縮、およびその残渣の、水(0.255%のギ酸を含む)中のアセトニトリルを使用する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.034 g, 71%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.38 (br s, 0.6H), 7.41-7.32 (m, 1H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.37-6.29 (m, 2H), 4.40 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 3.94 (br s, 2H), 3.47-3.37 (m, 6H), 1.46 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3H), NHおよびCOOHは観察されず; ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -109.6 (s, 2F), -118.6 (s, 1F); MS (ES+) m/z 527.2 (M + 1)。

【0848】

実施例153~182

実施例151に記載されたものと類似の様式で、適切に置換された出発物質および中間体を利用して、以下の化合物を調製した:

10

20

30

40

【表 B - 1】

実施例 番号	名称	MS (ES+) m/z
153	4-((2-((2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)メチル)-6-フル オロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼン スルホンアミドホルメート	510.1 (M + 1)
154	(<i>R</i>)-2,6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-((2-(メトキシメチル)ピロリジン -1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスル ホンアミドホルメート	527.1 (M + 1)
155	4-((2-((1-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)メチル)-6-フル オロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼン スルホンアミドホルメート	525.1 (M + 1)
156	4-((2-((1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)メチル)-6-フル オロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼン スルホンアミドホルメート	511.1 (M + 1)
157	4-((2-((6-オキサ-1-アザスピロ[3.3]ヘプタン-1-イル)メチル)-6-フル オロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼン スルホンアミドホルメート	511.2 (M + 1)
158	(<i>S</i>)-2,6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-((2-メチルピロリジン-1-イル) メチル)ベンジル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミ ドホルメート	497.1 (M + 1)
159	4-((2-((6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)メチル)-6-フルオロベンジ ル)アミノ)-2,6-ジフルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンア ミドホルメート	523.1 (M + 1)
160	4-((2-((6,6-ジフルオロ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)- 6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベ ンゼンスルホンアミドホルメート	545.1 (M + 1)
161	(<i>R</i>)-2,6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-((3-フルオロピロリジン-1-イ ル)メチル)ベンジル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホン アミドホルメート	500.9 (M + 1)

10

20

30

40

50

【表 B - 2】

実施例 番号	名称	MS (ES+) <i>m/z</i>
162	2,6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-(((2-メトキシエチル)-(メチル)アミノ)メチル)ベンジル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメート	501.1 (M + 1)
163	4-((2-((1,1-ジフルオロ-5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	531.0 (M + 1)
164	2,6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-((3-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメート	482.9 (M + 1)
165	4-((2-((ジメチルアミノ)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメート	457.0 (M + 1)
166	2,6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-(ピロリジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメート	482.1 (M + 1)
167	2,6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-((メチル)((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)アミノ)メチル)ベンジル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメート	527.2 (M + 1)
168	4-((2-((3-(ジフルオロメチル)アゼチジン-1-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメート	518.1 (M + 1)
169	2,6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-((3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメート	498.1 (M + 1)
170	4-((2-((3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	497.0 (M + 1)
171	2,6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメート	498.1 (M + 1)
172	2,6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-((3-メトキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメート	513.1 (M + 1)

10

20

30

40

50

【表 B - 3】

実施例 番号	名称	MS (ES+) m/z
173	4-((2-((1-アザスピロ[3.3]ヘプタン-1-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメート	509.2 (M + 1)
174	4-((2-((3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	495.1 (M + 1)
175	2,6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-((イソブチル(メチル)アミノ)メチル)ベンジル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	499.1 (M + 1)
176	2,6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-((3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメート	553.0 (M + 1)
177	4-((2-((シクロブチルアミノ)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメート	483.1 (M + 1)
178	4-((2-((<i>tert</i> -ブチルアミノ)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメート	485.1 (M + 1)
179	4-((2-((シクロブチル(メチル)アミノ)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメート	497.1 (M + 1)
180	2,6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-((3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメート	501.1 (M + 1)
181	2,6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-((メチル(オキセタン-3-イル)アミノ)メチル)ベンジル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメート	499.2 (M + 1)
182	(<i>S</i>)-2,6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-((3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメート	500.9 (M + 1)

【0849】

実施例 183 ~ 184

実施例 152 に記載されたものと類似の様式で、適切に置換された出発物質および中間体を利用して、以下の化合物を調製した：

10

20

30

40

【表 C】

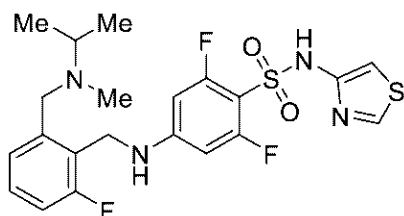
実施例 番号	名称	MS (ES+) <i>m/z</i>	¹ H NMR
183	4-((2-((ジエチルアミノ)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメート	485.1 (M + 1)	(400MHz, CD ₃ OD) δ 8.75 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.40 (br s, 1H), 7.48-7.39 (m, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.31 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 4.42 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 2H), 4.02 (br s, 2H), 2.88 (br d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 4H), 1.16 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H), NHおよびCOOHは観察されず。
184	2,6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-((メチル(<i>tert</i> -ペンチル)アミノ)メチル)ベンジル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメート	513.1 (M + 1).	(400MHz, CD ₃ OD) δ 8.75 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.40 (br s, 1H), 7.50-7.41 (m, 1H), 7.37 (br d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (br t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.33 (br d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.10 (br s, 2H), 2.40 (br s, 3H), 1.71 (br d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.27 (br s, 6H), 0.94 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H), NH および COOH は観察されず。

【0850】

実施例 185

2, 6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-((イソプロピル(メチル)アミノ)メチル)ベンジル)アミノ)-*N*-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化356】



【0851】

工程1。(4-(*N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)-*N*-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-3, 5-ジフルオロフェニル)(2-フルオロ-6-(ヒドロキシメチル)ベンジル)カルバミン酸 *tert*-ブチルの調製

10

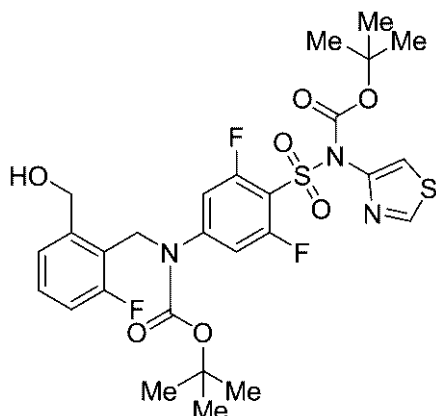
20

30

40

50

【化 3 5 7】



10

【0 8 5 2】

((4 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) (2 - フルオロ - 6 - ホルミルベンジル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 t e r t - ブチル (0 . 1 0 0 g , 0 . 1 5 9 m m o l) および N , 2 - ジメチルプロパン - 2 - アミン (0 . 0 2 0 g , 0 . 2 3 8 m m o l) のメタノール (1 m L) 中の混合物に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0 . 0 1 0 g , 0 . 1 5 9 m m o l) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中 5 0 % の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0 . 1 6 0 g , 定量的収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.83 (d , J = 2.2 Hz, 1H), 7.55 (d , J = 2.2 Hz, 1H), 7.28-7.14 (m , 3H), 6.97 (d , J = 10.2 Hz, 2H), 5.14 (s , 2H), 4.77 (s , 2H), 1.46 (s , 9H), 1.37 (s , 9H), OH は観察されず ; MS (ES $^{+}$) m/z 474.1 (M - 155)。

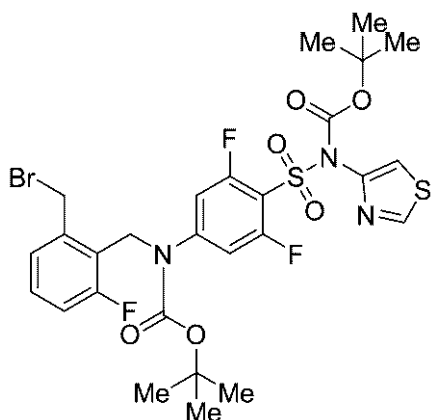
20

【0 8 5 3】

工程 2。 (2 - (ブロモメチル) - 6 - フルオロベンジル) (4 - (N - (t e r t - ブトキシカルボニル) - N - (チアゾール - 4 - イル) スルファモイル) - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) カルバミン酸 t e r t - ブチルの調製

30

【化 3 5 8】



40

【0 8 5 4】

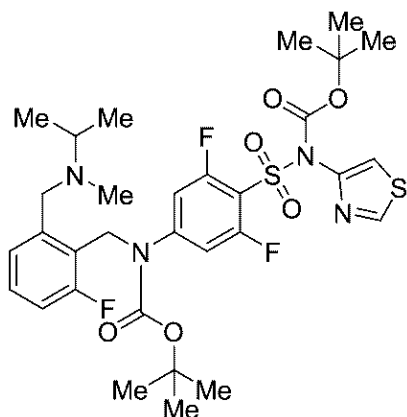
(4 - (N - (t e r t - ブトキシカルボニル) - N - (チアゾール - 4 - イル) スルファモイル) - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) (2 - フルオロ - 6 - (ヒドロキシメチル) ベンジル) カルバミン酸 t e r t - ブチル (0 . 1 6 0 g , 0 . 2 5 4 m m o l) および四臭化炭素 (0 . 1 6 8 g , 0 . 5 0 8 m m o l) のジクロロメタン (2 . 0 0 m L) 中の溶液に、トリフェニルホスフィン (0 . 1 3 3 g , 0 . 5 0 8 m m o l) を 0 $^{\circ}\text{C}$ で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 2 時間攪拌した。減圧中での濃縮、お

50

よび石油エーテル中30%の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.100g, 0.090mmol, 35%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.83 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 6.93-6.89 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.34 (s, 9H); MS (ES+) m/z 536.0 ($M - 155$), 538.0 ($M - 155$).

【0855】

工程3。(4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロフェニル)(2-フルオロ-6-(イソプロピル(メチル)アミノ)メチル)-ベンジル)カルバミン酸tert-ブチルの調製
【化359】

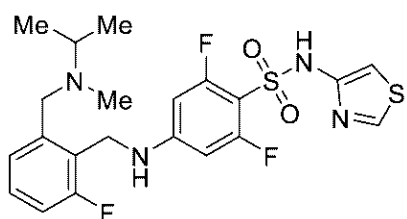


【0856】

N-メチルプロパン-2-アミン(0.010g, 0.144mmol)および(2-(ブロモメチル)-6-フルオロベンジル)(4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバミン酸tert-ブチル(0.050g, 0.072mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(2mL)中の混合物に、炭酸カリウム(0.019g, 0.144mmol)を0℃で添加した。この反応混合物を周囲温度で12時間攪拌し、次いでこれに水(10mL)を添加した。この混合物を酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(3×10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、および精製により、表題化合物を黄色固体として得た(0.050mg, 定量的収率): MS (ES+) m/z 685.3 ($M + 1$).

【0857】

工程4。2,6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-(イソプロピル(メチル)アミノ)-メチル)ベンジル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製
【化360】



【0858】

(4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロフェニル)(2-フルオロ-6-(イソプロピル(メチル)アミノ)メチル)ベンジル)カルバミン酸tert-ブチル(0.050g, 0.

0.73 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (6.16 g, 54.03 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 3 時間攪拌した。減圧中での濃縮、およびその残渣の、水 (0.255 % のギ酸を含む) 中のアセトニトリル使用する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.012 g, 2.9 % の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.50-8.41 (m, 1H), 7.46-7.37 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.25-7.16 (m, 1H), 6.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 4.42 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 4.00-3.89 (m, 2H), 3.30-3.16 (m, 1H), 2.42-2.30 (m, 3H), 1.27-1.13 (m, 6H), NH および COOH は観察されず; MS (ES+) 485.2 (M + 1)。

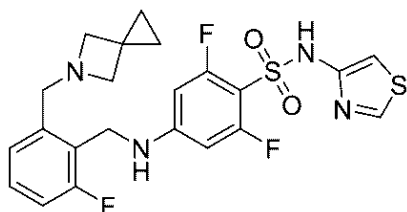
10

【0859】

実施例 186

4-((2-((5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化361】



20

【0860】

実施例 201 の工程 3 ~ 4 について記載されたような手順に従って、N-メチルプロパン-2-アミンを 5-アザスピロ[2.3]ヘキサンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (3.5 mg, 2.2 % の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.51-8.47 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.27-7.26 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 6.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.77 (s, 4H), 0.67 (s, 4H), NH および COOH は観察されず; MS (ES+) m/z 495.3 (M + 1)。

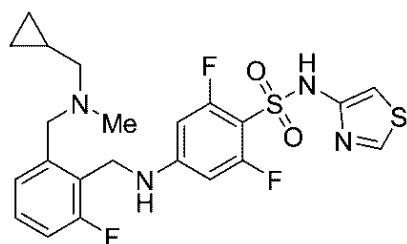
30

【0861】

実施例 187

4-((2-((シクロプロピルメチル)(メチル)アミノ)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化362】



40

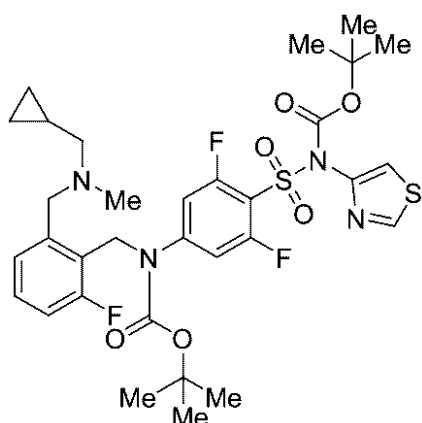
【0862】

工程 1。(4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロフェニル)(2-((シクロプロピルメチル)(メチル)アミノ)メチル)-6-フルオロベンジルカルバミン酸 tert-ブチル

50

の調製

【化 3 6 3】



10

【0 8 6 3】

1-シクロプロピル-N-メチルメタンアミン塩酸塩 (0.038 g, 0.318 mmol) および (4-((tert-butoxycarbonyl)(2-フルオロ-6-ホルミルベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル (0.100 g, 0.159 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中の混合物に、チタン (IV) イソプロポキシド (0.090 g, 0.318 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。次いで、これにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.135 g, 0.637 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で11時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム (1 mL) を添加し、そしてこの混合物を30分間攪拌した。水 (10 mL) での希釈後、この混合物をジクロロメタン (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (3 × 10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。減圧中での濃縮により、表題化合物を油状残渣として得 (0.072 g, 65% の収率)、これをさらに精製せずに使用した: MS (ES+) m/z 697.2 (M + 1)。

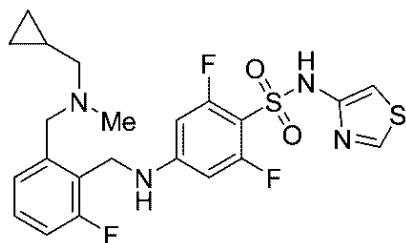
20

【0 8 6 4】

工程2。4-((2-((シクロプロピルメチル)(メチル)アミノ)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

30

【化 3 6 4】



40

【0 8 6 5】

(4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロフェニル)(2-((シクロプロピルメチル)(メチル)アミノ)メチル)-6-フルオロベンジルカルバミン酸tert-ブチル (0.070 g, 0.100 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (3.08 g, 27.0 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で12時間攪拌した。減圧中での濃縮およびその残渣の減圧中での精製、そしてその残渣の、水 (0.05% の水酸化アンモニウムを含む) 中のアセトニトリルを使用する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.032 g, 62% の収率)

50

) : ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (br s, 1H), 7.37-7.24 (m, 1H), 7.20-7.07 (m, 3H), 6.64 (br s, 1H), 6.30 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.18 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 0.75-0.80 (m, 1H), 0.35 (q, J = 5.0, 2H), -0.01 (q, J = 5.0 Hz, 2H), NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 497.3 (M + 1)。

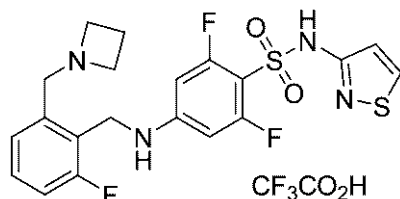
【0866】

実施例188

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

10

【化365】

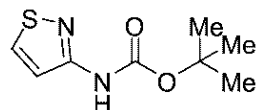


【0867】

工程1。イソチアゾール-3-イルカルバミン酸tert-ブチルの調製

20

【化366】



【0868】

イソチアゾール-3-カルボン酸 (5.0 g, 38.7 mmol) のtert-ブタノール (194 mL) 中のスラリーに、トリエチルアミン (4.3 g, 42.6 mmol) を添加し、その後、ジフェニルホスホリルアジド (11.9 g, 43.3 mmol) を添加した。この反応混合物を9時間加熱還流させた。周囲温度に冷却した後に、この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を酢酸エチル (300 mL) に溶解させた。その有機層を水 (100 mL)、1 Nの水酸化ナトリウム溶液 (50 mL)、水 (100 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、そして無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。その濾液の濾過および減圧中での濃縮により、残渣を得た。この残渣の、ヘプタン中0~10%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (6.16 g, 79%の収率) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.03-8.98 (m, 1H), 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 0.7 Hz, 9H)。

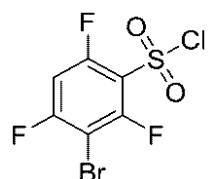
30

【0869】

工程2。3-ブロモ-2,4,6-トリフルオロベンゼンスルホニルクロリドの調製。

40

【化367】



【0870】

4-ブロモ-1,3,5-トリフルオロベンゼン (25 g, 0.118 mmol) にクロロスルホン酸 (24 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を80℃まで72時間加熱し

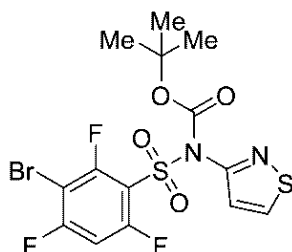
50

た。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、そして氷上にゆっくりと添加した。生じた固体を濾別し、そしてジクロロメタン（200 mL）に溶解させた。その有機相を水（2 × 50 mL）、ブライン（50 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。セライトのパッドでの濾過、およびその濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を無色固体として得た（28.6 g, 78%の収率）：¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 7.06（ddd, J = 9.9, 7.8, 2.2 Hz, 1H）。

【0871】

工程3。（（3-ブロモ-2,4,6-トリフルオロフェニル）スルホニル）-（イソチアゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルの調製。

【化368】



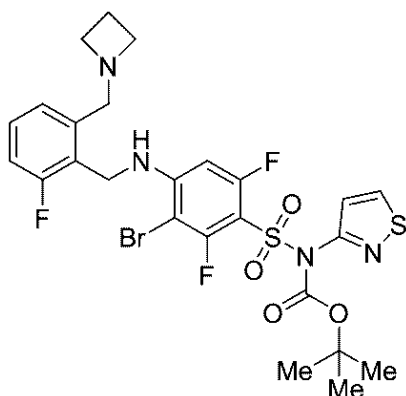
【0872】

イソチアゾール-3-イルカルバミン酸tert-ブチル（0.9 g, 4.49 mmol）の無水テトラヒドロフラン（12 mL）中の溶液に、テトラヒドロフラン中1 Mのリチウムビス（トリメチルシリル）アミドの溶液（4.94 mL, 4.94 mmol）を-78℃で添加した。この反応混合物を-78℃で10分間攪拌し、次いで周囲温度まで温め、そして1時間攪拌した。この反応混合物を-78℃まで冷却した後に、これに5-ブロモ-2,4,6-トリフルオロベンゼンスルホニルクロリド（1.39 g, 4.49 mmol）の無水テトラヒドロフラン（2.6 mL）中の溶液を添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして12時間攪拌した。この反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液（50 mL）の添加によりクエンチし、そしてその水層を酢酸エチル（3 × 50 mL）で抽出した。合わせた有機層を水（50 mL）、ブライン（50 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘプタン中0~5%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物をベージュ色の固体として得た（1.08 g, 97%の収率）：¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 8.76（d, J = 4.7 Hz, 1H），7.33（d, J = 4.7 Hz, 1H），6.99（ddd, J = 9.9, 7.9, 2.1 Hz, 1H），1.44-1.35（m, 9H）。

【0873】

工程4：（（4-（（2-（アゼチジン-1-イルメチル）-6-フルオロベンジル）アミノ）-3-ブロモ-2,6-ジフルオロフェニル）スルホニル）（イソチアゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化369】



10

20

30

40

50

【0874】

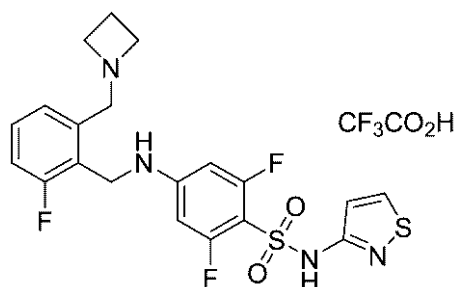
((3-ブromo-2, 4, 6-トリフルオロフェニル)スルホニル)(イソチアゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.50g, 1.1mmol)の無水N, N-ジメチルホルムアミド(5.3mL)中の溶液に、(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロフェニル)メタンアミン(0.25g, 1.3mmol)を添加し、その後、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.27g, 2.12mmol)を添加した。この反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル(150mL)で希釈した。その有機層を水(2×50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘプタン中10~50%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題生成物を無色固体として得た(0.37g, 54%の収率): LCMS (ES+) m/z 647.4 (M + 1), 649.4 (M + 1)。

10

【0875】

工程5: 4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(イソチアゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2-トリフルオロアセテートの調製

【化370】



20

【0876】

((4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-3-ブromo-2, 6-ジフルオロフェニル)スルホニル)(イソチアゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.33g, 0.50mmol)の無水ジメチルスルホキシド(2mL)中の溶液に、ギ酸ナトリウム(0.068g, 1.0mmol)を添加し、そしてこの混合物をアルゴンで10分間脱気した。次いで、これにトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.014g, 0.015mmol)およびトリ-tert-ブチルホスフィン(0.006g, 0.03mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を80℃まで16時間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、この反応混合物を酢酸エチル(100mL)で希釈した。その有機相を水(4×30mL)、ブライン(30mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そしてセライトのパッドで濾過した。減圧中での濃縮、およびその残渣の、水(0.1%のトリフルオロ酢酸を含む)中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.037g, 13%の収率): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.76 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.93 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.93 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.42-6.35 (m, 2H), 4.50-4.41 (m, 2H), 4.37-4.30 (m, 2H), 4.17-3.94 (m, 4H), 2.46-2.22 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -73.6 (s, 3F), -108.3 (s, 2F), -115.3 (s, 1F); MS (ES+) m/z 469.1 (M + 1)。

30

40

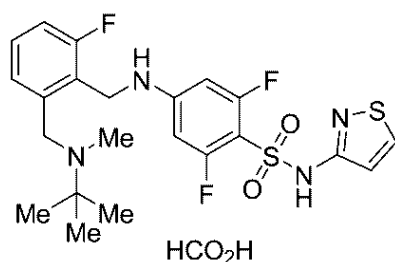
【0877】

実施例189

4-((2-((tert-ブチル(メチル)アミノ)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(イソチアゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

50

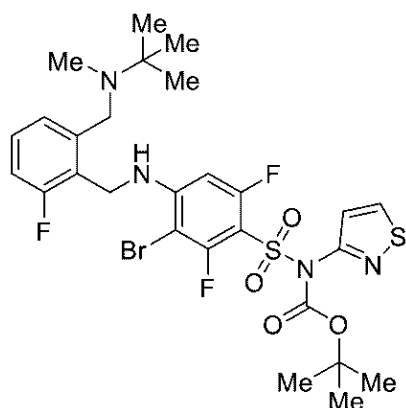
【化 3 7 1】



【0 8 7 8】

工程 1。((3-ブロモ-4- ((2- ((tert-ブチル (メチル) アミノ) メチル) -6-フルオロベンジル) アミノ) -2, 6-ジフルオロフェニル) スルホニル) (イソチアゾール-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチルの調製

【化 3 7 2】



【0 8 7 9】

((3-ブロモ-2, 4, 6-トリフルオロフェニル) スルホニル) (イソチアゾール-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (0.88 g, 1.85 mmol) の無水 N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の溶液に、N- (2- (アミノメチル) -3-フルオロベンジル) -N, 2-ジメチルプロパン-2-アミン (0.83 g, 3.7 mmol) を添加し、その後、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.72 g, 5.5 mmol) を添加した。この反応混合物を周囲温度で 12 時間攪拌し、次いで酢酸エチル (150 mL) で希釈した。その有機層を水 (3 × 50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘプタン中 10 ~ 50 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を橙色油状物として得た (0.42 g, 34 % の収率) : LCMS (ES+) m/z 577.4 (M - 99), 579.4 (M - 99)。

【0 8 8 0】

工程 2 : 4- ((2- ((tert-ブチル (メチル) アミノ) メチル) -6-フルオロベンジル) アミノ) -2, 6-ジフルオロ-N- (イソチアゾール-3-イル) ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

10

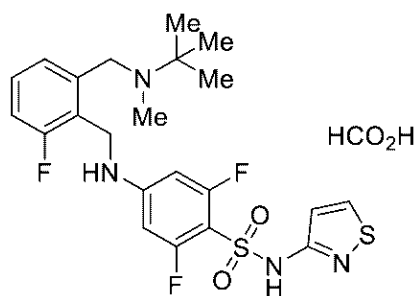
20

30

40

50

【化 3 7 3】



【0881】

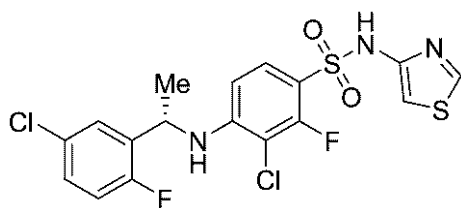
((3-ブromo-4- ((2- (tert-ブチル (メチル) アミノ) メチル) -6-フルオロベンジル) アミノ) -2, 6-ジフルオロフェニル) スルホニル) (イソチアゾール-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (0.42 g, 0.62 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (1 mL) 中の溶液に、ギ酸ナトリウム (0.13 g, 1.86 mmol) を添加し、そしてこの混合物をアルゴンで10分間脱気した。次いで、これにトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0.057 g, 0.062 mmol) を添加し、そしてトリ-tert-ブチルホスフィン (0.025 g, 0.124 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を80℃まで16時間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、この反応混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈した。その有機相を水 (4×30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、そして無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過およびその濾液の減圧中での濃縮により、残渣を得た。この残渣の、ヘプタン中10～80%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製、その後、水 (0.5%のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを使用する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.013 g, 4%の収率) : ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.38-7.25 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 2H), 6.87 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.03 (s, 9H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 499.1 (M + 1)。

【0882】

実施例 190

(S)-3-クロロ-4- ((1- (5-クロロ-2-フルオロフェニル) エチル) アミノ) -2-フルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミドの合成

【化 3 7 4】



【0883】

(S)-1- (5-クロロ-2-フルオロフェニル) エタン-1-アミン塩酸塩 (0.24 g, 1.15 mmol) および ((3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (0.47 g, 1.15 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (6 mL) 中の混合物に、炭酸カリウム (0.48 g, 3.45 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を75℃で1時間攪拌した。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、次いで水 (20 mL) および酢酸エチル (30 mL) で希釈した。その水層を酢酸エチル (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その

濾液の減圧中での濃縮により、残渣を得、これを無水ジクロロメタン（6 mL）に溶解させた。これに、トリフルオロ酢酸（0.26 mL, 3.46 mmol）を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で5時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、水（0.1%のギ酸を含む）中のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た（0.059 g, 2工程にわたる収率11%）：¹H-NMR（300 MHz, CDCl₃） δ 10.09 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.05 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.18-6.15 (m, 1H), 5.13 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.88-4.79 (m, 1H), 1.63 (d, J = 6.7 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 463.9 (M + 1), 465.9 (M + 1), 467.9 (M + 1)。

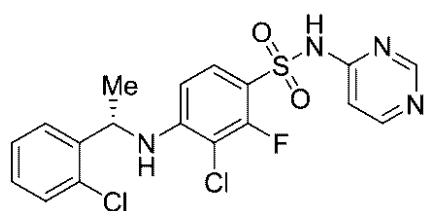
10

【0884】

実施例191

(S)-3-クロロ-4-((1-(2-クロロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(ピリジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化375】

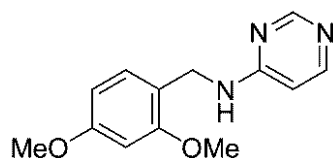


20

【0885】

工程1。N-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリジン-4-アミンの調製

【化376】



30

【0886】

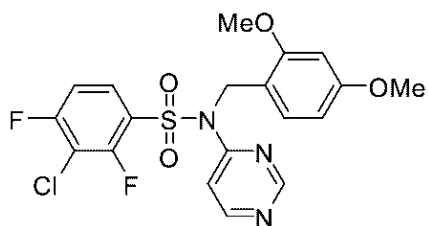
4-アミノピリジン（1.50 g, 15.8 mmol）および2,4-ジメトキシベンズアルデヒド（2.62 g, 15.8 mmol）のトルエン（80 mL）中の溶液に、酢酸（0.090 mL, 1.6 mmol）を添加し、そしてこの混合物を、水の共沸除去のためのDean-Starkトラップを使用して23時間加熱還流させた。周囲温度まで冷却した後に、この混合物を減圧中で濃縮し、そして無水メタノール（50 mL）をその残渣に添加した。次いで、この混合物に、水素化ホウ素ナトリウム（1.2 g, 32 mmol）を周囲温度で40分間の時間をかけて添加した。この混合物を周囲温度で16時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣を、酢酸エチル（50 mL）と1 Mの水酸化ナトリウム（30 mL）との間で分配した。その水相を酢酸エチル（40 mL）で抽出し、そして合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘプタン中25~50%の酢酸エチル（10%のイソプロパノールおよび10%のトリエチルアミンを含む）の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た（2.69 g, 70%の収率）：¹H NMR（300 MHz, CDCl₃） δ 8.52 (s, 1H), 8.12 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.54 (br s, 1H), 4.43-4.41 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H); MS (ES+) m/z 246.3 (M + 1)。

40

【0887】

50

工程 2。3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製
【化 3 7 7】

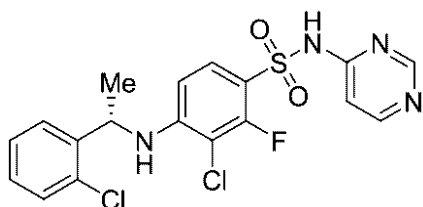


【0888】

N-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミジン-4-アミン (WO 2012004743) に従って調製、3.28 g, 13.4 mmol の無水テトラヒドロフラン (60 mL) 中の混合物に、テトラヒドロフラン中 1 M のリチウムビス (トリメチルシリル) アミドの溶液 (13.4 mL, 13.4 mmol) を -50 °C で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 1 時間攪拌した。次いで、この反応混合物を、3-クロロ-2,4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド (3.00 g, 12.1 mmol) の無水テトラヒドロフラン (60 mL) 中の冷 (-78 °C) 溶液に添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 16 時間攪拌した。次いで、この反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液 (80 mL) の添加によりクエンチし、そしてこれに酢酸エチル (100 mL) を添加した。その水相を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出し合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中 0 ~ 50 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た (0.86 g, 15 % の収率) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (t, J = 0.6 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 5.9, 0.4 Hz, 1H), 8.03 (ddd, J = 9.0, 7.6, 5.7 Hz, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.42 (dd, J = 6.9, 2.3 Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H); MS (ES⁺) m/z 456.1 (M + 1), 458.1 (M + 1)。

【0889】

工程 3。(S)-3-クロロ-4-((1-(2-クロロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製
【化 3 7 8】



【0890】

(S)-1-(2-クロロフェニル)エタン-1-アミン (0.18 g, 0.93 mmol) および 3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.42 g, 0.93 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (5 mL) 中の混合物に、炭酸カリウム (0.39 g, 2.80 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 16 時間攪拌した。この反応混合物を水 (20 mL) および酢酸エチル (20 mL) で希釈した。その水層を酢酸エチル (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮して残渣を得、これを無水ジクロロメタン (5 mL) に溶解させた。これに、トリフルオロ酢酸 (0.8

0 mL, 11.6 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で5時間撹拌した。この反応混合物をメタノール (20 mL) で希釈し、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、水 (0.1% のギ酸を含む) 中のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.10 g, 2 工程にわたる収率 24%) : $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 2H), 6.94 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.00-4.92 (m, 1H), 1.55 (d, J = 6.7 Hz, 3H), NH は観察されず ; MS (ES+) m/z 441.0 ($M + 1$), 443.0 ($M + 1$), 445.0 ($M + 1$)。

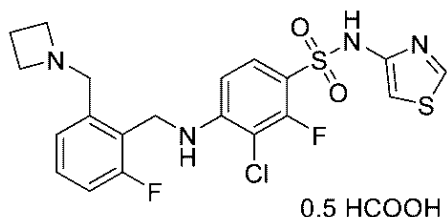
10

【0891】

実施例 192

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-3-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化379】



20

【0892】

(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロフェニル)メタンアミン (0.10 g, 0.51 mmol) および ((3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチル (0.21 g, 0.51 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (3 mL) 中の混合物に、炭酸カリウム (0.14 g, 1.03 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で16時間撹拌した。この反応混合物を水 (20 mL) および酢酸エチル (20 mL) で希釈した。その水層を酢酸エチル (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを無水ジクロロメタン (3 mL) に溶解させた。これに、トリフルオロ酢酸 (0.47 mL, 6.18 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で2.5時間撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、水 (0.5% のギ酸を含む) 中のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相 HPLC により精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.074 g, 2 工程にわたる収率 30%) : $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.17-11.01 (m, 1H), 8.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 0.5H), 7.59 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.50-4.49 (m, 2H), 4.06-3.99 (m, 2H), 3.58-3.44 (m, 4H), 2.19-2.10 (m, 2H), 2つの交換可能なプロトンは観察されず ; MS (ES+) m/z 485.0 ($M + 1$), 487.0 ($M + 1$)。

30

40

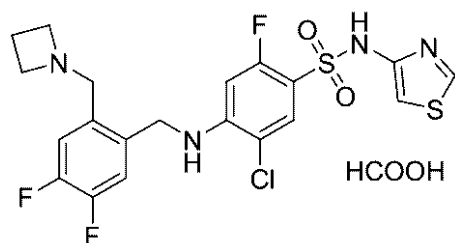
【0893】

実施例 193

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-4,5-ジフルオロベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

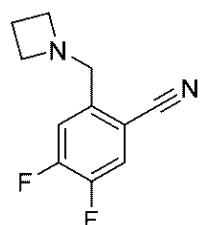
50

【化 3 8 0】



【 0 8 9 4】

工程 1。2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 4 , 5 - ジフルオロベンゾニトリルの調製
【化 3 8 1】



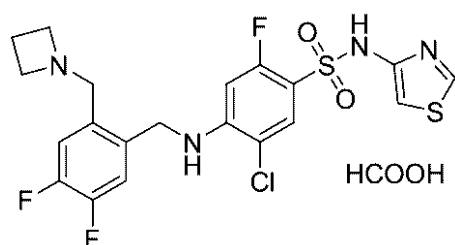
【 0 8 9 5】

実施例 16 の工程 1 に記載されたような手順に従って、2 - (ブロモメチル) ベンゾニトリルを 2 - (ブロモメチル) - 4 , 5 - ジフルオロベンゾニトリルで置き換えるために必要であるような変更を行って、表題化合物を黄色油状物として得た (6.99 g, 79 % の収率) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (dd, J = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 7.02 (ddd, J = 8.5, 7.9, 2.6 Hz, 1H), 3.33-3.28 (m, 4H), 2.18-2.09 (m, 2H); MS (ES+) m/z 191.2 ($M + 1$)。

【 0 8 9 6】

工程 2。4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 4 , 5 - ジフルオロベンジル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

【化 3 8 2】



【 0 8 9 7】

実施例 16 の工程 2 に記載されたような手順に従って、2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) ベンゾニトリルを 2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 4 , 5 - ジフルオロベンゾニトリルで置き換えるために必要であるような変更を行って、赤色油状物を残渣として得た。この残渣の無水ジメチルスルホキシド (5 mL) 中の混合物に、((5 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (0.39 g, 0.94 mmol) および炭酸カリウム (0.26 g, 1.88 mmol) を添加した。この反応混合物を周囲温度で 16 時間攪拌した。この反応混合物を水 (20 mL) および酢酸エチル (20 mL) で希釈した。その水層を酢酸エチル (2 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、こ

10

20

30

40

50

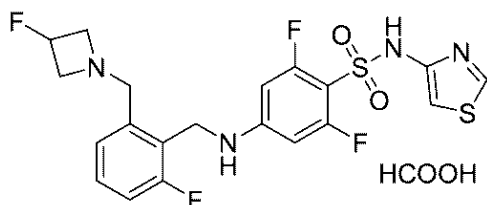
れを無水ジクロロメタン（5 mL）に溶解させた。これに、トリフルオロ酢酸（1.1 mL, 14.1 mmol）を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、水（0.5%のギ酸を含む）中のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た（0.057 g, 3工程にわたる収率1%）：¹H-NMR（300 MHz, DMSO-d₆） δ 11.09 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 11.7, 8.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.49-4.47 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.56 (s, 4H), 2.20-2.13 (m, 2H), 1個の交換可能なプロトンは観察されず；MS (ES+) m/z 501.0 (M + 1), 503.1 (M + 1)。

【0898】

実施例194

2,6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化383】



【0899】

(2-フルオロ-6-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)メタンアミン（0.50 g, 2.36 mmol）およびチアゾール-4-イル（(2,4,6-トリフルオロフェニル)スルホニル）カルバミン酸tert-ブチル（0.93 g, 2.36 mmol）の無水ジメチルスルホキシド（12 mL）中の混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（2.1 mL, 11.8 mmol）を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。この反応混合物を水（20 mL）および酢酸エチル（20 mL）で希釈した。その水層を酢酸エチル（2×30 mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（50 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、無水ジクロロメタン（12 mL）に溶解させた。これに、トリフルオロ酢酸（5.4 mL, 70.7 mmol）を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、水（0.5%のギ酸を含む）中のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を淡黄色固体として得た（0.062 g, 2工程にわたる収率5%）：¹H-NMR（300 MHz, DMSO-d₆） δ 11.24-11.17 (m, 1H), 8.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.41-7.15 (m, 4H), 6.91-6.90 (m, 1H), 6.40-6.36 (m, 2H), 5.29-5.07 (m, 1H), 4.32-4.30 (m, 2H), 3.11-3.03 (m, 2H), 1.29-1.21 (m, 4H), 1個の交換可能なプロトンは観察されず；MS (ES+) m/z 487.0 (M + 1)。

【0900】

実施例195

4-((5-(アゼチジン-1-イルメチル)-2-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

10

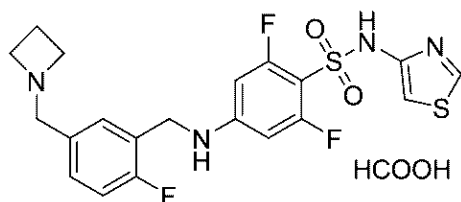
20

30

40

50

【化 3 8 4】

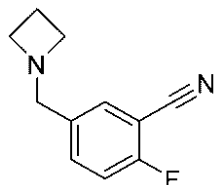


【0 9 0 1】

工程 1。5 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 2 - フルオロベンゾニトリルの調製

10

【化 3 8 5】



【0 9 0 2】

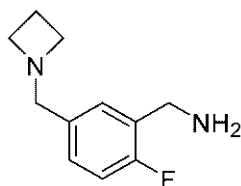
実施例 16 の工程 1 に記載されたような手順に従って、2 - (ブロモメチル) ベンゾニトリルを 5 - (ブロモメチル) - 2 - フルオロベンゾニトリルで置き換えるために必要であるような変更を行って、表題化合物を無色油状物として得た (1.73 g, 89% の収率) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.57-7.50 (m, 2H), 7.16 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.27-5.01 (m, 2H), 3.71-3.61 (m, 4H), 3.26-3.13 (m, 2H); MS (ES+) m/z 209.2 ($M + 1$)。

20

【0 9 0 3】

工程 2。(5 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 2 - フルオロフェニル) メタンアミンの調製

【化 3 8 6】



30

【0 9 0 4】

実施例 16 の工程 2 に記載されたような手順に従って、(2 - フルオロ - 6 - ((3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル)メチル)フェニル) - メタンアミンを (5 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 2 - フルオロフェニル) メタンアミンで置き換えるために必要であるような変更を行って、表題化合物を黄色油状物として得た (1.37 g, 定量的収率) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.25 (m, 1H), 7.24-7.12 (m, 1H), 7.02-6.94 (m, 1H), 3.89-3.86 (m, 2H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 4H), 2.17-2.10 (m, 2H), NH は観察されず; MS (ES+) m/z 195.2 ($M + 1$)。

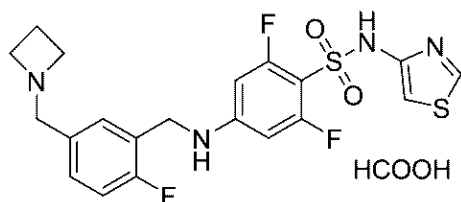
40

【0 9 0 5】

工程 3。4 - ((5 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 2 - フルオロベンジル)アミノ) - 2,6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

50

【化 3 8 7】



【0 9 0 6】

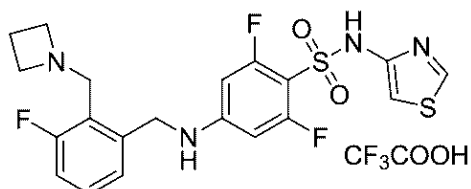
実施例 1 9 4 に記載されるような手順に従って、(2-フルオロ-6-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)メタンアミンを(5-(アゼチジン-1-イルメチル)-2-フルオロフェニル)メタンアミンで置き換えるために必要であるような変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.13 g, 27%の収率): $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.80 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.40-7.25 (m, 3H), 6.89 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.34-6.30 (m, 2H), 4.36 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.80-3.74 (m, 4H), 2.28-2.17 (m, 2H), 1個の交換可能なプロトンは観察されず; MS (ES+) m/z 469.2 ($M + 1$).

【0 9 0 7】

実施例 1 9 6

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

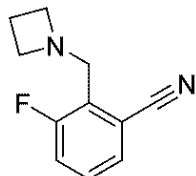
【化 3 8 8】



【0 9 0 8】

工程 1。2-(アゼチジン-1-イルメチル)-3-フルオロベンゾニトリルの調製

【化 3 8 9】



【0 9 0 9】

実施例 1 6 の工程 1 に記載されたような手順に従って、2-(プロモメチル)ベンゾニトリルを2-(プロモメチル)-3-フルオロベンゾニトリルで置き換えるために必要であるような変更を行って、表題化合物を黄色油状物として得た(0.72 g, 81%の収率): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.44 (m, 1H), 7.39-7.28 (m, 2H), 3.78 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 3.36-3.31 (m, 4H), 2.11-2.01 (m, 2H); MS (ES+) m/z 191.2 ($M + 1$).

【0 9 1 0】

工程 2。(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-3-フルオロフェニル)メタンアミンの調製

10

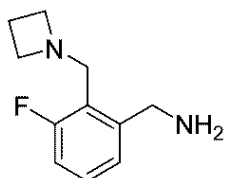
20

30

40

50

【化 3 9 0】



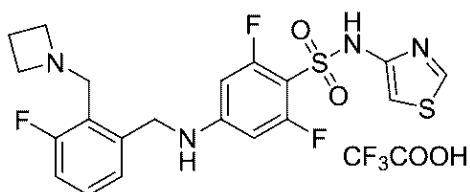
【0 9 1 1】

実施例 16 の工程 2 に記載されたような手順に従って、(2-フルオロ-6-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)-メタンアミンを 2-(アゼチジン-1-イルメチル)-3-フルオロベンゾニトリルで置き換えるために必要であるような変更を行って、表題化合物を橙色油状物として得た (0.84 g, 定量的収率): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.12 (m, 2H), 6.97 (dddd, J = 9.6, 8.1, 4.5, 1.6 Hz, 1H), 4.40-4.39 (m, 1H), 3.91-3.89 (m, 1H), 3.67 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 3.65-3.62 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 4H), 2.10-1.97 (m, 2H), NH は観察されず; MS (ES+) m/z 195.2 ($M + 1$).

【0 9 1 2】

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

【化 3 9 1】



【0 9 1 3】

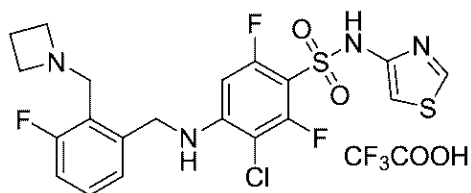
(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-3-フルオロフェニル)メタンアミン (0.25 g, 1.29 mmol) およびチアゾール-4-イル((2,4,6-トリフルオロフェニル)スルホニル)カルバミン酸 *tert*-ブチル (0.51 g, 1.29 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (6 mL) 中の混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.1 mL, 6.44 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 16 時間攪拌した。この反応混合物を水 (20 mL) および酢酸エチル (20 mL) で希釈した。その水層を酢酸エチル (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中 0~50% の酢酸エチル (10% のトリエチルアミンおよび 10% の 2-プロパノールを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、(4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-3-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチルを得た (収率は決定せず): MS (ES+) m/z 569.0 ($M + 1$)。次いで、これに無水ジクロロメタン (5 mL) およびトリフルオロ酢酸 (2.2 mL, 28.3 mmol) を添加した。この反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮して、表題化合物を無色固体として得た (0.15 g, 2 工程にわたる収率 25%): ^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.21 (s, 1H), 10.03-9.89 (m, 1H) 8.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 6.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.49-4.46 (m, 4H), 4.23-4.02 (m, 4H), 2.41-2.23 (m, 2H); MS (ES+) m/z 469.1 ($M + 1$).

【0 9 1 4】

実施例 197

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

【化392】

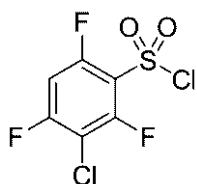


10

【0915】

工程1。3-クロロ-2,4,6-トリフルオロベンゼンスルホニルクロリドの調製

【化393】



20

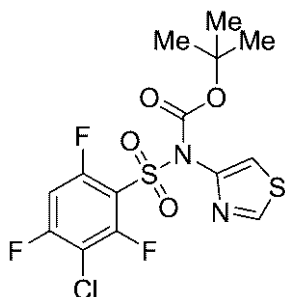
【0916】

クロロスルホン酸 (18.0 mL、270.3 mmol) に、2-クロロ-1,3,5-トリフルオロベンゼン (7.20 g、43.3 mmol) を 0℃ で添加した。得られた混合物を周囲温度で 18 時間攪拌し、次いで 65℃ まで加熱した。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、次いで氷 (400 g) と濃塩酸 (125 mL) との混合物に、温度を 5℃ 未満に維持しながら滴下により添加した。この添加が完了した後に、この混合物を 0℃ で 1 時間激しく攪拌した。その沈殿物を濾別し、そして水 (250 mL) ですすいで、表題化合物を無色非晶質固体として得た (8.02 g、70% の収率) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.07 (ddd, J = 9.8, 8.3, 2.3 Hz, 1H)。

【0917】

工程2。(3-クロロ-2,4,6-トリフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化394】



40

【0918】

チアゾール-4-イルカルバミン酸tert-ブチル (3.32 g、16.6 mmol) の無水テトラヒドロフラン (210 mL) 中の溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン中 1 M の溶液 (16.6 mL、16.6 mmol) を 0℃ で添加した。この反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、-78℃ まで冷却し、次いでこれに 3-クロロ-2,4,6-トリフルオロベンゼンスルホニルクロリド (4.00 g、15.09 mmol) の無水テトラヒドロフラン (15 mL) 中の溶液を滴下により添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 16 時間攪拌した。この反応混合物を、お

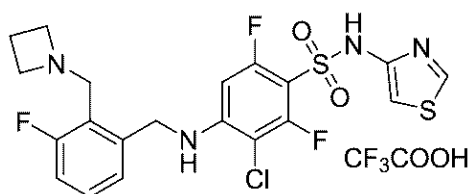
50

よそ 50 mL の体積まで減圧中で濃縮した。酢酸エチル (160 mL) で希釈した後に、その有機層を飽和塩化アンモニウム (150 mL)、飽和重炭酸ナトリウム (150 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過およびその濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを、ヘキサン中 10~50% の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (3.35 g、52% の収率) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.83 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.99 (ddd, $J = 10.0, 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 1.40 (s, 9H); MS (ES+) m/z 329.0 (M - 99), 331.0 (M - 99)。

【0919】

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

【化 395】



【0920】

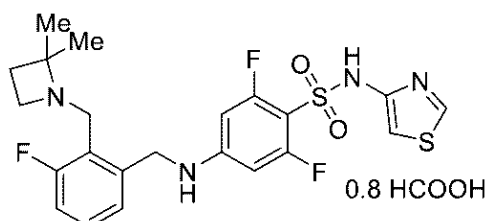
実施例 196 の工程 3 に記載されたような手順に従って、チアゾール - 4 - イル ((2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) スルホニル) カルバミン酸 tert - ブチルを ((3 - クロロ - 2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルで置き換えるために必要であるような変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.24 g, 47% の収率) : ^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.39-11.37 (m, 1H), 10.08-9.90 (m, 1H), 8.92-8.89 (m, 1H), 7.55-7.43 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.47-6.42 (m, 1H), 4.62-4.53 (m, 4H), 4.22-4.07 (m, 4H), 2.41-2.26 (m, 2H); MS (ES+) m/z 503.1 (M + 1), 505.1 (M + 1)。

【0921】

実施例 198

4 - ((2 - ((2, 2 - ジメチルアゼチジン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロベンジル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化 396】



【0922】

工程 1。2 - ((2, 2 - ジメチルアゼチジン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロベンゾニトリルの調製

10

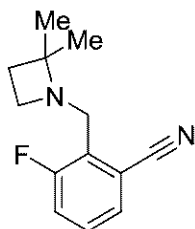
20

30

40

50

【化 3 9 7】



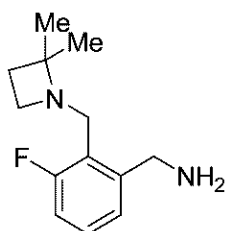
【0 9 2 3】

2-((ブロモメチル)-3-フルオロベンゾニトリル (0.35 g, 1.6 mmol) および 2,2-ジメチルアゼチジン (0.15 g, 1.7 mmol) の無水ジクロロメタン (12 mL) 中の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.37 mL, 2.1 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 16 時間攪拌した。この反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液 (20 mL) で希釈し、そしてジクロロメタン (3 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (80 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を黄色油状物として得た (0.34 g, 96% の収率) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (dt, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 3.77-3.67 (m, 2H), 3.33-3.22 (m, 2H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 6H); MS (ES+) m/z 219.2 ($M + 1$)。 10

【0 9 2 4】

工程 2。((2,2-ジメチルアゼチジン-1-イル)メチル)-3-フルオロフェニル)-メタンアミンの調製

【化 3 9 8】



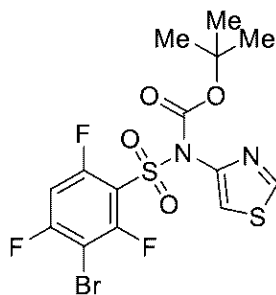
【0 9 2 5】

Raney-ニッケル (0.7 mL) および ((2,2-ジメチルアゼチジン-1-イル)メチル)-3-フルオロベンゾニトリル (0.34 g, 1.6 mmol) のエタノール (22 mL) 中の混合物に、濃水酸化アンモニウム (5.4 mL) を添加した。この反応混合物を水素 (1 atm) の雰囲気下で、周囲温度で 16 時間攪拌した。この反応混合物をセライトで濾過し、そしてその濾液を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。その濾液の濾過および減圧中での濃縮により、表題化合物を橙色油状物として得た (0.38 g, 定量的収率) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 7.03-6.99 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.69 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 3.10 (s, 2H), 1.85 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.30 (s, 6H), NH は観察されず; MS (ES+) m/z 223.2 ($M + 1$)。 40

【0 9 2 6】

工程 3。((3-ブromo-2,4,6-トリフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチルの調製

【化 3 9 9】



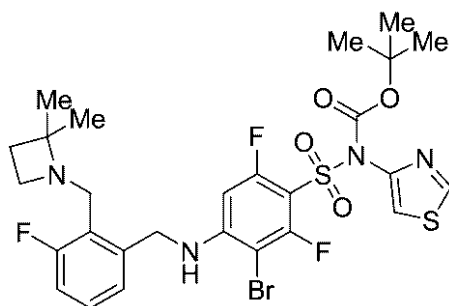
【0 9 2 7】

チアゾール-4-イルカルバミン酸tert-ブチル(26.90g, 134.00mmol)の無水テトラヒドロフラン(500mL)中の溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(テトラヒドロフラン中1M、168mL, 168.0mmol)を-78℃で添加した。この反応混合物を-78℃で20分間攪拌し、その後、3-ブロモ-2,4,6-トリフルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド(50.00g, 161.00mmol)の無水テトラヒドロフラン(100mL)中の溶液を-78℃で滴下により添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして12時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を酢酸エチル(3×400mL)で希釈した。その有機相を水(3×400mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣のメタノール(100mL)中での摩砕により、表題化合物を無色固体として得た(40.00g, 62%の収率): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.97 (ddd, J = 9.8, 8.0, 2.2 Hz, 1H), 1.47-1.34 (m, 9H); MS (ES+) m/z 496.9 (M + 23)。

【0 9 2 8】

工程4。(3-ブロモ-4-(2-(2,2-ジメチルアゼチジン-1-イル)メチル)-3-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化 4 0 0】



【0 9 2 9】

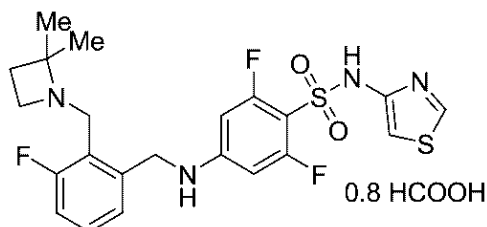
(3-ブロモ-2,4,6-トリフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.34g, 0.71mmol)および炭酸カリウム(0.20g, 1.42mmol)の無水ジメチルスルホキシド(4mL)中の混合物に、(2-(2-(2,2-ジメチルアゼチジン-1-イル)メチル)-3-フルオロフェニル)メタンアミン(0.19g, 0.85mmol)の無水ジメチルスルホキシド(3mL)中の溶液をゆっくりと添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。この反応混合物を水(20mL)および酢酸エチル(20mL)で希釈し、その水層を酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘプタン中0~40%の酢酸エチル(0.2%の水酸化アンモニウムを

含む)の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色固体として得た(0.19 g, 40%の収率): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.08-6.88 (m, 3H), 6.62-6.57 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 2H), 3.67-3.66 (m, 2H), 3.14-3.10 (m, 2H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.27 (s, 6H); MS (ES+) m/z 675.2 ($M + 1$), 677.2 ($M + 1$).

【0930】

工程5. 4-((2-((2,2-ジメチルアゼチジン-1-イル)メチル)-3-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

【化401】



【0931】

((3-ブromo-4-((2-((2,2-ジメチルアゼチジン-1-イル)メチル)-3-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.19 g, 0.29 mmol)および炭素担持パラジウム(4.5%のパラジウム、湿潤、0.034 g)のメタノール(6 mL)中の混合物に、トリエチルアミン(0.16 mL, 1.15 mmol)を添加した。この反応混合物を水素(1 atm)の雰囲気下で、60°Cで7時間攪拌した。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、パッドセライトで濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣に、メタノール(6 mL)、炭素担持パラジウム(alladium)(4.5%のパラジウム、湿潤、0.034 g)、およびトリエチルアミン(0.16 mL, 1.15 mmol)を添加した。この反応混合物を水素(1 atm)の雰囲気下で、60°Cで2時間攪拌した。周囲温度まで冷却した後に、この混合物をセライトのパッドで濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを無水ジクロロメタン(7 mL)に溶解させた。これに、トリフルオロ酢酸(0.52 mL, 6.73 mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で3.5時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、水(0.5%のギ酸を含む)中のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.097 g, 2工程にわたる収率58%): ^1H -NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.14 (s, 0.8H), 7.74 (s, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 4.50 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.14-3.08 (m, 2H), 1.85 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.23 (s, 6H), NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 497.2 ($M + 1$).

【0932】

実施例199

4-((2-クロロ-6-((2,2-ジメチルアゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

10

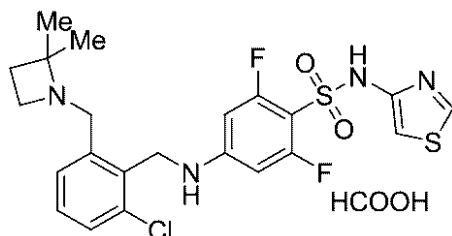
20

30

40

50

【化 4 0 2】

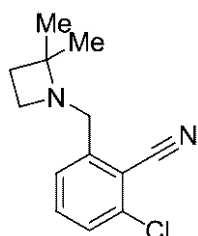


【 0 9 3 3】

工程 1。2-クロロ-6-((2,2-ジメチルアゼチジン-1-イル)メチル)ベンゾニトリルの調製

10

【化 4 0 3】



【 0 9 3 4】

20

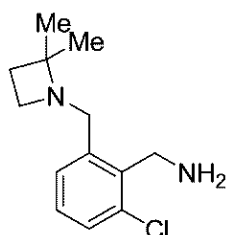
実施例 198 の工程 1 に記載されたような手順に従って、2-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゾニトリルを 2-(ブロモメチル)-6-クロロベンゾニトリルで置き換えるために必要であるような変更を行って、表題化合物を黄色油状物として得た (1.06 g, 定量的収率): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.34 (m, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.19-3.14 (m, 2H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.61-1.43 (m, 2H), 1.33-1.23 (m, 6H); MS (ES+) m/z 235.1 ($M + 1$), 237.1 ($M + 1$).

【 0 9 3 5】

工程 2。(2-クロロ-6-((2,2-ジメチルアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)-メタンアミンの調製

【化 4 0 4】

30



【 0 9 3 6】

実施例 198 の工程 2 に記載されたような手順に従って、2-((2,2-ジメチルアゼチジン-1-イル)メチル)-3-フルオロベンゾニトリルを 2-クロロ-6-((2,2-ジメチルアゼチジン-1-イル)メチル)ベンゾニトリルで置き換えるために必要であるような変更を行って、表題化合物を橙色油状物として得た (0.99 g, 定量的収率): MS (ES+) m/z 239.2 ($M + 1$), 241.2 ($M + 1$).

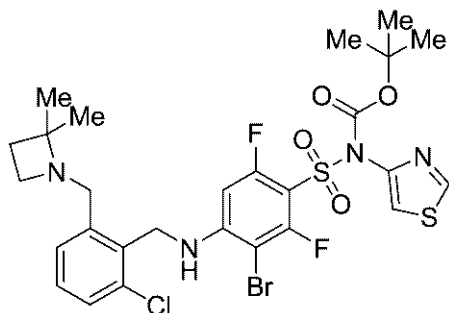
40

【 0 9 3 7】

工程 3。(3-ブロモ-4-((2-クロロ-6-((2,2-ジメチルアゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチルの調製

50

【化 4 0 5】



10

【0 9 3 8】

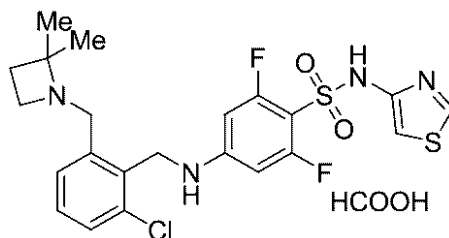
実施例 198 の工程 3 に記載されたような手順に従って、(2-((2,2-ジメチルアゼチジン-1-イル)メチル)-3-フルオロフェニル)メタンアミンを(2-クロロ-6-((2,2-ジメチルアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)メタンアミンで置き換えるために必要であるような変更を行って、表題化合物をベージュ色の固体として得た(0.41 g, 71%の収率): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.23-7.14 (m, 2H), 6.93-6.87 (m, 1H), 6.66-6.61 (m, 1H), 4.58 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.07 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.95-1.91 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.24 (s, 6H); MS (ES+) m/z 691.1 ($M + 1$), 693.1 ($M + 1$), 695.1 ($M + 1$).

20

【0 9 3 9】

工程 4。4-((2-クロロ-6-((2,2-ジメチルアゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

【化 4 0 6】



30

【0 9 4 0】

((3-ブromo-4-((2-クロロ-6-((2,2-ジメチルアゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.40 g, 0.59 mmol)および炭素担持パラジウム(4.5%のパラジウム、湿潤、0.070 g)のメタノール(6 mL)中の混合物に、トリエチルアミン(0.33 mL, 2.37 mmol)を添加した。この反応混合物を水素(1 atm)の雰囲気下で、60°Cで7時間攪拌した。周囲温度まで冷却した後に、この混合物をセライトのパッドで濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを無水ジクロロメタン(14 mL)に溶解させた。これに、トリフルオロ酢酸(1.08 mL, 14.1 mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で3.5時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、水(0.5%のギ酸を含む)中のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.14 g, 39%の収率): ^1H -NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.42-7.27 (m, 3H), 7.18-7.15 (m, 1H), 6.87 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.96 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.76 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.09 (s, 6H), NHおよびCOOHは観察されず; MS (

40

50

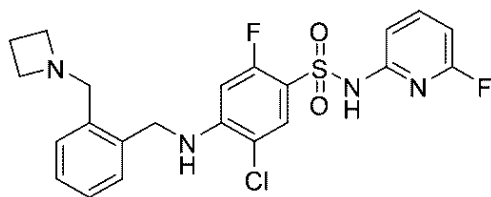
ES+) m/z 513.2 ($M + 1$), 515.2 ($M + 1$).

【0941】

実施例200

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化407】

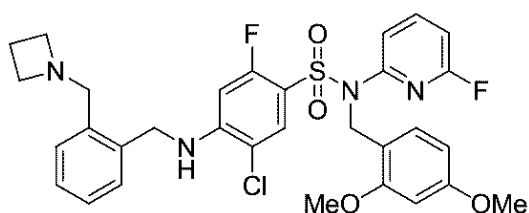


10

【0942】

工程1。4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化408】



20

【0943】

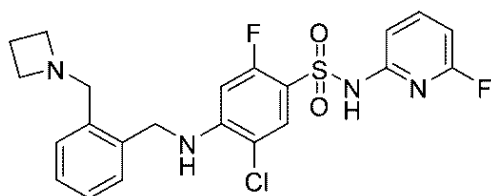
実施例72の工程1に記載されたような手順に従って、(S)-1-フェニル-2-(ピロリジン-1-イル)エタン-1-アミン塩酸塩を(2-(アゼチジン-1-イルメチル)フェニル)メタンアミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.21g, 30%の収率): MS (ES+) m/z 629.2, 631.2 ($M+1$).

30

【0944】

工程2。4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化409】



40

【0945】

実施例14の工程2に記載されたような手順に従って、(S)-5-クロロ-4-((1-(4-クロロフェニル)エチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.012g, 13%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.33 (s, 1H), 7.83-7.70 (m, 3H), 7.32-7.19 (m, 4H), 6.90-6.80 (m, 2H), 6.68-6.61 (m, 1H), 4.49-4.47 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.29-3.19 (m,

50

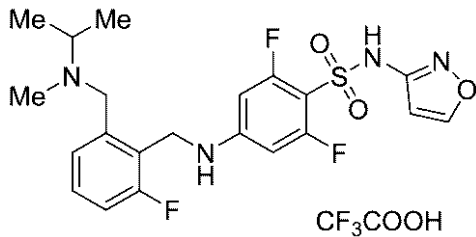
4H), 2.09-1.97 (m, 2H); MS (ES +) m/z 479.1 (M + 1), 481.1 (M + 1)。

【0946】

実施例201

2, 6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-((イソプロピル(メチル)アミノ)メチル)ベンジル)アミノ)-N-(イソキサゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

【化410】

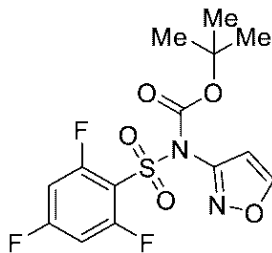


10

【0947】

工程1。イソキサゾール-3-イル((2, 4, 6-トリフルオロフェニル)スルホニル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化411】



20

【0948】

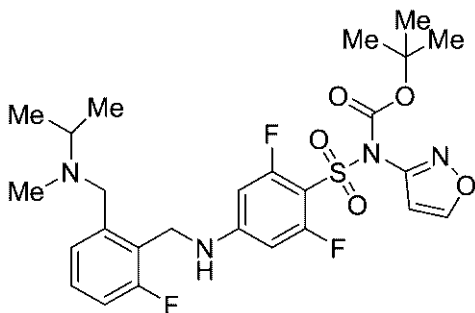
実施例27の工程1に記載されたような手順に従って、N-(2, 4-ジメトキシベンジル)チアゾール-2-アミンをイソキサゾール-3-イルカルバミン酸tert-ブチル(WO2001040222に従って調製)で置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(2.56g, 38%の収率): MS (ES+) m/z 379.1 (M+1)。

30

【0949】

工程2。((2, 6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-((イソプロピル(メチル)アミノ)メチル)ベンジル)アミノ)フェニル)スルホニル)(イソキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化412】



40

【0950】

イソキサゾール-3-イル((2, 4, 6-トリフルオロフェニル)スルホニル)カルバミン酸tert-ブチル(1.0g, 2.64mmol)、N-(2-(アミノメチル)-3-フルオロベンジル)-N-メチルプロパン-2-アミン(0.56g, 2.64

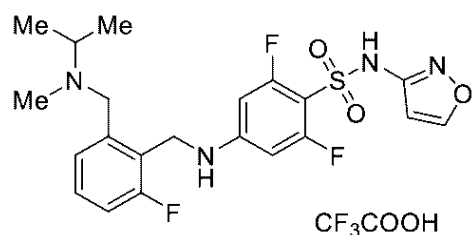
50

mmol) の、無水ジメチルスルホキシド (25 mL) 中の混合物に、炭酸カリウム (0.73 g, 5.28 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 2 時間撹拌した。次いで、この反応混合物を飽和塩化アンモニウム (20 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (40 mL)、ブライン (40 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘプタン中 0 ~ 40 % の酢酸エチル (10 % のイソプロパノールおよび 10 % のトリエチルアミンを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.21 g, 11 % の収率) : MS (ES+) m/z 469.2 (M - 99)。

【0951】

工程 3。2, 6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-((イソプロピル(メチル)アミノ)メチル)-ベンジル)アミノ)-N-(イソキサゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製

【化 413】



【0952】

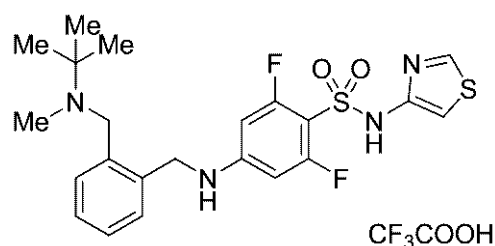
((2, 6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-((イソプロピル(メチル)アミノ)メチル)-ベンジル)アミノ)フェニル)スルホニル)(イソキサゾール-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (0.2 g, 0.35 mmol) の無水ジクロロメタン (3 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.4 mL, 5.28 mmol) を 0 °C で添加した。この反応混合物を周囲温度で 16 時間撹拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン中 0 ~ 20 % のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.089 g, 54 % の収率) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.77 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.75-8.72 (m, 1H), 7.65-7.28 (m, 4H), 6.46-6.36 (m, 2H), 6.33-6.30 (m, 1H), 4.45-4.10 (m, 4H), 3.62-3.49 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.27-1.17 (m, 6H); MS (ES+) m/z 469.0 (M + 1)。

【0953】

実施例 202

4-((2-((tert-ブチル(メチル)アミノ)メチル)ベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

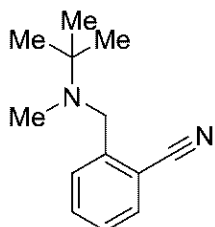
【化 414】



【0954】

工程 1。2-((tert-ブチル(メチル)アミノ)メチル)ベンゾニトリルの調製

【化 4 1 5】



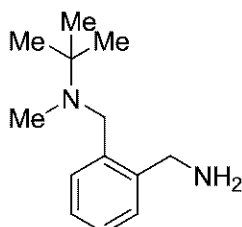
【0 9 5 5】

2-(ブロモメチル)ベンゾニトリル(3.37g, 17.21mmol)およびN-tert-ブチルメチルアミン(1.5g, 17.21mmol)の無水ジメチルスルホキシド(28mL)中の混合物に、炭酸カリウム(4.76g, 34.42mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で16時間撹拌した。次いで、この混合物を水(40mL)で希釈し、そしてジエチルエーテル(3×40mL)で抽出した。合わせた有機層を水(30mL)、ブライン(40mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン中0~10%のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色油状物として得た(2.38g, 51%の収率): MS (ES+) m/z 203.3 (M + 1)。

【0 9 5 6】

工程2。N-(2-(アミノメチル)ベンジル)-N,2-ジメチルプロパン-2-アミンの調製

【化 4 1 6】



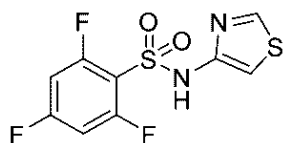
【0 9 5 7】

実施例16の工程2に記載されたような手順に従って、2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンゾニトリルを2-((tert-ブチル(メチル)アミノ)メチル)ベンゾニトリルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を淡黄色固体として得た(2.1g, 86%の収率): MS (ES+) m/z 207.3 (M + 1)。

【0 9 5 8】

工程3。2,4,6-トリフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 4 1 7】



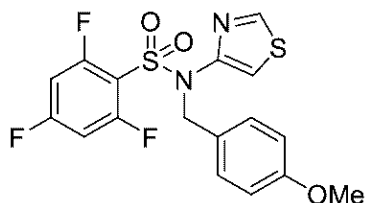
【0 9 5 9】

チアゾール-4-イル((2,4,6-トリフルオロフェニル)スルホニル)カルバミン酸tert-ブチル(21.0g, 53.1mmol)のジクロロメタン(25mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(12mL)を添加した。この混合物を周囲温度で16時間撹拌し、次いで減圧中で濃縮して、表題化合物を無色固体として得た(15.5g, 99%の収率): MS (ES+) m/z 295.2 (M + 1)。

【0960】

工程4。2, 4, 6-トリフルオロ-N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化418】



10

【0961】

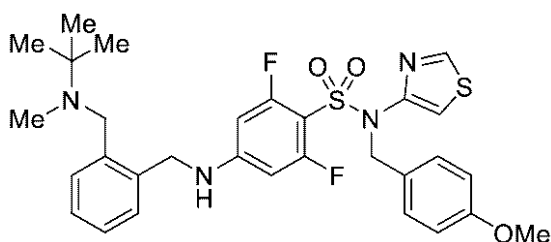
2, 4, 6-トリフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (15.5 g, 52.5 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (75 mL) 中の溶液に、4-メトキシベンジルクロリド (12.3 g, 78.8 mmol) および重炭酸ナトリウム (22.1 g, 262.5 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム (2×150 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中0~40%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (18.6 g, 85%の収率) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 3H), 6.81-6.72 (m, 4H), 5.07 (s, 2H), 3.77 (s, 3H); MS (ES+) m/z 415.0 (M + 1)。

20

【0962】

工程3。4-((2-((tert-ブチル(メチル)アミノ)メチル)ベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化419】



30

【0963】

2, 4, 6-トリフルオロ-N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (1.05 g, 2.54 mmol)、およびN-(2-(アミノメチル)ベンジル)-N,2-ジメチルプロパン-2-アミン (0.52 g, 2.54 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (20 mL) 中の混合物に、炭酸カリウム (0.70 g, 5.08 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。この反応混合物を飽和塩化アンモニウム (20 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (40 mL)、ブライン (40 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘプタン中0~40%の酢酸エチル (10%のイソプロパノールおよび10%のトリエチルアミンを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.52 g, 34%の収率) : MS (ES+) m/z 601.6 (M + 1)。

40

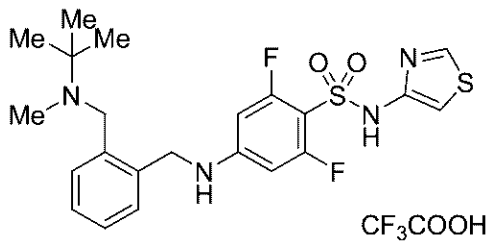
【0964】

工程4。4-((2-((tert-ブチル(メチル)アミノ)メチル)ベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,

50

2, 2-トリフルオロアセテートの調製

【化 4 2 0】



【0 9 6 5】

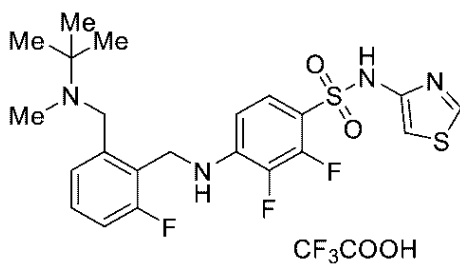
4-((2-((tert-ブチル(メチル)アミノ)メチル)ベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.52 g, 0.87 mmol) の無水ジクロロメタン (7 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (7 mL) を添加し、そしてこの混合物を 16 時間加熱還流させた。周囲温度まで冷却した後に、この混合物を減圧中で濃縮した。その残渣の、ジクロロメタン中 0~20% のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.495 g, 96% の収率) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.20 (s, 1H), 9.01-8.89 (m, 2H), 7.64-7.34 (m, 5H), 6.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 4.75-4.65 (m, 1H), 4.52-4.45 (m, 2H), 4.04-3.92 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 3H), 1.43 (s, 9H); MS (ES +) m/z 481.1 (M + 1)。

【0 9 6 6】

実施例 2 0 3

4-((2-((tert-ブチル(メチル)アミノ)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2, 3-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

【化 4 2 1】



【0 9 6 7】

工程 1。((4-((tert-ブトキシカルボニル)(2-((tert-ブチル(メチル)アミノ)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2, 3-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチルの調製

10

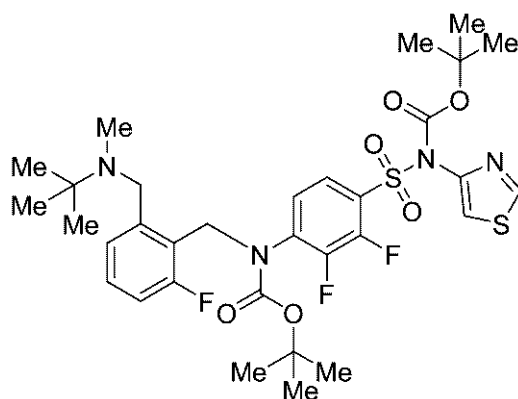
20

30

40

50

【化 4 2 2】



10

【0 9 6 8】

(2-((tert-ブチル(メチル)アミノ)メチル)-6-フルオロベンジル)カルバミン酸tert-ブチル(0.82g, 2.54mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(25mL)中の溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中60%の分散物、0.122g, 3.05mmol)を0℃で添加した。この混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで、チアゾール-4-イル((2,3,4-トリフルオロフェニル)スルホニル)カルバミン酸tert-ブチル(1.0g, 2.54mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)中の攪拌溶液に0℃で滴下により添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして6時間攪拌した。次いで、この混合物を0℃まで冷却し、飽和塩化アンモニウム(20mL)の添加によりクエンチし、そして酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を水(40mL)、ブライン(40mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘプタン中0~40%の酢酸エチル(10%のイソプロパノールおよび10%のトリエチルアミンを含む)の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.13g, 7%の収率): MS (ES+) m/z 699.3 (M + 1)。

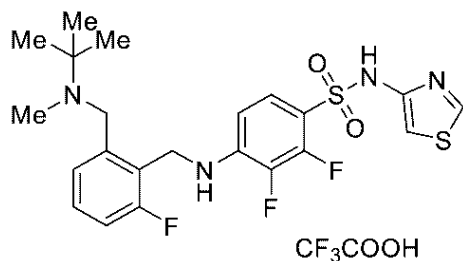
20

【0 9 6 9】

工程2。4-((2-((tert-ブチル(メチル)アミノ)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,3-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

30

【化 4 2 3】



40

【0 9 7 0】

実施例14の工程2に記載されたような手順に従って、(S)-5-クロロ-4-((1-(4-クロロフェニル)エチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを((4-((tert-ブトキシカルボニル)(2-((tert-ブチル(メチル)アミノ)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,3-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.099g, 87%の収率): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.19 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.89 (d, J =

50

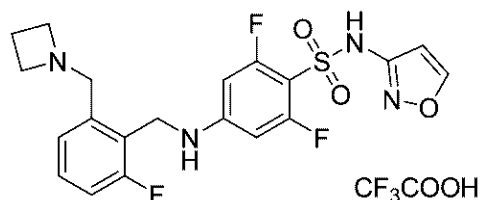
2.2 Hz, 1H), 7.59-7.35 (m, 4H), 7.06-6.99 (m, 2H), 6.77-6.69 (m, 1H), 4.73-4.62 (m, 1H), 4.48-4.38 (m, 2H), 4.13-4.01 (m, 1H), 2.58 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 1.39 (s, 9H); MS (ES+) m/z 499.4 (M + 1)。

【0971】

実施例204

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

【化424】

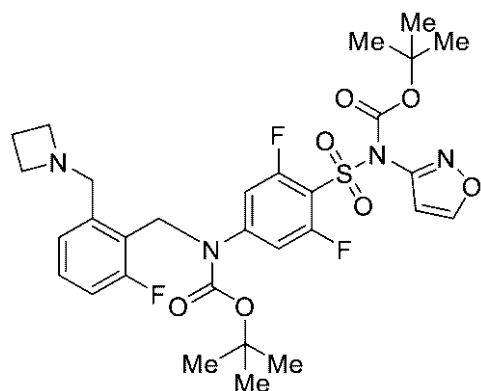


10

【0972】

工程1。(4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル(イソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化425】



20

30

【0973】

(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)カルバミン酸tert-ブチル(0.78 g, 2.65 mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(27 mL)中の溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中60%の分散物、0.127 g, 3.18 mmol)を0℃で添加した。この混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで、イソオキサゾール-3-イル((2,4,6-トリフルオロフェニル)スルホニル)カルバミン酸tert-ブチル(1.0 g, 2.65 mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(15 mL)中の攪拌溶液に0℃で滴下により添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして18時間攪拌した。次いで、この混合物を0℃まで冷却し、飽和塩化アンモニウム(20 mL)の添加によりクエンチし、そして酢酸エチル(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(40 mL)、ブライン(40 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘプタン中0~60%の酢酸エチル(10%のイソプロパノールおよび10%のトリエチルアミンを含む)の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.37 g, 21%の収率): MS (ES+) m/z 653.3 (M + 1)。

40

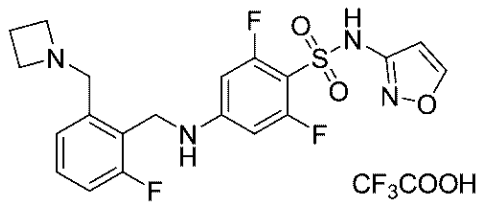
【0974】

工程2。4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド

50

2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

【化 4 2 6】



【0 9 7 5】

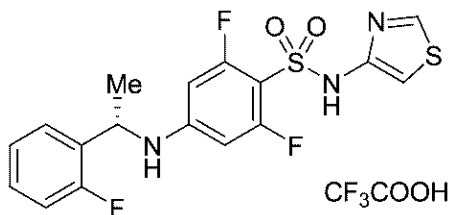
実施例 1 4 の工程 2 に記載されたような手順に従って、(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (4 - クロロフェニル) エチル) アミノ) - N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドを ((4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 6 - フルオロベンジル) (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロフェニル) スルホニル) (イソオキサゾール - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0 . 2 2 g , 5 2 % の収率) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.76 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.73 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.57-7.47 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 3H), 6.44-6.36 (m, 2H), 6.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.49-4.42 (m, 2H), 4.38-4.31 (m, 2H), 4.15-3.98 (m, 4H), 2.45-2.21 (m, 2H); MS (ES +) m/z 453.4 (M + 1)。

【0 9 7 6】

実施例 2 0 5

(S) - 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテートの合成

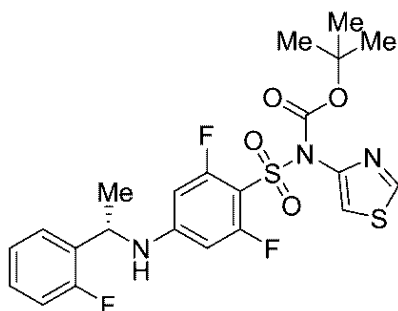
【化 4 2 7】



【0 9 7 7】

工程 1 。 (S) - ((2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - フェニル) スルホニル) (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルの調製

【化 4 2 8】



【0 9 7 8】

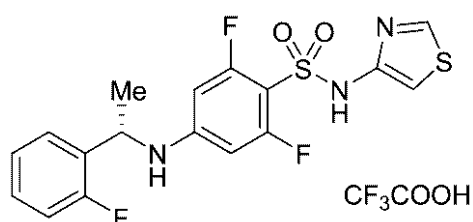
チアゾール - 4 - イル ((2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) スルホニル) カルバミン酸 tert - ブチル (1 . 2 0 g , 3 . 0 3 mmol) および (S) - 1 - (2 - フルオ

ロフェニル) エタン-1-アミン塩酸塩 (0.464 g, 3.34 mmol) の無水無水ジメチルスルホキシド (20 mL) 中の溶液に、炭酸カリウム (1.03 mL, 7.50 mmol) を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で12時間撹拌した。次いで、これに飽和塩化アンモニウム (20 mL) を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中0~50%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た (0.750 g, 48%の収率) : MS (ES+) m/z 514.1 (M + 1)。

【0979】

工程2 : (S)-2, 6-ジフルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製

【化429】



【0980】

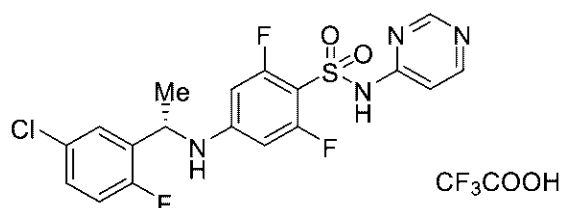
ジクロロメタン (6 mL) 中の (S)-((2, 6-ジフルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)フェニル)-スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル (0.75 g, 1.46 mmol) に、トリフルオロ酢酸 (3 mL) を添加した。この反応混合物を1時間撹拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣の、ヘキサン中0~60%の酢酸エチル (0.1%のトリフルオロ酢酸を含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色泡状物として得た (0.42 g, 69%の収率) : ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.17 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 2H), 7.22-7.13 (m, 2H), 6.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 4.79 (五重線, J = 7.0 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1個の交換可能なプロトンは観察されず; MS (ES+) m/z 414.1 (M + 1)。

【0981】

実施例206

(S)-4-((1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

【化430】



【0982】

工程1。N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2, 4, 6-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

10

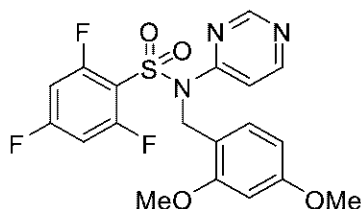
20

30

40

50

【化 4 3 1】



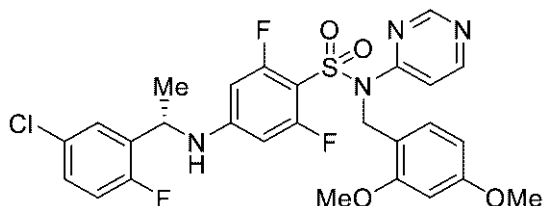
【0983】

N-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミジン-4-アミン(2.35 g, 9.59 mmol)の無水テトラヒドロフラン(50 mL)中の溶液に、テトラヒドロフラン中1 Mのリチウムビス(トリメチルシリル)アミドの溶液(11.5 mL, 11.5 mmol)を-78℃で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして1時間攪拌した。この反応混合物を-78℃まで冷却し、そしてこれに2,4,6-トリフルオロベンゼンスルホニルクロリド(2.20 g, 9.59 mmol)の無水テトラヒドロフラン(10 mL)中の溶液を添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして3時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル(100 mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム(2×100 mL)、ブライン(2×50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘプタン中0~50%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(3.70 g, 87%の収率): MS (ES+) m/z 440.1 (M + 1)。

【0984】

工程2。(S)-4-((1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 4 3 2】



【0985】

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.20 g, 0.45 mmol)および(S)-1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エタン-1-アミン(0.085 g, 0.49 mmol)の無水ジメチルスルホキシド(5 mL)中の溶液に、炭酸カリウム(0.155 g, 1.125 mmol)を添加した。この混合物を周囲温度で16時間攪拌し、次いで水(20 mL)で希釈し、そして酢酸エチル(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中0~60%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.120 g, 45%の収率): MS (ES+) m/z 593.1 (M + 1), 595.1 (M + 1)。

【0986】

工程3。(S)-4-((1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

10

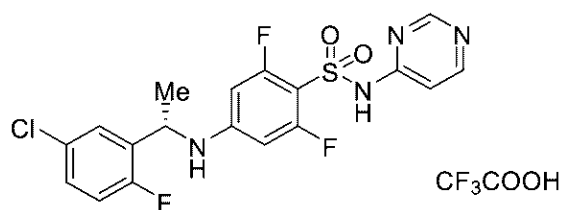
20

30

40

50

【化 4 3 3】



【0 9 8 7】

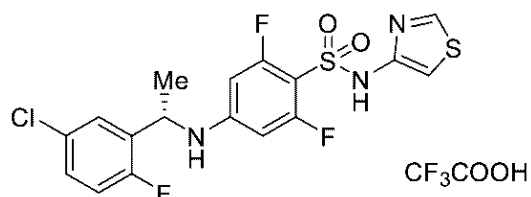
(S) - 4 - ((1 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 , 6 - ジフルオロ - N - (ピリミジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド (0 . 1 2 g , 0 . 2 0 m m o l) のジクロロメタン (6 m L) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (3 m L) を添加した。この混合物を周囲温度で 1 時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣を、水 (0 . 1 % のトリフルオロ酢酸を含む) 中 1 0 ~ 6 0 % のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相 H P L C により精製して、表題化合物を無色固体として得た (0 . 0 2 4 g , 2 7 % の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (s , 1H) , 8.54-8.33 (m , 1H) , 7.62 (s , 1H) , 7.47-7.24 (m , 3H) , 6.96 (s , 1H) , 6.23 (t , $J = 9.9$ Hz , 2H) , 4.79 (s , 1H) , 1.44-1.42 (m , 3H) , COOH および NH は観察されず ; MS (ES⁺) m/z 443.1 (M + 1) , 445.1 (M + 1) 。

【0 9 8 8】

実施例 2 0 7

(S) - 4 - ((1 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテートの合成

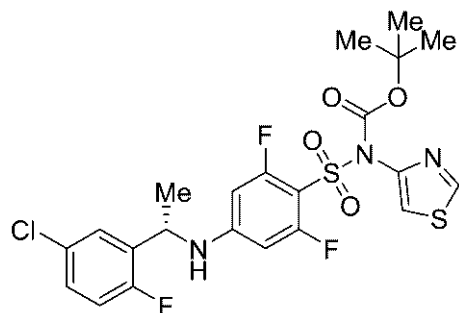
【化 4 3 4】



【0 9 8 9】

工程 1。 (S) - ((4 - ((1 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルの調製

【化 4 3 5】



【0 9 9 0】

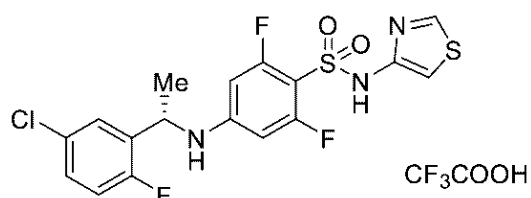
チアゾール - 4 - イル ((2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) スルホニル) カルバミン酸 tert - ブチル (0 . 2 0 g , 0 . 5 0 m m o l) および (S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) エタン - 1 - アミン (0 . 0 6 5 g , 0 . 5 5 m m o l) の無

水ジメチルスルホキシド（5 mL）中の溶液に、炭酸カリウム（0.172 g, 1.25 mmol）を添加した。この混合物を周囲温度で16時間攪拌し、次いで水（20 mL）で希釈し、そして酢酸エチル（3×30 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（20 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その残渣を、ヘキサン中0～60%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た（0.142 g, 50%の収率）：MS (ES+) m/z 548.2 (M + 1), 550.2 (M + 1)。

【0991】

工程2。(S)-4-((1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化436】



【0992】

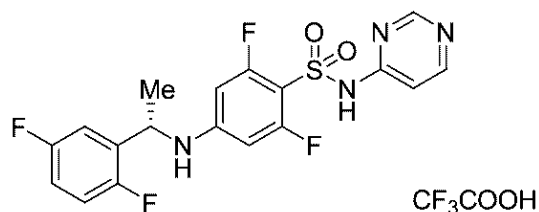
(S)-((4-((1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル（0.142 g, 0.26 mmol）のジクロロメタン（6.0 mL）中の溶液に、トリフルオロ酢酸（3.0 mL）を添加した。この混合物を周囲温度で1時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣を、ヘキサン中0～60%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た（0.081 g, 69%の収率）：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.18 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 1H), 6.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 4.79 (五重線, J = 6.9 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。注記:NHは観察されず；MS (ES+) m/z 448.1 (M + 1), 450.1 (M + 1)。

【0993】

実施例208

(S)-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

【化437】



【0994】

工程1。(S)-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

10

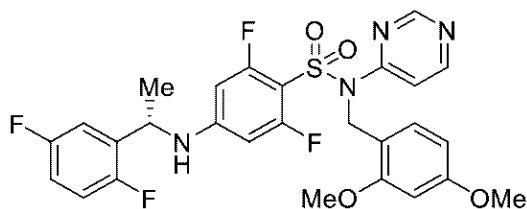
20

30

40

50

【化 4 3 8】



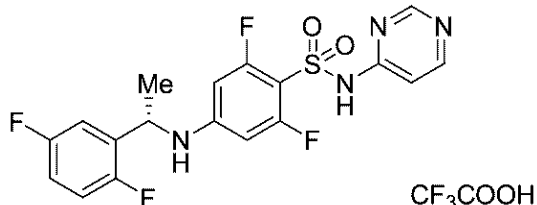
【0995】

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.16 g, 0.36 mmol) および (S)-1-(2,5-ジフルオロフェニル)エタン-1-アミン (0.057 g, 0.36 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (3.0 mL) 中の溶液に、炭酸カリウム (0.248 g, 1.80 mmol) を添加した。この混合物を周囲温度で16時間攪拌し、次いで水 (10 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中0~60%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.080 g, 38%の収率) : MS (ES+) m/z 577.2 (M + 1)。

【0996】

工程2。(S)-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化 4 3 9】



【0997】

(S)-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.080 g, 0.14 mmol) のジクロロメタン (5.0 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2.0 mL) を添加した。この混合物を周囲温度で1時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣を、水 (0.1%のトリフルオロ酢酸を含む) 中10~50%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.022 g, 36%の収率) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.62 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.28-7.14 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 6.20 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 4.81-4.76 (m, 1H), 1.45-1.43 (m, 3H), COOHおよびNHは観察されず; MS (ES+) m/z 427.2 (M + 1)。

【0998】

実施例209

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

10

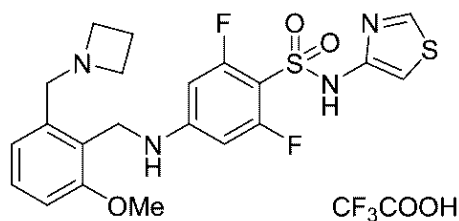
20

30

40

50

【化 4 4 0】

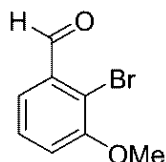


【0 9 9 9】

工程 1。2-ブロモ-3-メトキシベンズアルデヒドの調製

10

【化 4 4 1】



【1 0 0 0】

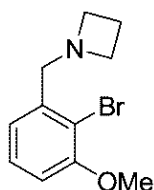
2-ブロモ-3-ヒドロキシベンズアルデヒド (1.30 g, 6.50 mmol) および炭酸カリウム (2.70 g, 19.5 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (60 mL) 中の混合物に、ヨードメタン (0.80 g, 12.9 mmol) を添加した。この反応混合物を周囲温度で 16 時間攪拌し、次いで酢酸エチル (60 mL) で希釈した。この混合物を飽和塩化アンモニウム (2 × 50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、ヘキサン中 0 ~ 30 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。表題化合物を黄色油状物として得た (1.50 g, 定量的収率) : MS (ES+) m/z 215.1 (M + 1)。

20

【1 0 0 1】

工程 2。1-(2-ブロモ-3-メトキシベンジル) アゼチジンの調製

【化 4 4 2】



30

【1 0 0 2】

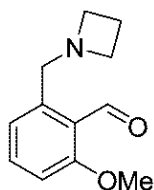
2-ブロモ-3-メトキシベンズアルデヒド (1.50 g, 6.50 mmol) およびアゼチジン (0.44 g, 7.80 mmol) の無水 1, 2-ジクロロエタン (10 mL) 中の混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.70 g, 13.0 mmol) を添加し、そして得られた混合物を 18 時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム (2 × 30 mL) で洗浄し、そしてその有機相を減圧中で濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン中 0 ~ 10 % のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (1.35 g, 81 % の収率) : MS (ES+) m/z 256.2 (M + 1)。

40

【1 0 0 3】

工程 3。2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-メトキシベンズアルデヒドの調製

【化 4 4 3】



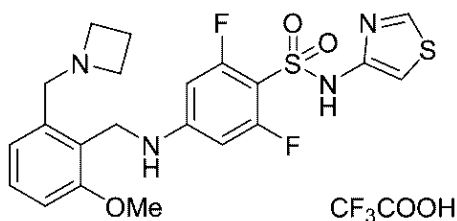
【1 0 0 4】

1 - (2 - ブロモ - 3 - メトキシベンジル) アゼチジン (0.27 g, 1.64 mmol) の無水テトラヒドロフラン (10 mL) 中の溶液に、テトラヒドロフラン中 1.6 M の N - ブチルリチウムの溶液 (1.30 mL, 1.97 mmol) を -78℃ で滴下により添加した。この反応混合物を -78℃ で 20 分間攪拌し、そしてこれに N, N - ジメチルホルムアミド (0.663 mL, 8.20 mmol) を添加した。この反応混合物を周囲温度まで温めた。室温で 30 分間攪拌した後に、この反応混合物をジクロロメタン (50 mL) で希釈した。この混合物をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により、無色油状物を得た (0.22 g, 65% の収率) : MS (ES+) m/z 206.2 (M + 1)。

【1 0 0 5】

工程 4。4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 6 - メトキシベンジル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2 - トリフルオロアセテートの調製

【化 4 4 4】



【1 0 0 6】

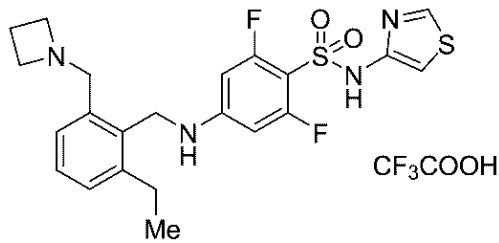
((4 - アミノ - 2, 6 - ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (0.38 g, 0.975 mmol) および 2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 6 - メトキシベンズアルデヒド (0.20 g, 0.975 mmol) のトリフルオロ酢酸 (2.0 mL) 中の混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.41 g, 1.95 mmol) を 0℃ で添加した。得られた混合物を周囲温度で 15 分間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム (2 × 30 mL) で洗浄し、そしてその有機相を減圧中で濃縮した。その残渣を、水 (0.1% のトリフルオロ酢酸を含む) 中 10 ~ 50% のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相 HPLC により精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.014 g, 3% の収率) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.09 (t, J = 8.1 Hz, 4H), 3.86 (s, 3H), 2.45 (五重線, J = 8.1 Hz, 2H), COOH および NH は観察されず; MS (ES+) m/z 481.2 (M + 1)。

【1 0 0 7】

実施例 210

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

【化 4 4 5】

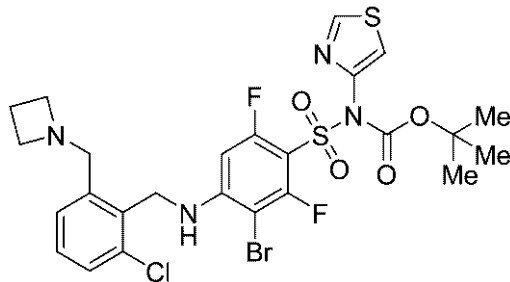


【1 0 0 8】

工程 1。(S)-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

10

【化 4 4 6】



20

【1 0 0 9】

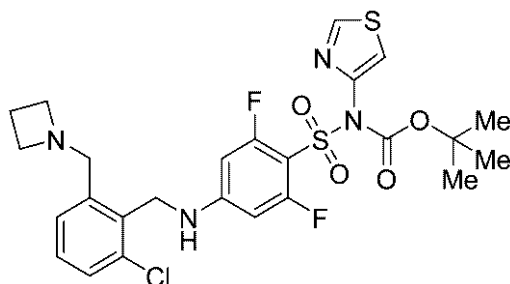
((3-ブromo-2,4,6-トリフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(11.6 g, 24.7 mmol)および(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-クロロフェニル)メタンアミン(5.20 g, 24.7 mmol)の無水ジメチルスルホキシド(250 mL)中の溶液に、炭酸カリウム(6.80 g, 49.4 mmol)を添加した。この混合物を周囲温度で16時間攪拌し、次いで水(200 mL)で希釈し、そして酢酸エチル(3×300 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(200 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣のジエチルエーテル(50 mL)中での摩砕により、表題化合物を無色固体として得た(5.0 g, 36%の収率): MS (ES+) m/z 563.0 (M + 1), 565.0 (M + 1)。

30

【1 0 1 0】

工程 2。((4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-クロロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化 4 4 7】



40

【1 0 1 1】

(S)-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼン

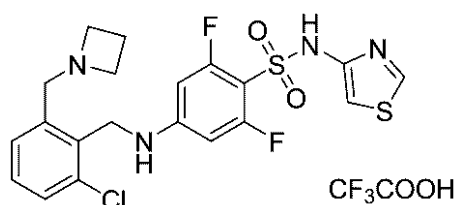
50

スルホンアミド (3.0 g, 5.33 mmol) のエタノール (30 mL) 中の混合物に、トリエチルアミン (2.90 mL, 21.3 mmol) および 15% の炭素担持パラジウム (500 mg) を添加した。この懸濁物を減圧下で脱気して水素でパージすることを、数回行った。この混合物を水素圧力 (50 psi) の雰囲気下で、80℃で16時間攪拌した。周囲温度まで冷却した後に、この反応混合物を濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を無色泡状物として得た (3.1 g, 定量的収率) : MS (ES+) m/z 585.2 ($M + 1$)。

【1012】

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

【化448】



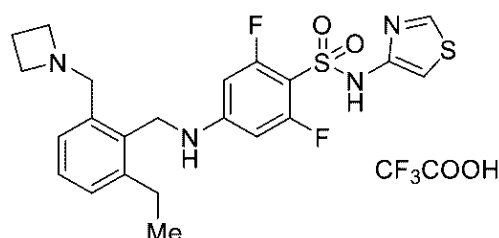
【1013】

((4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-クロロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル (3.10 g, 5.29 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を添加した。この混合物を周囲温度で1時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン中0~15%のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色泡状物として得た (1.0 g, 39%の収率) : MS (ES+) m/z 485.2 ($M + 1$), 487.2 ($M + 1$)。

【1014】

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

【化449】



【1015】

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-クロロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.053 g, 0.11 mmol) の1,4-ジオキサン (1.5 mL) 中の混合物に、エチルボロン酸 (0.049 g, 0.66 mmol)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル) [2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンサルホネート (3.7 mg, 0.003 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル (2.2 mg, 0.003 mmol)、およびリン酸カリウム (0.088 g, 0.24 mmol) を添加した。得られた混合物を、これにアルゴンのストリームを15分間通すことにより脱気し、次いでマイクロ波内で160℃まで45分間加熱した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、そしてセライトの

10

20

30

40

50

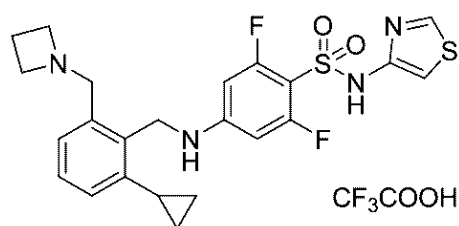
パッドで濾過した。このフィルターパッドを酢酸エチル（30 mL）で洗浄し、そして合わせた濾液を減圧中で濃縮した。その残渣の、水（0.1%のトリフルオロ酢酸を含む）中10～50%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た（0.021 g, 40%の収率）：¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） δ 11.24 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 6.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 4.38 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.24 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 4.14-3.97 (m, 4H), 2.68-2.60 (m, 2H), 2.46-2.21 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.5 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 479.1 (M + 1)。

【1016】

実施例211

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-シクロプロピルベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

【化450】



【1017】

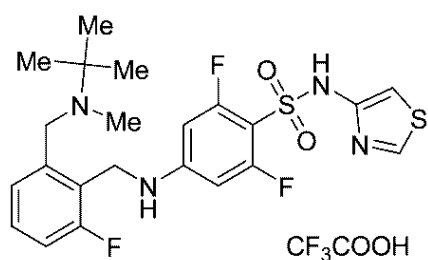
実施例210の工程4に記載されたような手順に従って、エチルボロン酸をシクロプロピルボロン酸で置き換えるために必要であるような変更を行って、表題化合物を無色固体として得た（0.015 g, 5%の収率）：¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） δ 11.23 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.94-8.92 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.11 (td, J = 5.8, 2.3 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 4.43-4.40 (m, 4H), 4.14-3.98 (m, 4H), 2.42-2.18 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 1H), 0.91-0.85 (m, 2H), 0.67-0.62 (m, 2H); MS (ES+) m/z 491.2 (M + 1)。

【1018】

実施例212

4-((2-((tert-ブチル(メチル)アミノ)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

【化451】



【1019】

工程1。2-((tert-ブチル(メチル)アミノ)メチル)-6-フルオロベンゾニトリルの調製

10

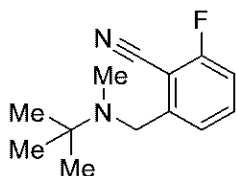
20

30

40

50

【化 4 5 2】



【1 0 2 0】

2-(ブロモメチル)-6-フルオロベンゾニトリル (0.737 g, 3.40 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の溶液に、N,2-ジメチルプロパン-2-アミン (0.30 g, 3.40 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.10 mL, 6.80 mmol) を添加した。この反応混合物を周囲温度で 16 時間攪拌し、次いで酢酸エチル (20 mL) で希釈した。この混合物を飽和塩化アンモニウム (2×20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、ジクロロメタン中 0~10% のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。表題化合物を黄色油状物として得た (0.45 g, 60% の収率) : MS (ES+) m/z 221.3 (M + 1)。

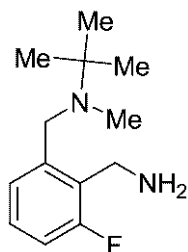
10

【1 0 2 1】

工程 2。N-(2-(アミノメチル)-3-フルオロベンジル)-N,2-ジメチルプロパン-2-アミンの調製

20

【化 4 5 3】



【1 0 2 2】

2-((tert-ブチル(メチル)アミノ)メチル)-6-フルオロベンゾニトリル (0.450 g, 2.04 mmol) のメタノール (20.0 mL) および水酸化アンモニウム (5.00 mL) 中の溶液に、Raney ニッケル (0.175 g, 2.04 mmol) を添加した。この懸濁物を脱気して水素でバージすることを 3 回行った。この混合物を水素雰囲気下 (50 psi) で、周囲温度で 12 時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物を黄色油状物として得た (0.300 g, 65% の収率) : MS (ES+) m/z 225.3 (M + 1)。

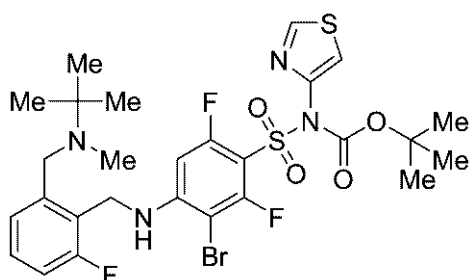
30

【1 0 2 3】

工程 3。((3-ブromo-4-((2-((tert-ブチル(メチル)アミノ)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチルの調製

40

【化 4 5 4】



50

【1024】

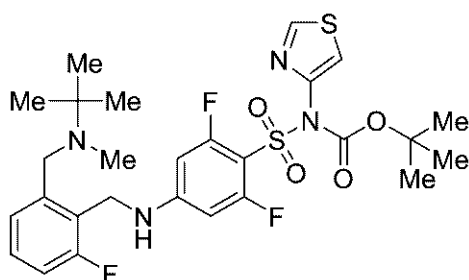
((3-ブロモ-2, 4, 6-トリフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (0.30 g, 1.33 mmol) および *N*-(2-(アミノメチル)-3-フルオロベンジル)-*N*, 2-ジメチルプロパン-2-アミン (0.632 g, 1.33 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (6 mL) 中の溶液に、炭酸カリウム (0.369 g, 2.68 mmol) を添加した。この混合物を周囲温度で16時間攪拌し、次いで水 (20 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ジクロロメタン中0~10%のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色泡状物として得た (0.35 g, 38%の収率) : MS (ES+) m/z 677.4 ($M + 1$), 679.4 ($M + 1$)。

10

【1025】

工程4。((4-((2-((*tert*-ブチル (メチル) アミノ) メチル) -6-フルオロベンジル) アミノ) -2, 6-ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチルの調製

【化455】



20

【1026】

((3-ブロモ-4-((2-((*tert*-ブチル (メチル) アミノ) メチル) -6-フルオロベンジル) アミノ) -2, 6-ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (0.35 g, 0.51 mmol) のエタノール (5 mL) 中の混合物に、トリエチルアミン (0.288 mL, 2.07 mmol) および15%の炭素担持パラジウム (51 mg) を添加した。この懸濁物を減圧下で脱気して水素でパージすることを、数回行った。この反応混合物を水素雰囲気下 (50 psi) で、70℃で16時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮して、表題化合物を無色泡状物として得た (0.21 g, 68%の収率) : MS (ES+) m/z 599.2 ($M + 1$)。

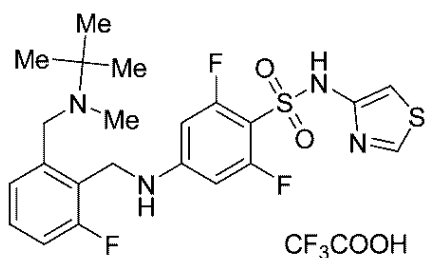
30

【1027】

工程5。4-((2-((*tert*-ブチル (メチル) アミノ) メチル) -6-フルオロベンジル) アミノ) -2, 6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製

40

【化456】



【1028】

50

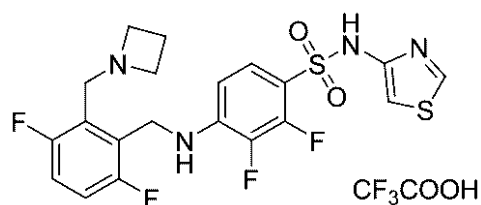
((4 - ((2 - ((t e r t - ブチル (メチル) アミノ) メチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 t e r t - ブチル (0 . 2 1 g , 0 . 3 5 m m o l) のジクロロメタン (5 m L) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 m L) を添加した。この混合物を周囲温度で 1 時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン中 0 ~ 1 2 % のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色泡状物として得た (0 . 0 9 0 g , 5 1 % の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.24 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.57-7.34 (m, 4H), 6.92 (s, 1H), 6.39 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 4.65-4.57 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.08-3.97 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.39 (s, 9H); MS (ES+) m/z 499.2 ($M + 1$) 。

10

【 1 0 2 9 】

実施例 2 1 3

4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) アミノ) - 2 , 3 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテートの合成
【化 4 5 7】

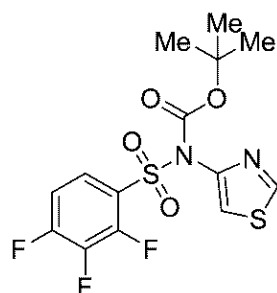


20

【 1 0 3 0 】

工程 1。チアゾール - 4 - イル ((2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) スルホニル) カルバミン酸 t e r t - ブチルの調製

【化 4 5 8】



30

【 1 0 3 1 】

チアゾール - 4 - イルカルバミン酸 t e r t - ブチル (4 . 9 0 g , 3 4 . 7 m m o l) の無水テトラヒドロフラン (1 5 0 m L) 中の溶液に、テトラヒドロフラン中 1 M のリチウムビス (トリメチルシリル) アミドの溶液 (4 1 . 6 m L , 4 1 . 6 m m o l) を - 7 8 ° C で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 1 時間攪拌した。この反応混合物を - 7 8 ° C まで冷却し、そしてこれに 2 , 3 , 4 - トリフルオロベンゼンスルホンクロリド (8 . 0 g , 3 4 . 7 m m o l) の無水テトラヒドロフラン (2 0 m L) 中の溶液を添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 3 時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル (2 0 0 m L) で希釈し、飽和塩化アンモニウム (2 × 2 0 0 m L) 、ブライン (2 × 1 0 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘプタン中 1 0 ~ 5 0 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (6 . 7 0 g , 5 0 % の収率) : MS (ES+) m/z 395.1 ($M + 1$) 。

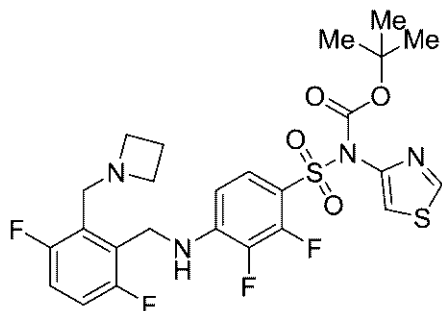
40

【 1 0 3 2 】

50

工程 2。((4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-3,6-ジフルオロベンジル)アミノ)-2,3-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチルの調製

【化 4 5 9】



10

【1033】

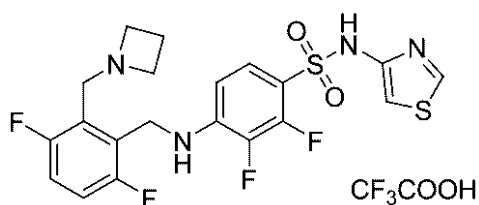
チアゾール-4-イル((2,3,4-トリフルオロフェニル)スルホニル)カルバミン酸 *tert*-ブチル(0.256 g, 0.64 mmol) および(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-3,6-ジフルオロフェニル)メタンアミン(0.165 g, 0.77 mmol)の無水ジメチルスルホキシド(5 mL)中の溶液に、炭酸カリウム(0.76 g, 1.28 mmol)を添加した。この混合物を周囲温度で16時間攪拌し、次いで水(20 mL)で希釈し、そして酢酸エチル(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ジクロロメタン中0~8%のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.095 g, 25%の収率): MS (ES+) m/z 587.2 (M + 1)。

20

【1034】

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

【化 4 6 0】



30

【1035】

((4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-3,6-ジフルオロベンジル)アミノ)-2,3-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチル(0.095 g, 0.16 mmol)のジクロロメタン(5 mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(2 mL)を添加した。この混合物を周囲温度で1時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣を、水(0.1%のトリフルオロ酢酸を含む)中10~50%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.060 g, 77%の収率): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.20 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.73-6.68 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.47-4.46 (m, 2H), 4.21-4.12 (m, 2H), 4.09-3.99 (m, 2H), 2.37 (dd, J = 18.6, 10.3 Hz, 1H), 2.30-2.17 (m, 1H); MS (ES+) m/z 487.2 (M + 1)。

40

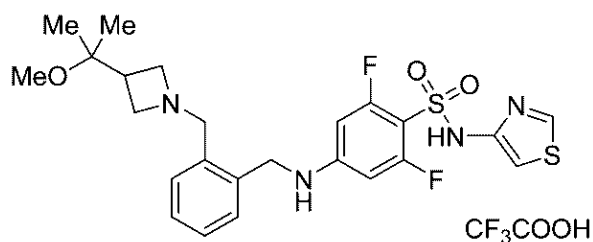
【1036】

50

実施例 214

2, 6-ジフルオロ-4-((2-((3-(2-メトキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

【化 461】

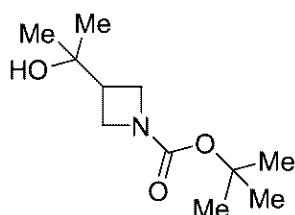


10

【1037】

工程 1. 3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

【化 462】



20

【1038】

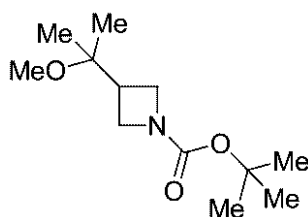
アゼチジン-1, 3-ジカルボン酸 1-(tert-ブチル) 3-メチル (3.00 g, 13.9 mmol) の無水テトラヒドロフラン (30 mL) 中の溶液に、0℃でジエチルエーテル中 3 M のメチルマグネシウムブロミドの溶液 (11.1 mL, 33.4 mmol) を添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 16 時間攪拌した。次いで、この反応混合物を飽和塩化アンモニウム (20 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を黄色泡状物として得た (2.85 g, 95% の収率) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.89 (dt, $J = 14.4, 7.3$ Hz, 4H), 2.57 (dd, $J = 10.4, 4.3$ Hz, 1H), 1.44-1.43 (m, 9H), 1.19 (s, 6H), OH は観察されず。

30

【1039】

工程 2. 3-(2-メトキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

【化 463】



40

【1040】

3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.67 g, 3.11 mmol) の無水テトラヒドロフラン (6 mL) 中の溶液に、-78℃でヘキサン中 1.6 M の n-ブチリチウムの溶液 (2.5 mL, 4.0 mmol)

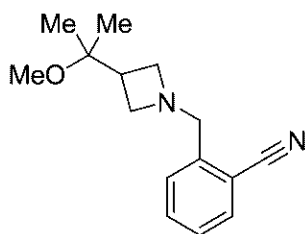
50

l) を添加した。この混合物を -78°C で 30 分間攪拌し、次いでこれにヨウ化メチル (0.50 mL, 8.10 mmol) を添加した。この混合物を周囲温度まで温め、そして 16 時間攪拌した。次いで、この反応混合物を飽和塩化アンモニウム (10 mL) で希釈し、そしてジエチルエーテル (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を黄色泡状物として得た (1.06 g, 99% の収率) : $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.91-3.83 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 2.63-2.56 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.19 (s, 3H), 1.12 (s, 3H)。

【1041】

工程 3。2-((3-(2-メトキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル)メチル)ベンゾニトリルの調製

【化 464】



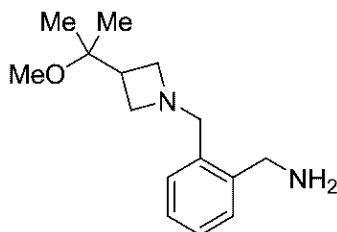
【1042】

3-(2-メトキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.06 g, 4.65 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。この混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をジクロロメタン (5 mL) で希釈した。この溶液に、2-ホルミルベンゾニトリル (0.61 g, 4.65 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.76 g, 13.6 mmol) を一度に添加した。この混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。この混合物を飽和重炭酸ナトリウム (30 mL) で希釈し、そしてジクロロメタン (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を黄色泡状物として得た (1.00 g, 88% の収率) : MS (ES+) m/z 245.2 (M + 1)。

【1043】

工程 4。(2-((3-(2-メトキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)メタンアミンの調製

【化 465】



【1044】

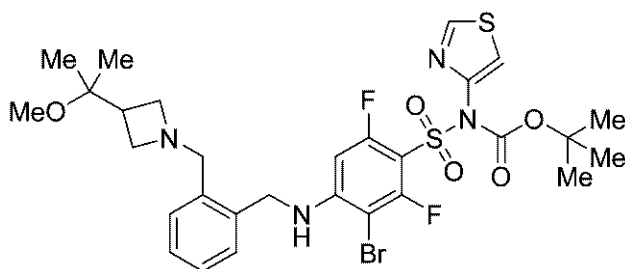
2-((3-(2-メトキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル)メチル)ベンゾニトリル (0.72 g, 3.00 mmol) の無水テトラヒドロフラン (10 mL) 中の溶液に、テトラヒドロフラン中 1.0 M の水素化アルミニウムリチウムの溶液 (3.00 mL, 3.00 mmol) を 0°C で添加した。この混合物を 0°C で 15 分間攪拌し、次いで、周囲温度で 1 時間攪拌した。次いで、この混合物を硫酸ナトリウム十水和物 (3.00 g) の添加によりクエンチし、次いでこの混合物を 16 時間攪拌した。この混合物を珪藻土のパッドで濾過し、そしてそのフィルターケーキをジクロロメタン (30 mL) で

すすいだ。合わせた濾液の、減圧下での濃縮により、表題化合物を無色油状物として得た (0.59 g, 79%) : MS (ES+) m/z 249.1 ($M + 1$)。

【1045】

工程5。(3-ブロモ-2,6-ジフルオロ-4-((2-((3-(2-メトキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)フェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化466】



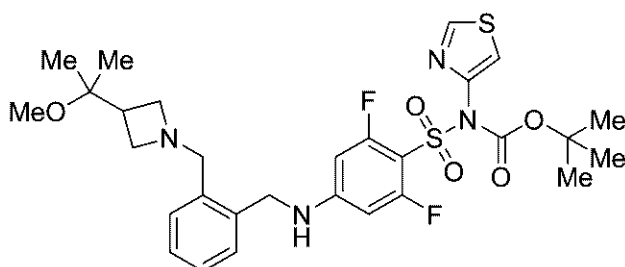
【1046】

((3-ブロモ-2,4,6-トリフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.247 g, 0.52 mmol)および(2-((3-(2-メトキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)メタンアミン(0.13 g, 0.52 mmol)の無水ジメチルスルホキシド(6 mL)中の溶液に、炭酸カリウム(0.072 g, 1.08 mmol)を添加した。この混合物を周囲温度で16時間攪拌し、次いで水(20 mL)で希釈し、そして酢酸エチル(2×30 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ジクロロメタン中0~10%のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色泡状物として得た(0.040 g, 10%の収率) : MS (ES+) m/z 701.4 ($M + 1$), 703.4 ($M + 1$)。

【1047】

工程6。(2,6-ジフルオロ-4-((2-((3-(2-メトキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)フェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化467】



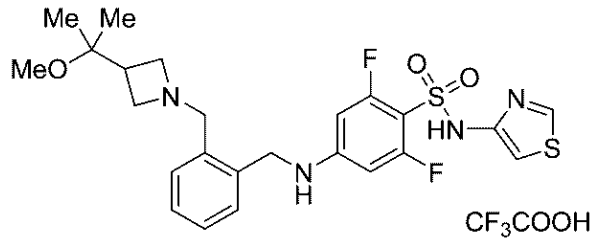
【1048】

((3-ブロモ-2,6-ジフルオロ-4-((2-((3-(2-メトキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)フェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.040 g, 0.05 mmol)のエタノール(5 mL)中の混合物に、トリエチルアミン(0.028 mL, 0.20 mmol)および15%の炭素担持パラジウム(5 mg)を添加した。この懸濁物を減圧下で脱気して水素でパージすることを、数回行った。この混合物を水素(50 psi)の雰囲気下で、70℃で16時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮して、表題化合物を無色泡状物として得た(0.036 g, 定量的収率) : MS (ES+) m/z 623.3 ($M + 1$)。

【1049】

工程7。2, 6-ジフルオロ-4-((2-((3-(2-メトキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製

【化468】



10

【1050】

((2, 6-ジフルオロ-4-((2-((3-(2-メトキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)フェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.036 g, 0.057 mmol)のジクロロメタン(4 mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(2 mL)を添加した。この混合物を周囲温度で1時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン中0~10%のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色泡状物として得た(0.023 g, 77%の収率): ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.22 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.52-7.36 (m, 5H), 6.91 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 4.50-4.32 (m, 4H), 4.20-4.04 (m, 2H), 3.96-3.84 (m, 2H), 3.18-3.10 (m, 3H), 2.89-2.77 (m, 1H), 1.04-0.98 (m, 6H); MS (ES+) m/z 523.3 ($M + 1$)。

20

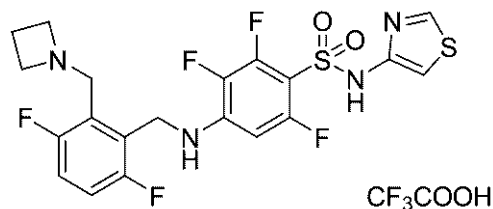
【1051】

実施例215

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

30

【化469】

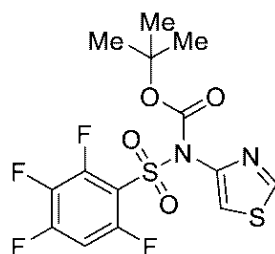


【1052】

工程1。((2, 3, 4, 6-テトラフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

40

【化470】



50

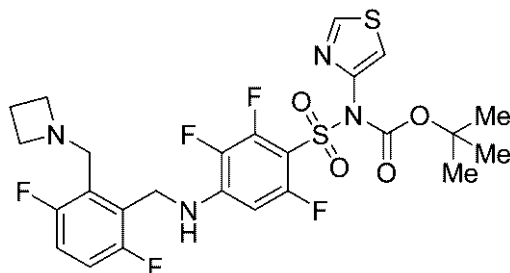
【1053】

チアゾール-4-イルカルバミン酸 *tert*-ブチル (0.80 g, 4.03 mmol) の無水テトラヒドロフラン (20 mL) 中の溶液に、テトラヒドロフラン中 1 M のリチウムビス (トリメチルシリル) アミドの溶液 (4.83 mL, 4.83 mmol) を -78 °C で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 1 時間攪拌した。この反応混合物を -78 °C まで冷却し、そしてこれに 2, 3, 4, 6-テトラフルオロベンゼンスルホニルクロリド (1.0 g, 4.03 mmol) の無水テトラヒドロフラン (10 mL) 中の溶液を添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 3 時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム (2 × 50 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣のメタノール (20 mL) 中での摩砕により、表題化合物を無色固体として得た (0.80 g, 63 % の収率) : MS (ES+) m/z 313.2 ($M - 99$)。 10

【1054】

工程 2。((4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-3, 6-ジフルオロベンジル)アミノ)-2, 3, 6-トリフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチルの調製

【化 471】



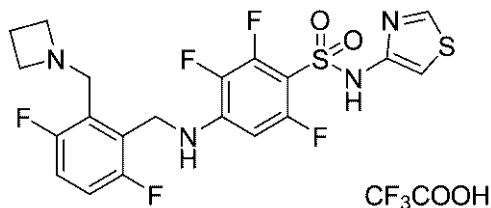
【1055】

((2, 3, 4, 6-テトラフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチル (0.20 g, 0.48 mmol) および (2-(アゼチジン-1-イルメチル)-3, 6-ジフルオロフェニル)メタンアミン (0.103 g, 0.48 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (3 mL) 中の溶液に、炭酸カリウム (0.132 g, 0.96 mmol) を添加した。この混合物を周囲温度で 16 時間攪拌し、次いで水 (20 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (2 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ジクロロメタン中 0 ~ 10 % のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.075 g, 26 % の収率) : MS (ES+) m/z 605.0 ($M + 1$)。 30

【1056】

工程 3。4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-3, 6-ジフルオロベンジル)アミノ)-2, 3, 6-トリフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製 40

【化 472】



【1057】

((4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) アミノ) - 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (0 . 0 7 5 g , 0 . 1 2 mmol) のジクロロメタン (4 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を添加した。この混合物を周囲温度で 1 時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン中 0 ~ 1 0 % のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (0 . 0 5 2 g , 8 5 % の収率) : ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.40 (s , 1H) , 8.92 (d , J = 2.1 Hz , 1H) , 7.45-7.39 (m , 3H) , 7.00 (d , J = 2.1 Hz , 1H) , 6.67 (dd , J = 13.5 , 6.5 Hz , 1H) , 4.54-4.44 (m , 4H) , 4.13-4.00 (m , 4H) , 2.36-2.21 (m , 2H) , 1 個の交換可能なプロトンは観察されず ; MS (ES+) m/z 505.0。

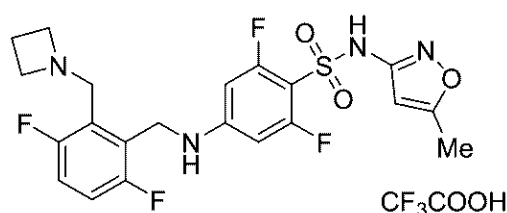
10

【 1 0 5 8 】

実施例 2 1 6

4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロ - N - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテートの合成

【 化 4 7 3 】

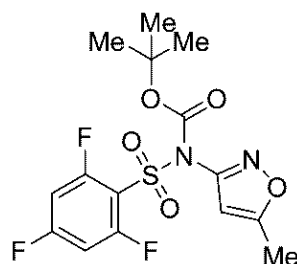


20

【 1 0 5 9 】

工程 1。 (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) ((2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) スルホニル) - カルバミン酸 *tert*-ブチルの調製。

【 化 4 7 4 】



30

【 1 0 6 0 】

(5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (1 . 9 8 g , 1 0 . 0 mmol) の無水テトラヒドロフラン (2 0 mL) 中の溶液に、 - 7 8 °C で、テトラヒドロフラン中のリチウムビス (トリメチルシリル) アミドの 1 M 溶液 (1 1 . 0 mL , 1 1 . 0 mmol) を添加した。この反応混合物を - 7 8 °C で 1 5 分間攪拌し、次いで周囲温度まで温め、そして 1 0 分間攪拌した。この反応混合物を - 7 8 °C まで冷却し、そしてこれに 2 , 4 , 6 - トリフルオロベンゼンスルホニルクロリド (2 . 3 0 g , 1 0 . 0 mmol) の無水テトラヒドロフラン (2 0 mL) 中の溶液を添加した。この反応混合物を - 7 8 °C で 2 時間攪拌し、次いで、周囲温度まで温めた。周囲温度で 1 6 時間攪拌した後に、この反応混合物を飽和塩化アンモニウム (5 0 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (2 x 4 0 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (3 0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣のメタノール (1 0 mL) 中での摩砕により、表題化合物を無色固体として得た (1 . 5 1 g , 3 8 % の収率) : MS (ES+) m/z 393.1 (M + 1)。

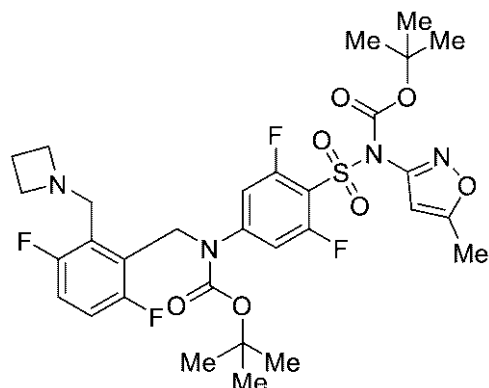
40

50

【1061】

工程2。(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-3,6-ジフルオロベンジル)(4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化475】



10

【1062】

(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-3,6-ジフルオロベンジル)カルバミン酸tert-ブチル(0.30g, 0.95mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(20mL)中の溶液に、鉱油中60%の水素化ナトリウムの分散物(0.115g, 2.87mmol)を0℃で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして25分間攪拌した。次いで、これに(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)((2,4,6-トリフルオロフェニル)スルホニル)カルバミン酸tert-ブチル(0.372g, 0.95mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。この反応混合物を、水(50mL)の添加によりクエンチし、そして酢酸エチル(70mL)で抽出した。その有機層を飽和塩化アンモニウム(2×50mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを、ジクロロメタン中0~5%のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色泡状物として得た(0.12g, 18%の収率): MS (ES+) m/z 685.2 (M + 1)。

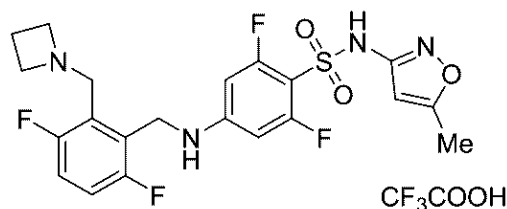
20

30

【1063】

工程3。4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-3,6-ジフルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化476】



40

【1064】

(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-3,6-ジフルオロベンジル)(4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバミン酸tert-ブチル(0.12g, 0.17mmol)のジクロロメタン(4mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(2mL)を添加した。この反応混合物を周囲温度で1時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣を、水(0.1%のギ酸を含む)中10~50%のアセトニトリルの勾配で溶

50

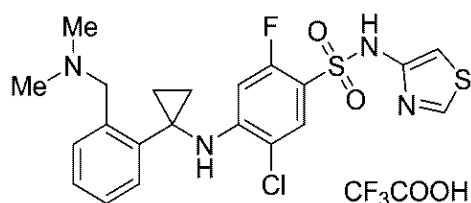
出する分取逆相 HPLC により精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.072 g, 87% の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.62 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 1H), 6.39 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 6.03 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 0.4$ Hz, 2H), 4.38-4.37 (m, 2H), 4.19-4.01 (m, 4H), 2.46-2.13 (m, 5H); MS (ES+) m/z 485.1 ($M + 1$).

【1065】

実施例 217

5-クロロ-4-((1-(2-(ジメチルアミノ)メチル)フェニル)シクロプロピル)-アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

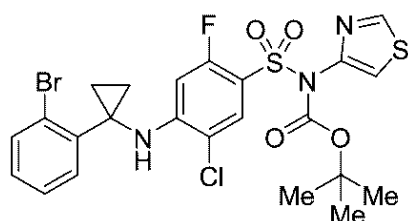
【化477】



【1066】

工程 1. ((4-((1-(2-ブロモフェニル)シクロプロピル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチルの調製

【化478】



【1067】

((5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (1.23 g, 3.00 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (1.00 mL, 6.00 mmol) の無水 N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の溶液に、1-(2-ブロモフェニル)シクロプロパン-1-アミン (0.64 g, 3.00 mmol) を添加した。得られた混合物を周囲温度で 18 時間攪拌し、次いで酢酸エチル (200 mL) で希釈した。この混合物を 1 M の塩酸 (2 x 20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、ヘキサン中 0~40% の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。表題化合物をオフホワイトの固体として得た (0.60 g, 33% の収率) : MS (ES+) m/z 602.1 ($M+1$), 604.1 ($M+1$), 606.1 ($M+1$).

【1068】

工程 2. 5-クロロ-4-((1-(2-(ジメチルアミノ)メチル)フェニル)シクロプロピル)-アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

10

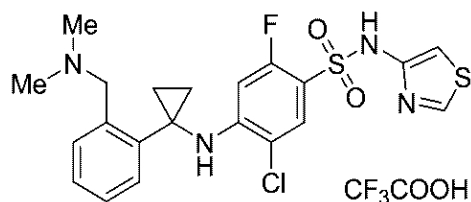
20

30

40

50

【化 4 7 9】



【1 0 6 9】

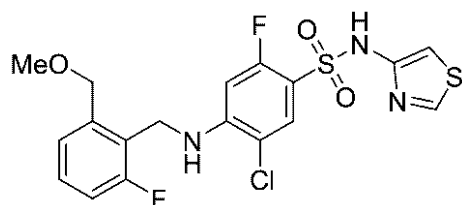
((4 - ((1 - (2 - ブロモフェニル) シクロプロピル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 *tert* - ブチル (0 . 6 0 g , 1 . 0 0 mmol) 、 ジメチルアミノメチルトリフルオロボロン酸カリウム (0 . 2 0 g , 1 . 2 0 mmol) 、 および 2 M の炭酸ナトリウム (1 . 5 0 mL , 3 . 0 0 mmol) のジオキサン (6 mL) 中の混合物に、酢酸パラジウム (0 . 0 2 3 g , 0 . 1 0 mmol) およびジ (1 - アダマンチル) - *n* - ブチルホスフィン (0 . 0 7 0 g , 0 . 0 2 mmol) を添加した。この混合物を脱気し、そして 1 0 0 °C まで 1 6 時間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、この混合物を酢酸エチル (5 0 mL) で希釈し、そしてセライトのパッドで濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、ヘキサン中 0 ~ 1 0 0 % の酢酸エチル (1 0 % のイソプロパノールおよび 1 0 % のトリエチルアミンを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。水 (0 . 1 % のトリフルオロ酢酸を含む) 中 2 0 ~ 8 0 % のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相 HPLC によるさらなる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0 . 0 1 5 g , 3 % の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20-11.17 (m , 1H) , 9.61-9.57 (m , 1H) , 8.86 (d , J = 2.2 Hz , 1H) , 7.83-7.79 (m , 1H) , 7.56 (d , J = 7.3 Hz , 2H) , 7.42-7.39 (m , 3H) , 6.97-6.94 (m , 2H) , 4.74-4.69 (m , 2H) , 2.79-2.76 (m , 6H) , 1.34-1.30 (m , 4H) ; MS (ES⁺) m/z 481.3 ($M + 1$) , 483.3 ($M + 1$) 。

【1 0 7 0】

実施例 2 1 8

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((2 - フルオロ - 6 - (メトキシメチル) ベンジル) アミノ) - *N* - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドの合成

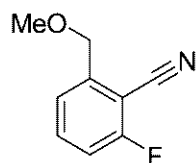
【化 4 8 0】



【1 0 7 1】

工程 1。2 - フルオロ - 6 - (メトキシメチル) ベンゾニトリルの調製

【化 4 8 1】



【1 0 7 2】

無水メタノール (2 0 mL) に、鉱油中 6 0 % の水素化ナトリウムの分散物 (0 . 2 1 g , 5 . 1 3 mmol) を 0 °C で添加した。この混合物を 1 時間攪拌し、次いでこれに 2 -

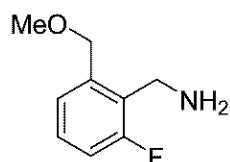
(ブロモメチル) - 6 - フルオロベンゾニトリル (1.10 g, 5.13 mmol) を添加した。この混合物を 0℃ で 5 時間、および周囲温度で 16 時間攪拌した。次いで、この混合物を飽和塩化アンモニウム (5 mL) の添加によりクエンチし、そして減圧中で濃縮した。その残渣を水 (5 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、ヘキサン中 0 ~ 20 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。表題化合物を無色油状物として得た (0.40 g, 47 % の収率) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.64-7.57 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.50 (s, 3H)。

10

【1073】

工程 2。(2-フルオロ-6-(メトキシメチル)フェニル)メタンアミンの調製

【化 482】



【1074】

2-フルオロ-6-(メトキシメチル)ベンゾニトリル (0.40 g, 2.40 mmol) の無水テトラヒドロフラン (16 mL) 中の溶液に、テトラヒドロフラン中 1.0 M の水素化アルミニウムリチウムの溶液 (3.60 mL, 3.60 mmol) を 0℃ で添加した。この混合物を 0℃ で 15 分間攪拌し、次いで、周囲温度で 18 時間攪拌した。次いで、この混合物を硫酸ナトリウム十水和物 (8.30 g) の添加によりクエンチし、次いでこの混合物を 18 時間攪拌した。この混合物をセライトの床で濾過し、そしてその濾過したケーキを酢酸エチル (100 mL) ですすいだ。合わせた濾液の濃縮により、表題化合物を無色油状物として得た (0.31 g, 75 %) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (td, J = 7.8, 5.6 Hz, 1H), 7.11-7.00 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.88 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 1.76 (s, 2H); MS (ES+) m/z 170.2 (M + 1)。

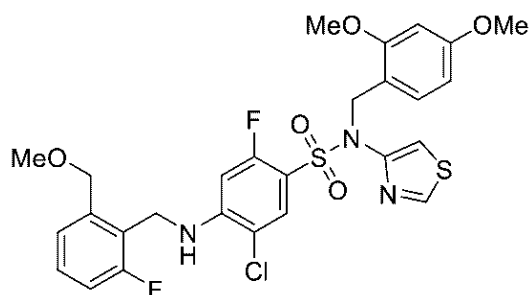
20

30

【1075】

工程 3。5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((2-フルオロ-6-(メトキシメチル)ベンジル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 483】



40

【1076】

5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.41 g, 0.89 mmol) および (2-フルオロ-6-(メトキシメチル)フェニル)メタンアミン (0.15 g, 0.89 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (3.5 mL) 中の混合物に、ジイソプロピルエチルアミン (0.40 mL, 2.13 mmol) を添加した。この混合物を 18 時間攪拌し

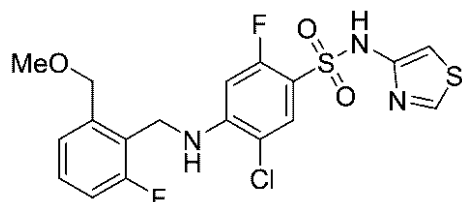
50

、次いで水（2 mL）で希釈し、そして酢酸エチル（3 × 5 mL）で抽出した。合わせた有機画分をブライン（5 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、ヘキサン中0～50%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色油状物として得た（0.36 g, 66%）：MS (ES+) m/z 610.3 (M + 1), 612.3 (M + 1)。

【1077】

工程3。5-クロロ-2-フルオロ-4-（（2-フルオロ-6-（メトキシメチル）ベンジル）アミノ）-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミドの調製

【化484】



10

【1078】

5-クロロ-N-（2,4-ジメトキシベンジル）-2-フルオロ-4-（（2-フルオロ-6-（メトキシメチル）ベンジル）アミノ）-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド（0.36 g, 0.59 mmol）のジクロロメタン（6 mL）中の溶液に、トリフルオロ酢酸（1.5 mL）を添加した。この混合物を1時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣にメタノール（20 mL）を添加し、そしてこの混合物を濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、水（0.1%のトリフルオロ酢酸を含む）中20～80%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た（0.055 g, 20%の収率）：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.14-11.12 (m, 1H), 8.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.36 (td, J = 7.9, 5.8 Hz, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 6.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 6.49-6.46 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.48-4.47 (m, 2H), 3.30 (s, 3H); MS (ES+) m/z 460.1 (M + 1), 462.1 (M + 1)。

20

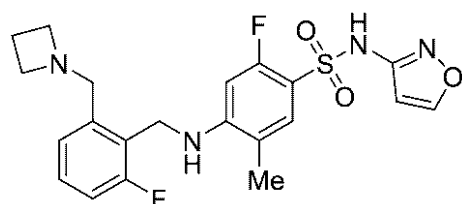
30

【1079】

実施例219

4-（（2-（アゼチジン-1-イルメチル）-6-フルオロベンジル）アミノ）-2-フルオロ-N-（イソオキサゾール-3-イル）-5-メチルベンゼンスルホンアミドの合成

【化485】



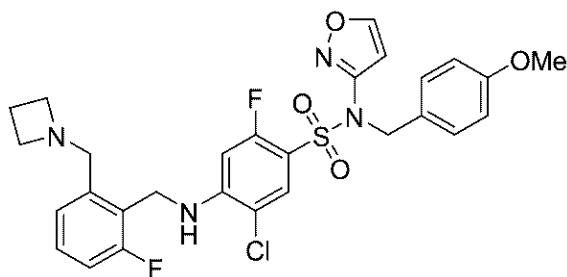
40

【1080】

工程1。4-（（2-（アゼチジン-1-イルメチル）-6-フルオロベンジル）アミノ）-5-クロロ-2-フルオロ-N-（イソオキサゾール-3-イル）-N-（4-メトキシベンジル）ベンゼンスルホンアミドの調製

50

【化 4 8 6】



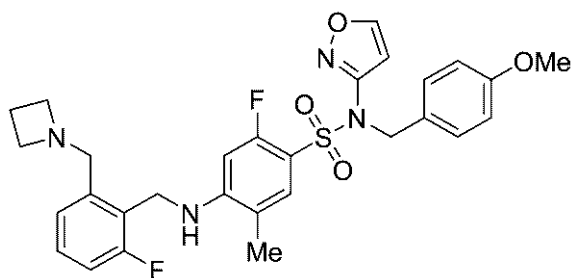
【1081】

(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロフェニル)メタンアミン(0.95 g, 4.89 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(6.32 g, 48.9 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)中の混合物に、5-クロロ-2,4-ジフルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(2.03 g, 4.89 mmol)を添加した。この反応混合物を周囲温度で72時間攪拌した。この反応混合物を、1 Mの塩酸溶液でpH 6に調整し、そしてこの混合物を酢酸エチル(2×80 mL)で抽出した。合わせた有機画分を飽和塩化アンモニウム(30 mL)、ブライン(30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮した。その残渣の酢酸エチル(60 mL)からの結晶化により、表題化合物を無色固体として得た(2.30 g, 80%) : MS (ES+) m/z 589.2 (M + 1), 591.2 (M + 1)。

【1082】

工程2。4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2-フルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)-5-メチルベンゼンスルホンアミドの調製

【化 4 8 7】



【1083】

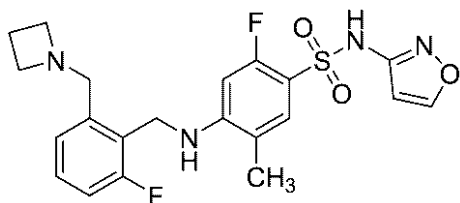
マイクロ波バイアルに、4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)-ベンゼンスルホンアミド(0.20 g, 0.34 mmol)、メチル硼酸(0.08 g, 1.36 mmol)、リン酸三カリウム(0.22 g, 1.02 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボレート(0.03 g, 0.07 mmol)、酢酸パラジウム(0.01 g, 0.03 mmol)および無水1,4-ジオキサン(2 mL)を添加した。この混合物を脱気し、次いでマイクロ波反応器内で、130℃まで30分間加熱した。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、酢酸エチル(100 mL)および飽和塩化アンモニウム(30 mL)で希釈し、そして濾過した。その濾液を集め、そしてその層を分離した。その有機層を飽和塩化アンモニウム(20 mL)、ブライン(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、その残渣を、ヘプタン中20~100%の酢酸エチル(20%のエタノールおよび0.2%の水酸化アンモニウムを含む)の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を粘性油状物として得た(0.14 g, 70%の収率) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, J = 1.8 Hz

, 1H), 7.45-7.39 (m, 3H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.12-7.02 (m, 3H), 6.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.67 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.14 (s, 2H); MS(ES+) m/z 568.9 ($M + 1$).

【1084】

工程2。4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2-フルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)-5-メチルベンゼンスルホンアミドの調製

【化488】



【1085】

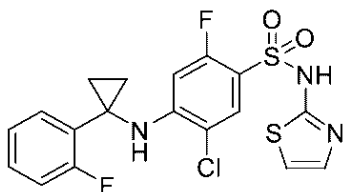
4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2-フルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)-5-メチルベンゼンスルホンアミド (0.12 g, 0.21 mmol) の無水1, 2-ジクロロエタン (2 mL) 中の混合物に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を添加した。この反応混合物を 65℃ で 1 時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣の、水 (0.5% のギ酸を含む) 中 15~60% のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.05 g, 30% の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.52-11.31 (m, 1H), 8.64 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 1H), 7.24-7.11 (m, 2H), 7.04-6.88 (m, 1H), 6.73 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.32-3.17 (m, 4H), 2.16-2.09 (m, 3H), 2.06-1.94 (m, 2H); MS(ES+) m/z 449.2 ($M + 1$).

【1086】

実施例 220

5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化489】



【1087】

工程1。5-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

10

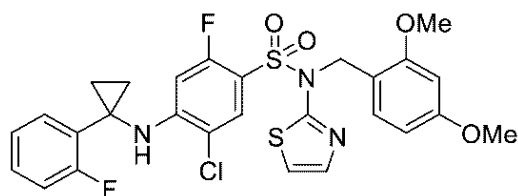
20

30

40

50

【化 4 9 0】



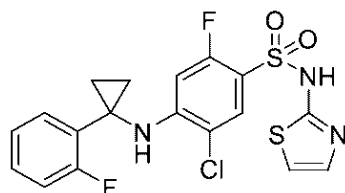
【1 0 8 8】

5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.250 g, 0.543 mmol)の無水ジメチルスルホキシド(5 mL)中の溶液に、1-(2-フルオロフェニル)シクロプロパン-1-アミン(0.082 g, 0.54 mmol)および炭酸カリウム(0.180 g, 1.30 mmol)を添加した。得られた懸濁物を60℃で16時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル(5 mL)および水(5 mL)で希釈した。その層を分離し、そしてその水相を酢酸エチル(3×3 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(1×5 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の精製。その残渣を、ヘキサン中5～60%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色油状物として得た(0.153 g, 48%の収率)：MS (ES+) m/z 592.0 (M + 1), 594.0 (M + 1)。

【1 0 8 9】

工程2。5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 4 9 1】



【1 0 9 0】

5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.153 g, 0.258 mmol)のジクロロメタン(5 mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(1 mL)を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で1時間攪拌した。次いで、これにメタノール(10 mL)を添加し、そして生じた白色沈殿物を濾過により除去した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をメタノール(2×5 mL)で摩砕して、表題化合物を無色固体として得た(0.040 g, 32%の収率)：¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.77 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.20-7.10 (m, 3H), 6.82 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.39-1.37 (m, 2H), 1.28-1.23 (m, 2H); MS (ES+) m/z 441.9 (M + 1), 443.9 (M + 1)。

【1 0 9 1】

実施例 2 2 1

5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-フェニルシクロプロポキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

10

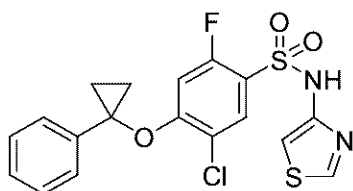
20

30

40

50

【化 4 9 2】



【1 0 9 2】

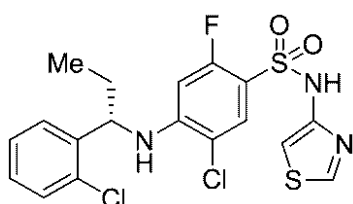
((5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (0.223 g, 0.543 mmol) および 1-フェニルシクロプロパン-1-オール (0.087 g, 0.65 mmol) の、無水 *N,N*-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の混合物に、水素化ナトリウム (鉱油中 60% の分散物、0.073 g, 1.19 mmol) を周囲温度で添加し、そしてこの混合反応物を 17 時間攪拌した。次いで、この反応混合物を酢酸エチル (5 mL) で希釈し、そしてこれに飽和塩化アンモニウム (5 mL) を添加した。その層を分離し、そしてその水相を酢酸エチル (3 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中 5 ~ 100% の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィー、その後、水 (0.1% のトリフルオロ酢酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC による精製により表題化合物を無色固体として得た (0.014 g, 6% の収率) : $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.38 (s, 1H), 8.89-8.88 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 1.48 (s, 4H); MS (ES+) m/z 424.9 ($M + 1$), 426.9 ($M + 1$)。 10

【1 0 9 3】

実施例 2 2 2

(*S*)-5-クロロ-4-((1-(2-クロロフェニル)プロピル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

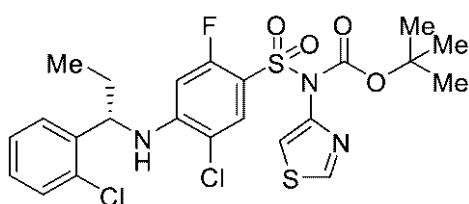
【化 4 9 3】



【1 0 9 4】

工程 1. (*S*)-((5-クロロ-4-((1-(2-クロロフェニル)プロピル)アミノ)-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチルの調製

【化 4 9 4】



【1 0 9 5】

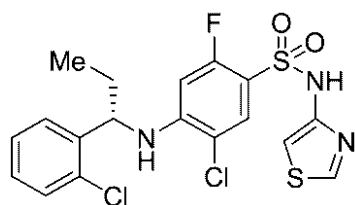
((5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (0.250 g, 0.543 mmol) の無水ジメチルス 50

ルホキシド (5 mL) 中の溶液に、(S)-1-(2-クロロフェニル)プロパン-1-アミン塩酸塩 (0.223 g, 0.543 mmol) および炭酸カリウム (0.254 g, 1.85 mmol) を添加した。得られた懸濁物を 75 °C で 18 時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル (5 mL) および水 (5 mL) で希釈した。その層を分離し、そしてその水相を酢酸エチル (3 × 3 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (1 × 5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中 5 ~ 70 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た (0.112 g, 37 % の収率) : MS (ES+) m/z 459.9 (M - 99), 461.9 (M - 99)。

【1096】

工程 2。(S)-5-クロロ-4-((1-(2-クロロフェニル)プロピル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 495】



【1097】

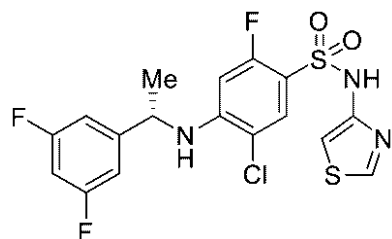
(S)-((5-クロロ-4-((1-(2-クロロフェニル)プロピル)アミノ)-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (0.112 g, 0.200 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。これにメタノール (10 mL) を添加し、そして生じた沈殿物を濾過により除去した。その濾液を減圧中で濃縮した。得られた残渣を、水 (0.1 % のトリフルオロ酢酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC により精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.051 g, 55 % の収率) : ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.14 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.35-7.24 (m, 2H), 6.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.86-6.83 (m, 1H), 6.12 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.71-4.63 (m, 1H), 2.09-1.94 (m, 1H), 1.87-1.73 (m, 1H), 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 459.9 (M + 1), 462.0 (M + 1)。

【1098】

実施例 223

(S)-5-クロロ-4-((1-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化 496】



【1099】

工程 1。(S)-((5-クロロ-4-((1-(3,5-ジフルオロフェニル)プロピル)アミノ)-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチルの合成

10

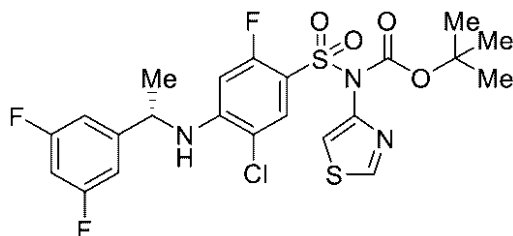
20

30

40

50

【化 4 9 7】



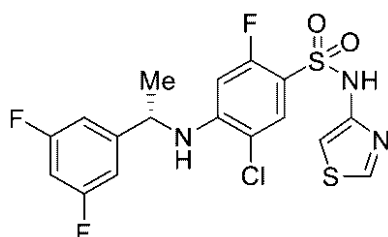
【1100】

実施例 222 の工程 1 について記載されたような手順に従って、(S)-1-(2-クロロフェニル)プロパン-1-アミン塩酸塩を (S)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)エタン-1-アミン塩酸塩で置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.087 g, 29% の収率) : MS (ES) m/z 448.2 (M - 99), 450.2 (M - 99)。

【1101】

工程 2。(S)-5-クロロ-4-((1-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 4 9 8】



【1102】

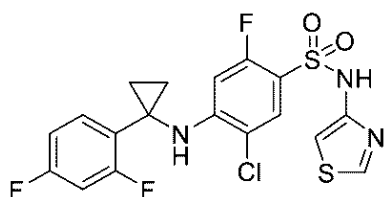
実施例 222 の工程 2 について記載されたような手順に従って、(S)-((5-クロロ-4-((1-(2-クロロフェニル)プロピル)アミノ)-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルを (S)-((5-クロロ-4-((1-(3,5-ジフルオロフェニル)プロピル)アミノ)-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.010 g, 4% の収率) : ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.13-6.98 (m, 1H), 6.97-6.96 (m, 1H), 6.77-6.74 (m, 1H), 6.54 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 6.49-6.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.79-4.67 (m, 1H), 1.52 (d, J = 6.7 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 447.9 (M + 1), 449.9 (M + 1)。

【1103】

実施例 224

5-クロロ-4-((1-(2,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化 4 9 9】



【1104】

((5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)

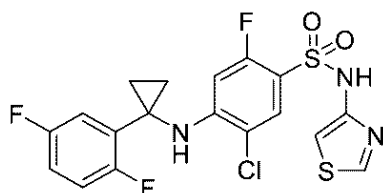
カルバミン酸 *tert*-ブチル (0.250 g, 0.543 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (5 mL) 中の溶液に、1-(2,4-ジフルオロフェニル)シクロプロパン-1-アミン塩酸塩 (0.223 g, 0.543 mmol) および炭酸セシウム (0.792 g, 2.49 mmol) を添加した。得られた懸濁物を 75 °C で 18 時間攪拌した。周囲温度まで冷却した後に、この混合物を酢酸エチル (5 mL) および水 (5 mL) で希釈した。その層を分離し、そしてその水相を酢酸エチル (3 × 3 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (1 × 5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これをジクロロメタン (10 mL) に溶解させた。これにトリフルオロ酢酸 (1 mL) を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で 18 時間攪拌した。この溶液を減圧中で濃縮し、そして得られた残渣を、ヘキサン中 5 ~ 80 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。水 (0.1 % のトリフルオロ酢酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC によるさらなる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.014 g, 4 % の収率) : ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.16 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.68 (td, J = 8.9, 6.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.19 (ddd, J = 11.6, 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.39-1.34 (m, 2H), 1.27-1.24 (m, 2H); MS (ES+) m/z 460.0 (M + 1), 462.0 (M + 1)。

【1105】

実施例 225

5-クロロ-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化500】



【1106】

実施例 224 について記載されたような手順に従って、1-(2,4-ジフルオロフェニル)シクロプロパン-1-アミン塩酸塩を 1-(2,5-ジフルオロフェニル)シクロプロパン-1-アミン塩酸塩で置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、ヘキサン中 5 ~ 80 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製、その後、メタノール (2 × 5 mL) での摩砕により表題化合物を無色固体として得た (0.037 g, 15 % の収率) : ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.16 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.58 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.34-7.34 (m, 1H), 7.18 (ddd, J = 11.7, 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.36-1.34 (m, 2H), 1.25-1.22 (m, 2H); MS (ES+) m/z 460.0 (M + 1), 462.0 (M + 1)。

【1107】

実施例 226

5-クロロ-4-((2-クロロ-6-メチルベンジル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

10

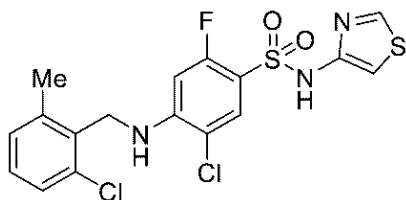
20

30

40

50

【化501】

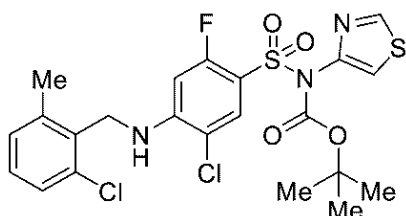


【1108】

工程1。(5-クロロ-4-((2-クロロ-6-メチルベンジル)アミノ)-2-フルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

10

【化502】



【1109】

20

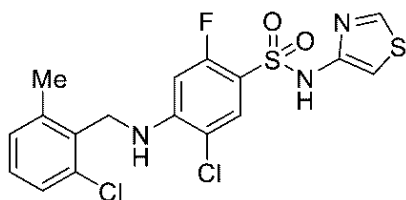
(5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.250g, 0.610mmol)の無水ジメチルスルホキシド(5mL)中の溶液に、(2-クロロ-6-メチルフェニル)メタンアミン(0.095g, 0.610mmol)およびトリエチルアミン(0.34mL, 2.43mmol)を添加した。得られた溶液を周囲温度で18時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル(5mL)および水(5mL)で希釈した。その層を分離し、そしてその水相を酢酸エチル(3×5mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(1×5mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中5~60%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た(0.261g, 78%の収率)：MS (ES+) m/z 546.1 (M + 1), 548.1 (M + 1)。

30

【1110】

工程2。5-クロロ-4-((2-クロロ-6-メチルベンジル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化503】



40

【1111】

(5-クロロ-4-((2-クロロ-6-メチルベンジル)アミノ)-2-フルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.261g, 0.478mmol)のジクロロメタン(5mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(1mL)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。この混合物を減圧中で濃縮して、表題化合物を無色固体として得た(0.145g, 68%の収率)：¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.14 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.28-7.15 (m, 2H), 7.00-6.99 (m, 1H), 6.80 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.39-6.3

50

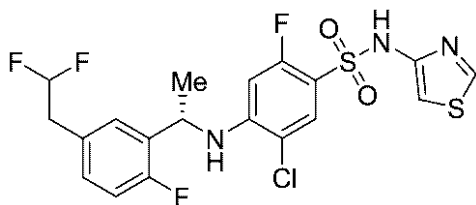
6 (m, 1H), 4.47 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H); MS (ES+) m/z 446.0 ($M + 1$), 448.0 ($M + 1$).

【1112】

実施例227

(S)-5-クロロ-4-((1-(5-(2,2-ジフルオロエチル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化504】

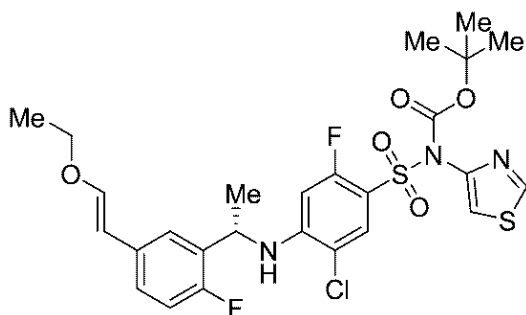


10

【1113】

工程1。(S, E)-((5-クロロ-4-((1-(5-(2-エトキシビニル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化505】



20

【1114】

(S)-((4-((1-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル (1.00 g, 1.64 mmol)、(E)-2-(2-エトキシビニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (0.65 g, 3.3 mmol) および炭酸ナトリウム (0.35 g, 3.3 mmol) の、トルエン (5 mL)、エタノール (5 mL) および水 (5 mL) 中の溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0) (0.38 g, 0.33 mmol) を添加した。この反応混合物を 90℃ で 12 時間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、この反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中 10~33% の酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た (0.90 g, 91% の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.81 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.87 (q, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.65 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.33-1.30 (m, 3H); MS (ES+) m/z 499.9 ($M - 99$).

30

40

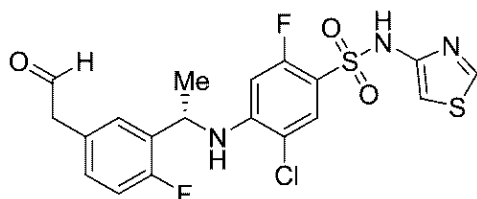
【1115】

工程2。(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-(2-

50

オキソエチル) フェニル) エチル) アミノ) - N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化506】



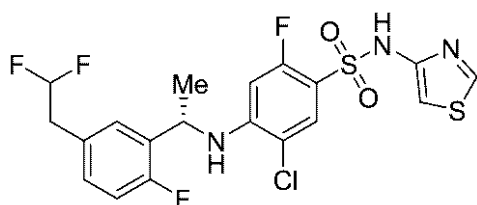
【1116】

(S) - tert - ブチル (5 - クロロ - 4 - ((1 - (5 - (2 - エトキシビニル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - フルオロフェニル) スルホニル (チアゾール - 4 - イル) カルバメート (0.90 g, 1.5 mmol) のギ酸 (10 mL) 中の溶液を、周囲温度で30分間攪拌した。次いで、この混合物を減圧中で濃縮した。その残渣に水性炭酸水素ナトリウム (30 mL) を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中5 ~ 50 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色固体として得た (0.23 g, 32 % の収率) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.71 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 7.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.25-5.18 (m, 1H), 4.78 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 1.63 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ES⁺) m/z 472.0 (M + 1), 474.0 (M + 1)。

【1117】

工程3。(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (5 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化507】



【1118】

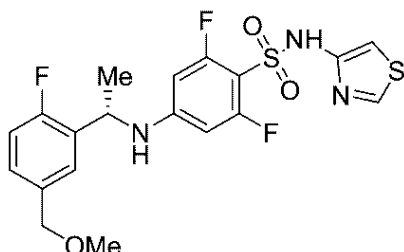
(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - (2 - オキソエチル) フェニル) エチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド (0.100 g, 0.212 mmol) の無水ジクロロメタン (4 mL) 中の溶液に、(ジエチルアミノ) 硫黄トリフルオリド (0.068 g, 0.424 mmol) を -78 °C で滴下により添加した。この混合物を0 °C で30分間攪拌した。この混合物を水性炭酸水素ナトリウム (30 mL) でクエンチし、そしてジクロロメタン (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、水 (0.225 % のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC での精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.016 g, 15 % の収率) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 2H), 6.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.03-5.68 (m, 1H), 5.21 (d, J = 5.6 Hz,

1H), 4.77 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.08 (td, J = 17.2, 4.4 Hz, 2H), 1.63 (d, J = 6.4 Hz, 3H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 494.0 (M + 1), 496.0 (M + 1)。

【1119】

実施例228

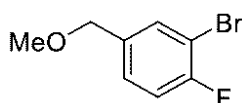
(S)-2,6-ジフルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-(メトキシメチル)フェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成【化508】



10

【1120】

工程1。2-ブロモ-1-フルオロ-4-(メトキシメチル)ベンゼンの調製【化509】



20

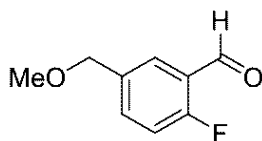
【1121】

(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)メタノール(5.00g, 24.4mmol)のN,N-無水N,N-ジメチルホルムアミド(50mL)中の溶液に、鉱油中60%の水素化ナトリウムの懸濁物(1.37g, 34.2mmol)を0℃で少しずつ添加し、そしてこの混合物を0℃で30分間撹拌した。次いで、これにヨードメタン(4.15g, 29.3mmol)を0℃で添加した。この混合物を周囲温度まで温め、そして1時間撹拌した。この反応を、水(200mL)の添加によりクエンチし、そして酢酸エチル(3×200mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中2~5%の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た(4.50g, 84%の収率): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (dd, J = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.41 (s, 3H)。

30

【1122】

工程2。2-フルオロ-5-(メトキシメチル)ベンズアルデヒドの調製【化510】



40

【1123】

2-ブロモ-1-フルオロ-4-(メトキシメチル)ベンゼン(4.50g, 20.54mmol)の無水テトラヒドロフラン(50mL)中の溶液に、ジエチルエーテル中2.5Mのn-ブチリチウムの溶液(9.86mL, 3.94mmol)を-78℃で添加した。この反応混合物を-78℃で30分間撹拌し、次いでこれに無水N,N-ジメチルホルムアミド(3.00g, 41.09mmol)を添加した。この反応混合物を周囲温

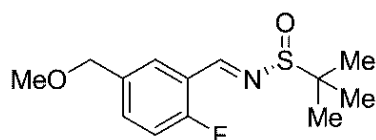
50

度まで温め、そして1時間攪拌し、次いで水(50 mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中2~10%の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た(2.30 g, 66%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.30 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 7.59-7.50 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 10.0, 8.4 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.33 (s, 3H); MS (ES+) m/z 169.1 ($M + 1$)。

【1124】

工程3。(R)-N-(2-フルオロ-5-(メトキシメチル)ベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの調製

【化511】



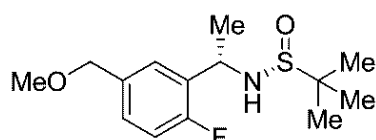
【1125】

2-フルオロ-5-(メトキシメチル)ベンズアルデヒド(2.30 g, 13.7 mmol) および (R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.82 g, 15.1 mmol)の無水ジクロロメタン(40 mL)中の溶液に、炭酸セシウム(8.91 g, 27.4 mmol)を添加した。この混合物を周囲温度で12時間攪拌した。この混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣を、石油エーテル中3~17%の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色油状物として得た(3.50 g, 94%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.92 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 9.6, 8.4 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 1.30 (s, 9H)。

【1126】

工程4。(R)-N-((S)-1-(2-フルオロ-5-(メトキシメチル)フェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【化512】



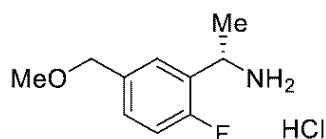
【1127】

(R)-N-(2-フルオロ-5-(メトキシメチル)ベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(3.50 g, 12.9 mmol)のジクロロメタン(40 mL)中の溶液に、ジエチルエーテル中3Mのメチルマグネシウムブロミドの溶液(8.60 mL, 25.80 mmol)を-50℃で添加した。この反応混合物を周囲温度で1時間攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム(100 mL)でクエンチし、そしてジクロロメタン(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中10~50%の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た(2.20 g, 59%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 10.0, 8.4 Hz, 1H), 4.90-4.81 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.61 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.21 (s, 9H), NHは観察されず。

【1128】

工程 5。(S)-1-(2-フルオロ-5-(メトキシメチル)フェニル)エタンアミン塩酸塩の調製

【化 5 1 3】



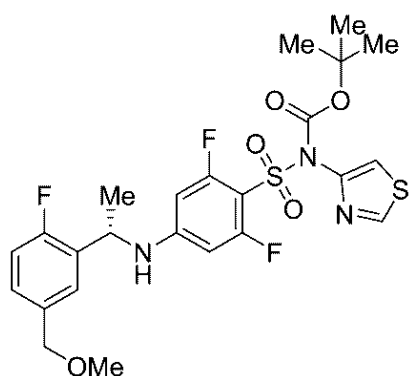
【1 1 2 9】

(R)-N-((S)-1-(2-フルオロ-5-(メトキシメチル)フェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィнамイド (2.20 g, 7.66 mmol) に、メタノール中 4 M の塩化水素の溶液 (20 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 2 時間撹拌した。この混合物を減圧中で濃縮し、水 (50 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。その水相に飽和重炭酸ナトリウム (5 mL) を添加し、次いで、この混合物を酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。この濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を無色油状物として得た (1.30 g, 93% の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 10.4, 8.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.41-4.35 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 交換可能なプロトンは観察されず; MS (ES+) m/z 184.0 ($M + 1$)。 10 20

【1 1 3 0】

工程 6。(S)-tert-ブチル (2,6-ジフルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-(メトキシメチル)フェニル)エチル)アミノ)フェニル)スルホニル (チアゾール-4-イル) カルバメートの調製

【化 5 1 4】



【1 1 3 1】

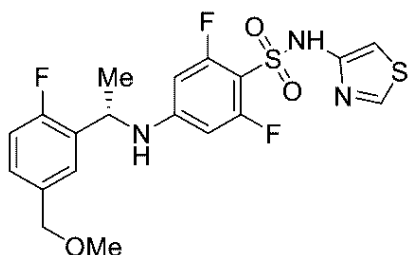
チアゾール-4-イル ((2,4,6-トリフルオロフェニル)スルホニル)カルバミン酸 tert-ブチル (0.30 g, 0.76 mmol) および (S)-1-(2-フルオロ-5-(メトキシメチル)フェニル)エタンアミン塩酸塩 (0.15 g, 0.68 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (8 mL) 中の溶液に、炭酸セシウム (0.49 g, 1.5 mmol) を一度に添加した。この混合物を周囲温度で 12 時間撹拌し、次いで水 (30 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中 33% の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た (0.10 g, 26% の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.06 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 4.94 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 40 50

4.87-4.75 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.59 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.34 (s, 9H); MS (ES+) m/z 558.1 ($M + 1$).

【1132】

工程7。(S)-2,6-ジフルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-(メトキシメチル)フェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化515】



10

【1133】

(S)-tert-ブチル(2,6-ジフルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-(メトキシメチル)フェニル)エチル)-アミノ)フェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバメート(0.10g, 0.18mmol)に、酢酸エチル中4Mの塩化水素の溶液(5mL)を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で1時間攪拌した。この混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、水(0.225%のギ酸を含む)中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.021g, 26%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.47-8.92 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.01 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 4.82-4.70 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.56 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 458.1 ($M + 1$), 459.1 ($M + 1$).

20

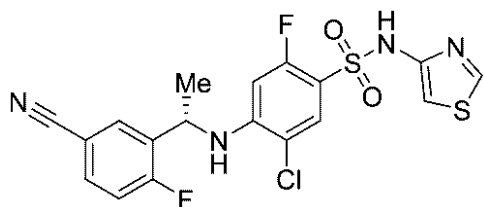
【1134】

実施例229

(S)-5-クロロ-4-((1-(5-シアノ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

30

【化516】

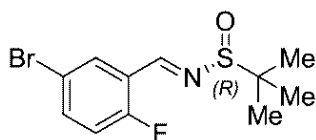


【1135】

工程1。(R)-N-(5-ブロモ-2-フルオロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの調製

40

【化517】



【1136】

5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド(3.00g, 14.8mmol)、(R

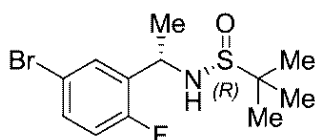
50

)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (2.15 g, 17.7 mmol) およ
び炭酸セシウム (7.22 g, 22.1 mmol) の無水ジクロロメタン (30 mL) 中
の混合物を、周囲温度で10時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、そしてその濾液を
減圧中で濃縮した。その残渣を、ヘキサン中25%の酢酸エチルで溶出するカラムクロマ
トグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (3.70 g, 82%の
収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 6.0,
2.8 Hz, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.12-7.04 (m, 1H), 1.29 (s, 9H); MS
(ES+) m/z 305.9 ($M + 1$), 307.9 ($M + 1$)。

【1137】

工程2。(R)-N-((S)-1-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル) エチル) -
2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの調製

【化518】



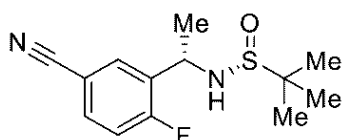
【1138】

(R)-N-(5-ブロモ-2-フルオロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-ス
ルフィンアミド (2.00 g, 6.53 mmol) の無水ジクロロメタン (20 mL) 中
の溶液に、テトラヒドロフラン中3.0 Mのメチルマグネシウムブロミドの溶液 (3.3
mL, 9.9 mmol) を-50℃で滴下により添加した。この混合物を周囲温度まで温
め、そして1時間攪拌し、次いで、水性塩化アンモニウム (50 mL) の添加によりクエ
ンチした。この混合物を酢酸エチル (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラ
イン (2×30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その
濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中の酢酸エチルで溶出するカ
ラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た (1.40
g, 67%の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (dd, J = 6.8, 2.8
Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.00-6.91 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.35 (b
r d, J = 4.4 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.23 (s, 9H); MS (E
S+) m/z 322.0 ($M + 1$), 324.0 ($M + 1$)。

【1139】

工程3。(R)-N-((S)-1-(5-シアノ-2-フルオロフェニル) エチル) -
2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの調製

【化519】



【1140】

(R)-N-((S)-1-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル) エチル) -2-メチ
ルプロパン-2-スルフィンアミド (1.50 g, 4.65 mmol)、亜鉛末 (0.0
30 g, 0.465 mmol)、シアン化亜鉛 (0.546 g, 4.65 mmol)、1
、1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (0.516 g, 0.93 mmol) お
よびトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0.426 g, 0.465
mmol) の無水N,N-ジメチルアセトアミド (10 mL) 中の混合物を120℃で1
2時間攪拌した。周囲温度まで冷却した後に、この混合物を酢酸エチル (50 mL) で希
釈し、そしてブライン (2×20 mL) で洗浄した。その有機層を無水硫酸ナトリウムで
乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテ

10

20

30

40

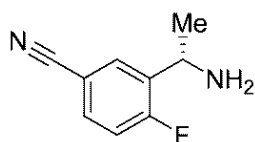
50

ル中9～50%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を褐色油状物として得た(1.50g, 96%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (dd, $J = 6.7, 2.2$ Hz, 1H), 7.65-7.56 (m, 1H), 7.24-7.14 (m, 1H), 4.99-4.87 (m, 1H), 3.39 (br d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 1.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.24 (s, 9H); MS (ES+) m/z 269.1 ($M + 1$).

【1141】

工程4。(S)-3-(1-アミノエチル)-4-フルオロベンゾニトリルの調製

【化520】



10

【1142】

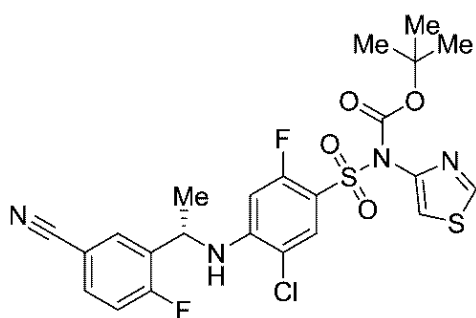
(R)-N-((S)-1-(5-シアノ-2-フルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.50g, 4.47mmol)のジエチルエーテル(10mL)中の混合物に、ジオキサン中1Mの塩化水素の溶液(10mL)を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で12時間撹拌した。生じた固体を濾別した。これに飽和重炭酸ナトリウム(10mL)を添加し、そしてこの混合物をジクロロメタン(3×20mL)で抽出した。その有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮して、表題化合物を褐色油状物として得た(1.00g, 90%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (dd, $J = 6.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.56 (ddd, $J = 8.6, 4.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 10.0, 8.6$ Hz, 1H), 4.46 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.43 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 165.0 ($M + 1$).

20

【1143】

工程5。(S)-(5-クロロ-4-((1-(5-シアノ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化521】



30

【1144】

(S)-3-(1-アミノエチル)-4-フルオロベンゾニトリル(0.100g, 0.609mmol)およびN-(5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル-N-チアゾール-4-イルカルバミン酸tert-ブチル(0.300g, 0.730mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(2mL)中の混合物に、炭酸セシウム(0.396g, 1.22mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で10時間撹拌した。この混合物を酢酸エチル(80mL)で希釈し、そして濾過した。その濾液をブライン(2×30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中25%の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.130g, 38%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (

40

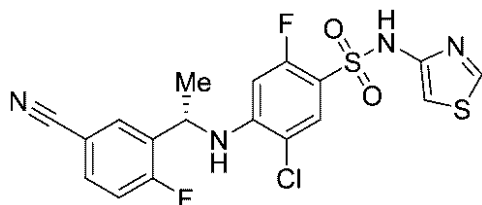
50

d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.58 (br d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 6.08 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.34-5.26 (m, 1H), 4.91-4.85 (m, 1H), 1.68 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.36 (s, 9H)。

【1145】

工程6。(S)-5-クロロ-4-((1-(5-シアノ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化522】



10

【1146】

(S)-(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(5-クロロ-4-((1-(5-シアノ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロフェニル)スルホニル(0.100mg, 0.180mmol)のジクロロメタン(5mL)中の混合物に、トリフルオロ酢酸(1mL)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で10時間攪拌した。この混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、水(0.225%のギ酸を含む)中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.0616mg, 75%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.68 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.76-7.65 (m, 3H), 7.33 (dd, $J = 10.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.98-4.92 (m, 1H), 1.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 交換可能なプロトンは観察されず; MS (ES+) m/z 454.8 ($M + 1$), 456.8 ($M + 1$)。

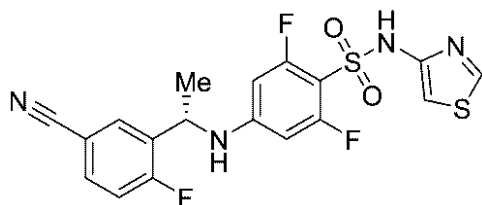
20

【1147】

実施例230

(S)-4-((1-(5-シアノ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化523】



30

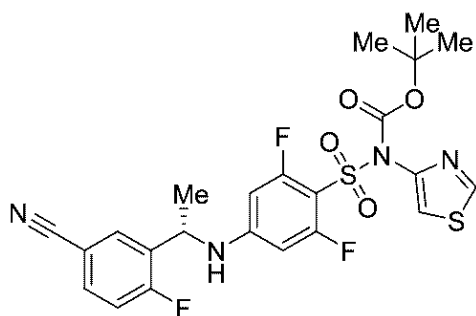
【1148】

工程1。(S)-(4-((1-(5-シアノ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

40

50

【化 5 2 4】



10

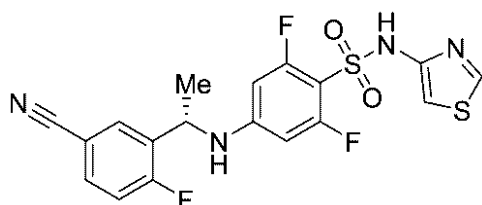
【1149】

(S) - 3 - (1 - アミノエチル) - 4 - フルオロベンゾニトリル (0.150 g, 0.914 mmol) およびチアゾール - 4 - イル (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) スルホニル) カルバミン酸 tert - ブチル (0.342 g, 0.868 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (6 mL) 中の混合物に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.191 mL, 1.10 mmol) を添加した。この反応混合物を 36 °C で 12 時間撹拌した。その残渣を氷水 (30 mL) 中に注ぎ、そしてその水相を酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中 33 % の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た (0.180 g, 37 % の収率) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 4.93 (br d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.88-4.80 (m, 1H), 1.62 (m, 3H), 1.37 (s, 9H); MS (ES+) m/z 438.9 (M - 99)。

20

【1150】

工程 2。(S) - 4 - ((1 - (5 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドの調製
【化 5 2 5】



30

【1151】

(S) - (4 - ((1 - (5 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロフェニル) スルホニル (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (0.180 g, 0.334 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 中の混合物に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を添加した。減圧中での濃縮、およびその残渣の、水 (0.225 % のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.127 g, 87 % の収率) : ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.77-7.65 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 10.0, 8.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.10 (br d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.86-4.81 (m, 1H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 交換可能なプロトンは観察されず; MS (ES+) m/z 439.0 (M + 1), 441.0 (M + 1)。

40

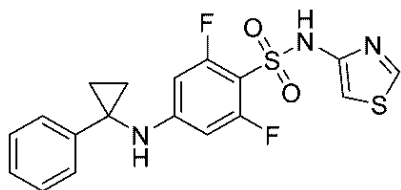
【1152】

実施例 231

50

2, 6-ジフルオロ-4-[(1-フェニルシクロプロピル)アミノ]-N-チアゾール-4-イル-ベンゼンスルホンアミドの合成

【化526】

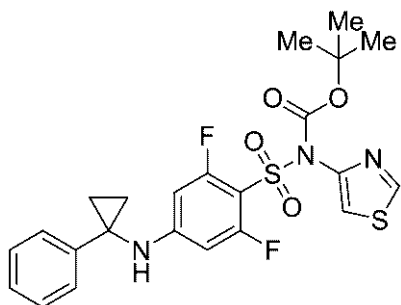


【1153】

10

工程1。(2, 6-ジフルオロ-4-[(1-フェニルシクロプロピル)アミノ]フェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化527】



20

【1154】

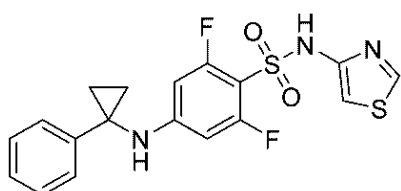
N-チアゾール-4-イル-N-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)スルホニル-カルバミン酸tert-ブチル(0.236 g, 0.590 mmol)の無水N, N-ジメチルホルムアミド(5 mL)中の溶液に、炭酸カリウム(0.332 g, 2.36 mmol)および1-フェニルシクロプロパンアミン(0.080 g, 0.60 mmol)を添加した。この混合物を60℃で12時間攪拌した。周囲温度まで冷却した後に、この混合物を飽和塩化アンモニウム(5 mL)で希釈し、そして酢酸エチル(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(3×20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中40%の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た(0.100 g, 43%の収率)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 6.26 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 5.32 (br s, 1H), 1.46-1.42 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.35-1.31 (m, 2H)。

30

【1155】

工程2。2, 6-ジフルオロ-4-[(1-フェニルシクロプロピル)アミノ]-N-チアゾール-4-イル-ベンゼンスルホンアミドの調製

【化528】



【1156】

(2, 6-ジフルオロ-4-[(1-フェニルシクロプロピル)アミノ]フェニル)-スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.080 g, 0.

40

50

16 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で12時間撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そして得られた残渣を、水 (0.225% のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC により精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.428 g, 67% の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.83 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.33-7.22 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 6.76 (br s, 1H), 6.16 (br s, 2H), 1.37-1.30 (m, 2H), 1.16 (br d, $J = 1.9$ Hz, 2H), NH は観察されず ; MS (ES+) m/z 408.0 ($M + 1$)。

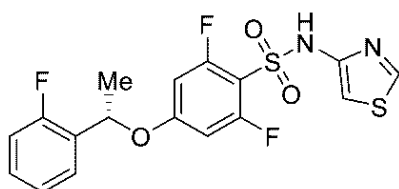
【1157】

10

実施例 232

(S) - 2, 6 - ジフルオロ - 4 - (1 - (2 - フルオロフェニル) エトキシ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドの合成

【化529】

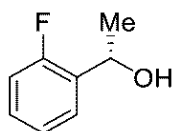


20

【1158】

工程 1。 (S) - 1 - (2 - フルオロフェニル) エタノールの調製

【化530】



【1159】

無水テトラヒドロフラン (20 mL) に、(R) - 2 - メチル - CBS - オキサザボロリジン (1.0 M, 2.9 mL) およびボランジメチルスルフィド錯体 (10.0 M, 1.88 mL) を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で1時間撹拌した。次いで、この混合物に1 - (2 - フルオロフェニル) エタノン (2.00 g, 14.5 mmol, 1.75 mL) の無水テトラヒドロフラン (5 mL) 中の溶液を滴下により添加した。この反応混合物を周囲温度で2時間撹拌した。この混合物を、メタノール (20 mL) の添加によりクエンチし、そして減圧中で濃縮して、表題化合物を無色油状物として得 (2.00 g, 98% の収率)、これをさらに精製せずに使用した : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.49 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.04 (dd, $J = 10.8, 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 5.23 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.54 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), OH は観察されず。

30

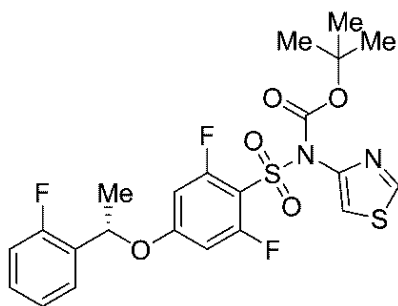
40

【1160】

工程 2。 (S) - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - (1 - (2 - フルオロフェニル) エトキシ) フェニル) スルホニル (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルの調製

50

【化 5 3 1】



10

【1161】

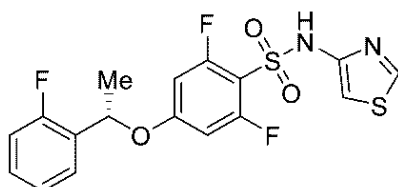
チアゾール-4-イル（（2，4，6-トリフルオロフェニル）スルホニル）カルバミン酸tert-ブチル（0.150g，0.380mmol）の無水ジメチルスルホキシド（2mL）中の溶液に、（S）-1-（2-フルオロフェニル）エタノール（0.106g，0.760mmol）および炭酸セシウム（0.248g，0.760mmol）を添加した。この反応混合物を周囲温度で12時間攪拌した。この反応混合物を水（10mL）で希釈し、そして酢酸エチル（2×10mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（10mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中20%の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た（0.100g，51%の収率）：MS（ES+）m/z 414.9（M - 99）。

20

【1162】

工程3。（S）-2，6-ジフルオロ-4-（1-（2-フルオロフェニル）エトキシ）-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 5 3 2】



30

【1163】

（S）-tert-ブチル（2，6-ジフルオロ-4-（1-（2-フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）スルホニル（チアゾール-4-イル）カルバメート（0.100g，0.194mmol）に、メタノール中3Mの塩化水素（5mL）を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で30分間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮した。その残渣を、水（0.225%のギ酸を含む）中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た（0.020g，25%の収率）：¹H NMR（400 MHz，CD₃OD）δ 8.72（d，J = 2.4 Hz，1H），7.46-7.29（m，2H），7.24-7.10（m，2H），6.94（br s，1H），6.65-6.54（m，2H），5.77（q，J = 6.4 Hz，1H），1.66（d，J = 6.4 Hz，3H），NHは観察されず；MS（ES+）m/z 415.0（M + 1）。

40

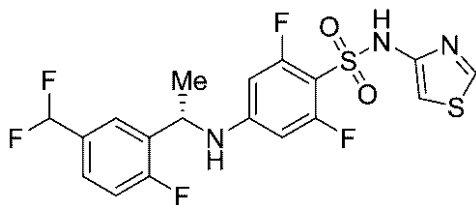
【1164】

実施例233

（S）-4-（（1-（5-（ジフルオロメチル）-2-フルオロフェニル）エチル）アミノ）-2，6-ジフルオロ-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

50

【化 5 3 3】

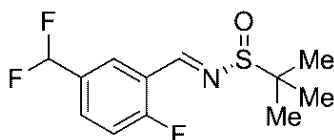


【1 1 6 5】

工程 1。(R)－N－（5－（ジフルオロメチル）－2－フルオロベンジリデン）－2－メチルプロパン－2－スルフィンアミドの調製

10

【化 5 3 4】



【1 1 6 6】

5－（ジフルオロメチル）－2－フルオロベンズアルデヒド（WO 2 0 0 8 0 5 1 4 9 4 に従って調製、2.50 g, 14.4 mmol）および（R）－2－メチルプロパン－2－スルフィンアミド（1.91 g, 15.8 mmol）の無水ジクロロメタン（40 mL）中の溶液に、炭酸セシウム（7.02 g, 21.5 mmol）を添加した。得られた混合物を周囲温度で 12 時間攪拌した。この反応混合物を水（20 mL）で希釈し、そしてジクロロメタン（3 × 20 mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（3 × 20 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中 1～15%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た（3.45 g, 87%の収率）：¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 8.92（s, 1H），8.15（br d, J = 5.2 Hz, 1H），7.68（dt, J = 5.4, 2.4 Hz, 1H），7.31-7.24（m, 1H），6.69（t, J = 56.0 Hz, 1H），1.29（s, 9H）。

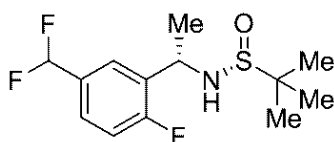
20

30

【1 1 6 7】

工程 2。（R）－N－（（S）－1－（5－（ジフルオロメチル）－2－フルオロフェニル）エチル）－2－メチルプロパン－2－スルフィンアミドの調製

【化 5 3 5】



【1 1 6 8】

（R）－N－（5－（ジフルオロメチル）－2－フルオロベンジリデン）－2－メチルプロパン－2－スルフィンアミド（3.45 g, 12.4 mmol）の無水ジクロロメタン（30 mL）中の溶液に、ジエチルエーテル中 3.0 M のメチルマグネシウムブロミドの溶液（8.29 mL）を－50℃で滴下により添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、1 時間攪拌し、次いで、飽和塩化アンモニウム（30 mL）の添加により注意深くクエンチした。その層を分離し、そしてその水層をジクロロメタン（2 × 30 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中 10～25%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た（1.71 g, 47%の収率）：¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.57（br d,

40

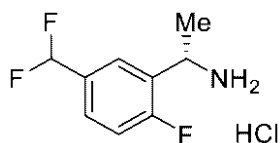
50

$J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), $7.43 \text{ (br s, } 1\text{H)}$, $7.15 \text{ (t, } J = 9.2 \text{ Hz, } 1\text{H)}$, $6.64 \text{ (t, } J = 56.4 \text{ Hz, } 1\text{H)}$, $5.01\text{--}4.87 \text{ (m, } 1\text{H)}$, $3.39 \text{ (br d, } J = 3.4 \text{ Hz, } 1\text{H)}$, $1.62 \text{ (s, } 3\text{H)}$, $1.23 \text{ (s, } 9\text{H)}$ 。

【1169】

工程3。(S)-1-(5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エタンアミン塩酸塩の調製

【化536】



10

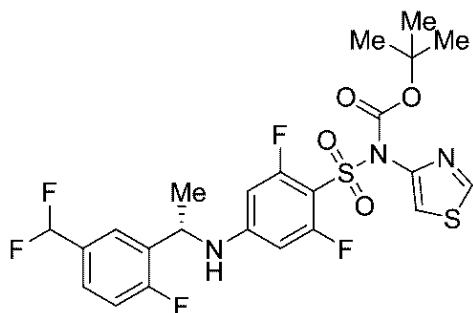
【1170】

(R)-N-((S)-1-(5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.71 g, 5.83 mmol)にメタノール中4Mの塩化水素の溶液(20 mL)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、表題化合物を無色固体として得、これを精製せずに使用した(1.00 g, 76%の収率)。

【1171】

工程4。(S)-(4-((1-(5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化537】



30

【1172】

チアゾール-4-イル((2,4,6-トリフルオロフェニル)スルホニル)カルバミン酸tert-ブチル(0.200 g, 0.507 mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(8 mL)中の溶液に、炭酸セシウム(0.330 g, 1.01 mmol)および(S)-1-(5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エタンアミン塩酸塩(0.200 g, 0.89 mmol)を添加した。この反応混合物を周囲温度で12時間攪拌し、次いでブライン(30 mL)で希釈し、そして酢酸エチル(2×30 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(2×20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を無色油状物として得、これをさらに精製せずに使用した(0.150 g, 30%の収率): MS (ES+) m/z 564.1 (M + 1)。

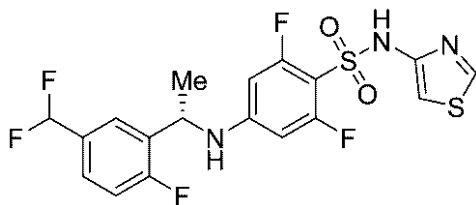
40

【1173】

工程5。(S)-4-((1-(5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

50

【化 5 3 8】



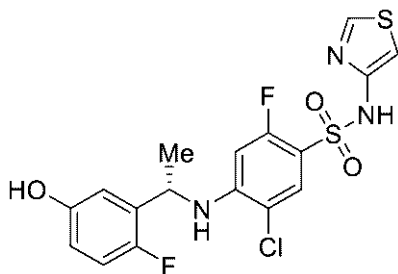
【1174】

(S) - (4 - (1 - (5 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロフェニル) スルホニル (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 *tert* - ブチル (0.130 g, 0.231 mmol) に、酢酸エチル中 5 M の塩化水素の溶液 (5 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 30 分間攪拌した。その溶媒を減圧中で除去し、そしてその残渣を、水 (0.225 % のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC により精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.410 g, 38 % の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.38-9.77 (br s, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.51-7.35 (m, 2H), 7.19 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 56.4 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 4.89-4.69 (m, 2H), 1.58 (d, J = 6.2 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 463.9 (M + 1)。

【1175】

実施例 234

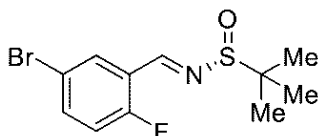
(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシフェニル) エチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドの合成
【化 5 3 9】



【1176】

工程 1。(R) - N - (5 - ブロモ - 2 - フルオロベンジリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドの調製

【化 5 4 0】



【1177】

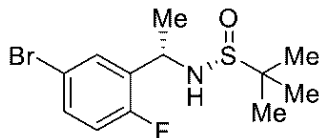
5 - ブロモ - 2 - フルオロベンズアルデヒド (10.5 g, 51.7 mmol) および (R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (7.52 g, 62.1 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 中の溶液に、炭酸セシウム (33.7 g, 103 mmol) を一度に添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 3 時間攪拌した。この混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。得られた残渣を、石油エーテル中 2 ~ 10 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色油状物として得た (15.0 g, 95 % の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

δ 8.85 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.8, 4.4, 2.4 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H)。

【1178】

工程2。(R)-N-((S)-1-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの調製

【化541】



10

【1179】

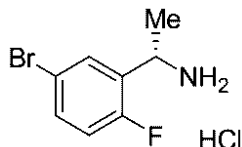
(R)-N-(5-ブロモ-2-フルオロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (15.0 g, 49.0 mmol) の無水ジクロロメタン (200 mL) 中の溶液に、ジエチルエーテル中 3.0 M のメチルマグネシウムブロミドの溶液 (32.7 mL, 98.1 mmol) を -45 °C で滴下により添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 1 時間攪拌し、次いで、水性塩化アンモニウム (200 mL) の添加によりクエンチした。この混合物をジクロロメタン (2 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中 10 ~ 33 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムゲルクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た (11.0 g, 70 % の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (dd, J = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J = 8.4, 4.4, 2.4 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 9.6, 8.8 Hz, 1H), 4.82-4.69 (m, 1H), 3.27 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.14 (s, 9H)。

20

【1180】

工程3。(S)-1-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)エタンアミン塩酸塩の調製

【化542】



30

【1181】

(R)-N-((S)-1-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (10.0 g, 31.0 mmol) に、メタノール中 4 M の塩化水素の溶液 (100 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。この混合物を減圧中で濃縮した。その残渣をメタノール (5 mL) で希釈し、そしてメチル tert-ブチルエーテル (300 mL) からの結晶化により精製して、表題化合物を無色固体として得た (5.00 g, 63 % の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (dd, J = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 7.33 (ddd, J = 8.4, 4.4, 2.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 10.0, 8.8 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 交換可能なプロトンは観察されず ; MS (ES+) m/z 217.9 ($M + 1$), 219.9 ($M + 1$)。

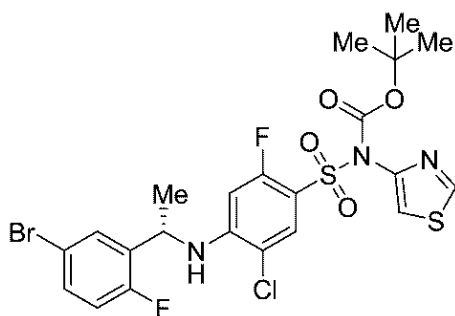
40

【1182】

工程4。(S)-(4-((1-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチルの調製

50

【化 5 4 3】



10

【1183】

(5-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(5.00g, 12.2mmol)および(S)-1-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)エタンアミン(3.18g, 14.6mmol)の無水ジメチルスルホキシド(50mL)中の溶液に、炭酸セシウム(7.93g, 24.3mmol)を添加した。この反応混合物を周囲温度で12時間攪拌し、次いで水(200mL)で希釈し、そして酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、水(0.225%のギ酸を含む)中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を黄色固体として得た(1.80g, 24%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.41 (ddd, $J = 8.4, 4.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 6.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 10.0, 8.8$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.84 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.37 (s, 9H); MS (ES+) m/z 507.9 (M - 99), 509.9 (M - 99)。

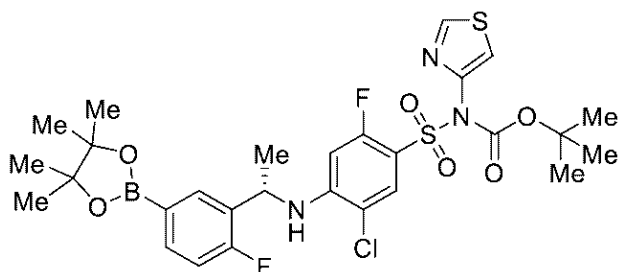
20

【1184】

工程5。(S)-((5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチル)アミノ)フェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

30

【化 5 4 4】



40

【1185】

(S)-((4-((1-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.30g, 0.49mmol)の無水ジオキサン(10mL)中の溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.25g, 0.99mmol)、酢酸カリウム(0.097g, 0.99mmol)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(0.036g, 0.049mmol)を添加した。この反応混合物を100℃で12時間攪拌した。周囲温度まで冷却した後に、この反応混合物を水(30mL)で希釈し、そして酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過

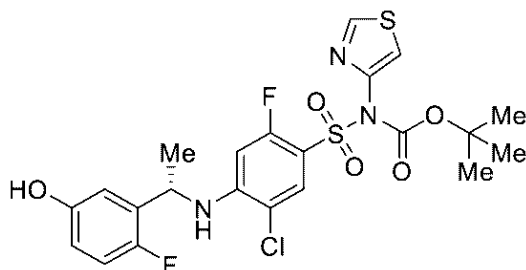
50

した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中10～33%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た(0.32g, 定量的収率): MS (ES+) m/z 556.0 (M - 99)。

【1186】

工程6。(S) - (5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)エチル)アミノ)フェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化545】



10

【1187】

(S) - ((5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチル)アミノ)フェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.32g, 0.49mmol)および水酸化ナトリウム(1.0M, 0.73mL)のテトラヒドロフラン(5mL)中の混合物に、過酸化水素(0.050g, 1.46mmol)を0℃で滴下により添加した。この混合物を周囲温度まで温め、そして2時間撹拌した。次いで、これに2Mの塩酸を添加して、この混合物をpH7に調整した。この混合物を水(30mL)で希釈し、そして酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中50%の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.10g, 38%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.73-6.63 (m, 2H), 6.55-6.30 (m, 1H), 6.20 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.78 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.33 (s, 9H); MS (ES+) m/z 446.0 (M - 99), 447.9 (M - 99)。

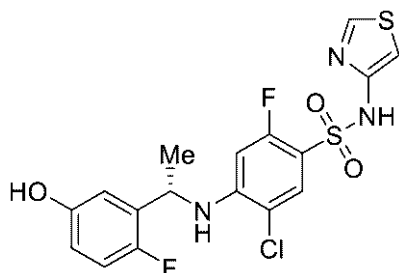
20

30

【1188】

工程7。(S) - 5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化546】



40

【1189】

(S) - (5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)エチル)アミノ)フェニル)-スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン

50

酸tert-ブチル(0.10g, 0.19mmol)に、1,4-ジオキサン中4Mの塩化水素の溶液(5mL)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。この混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、水(0.225%のギ酸を含む)中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.05g, 59%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.85-9.45 (m, 1H), 8.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.00-6.92 (m, 2H), 6.73-6.67 (m, 1H), 6.65 (dd, J = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.72 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1個の交換可能なプロトンは観察されず; MS (ES+) m/z 446.0 ($M + 1$), 448.0 ($M + 1$)。

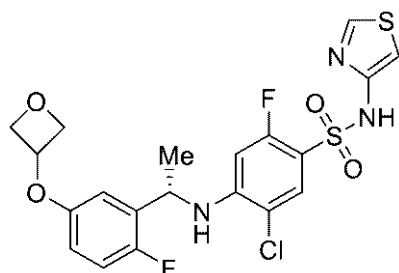
10

【1190】

実施例235

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-(オキセタン-3-イルオキシ)フェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化547】



20

【1191】

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.09g, 0.2mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(3mL)中の溶液に、3-ヨードオキセタン(0.074g, 0.40mmol)および炭酸カリウム(0.07g, 0.5mmol)を添加した。この混合物を60℃で3時間攪拌した。周囲温度まで冷却した後に、この反応混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣を、水(0.225%のギ酸を含む)中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.065g, 64%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 6.48 (td, J = 8.8, 3.6 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.16 (br d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.10 (quin, J = 5.6 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.86 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.74 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 4.67-4.61 (m, 1H), 1.62 (d, J = 6.8 Hz, 3H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 502.0 ($M + 1$), 504.0 ($M + 1$)。

30

40

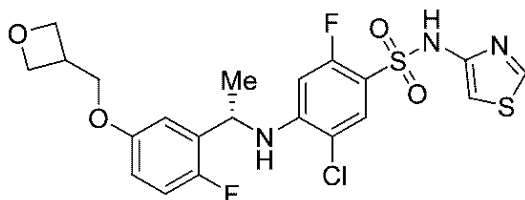
【1192】

実施例236

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-(オキセタン-3-イルメトキシ)フェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

50

【化 5 4 8】

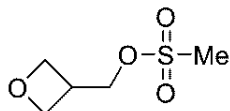


【1193】

工程 1。オキセタン-3-イルメチルメタンスルホネートの調製

10

【化 5 4 9】



【1194】

オキセタン-3-イルメタノール (0.300 g, 3.41 mmol) の無水ジクロロメタン (10 mL) 中の溶液に、トリエチルアミン (0.516 g, 5.11 mmol) を添加し、その後、メタンスルホニルクロリド (0.468 g, 4.09 mmol) を 0°C で添加した。この混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。次いで、この反応混合物を、水 (10 mL) の添加によりクエンチし、そしてジクロロメタン (10 mL) で抽出した。その有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧下での濃縮により、表題化合物を無色油状物として得た (0.500 g, 88% の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.86 (dd, J = 6.6, 7.6 Hz, 2H), 4.55-4.44 (m, 4H), 3.48-3.35 (m, 1H), 3.08 (s, 3H)。

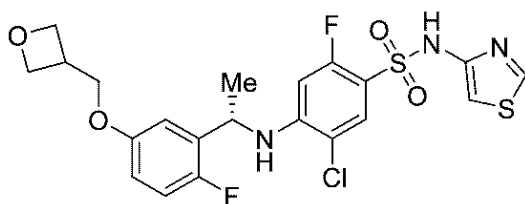
20

【1195】

工程 2。(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-(オキセタン-3-イルメトキシ)フェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 5 5 0】

30



【1196】

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.080 g, 0.18 mmol) の無水 N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の溶液に、オキセタン-3-イルメチルメタンスルホネート (0.030 g, 0.18 mmol) および炭酸カリウム (0.049 g, 0.36 mmol) を添加した。この混合物を 60°C で 12 時間攪拌した。周囲温度まで冷却した後に、この反応混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、水 (0.225 % のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC により精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.012 g, 13% の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.69 (td, J = 3.6, 8.8 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 3.0, 6.0 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.10

40

50

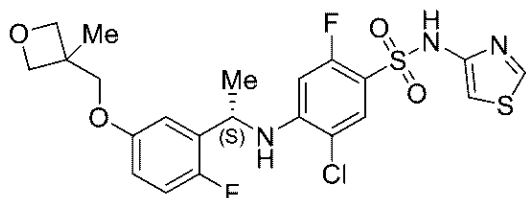
(br d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.79 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.65 (quin, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.47 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.08-3.98 (m, 2H), 3.38-3.24 (m, 1H), 1.52 (br s, 3H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 516.0 ($M + 1$), 518.0 ($M + 1$)。

【1197】

実施例237

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-((3-メチルオキセタン-3-イル)メトキシ)フェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

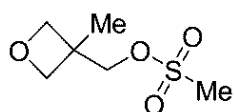
【化551】



【1198】

工程1。(3-メチルオキセタン-3-イル)メチルメタンスルホネートの調製

【化552】



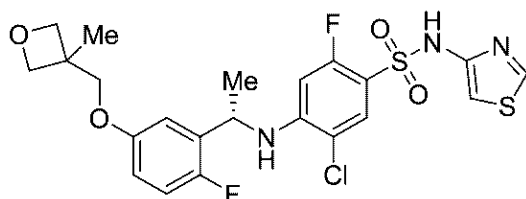
【1199】

(3-メチルオキセタン-3-イル)メタノール(0.400g, 3.92mmol)の無水ジクロロメタン(10mL)中の溶液に、トリエチルアミン(0.594g, 5.87mmol, 0.814mL)を添加し、その後、メタンスルホニルクロリド(0.538g, 4.70mmol, 0.363mL)を0℃で添加した。この混合物を周囲温度で1時間攪拌し、次いで、水(10mL)の添加によりクエンチした。この混合物をジクロロメタン(10mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮して、表題化合物を黄色油状物として得た(0.500g, 71%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.54 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.45 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 1.41 (s, 3H)。

【1200】

工程2。(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-((3-メチルオキセタン-3-イル)メトキシ)フェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドTF057Eの調製

【化553】



【1201】

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.080g, 0.179mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)中の溶液に、(3-メチルオキセタン-3-イル)メチルメタンスルホネート(0.032g,

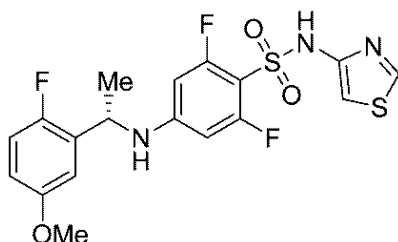
0.179 mmol) および炭酸カリウム (0.049 g, 0.36 mmol) を添加した。この混合物を 60℃ で 12 時間攪拌した。周囲温度まで冷却した後に、この反応混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧下で濃縮した。その残渣を、水 (0.225 % のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC により精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.015 g, 16 % の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.43 (br s, 1H), 8.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.85-6.70 (m, 2H), 6.14 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.19 (br d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.75 (quin, J = 6.6 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.46 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.00-3.88 (m, 2H), 1.62 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.42 (s, 3H), NH は観察されず ; MS (ES+) m/z 530.0 ($M + 1$), 532.0 ($M + 1$)。

【1202】

実施例 238

(S)-2,6-ジフルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

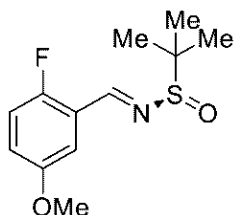
【化554】



【1203】

工程 1。(R)-N-(2-フルオロ-5-メトキシベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの調製

【化555】



【1204】

2-フルオロ-5-メトキシベンズアルデヒド (2.00 g, 13.0 mmol) の無水ジクロロメタン (20 mL) 中の溶液に、炭酸セシウム (8.46 g, 26.0 mmol) および (R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (2.36 g, 19.5 mmol) を添加した。この混合物を周囲温度で 12 時間攪拌し、次いで濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中 5~50 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (2.50 g, 75 % の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.88 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 3.0, 5.2 Hz, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.28 (s, 9H)。

【1205】

工程 2。(R)-N-((S)-1-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの調製

10

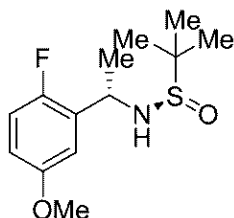
20

30

40

50

【化 5 5 6】

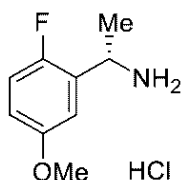


【1 2 0 6】

(R) - N - (2 - フルオロ - 5 - メトキシベンジリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (1.50 g, 5.83 mmol) の無水ジクロロメタン (20 mL) 中の溶液に、メチルマグネシウムブロミド (3.0 M, 3.9 mL, 11.7 mmol) を -50 °C で滴下により添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 12 時間撹拌した。この混合物を飽和塩化アンモニウム (20 mL) で希釈し、そしてジクロロメタン (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (3 × 20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中 5 ~ 25 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た (1.00 g, 63 % の収率) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.95 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 5.8, 3.2 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 4.85-4.74 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.38 (br d, J = 4.3 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.20 (s, 9H)。

【1 2 0 7】

工程 3。(S) - 1 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) エタンアミン塩酸塩の調製
【化 5 5 7】



【1 2 0 8】

(R) - N - ((S) - 1 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (0.90 g, 3.3 mmol) に、1, 4 - ジオキサン中 4 M の塩化水素の溶液 (10 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 30 分間撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮した。その残渣に、2 滴のメタノールおよび *tert* - ブチルメチルエーテル (10 mL) を添加し、そしてこの混合物を 6 時間撹拌した。次いで、その固体を濾別し、そして減圧中で乾燥させて、表題化合物を無色固体として得た (0.40 g, 59 % の収率) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (br s, 3H), 7.23 (dd, J = 5.7, 2.8 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.82 (td, J = 8.8, 3.6 Hz, 1H), 4.76 (br s, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.69 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【1 2 0 9】

工程 4。(S) - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) エチル) アミノ) フェニル) スルホニル (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 *tert* - ブチルの調製

10

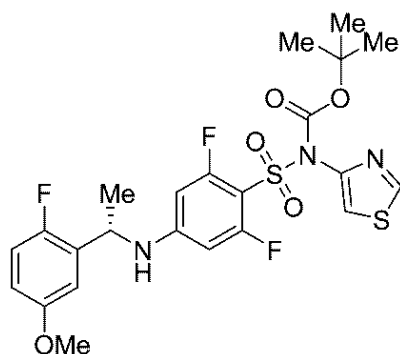
20

30

40

50

【化 5 5 8】



10

【1 2 1 0】

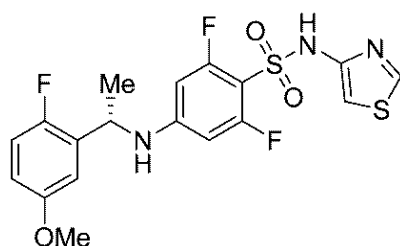
(S)-1-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)エタンアミン塩酸塩 (0.15 g, 0.73 mmol) の無水N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の溶液に、チアゾール-4-イル ((2, 4, 6-トリフルオロフェニル)スルホニル)カルバミン酸 tert-ブチル (0.29 g, 0.73 mmol) および炭酸カリウム (0.40 g, 2.9 mmol) を添加した。この混合物を 60 °C で 12 時間攪拌した。周囲温度まで冷却した後に、この反応混合物を飽和塩化アンモニウム (5 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (3 × 20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中 40 % の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.08 g, 20 % の収率) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 22.1 Hz, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 6.78-6.69 (m, 2H), 6.09 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 5.10 (br d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.79-4.69 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.33 (s, 9H)。

20

【1 2 1 1】

工程 5。(S)-2, 6-ジフルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製
【化 5 5 9】

30



【1 2 1 2】

(S)-2, 6-ジフルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.10 g, 0.18 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (3.08 g, 27.0 mmol, 2 mL) を添加した。この混合物を周囲温度で 12 時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣を、水 (0.225 % のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC により精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.063 g, 69 % の収率) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.92 (br s, 1H), 8.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.78-6.72 (m, 2H), 6.00 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 4.86 (br d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.69 (quin, J = 6.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.7 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 444.0 (M + 1)。

40

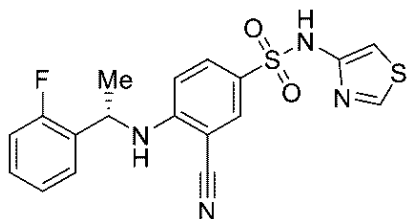
50

【1213】

実施例239

(S)-3-シアノ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化560】

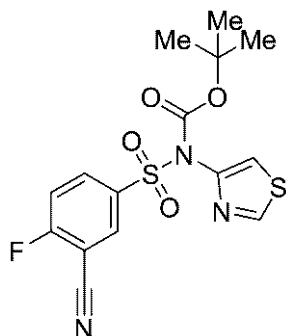


10

【1214】

工程1。(3-シアノ-4-フルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化561】



20

【1215】

チアゾール-4-イルカルバミン酸tert-ブチル(0.500g, 2.50mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(20mL)中の溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中60%の分散物、0.120g, 3.00mmol)を0℃で添加した。この混合物を10℃まで温め、そして1時間攪拌し、そして0℃まで冷却した。これに3-シアノ-4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド(0.713g, 3.25mmol)を0℃で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして4時間攪拌した。この混合物を飽和塩化アンモニウム(20mL)で希釈し、そして酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(3×20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中5~50%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.500g, 52%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 2.2, 5.8 Hz, 1H), 8.46-8.42 (m, 1H), 7.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H)。

30

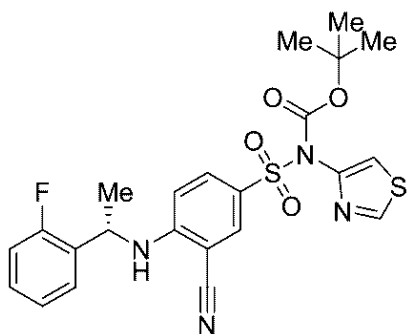
40

【1216】

工程2。(S)-((3-シアノ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)フェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

50

【化 5 6 2】



10

【1 2 1 7】

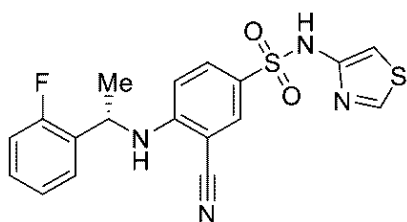
((3-シアノ-4-フルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (0.200 g, 0.521 mmol) の無水 N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の溶液に、炭酸カリウム (0.288 g, 2.09 mmol) および (S)-1-(2-フルオロフェニル) エタンアミン塩酸塩 (0.916 g, 0.521 mmol) を添加した。この混合物を周囲温度で 12 時間攪拌した。次いで、これを飽和塩化アンモニウム (20 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中 40 % の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.120 g, 46 % の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.17-7.08 (m, 2H), 6.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.47 (br d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.34 (s, 9H)。

20

【1 2 1 8】

工程 3。(S)-3-シアノ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 5 6 3】



30

【1 2 1 9】

(S)-((3-シアノ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)フェニル)スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (0.120 g, 0.239 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (3.08 g, 27.0 mmol, 2 mL) を添加した。この混合物を周囲温度で 12 時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣を、水 (0.225 % のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC により精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.074 g, 69 % の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.28 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.16-7.04 (m, 2H), 6.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.34 (br d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.91 (quin, J = 6.6 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 403.0 (M + 1), 425.0 (M + 23)。

40

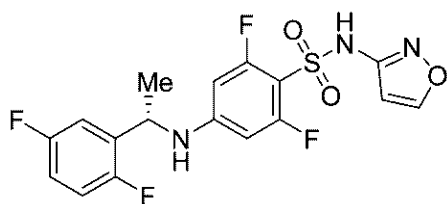
50

【1220】

実施例240

(S)-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化564】

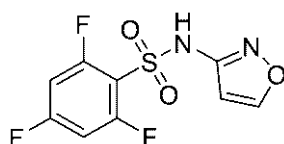


10

【1221】

工程1. 2,4,6-トリフルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化565】



20

【1222】

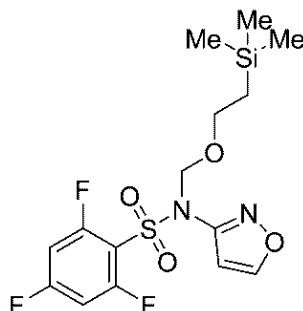
イソオキサゾール-3-アミン (1.00 g, 11.9 mmol, 0.877 mL)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (0.291 g, 2.38 mmol) およびピリジン (1.88 g, 23.8 mmol, 1.92 mL) の無水ジクロロメタン (20 mL) 中の混合物に、2,4,6-トリフルオロベンゼンスルホニルクロリド (3.02 g, 13.1 mmol) のジクロロメタン (4 mL) 中の溶液を 0℃ で添加した。この混合物を 0℃ で 30 分間、および周囲温度で 12 時間攪拌した。この混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、水 (0.225 % のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC により精製して、表題化合物を黄色固体として得た (1.18 g, 36 % の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), NH は観察されず。

30

【1223】

工程2. 2,4,6-トリフルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)-N-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-ベンゼンスルホンアミドの調製

【化566】



40

【1224】

2,4,6-トリフルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド (1.18 g, 4.24 mmol) および炭酸カリウム (1.17 g, 8.48 mmol) の無水N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の混合物に、(2-(クロロメトキシ)エチル)トリメチルシラン (0.849 g, 5.09 mmol, 0.902 mL) を 0℃ で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 1 時間攪拌した。その

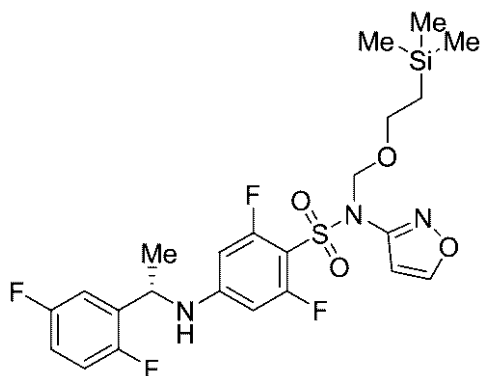
50

残渣を氷水（50 mL）中に注ぎ、そしてその水相を酢酸エチル（3 × 30 mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（3 × 30 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中10%の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た（1.60 g, 92%の収率）：¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.30（d, J = 1.8 Hz, 1H）, 6.78（t, J = 8.6 Hz, 2H）, 6.65（d, J = 1.8 Hz, 1H）, 5.44（s, 2H）, 3.77-3.69（m, 2H）, 0.98-0.86（m, 2H）, 0.05（s, 9H）; MS（ES+） m/z 430.9（M + 23）。

【1225】

工程3。（S）-4-（（1-（2,5-ジフルオロフェニル）エチル）アミノ）-2,6-ジフルオロ-N-（イソオキサゾール-3-イル）-N-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ベンゼンスルホンアミドの調製

【化567】

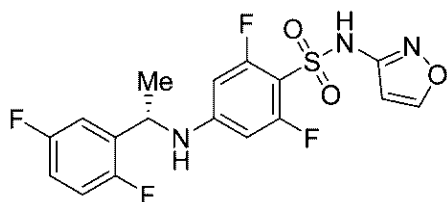


【1226】

2,4,6-トリフルオロ-N-（イソオキサゾール-3-イル）-N-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ベンゼンスルホンアミド（0.250 g, 0.612 mmol）、（S）-1-（2,5-ジフルオロフェニル）エタンアミン塩酸塩（0.142 g, 0.734 mmol）、および炭酸カリウム（0.338 g, 2.45 mmol）の無水N,N-ジメチルホルムアミド（6 mL）中の混合物を60℃で12時間攪拌した。この混合物を氷水（30 mL）中に注ぎ、そしてその水相を酢酸エチル（3 × 30 mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（50 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中20%の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た（0.150 g, 45%の収率）：¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.24（d, J = 2.0 Hz, 1H）, 7.07（td, J = 9.2, 4.6 Hz, 1H）, 7.02-6.93（m, 2H）, 6.65（d, J = 1.8 Hz, 1H）, 6.02（d, J = 11.6 Hz, 2H）, 5.44（s, 2H）, 4.75（br s, 1H）, 3.75-3.72（m, 2H）, 3.04-2.90（m, 1H）, 1.57（br s, 3H）, 0.97-0.91（m, 2H）, 0.00（s, 9H）; MS（ES+） m/z 546.1（M + 1）。

【1227】

工程4。（S）-4-（（1-（2,5-ジフルオロフェニル）エチル）アミノ）-2,6-ジフルオロ-N-（イソオキサゾール-3-イル）ベンゼンスルホンアミドの調製
【化568】



【1228】

(S)-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)-N-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ベンゼンスルホンアミド(0.150 g, 0.275 mmol)のジオキサン(5 mL)中の溶液に、ジオキサン中4 MのHClの溶液(15 mL)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で12時間撹拌した。この混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、水(0.225%のギ酸を含む)中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.049 g, 43%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.07 (dt, J = 4.4, 9.2 Hz, 1H), 6.98-6.87 (m, 2H), 6.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 4.82 (br d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.72 (quin, J = 6.6 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 3H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 416.0 (M + 1)。

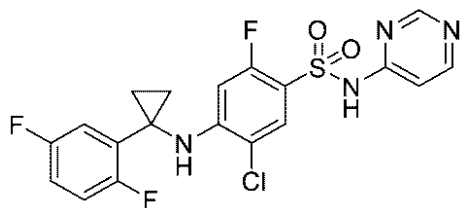
10

【1229】

実施例241

5-クロロ-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化569】

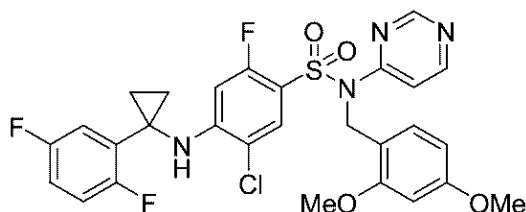


20

【1230】

工程1。5-クロロ-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化570】



30

【1231】

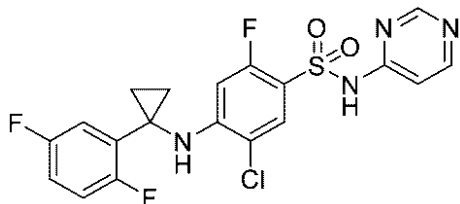
5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.200 g, 0.441 mmol)および1-(2,5-ジフルオロフェニル)シクロプロパン-1-アミン塩酸塩(0.091 g, 0.44 mmol)の無水ジメチルスルホキシド(5 mL)中の混合物に、炭酸カリウム(0.207 g, 1.50 mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を70℃で18時間撹拌した。この混合物を周囲温度まで冷却し、そして酢酸エチル(5 mL)および水(5 mL)で希釈した。その層を分離し、そしてその水相を酢酸エチル(3×5 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(1×5 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中0~60%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た(0.107 g, 40%の収率): MS (ES+) m/z 605.4 (M + 1), 607.4 (M + 1)。

40

50

【1232】

工程2。5-クロロ-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製
【化571】



10

【1233】

実施例222の工程2について記載されたような手順に従って、(S)-((5-クロロ-4-((1-(2-クロロフェニル)プロピル)アミノ)-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルを5-クロロ-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要であるような重大ではない変更を行って、水(0.1%のトリフルオロ酢酸を含む)中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.029g, 35%の収率): $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.30 (br s, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.25-7.10 (m, 2H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 1.43-1.40 (m, 2H), 1.28-1.25 (m, 2H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 455.2 ($M + 1$), 457.2 ($M + 1$).

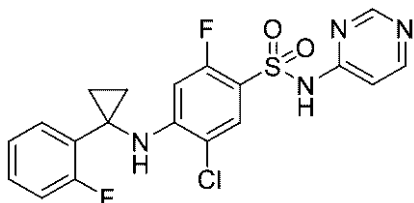
20

【1234】

実施例242

5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化572】

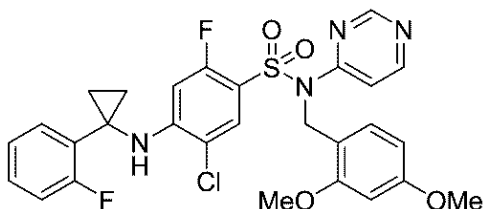


30

【1235】

工程1。5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化573】



40

【1236】

実施例241の工程1について記載されたような手順に従って、1-(2,5-ジフルオ

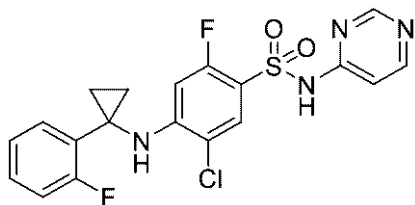
50

ロフェニル) シクロプロパン-1-アミン塩酸塩を1-(2-フルオロフェニル) シクロプロパン-1-アミン塩酸塩で置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色油状物として得た(0.101 g, 39%の収率): MS (ES+) m/z 587.4 (M + 1), 589.4 (M + 1)。

【1237】

工程2。5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル) シクロプロピル) アミノ)-N-(ピリミジン-4-イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化574】



10

【1238】

実施例241の工程2について記載されたような手順に従って、5-クロロ-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル) シクロプロピル) アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル) ベンゼンスルホンアミドを5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル) シクロプロピル) アミノ)-N-(ピリミジン-4-イル) ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、メタノール(3×5 mL)での摩砕による精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.047 g, 63%の収率): ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.57 (s, 1H), 8.30 (br s, 1H), 7.69 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 2H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.77 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.38-1.37 (m, 2H), 1.27-1.23 (m, 2H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 437.2 (M + 1), 439.2 (M + 1)。

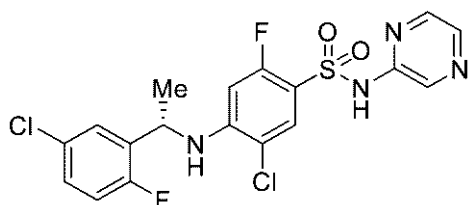
20

【1239】

実施例243

(S)-5-クロロ-4-((1-(2-クロロ-5-フルオロフェニル) エチル) アミノ)-2-フルオロ-N-(ピラジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミドの合成

【化575】

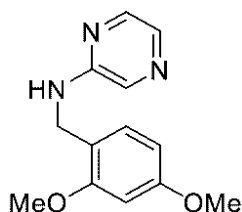


40

【1240】

工程1。N-(2,4-ジメトキシベンジル) ピラジン-2-アミンの調製

【化576】



50

【1241】

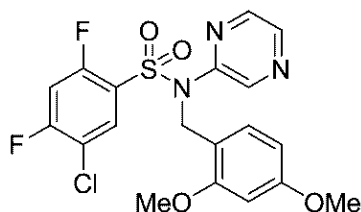
ピラジン-2-アミン (2.000 g, 21.03 mmol)、2,4-ジメトキシベンズアルデヒド (3.851 g, 23.19 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (6.233 g, 29.54 mmol) のジクロロメタン (90 mL) 中の混合物を、周囲温度で18時間攪拌した。次いで、これに水 (50 mL) を添加し、そしてその層を分離した。その水相をジクロロメタン (3×40 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中10~80%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た (2.914 g, 56%の収率) : ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (dd, J = 2.8, 1.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 5.07-5.06 (m, 1H), 4.46 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H)。

10

【1242】

工程2。5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピラジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化577】



20

【1243】

N-(2,4-ジメトキシベンジル)ピラジン-2-アミン (2.411 g, 9.840 mmol) の無水テトラヒドロフラン (30 mL) 中の溶液に、テトラヒドロフラン中1.0Mのリチウムビス(トリメチルシリル)アミドの溶液 (10.3 mL, 10.3 mmol) を-78℃で添加した。この反応混合物を室温まで30分間温め、-78℃まで冷却し、次いで、これに5-クロロ-2,4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド (2.430 g, 9.841 mmol) の無水テトラヒドロフラン (10 mL) 中の溶液を添加した。この混合物を周囲温度まで温め、そして18時間攪拌した。次いで、これに飽和塩化アンモニウム (20 mL) を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中5~80%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た (1.408 g, 31%の収率) : ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 2.5, 1.5 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 7.8, 7.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 9.2, 8.4 Hz, 1H), 6.38-6.33 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (s, 3H)。

30

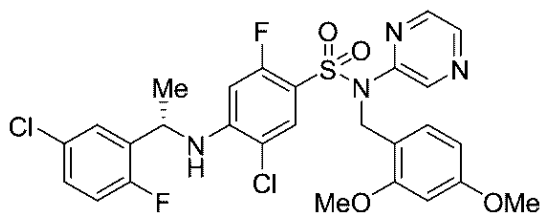
40

【1244】

工程3。(S)-5-クロロ-4-((1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピラジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

50

【化 5 7 8】

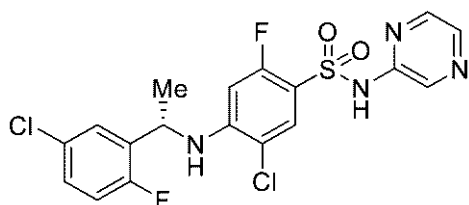


【1 2 4 5】

5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピラジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.250 g, 0.548 mmol) および (S)-1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エタン-1-アミン (0.115 g, 0.548 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (5 mL) 中の混合物に、炭酸セシウム (0.178 g, 1.86 mmol) を添加した。この反応混合物を 70℃ で 18 時間撹拌した。この混合物を周囲温度まで冷却し、そして酢酸エチル (5 mL) および水 (5 mL) で希釈した。その層を分離し、そしてその水相を酢酸エチル (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (1×5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中 5~60% の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た (0.084 g, 25% の収率) : MS (ES+) m/z 609.4 (M + 1), 611.4 (M + 1)。

【1 2 4 6】

工程 4。(S)-5-クロロ-4-((1-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(ピラジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製
【化 5 7 9】



【1 2 4 7】

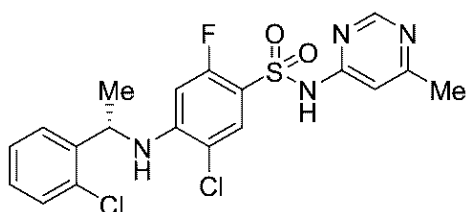
実施例 222 の工程 2 について記載されたような手順に従って、(S)-((5-クロロ-4-((1-(2-クロロフェニル)プロピル)アミノ)-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルを (S)-5-クロロ-4-((1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピラジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、ヘキサン中 5~60% の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.050 g, 20% の収率) : ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.70 (s, 1H), 8.29 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.19-8.17 (m, 1H), 7.76 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 6.5, 2.7 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 8.7, 4.6, 2.7 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 9.8, 8.8 Hz, 1H), 6.79-6.76 (m, 1H), 6.41 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.98-4.88 (m, 1H), 1.54 (d, J = 6.7 Hz, 3H); MS (ES+) m/z : 459.0 (M + 1), 461.0 (M + 1)。

【1 2 4 8】

実施例 244

(S)-5-クロロ-4-((1-(2-クロロフェニル)エチル)アミノ)-2-フル

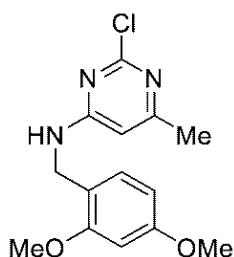
オロ-N-(6-メチルピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成
【化580】



【1249】

工程1。2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-メチルピリミジン-4-アミンの調製

【化581】

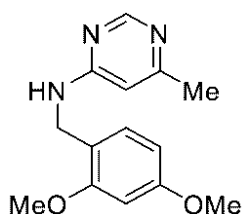


【1250】

2,4-ジクロロ-6-メチルピリミジン (3.931 g, 24.12 mmol)、(2,4-ジメトキシフェニル)メタンアミン (4.430 g, 26.53 mmol) およびトリエチルアミン (17 mL, 121 mmol) のアセトニトリル (92 mL) 中の溶液を、周囲温度で18時間撹拌した。得られた懸濁物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣をジクロロメタン (50 mL) に溶解させ、水 (3×30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中10~80%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (4.020 g, 57% の収率) : ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.17-7.14 (m, 1H), 6.47-6.44 (m, 1H), 6.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.10 (br s, 1H), 4.39 (br s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), NHは観察されず。

【1251】

工程2。N-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-メチルピリミジン-4-アミンの調製
【化582】



【1252】

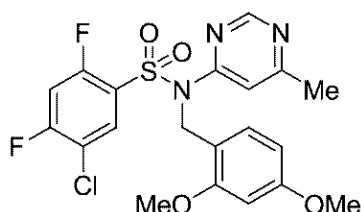
2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-メチルピリミジン-4-アミン (4.020 g, 13.41 mmol) のエタノール (30 mL) 中の混合物に、Pd/C (10% 湿潤, 0.402 g) およびギ酸アンモニウム (1.246 g, 19.78 mmol) を添加した。次いで、この混合物を80℃まで加熱し、そして18時間撹拌した。周囲温度まで冷却した後、この混合物をセライトのパッドで濾過した。その濾液を減圧中で濃縮して残渣を得、これを水 (30 mL) と酢酸エチル (30 mL) との間で分配

した。その有機相を水（ $2 \times 20 \text{ mL}$ ）、ブライン（ $1 \times 20 \text{ mL}$ ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。減圧中での濃縮により、表題化合物を無色粉末として得た（ 2.787 g ， 78% の収率）： $^1\text{H-NMR}$ （ 300 MHz ， CDCl_3 ） δ 8.30（s，1H），7.71-7.67（m，1H），7.08（d， $J = 8.3 \text{ Hz}$ ，1H），6.55（d， $J = 2.4 \text{ Hz}$ ，1H），6.46（dd， $J = 8.3, 2.4 \text{ Hz}$ ，1H），6.38-6.37（m，1H），4.38-4.35（m，2H），3.79（s，3H），3.79-3.72（s，3H），2.19（s，3H）。

【1253】

工程3。5-クロロ-N-（2，4-ジメトキシベンジル）-2，4-ジフルオロ-N-（6-メチルピリミジン-4-イル）ベンゼンスルホンアミドの調製

【化583】



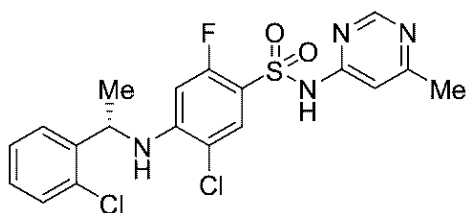
【1254】

N-（2，4-ジメトキシベンジル）-6-メチルピリミジン-4-アミン（ 1.002 g ， 3.85 mmol ）のテトラヒドロフラン（ 15 mL ）中の溶液に、テトラヒドロフラン中 1.0 M のリチウムビス（トリメチルシリル）アミドの溶液（ 4 mL ， 4.0 mmol ）を -78°C で添加した。この混合物を -78°C で 10 分間攪拌し、次いで、周囲温度まで 30 分間温めた。この懸濁物を -78°C まで冷却し、そしてこれに5-クロロ-2，4-ジフルオロベンゼンスルホンクロリド（ 0.951 g ， 3.85 mmol ）のテトラヒドロフラン（ 5 mL ）中の溶液を添加した。この混合物を周囲温度まで温め、そして 18 時間攪拌した。これに飽和塩化アンモニウム（ 20 mL ）を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル（ $3 \times 20 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（ 20 mL ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中 $10 \sim 70\%$ の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た（ 1.275 g ， 70% の収率）： $^1\text{H-NMR}$ （ 300 MHz ， CDCl_3 ） δ 8.66（s，1H），8.12（t， $J = 7.5 \text{ Hz}$ ，1H），7.22（d， $J = 9.0 \text{ Hz}$ ，1H），7.00-6.96（m，2H），6.44-6.40（m，2H），5.19（s，2H），3.79（d， $J = 5.3 \text{ Hz}$ ，6H），2.42（s，3H）。

【1255】

工程4。（S）-5-クロロ-4-（（1-（2-クロロフェニル）エチル）アミノ）-2-フルオロ-N-（6-メチルピリミジン-4-イル）ベンゼンスルホンアミドの調製

【化584】



【1256】

5-クロロ-N-（2，4-ジメトキシベンジル）-2，4-ジフルオロ-N-（6-メチルピリミジン-4-イル）ベンゼンスルホンアミド（ 0.250 g ， 0.531 mmol ）および（S）-1-（2-クロロフェニル）エタン-1-アミン塩酸塩（ 0.101 g ， 0.526 mmol ）のジメチルスルホキシド（ 5 mL ）中の溶液に、トリエチルアミン（ 0.30 mL ， 2.1 mmol ）を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 2

0 時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル (5 mL) および水 (5 mL) で希釈した。その層を分離し、そしてその水相を酢酸エチル (3 × 3 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (1 × 5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中 5 ~ 60 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、無色油状物を得た。次いで、これにジクロロメタン (5 mL) およびトリフルオロ酢酸 (1 mL) を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。この混合物を減圧中で濃縮し、そしてヘキサン中 20 ~ 80 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。表題化合物を無色固体として得た (0.177 g, 73 % の収率) : ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.34-7.24 (m, 2H), 6.87-6.80 (m, 2H), 6.03 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.93-4.85 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.7 Hz, 3H), NH は観察されず ; MS (ES+) m/z 455.1 (M + 1), 457.1 (M + 1)。

10

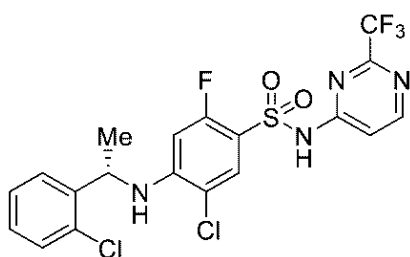
【1257】

実施例 245

(S)-5-クロロ-4-((1-(2-クロロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化585】

20

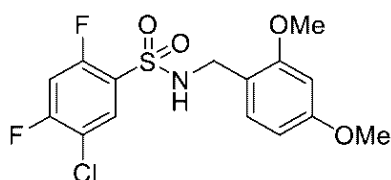


【1258】

工程 1。5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロベンゼンスルホンアミドの調製

【化586】

30



【1259】

5-クロロ-2,4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド (5.000 g, 20.2 mmol)、(2,4-ジメトキシフェニル)メタンアミン (3.38 g, 20.2 mmol)、および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (4.2 mL, 24 mmol) の無水ジクロロメタン (100 mL) 中の混合物を、周囲温度で 18 時間攪拌した。次いで、この混合物を 1 N の塩酸 (50 mL)、飽和塩化アンモニウム (50 mL)、およびブライン (50 mL) で洗浄した。その有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣のジクロロメタンおよびヘキサンからの結晶化により、表題化合物を淡黄色結晶として得た (5.26 g, 69 % の収率) : MS (ES-) m/z 376.2 (M - 1), 378.2 (M - 1)。

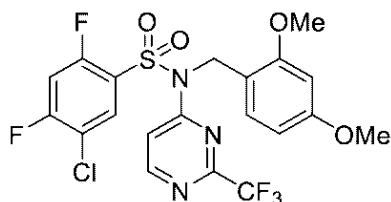
40

【1260】

工程 2。5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

50

【化 5 8 7】



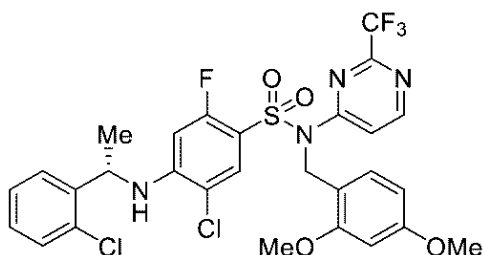
【1 2 6 1】

5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロベンゼンスルホンアミド (1.000 g, 2.65 mmol)、4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン (0.482 g, 2.65 mmol)、および炭酸カリウム (0.549 g, 3.98 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (20 mL) 中の混合物を 50 °C で 18 時間攪拌した。これに、飽和塩化アンモニウム (10 mL) を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中 5 ~ 60 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.919 g, 66 % の収率) : ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)。

【1 2 6 2】

工程 3。(S)-5-クロロ-4-((1-(2-クロロフェニル)エチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 5 8 8】



【1 2 6 3】

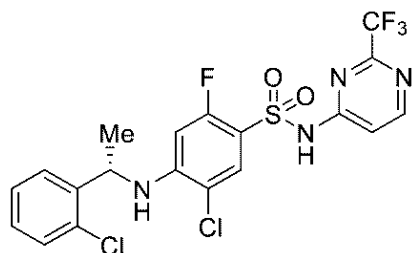
5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.250 g, 0.478 mmol) および (S)-1-(2-クロロフェニル)エタン-1-アミン塩酸塩 (0.092 g, 0.48 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (5 mL) 中の混合物に、トリエチルアミン (0.27 mL, 1.9 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 22 時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル (5 mL) および水 (5 mL) で希釈した。その層を分離し、そしてその水相を酢酸エチル (3 × 3 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (1 × 5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中 0 ~ 60 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た (0.198 g, 62 % の収率) : MS (ES) m/z 659.3 (M + 1), 661.2 (M + 1)。

【1 2 6 4】

工程 4。(S)-5-クロロ-4-((1-(2-クロロフェニル)エチル)アミノ)-

2-フルオロ-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化589】



10

【1265】

(S)-5-クロロ-4-((1-(2-クロロフェニル)エチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.198 g, 0.301 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中の混合物に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で1時間撹拌した。これに、メタノール (10 mL) を添加し、そして生じた沈殿物を濾過により除去した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、ヘキサン中10~80%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.104 g, 68%の収率) : $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.57 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.32-7.23 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.05 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.95-4.85 (m, 1H), 1.53 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 509.0 ($M + 1$), 511.0 ($M + 1$).

20

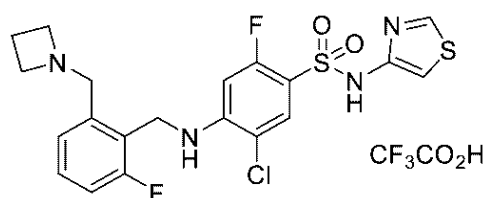
【1266】

実施例246

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

30

【化590】

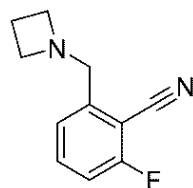


【1267】

工程1。2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンゾニトリルの合成

【化591】

40



【1268】

アゼチジン (0.266 g, 7.01 mmol) および 2-(ブロモメチル)-6-フルオロベンゾニトリル (1.00 g, 4.67 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 中の混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.2 mL, 7.0 mmol) を添

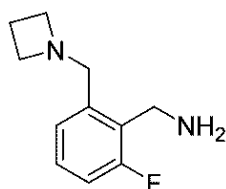
50

加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で18時間撹拌した。次いで、これに飽和塩化アンモニウム(20 mL)を添加し、そしてこの混合物をジクロロメタン(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ジクロロメタン中0~20%のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た(0.819 g, 92%の収率); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.56-7.50 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.33-3.29 (m, 4H), 2.17-2.10 (m, 2H)。

【1269】

工程2。(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロフェニル)メタンアミンの合成

【化592】



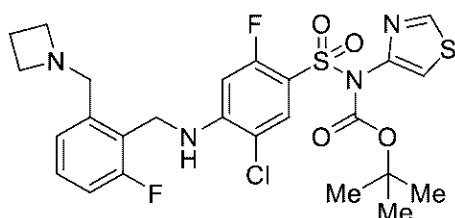
【1270】

2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンゾニトリル(0.819 g, 4.51 mmol)の無水テトラヒドロフラン(40 mL)中の溶液に、水素化アルミニウムリチウム(テトラヒドロフラン中1.0 M, 6.8 mL, 6.8 mmol)を0℃で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして4時間撹拌した。次いで、これに硫酸ナトリウム十水和物(5.0 g)を0℃で少しずつ添加した。この混合物を30分間撹拌し、次いで濾過した。そのフィルターケーキを酢酸エチル(20 mL)で洗浄した。合わせた濾液を減圧中で濃縮して、表題化合物を赤色油状物として得た(0.811 mg, 99%の収率); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (td, $J = 7.8, 5.6$ Hz, 1H), 7.01-6.93 (m, 2H), 3.85 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.16 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 2.03 (五重線, $J = 7.0$ Hz, 2H)。

【1271】

工程3。((4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの合成

【化593】



【1272】

(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロフェニル)メタンアミン(0.152 g, 0.780 mmol)、((5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.321 g, 0.780 mmol)、および炭酸カリウム(0.258 g, 1.46 mmol)の無水ジメチルスルホキシド(5 mL)中の混合物を、周囲温度で3時間撹拌した。次いで、これに水(5 mL)および酢酸エチル(5 mL)を添加した。その水相を酢酸エチル(3×5 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(5 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン

10

20

30

40

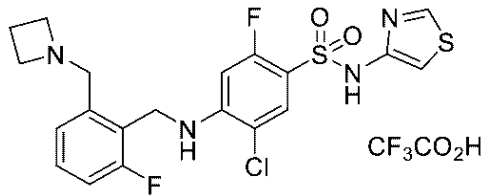
50

中 20～80%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た (0.223 g, 49%の収率) : MS (ES+) m/z 585.4 (M + 1), 587.4 (M + 1)。

【1273】

工程4: 4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

【化594】



10

【1274】

((4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル (0.223 g, 0.382 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。この混合物を減圧中で濃縮して、表題化合物を無色固体として得た (0.197 g, 86%の収率) : ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.18 (br s, 1H), 10.10 (br s, 1H), 8.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 6.77-6.72 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.53-4.48 (m, 4H), 4.12-4.01 (m, 4H), 2.39-2.27 (m, 2H); MS (ES+) m/z 485.1 (M + 1), 487.1 (M + 1)。

20

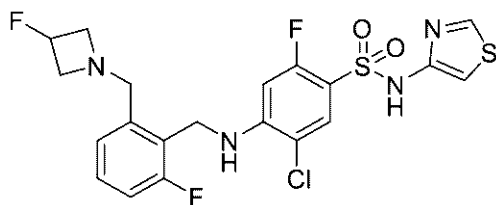
【1275】

実施例247

5-クロロ-2-フルオロ-4-((2-フルオロ-6-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

30

【化595】

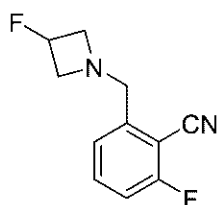


【1276】

工程1. 2-フルオロ-6-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)ベンゾニトリルの合成

40

【化596】



50

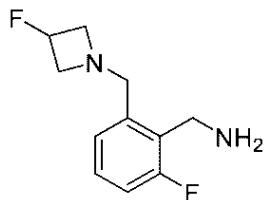
【1277】

実施例246の工程1について記載されたような手順に従って、アゼチジンを3-フルオロアゼチジン塩酸塩で置き換えるための重大ではない変更を行って、表題化合物を無色油状物として単離した(0.815 g, 93%の収率); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (td, $J = 8.1, 5.7$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.16 (d五重線, $J = 57.2, 5.3$ Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.77-3.68 (m, 2H), 3.38-3.25 (m, 2H)。

【1278】

工程2。(2-フルオロ-6-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)メタンアミンの合成

【化597】



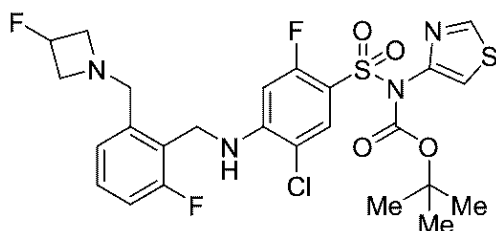
【1279】

実施例246の工程2について記載されたような手順に従って、2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンゾニトリルを2-フルオロ-6-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)ベンゾニトリルで置き換えるための重大ではない変更を行って、表題化合物を橙色油状物として単離した(0.776 g, 89%の収率): $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.24 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 5.22-4.97 (m, 1H), 3.88-3.85 (m, 2H), 3.74-3.71 (m, 2H), 3.66-3.57 (m, 2H), 3.26-3.13 (m, 2H), NHは観察されず。

【1280】

工程3。(5-クロロ-2-フルオロ-4-((2-フルオロ-6-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)フェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの合成

【化598】



【1281】

実施例246の工程3について記載されたような手順に従って、(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロフェニル)メタンアミンを(2-フルオロ-6-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)メタンアミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色油状物として単離した(0.187 g, 44%の収率): MS (ES-) m/z 603.4 (M-1), 605.4 (M-1)。

【1282】

工程4。5-クロロ-2-フルオロ-4-((2-フルオロ-6-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

10

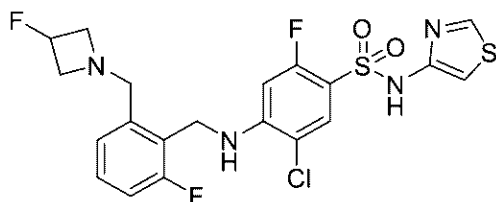
20

30

40

50

【化 5 9 9】



【1 2 8 3】

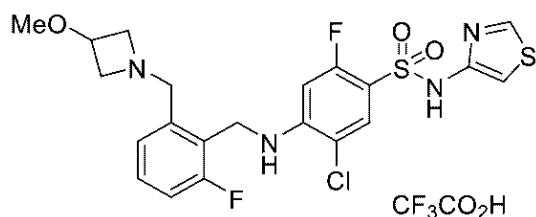
実施例 2 4 6 の工程 4 について記載されたような手順に従って、（（4-（（2-（アゼチジン-1-イルメチル）-6-フルオロベンジル）アミノ）-5-クロロ-2-フルオロフェニル）スルホニル）（チアゾール-4-イル）カルバミン酸 *tert*-ブチルを（（5-クロロ-2-フルオロ-4-（（2-フルオロ-6-（（3-フルオロアゼチジン-1-イル）メチル）ベンジル）アミノ）フェニル）スルホニル）（チアゾール-4-イル）カルバミン酸 *tert*-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、水（0.1%のトリフルオロ酢酸を含む）中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た（0.506 g, 14%の収率）：¹H-NMR（300 MHz, DMSO-*d*₆） δ 11.16 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.51-7.35 (m, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.87-6.71 (m, 2H), 5.50-5.22 (m, 2H) 4.76-4.19 (m, 7H); MS (ES+) *m/z* 503.2 (*M* + 1), 505.2 (*M* + 1)。

【1 2 8 4】

実施例 2 4 8

5-クロロ-2-フルオロ-4-（（2-フルオロ-6-（（3-メトキシアゼチジン-1-イル）メチル）ベンジル）アミノ）-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

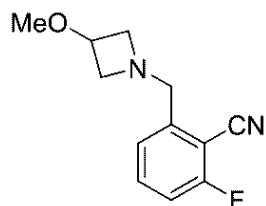
【化 6 0 0】



【1 2 8 5】

工程 1。2-フルオロ-6-（（3-メトキシアゼチジン-1-イル）メチル）ベンゾニトリルの調製

【化 6 0 1】



【1 2 8 6】

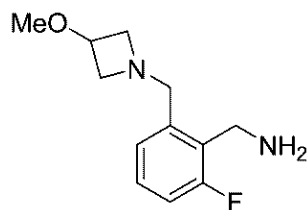
実施例 2 4 6 の工程 1 について記載されたような手順に従って、アゼチジンを 3-メトキシアゼチジン塩酸塩で置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色油状物として単離した（0.287 g, 55%の収率）：¹H-NMR（300 MHz, CDCl₃） δ 7.56 (td, *J* = 8.1, 5.7 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H),

7.14-7.08 (m, 1H), 4.15-4.06 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.71-3.66 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.12-3.08 (m, 2H)。

【1287】

工程2。(2-フルオロ-6-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)メタンアミンの調製

【化602】



10

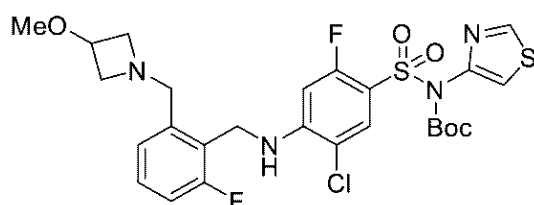
【1288】

実施例246の工程2について記載されたような手順に従って、2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンゾニトリルを、2-フルオロ-6-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)メチル)ベンゾニトリルを含むアゼチジンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色油状物として単離し、これをさらに精製せずに使用した。

【1289】

工程3。((5-クロロ-2-フルオロ-4-((2-フルオロ-6-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)フェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化603】



30

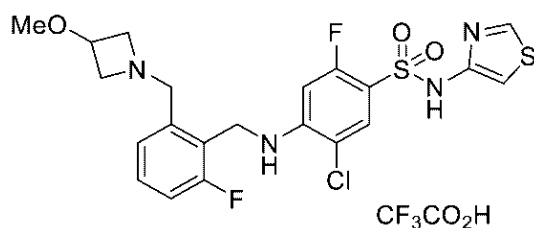
【1290】

実施例246の工程3について記載されたような手順に従って、(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロフェニル)メタンアミンメタンアミンを(2-フルオロ-6-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)メタンアミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色油状物として単離した(0.159 g, 42%の収率): MS (ES+) m/z 615.2 (M + 1), 617.2 (M + 1)。

【1291】

工程4。5-クロロ-2-フルオロ-4-((2-フルオロ-6-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化604】



40

【1292】

50

実施例 246 の工程 4 について記載されたような手順に従って、（（４－（（２－（アゼチジン－１－イルメチル）－６－フルオロベンジル）アミノ）－５－クロロ－２－フルオロフェニル）スルホニル）（チアゾール－４－イル）カルバミン酸 *tert*-ブチルを（（５－クロロ－２－フルオロ－４－（（２－フルオロ－６－（（３－メトキシアゼチジン－１－イル）メチル）ベンジル）アミノ）フェニル）スルホニル）（チアゾール－４－イル）カルバミン酸 *tert*-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た（０．０６８ｇ，４２％の収率）：¹H-NMR（３００ MHz，DMSO-*d*₆） δ 11.19（s，１H），10.61-10.45（m，０.5H），10.14-9.98（m，０.5H），8.89（d，*J* = 2.2 Hz，１H），7.61（d，*J* = 7.2 Hz，１H），7.51-7.44（m，１H），7.37-7.30（m，２H），7.00（m，*J* = 2.1 Hz，１H），6.84-6.77（m，１H），6.74（d，*J* = 12.6 Hz，１H），4.59-4.53（m，２H），4.49-4.45（m，２H），4.33-4.21（m，３H），4.04-3.97（m，２H），3.24-3.21（m，３H）；MS（ES⁺）*m/z* 515.2，517.2（*M* + 1）。

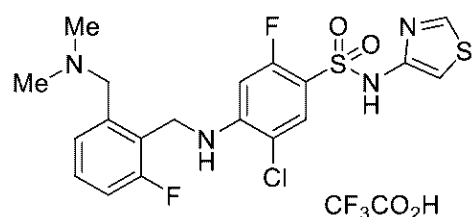
10

【1293】

実施例 249

５－クロロ－４－（（２－（（ジメチルアミノ）メチル）－６－フルオロベンジル）アミノ）－２－フルオロ－*N*－（チアゾール－４－イル）ベンゼンスルホンアミド 2，2，2-トリフルオロアセテートの合成

【化 605】



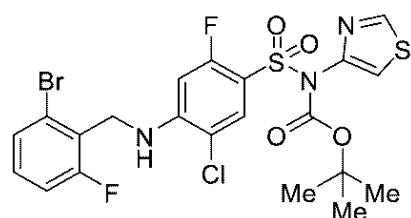
20

【1294】

工程 1。（（４－（（２－ブromo－６－フルオロベンジル）アミノ）－５－クロロ－２－フルオロフェニル）スルホニル）（チアゾール－４－イル）カルバミン酸 *tert*-ブチルの調製

30

【化 606】



【1295】

（２－ブromo－６－フルオロフェニル）メタンアミン（０．９９５ｇ，４．８８ mmol）および（（５－クロロ－２，４－ジフルオロフェニル）スルホニル）（チアゾール－４－イル）カルバミン酸 *tert*-ブチル（２．０００ｇ，４．８８ mmol）の無水ジメチルスルホキシド（４０ mL）中の混合物に、炭酸カリウム（１．６４３ｇ，１１．９１ mmol）を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で４時間攪拌した。次いで、これに飽和塩化アンモニウム（２０ mL）を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル（３×３０ mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（３０ mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中１０～８０％の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た（１．０７８ｇ，３７％の収率）：¹H-NMR（３００ MHz，CDCl₃） δ 8.79（d，*J* = 2.3 Hz，１H），7.93（d，*J* = 7.1 Hz，

40

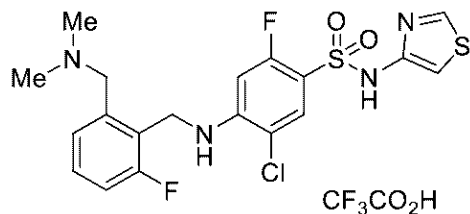
50

1H), 7.50 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 7.9, 0.8$ Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.69-6.65 (m, 1H), 5.60-5.55 (m, 1H), 4.61-4.59 (m, 2H), 1.36 (s, 9H); MS (ES+) m/z 494.2 ($M + 1$), 496.2 ($M + 1$).

【1296】

工程2。5-クロロ-4-((2-((ジメチルアミノ)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製

【化607】



10

【1297】

((4-((2-ブロモ-6-フルオロベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.200 g, 0.338 mmol)、ジメチルアミノメチルトリフルオロボロン酸カリウム(0.067 g, 0.41 mmol)、炭酸セシウム(0.330 g, 1.01 mmol)、酢酸パラジウム(II)(0.008 g, 0.03 mmol)、およびジ(1-アダマンチル)-n-ブチルホスフィン(0.024 g, 0.068 mmol)の混合物に、水(0.53 mL)とジオキサン(2.6 mL)との脱気混合物を添加した。この反応混合物を85℃まで、そして18時間攪拌した。周囲温度まで冷却した後に、この混合物をセライトのパッドで濾過した。そのフィルターケーキを酢酸エチル(10 mL)で洗浄し、そして合わせた濾液を減圧中で濃縮した。その残渣にジクロロメタン(5 mL)およびトリフルオロ酢酸(1 mL)を添加し、そしてこの反応混合物を5時間攪拌した。減圧中での濃縮により残渣を得、これを、ヘキサン中20~100%の酢酸エチル(10%のイソプロパノールおよび10%のトリエチルアミンを含む)の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。水(0.1%のトリフルオロ酢酸を含む)中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCによるさらなる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.008 g, 4%の収率): $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 9.67 (br s, 1H), 8.89 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.56-7.48 (m, 1H), 7.45-7.29 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.80-6.75 (m, 2H), 4.50-4.43 (m, 4H), 2.78-2.76 (m, 6H); MS (ES+) m/z 473.1 ($M + 1$), 475.1 ($M + 1$).

20

30

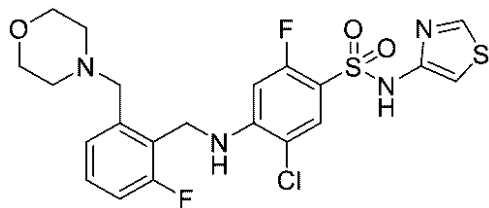
【1298】

実施例250

5-クロロ-2-フルオロ-4-((2-フルオロ-6-(モルホリノメチル)ベンジル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

40

【化608】



【1299】

50

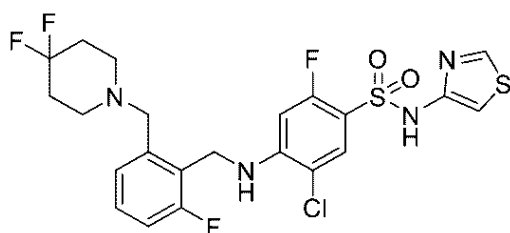
実施例 249 の工程 2 について記載されたような手順に従って、ジメチルアミノメチルトリフルオロボロン酸カリウムを（モルホリン-4-イル）メチルトリフルオロホウ酸カリウムで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た（0.046 g, 26% の収率）：¹H-NMR（300 MHz, DMSO-d₆） δ 11.21 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 2H), 6.97-6.90 (m, 2H), 6.41-6.35 (m, 1H), 4.54-4.52 (m, 2H), 3.56-3.53 (m, 6H), 2.37-2.34 (m, 4H); MS (ES+) m/z 515.1 (M + 1), 517.1 (M + 1)。

【1300】

実施例 251

5-クロロ-4-（（2-（（4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル）メチル）-6-フルオロベンジル）アミノ）-2-フルオロ-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化609】



【1301】

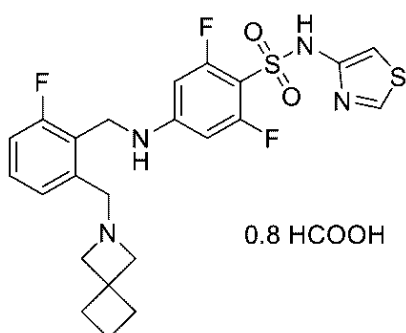
実施例 249 の工程 2 について記載されたような手順に従って、ジメチルアミノメチルトリフルオロボロン酸カリウムを（4,4-ジフルオロピペリデニル）メチルトリフルオロホウ酸カリウムで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た（0.043 g, 23% の収率）：¹H-NMR（300 MHz, DMSO-d₆） δ 11.1 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 6.99-6.94 (m, 2H), 6.51-6.47 (m, 1H), 4.55-4.52 (m, 2H), 3.65-3.63 (m, 2H), 3.40-3.38 (m, 2H), 2.58-2.43 (m, 2H), 1.99-1.87 (m, 4H); MS (ES+) m/z 549.0 (M + 1), 551.0 (M + 1)。

【1302】

実施例 252

4-（（2-（（2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル）メチル）-6-フルオロベンジル）アミノ）-2,6-ジフルオロ-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミドホルメート

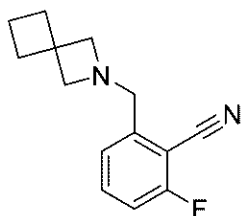
【化610】



【1303】

工程 1。2-（（2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル）メチル）-6-フルオロベンゾニトリルの合成

【化 6 1 1】



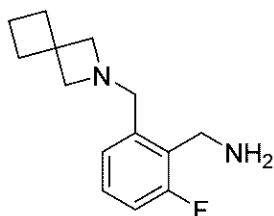
【1 3 0 4】

2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン (0. 250 g, 2. 34 mmol)、2-(ブロモメチル)-6-フルオロベンゾニトリル (0. 500 g, 2. 34 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (610 mL, 3. 50 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 中の溶液を、周囲温度で 18 時間攪拌した。次いで、これに飽和塩化アンモニウム (10 mL) を添加し、そしてこの混合物をジクロロメタン (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中 10 ~ 80 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た (0. 413 g, 75 % の収率) ; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (td, J = 8.1, 5.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.28 (s, 4H), 2.12 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 1.85-1.75 (m, 2H)。

【1 3 0 5】

工程 2。(2-((2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル) メチル)-6-フルオロフェニル) メタンアミンの合成:

【化 6 1 2】



【1 3 0 6】

2-((2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル) メチル)-6-フルオロベンゾニトリル (0. 413 g, 1. 75 mmol) の無水テトラヒドロフラン (20 mL) 中の溶液に、0 °C で、テトラヒドロフラン中 1. 0 M の水素化アルミニウムリチウムの溶液 (5. 3 mL, 5. 3 mmol) を添加した。この反応混合物を 4 時間攪拌した。次いで、これに硫酸ナトリウム十水和物 (2. 5 g) を 0 °C で少しずつ添加した。この混合物を周囲温度まで温め、30 分間攪拌し、次いで濾過した。そのフィルターケーキを酢酸エチル (50 mL) で洗浄した。合わせた濾液を減圧中で濃縮して、表題化合物を黄色油状物として得た ; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.16-7.09 (m, 1H), 6.99-6.93 (m, 2H), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.69-3.66 (m, 1H), 3.58 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.29-2.17 (m, 2H), 2.05 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 1.82-1.74 (m, 2H)。

【1 3 0 7】

工程 3。4-((2-((2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル) メチル)-6-フルオロベンジル) アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

10

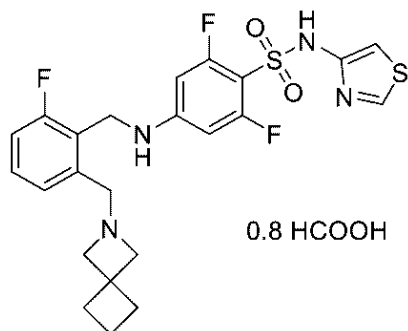
20

30

40

50

【化 6 1 3】



10

【1 3 0 8】

(2-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-6-フルオロフェニル)メタンアミン(0.269 g, 1.14 mmol)およびチアゾール-4-イル((2,4,6-トリフルオロフェニル)スルホニル)カルバミン酸tert-ブチル(0.449 g, 1.14 mmol)の無水無水ジメチルスルホキシド(5 mL)中の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.5 mL, 3 mmol)を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で12時間撹拌した。次いで、これに水(10 mL)を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル(3×10 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これをジクロロメタン(10 mL)に溶解させた。これにトリフルオロ酢酸(2 mL)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で4時間撹拌した。この混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、水(0.5%のギ酸を含む)中のアセトニトリルの溶出液で溶出する逆相分取HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.099 g, 17%の収率): $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.89 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.15 (s, 0.8H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.18-7.10 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H), 1.77-1.67 (m, 2H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 509.2 ($M + 1$)。

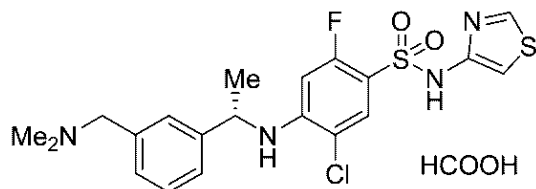
20

【1 3 0 9】

実施例 2 5 3

(S)-5-クロロ-4-((1-(3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化 6 1 4】



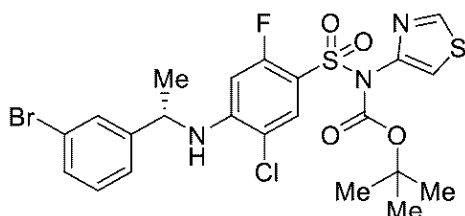
40

【1 3 1 0】

工程 1。(S)-((4-((1-(3-ブロモフェニル)エチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

50

【化 6 1 5】



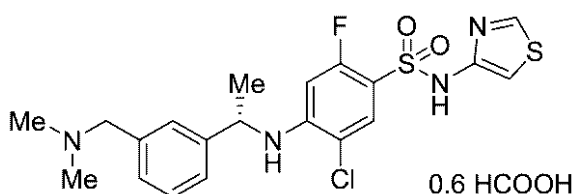
【1 3 1 1】

((5-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (0.500 g, 2.44 mmol)、(S)-1-(3-ブromoフェニル) エタン-1-アミン (0.244 g, 2.44 mmol)、およびトリエチルアミン (0.65 mL, 9.8 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (10 mL) 中の溶液を、周囲温度で3時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム (10 mL) を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中5~60%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.504 g, 70%の収率) : MS (ES+) *m/z* 592.0 (*M* + 1), 594.0 (*M* + 1).

【1 3 1 2】

工程2。(S)-5-クロロ-4-((1-(3-(ジメチルアミノ)メチル)フェニル)-エチル)アミノ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

【化 6 1 6】



【1 3 1 3】

(S)-((4-((1-(3-bromoフェニル)エチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチル (0.200 g, 0.338 mmol)、ジメチルアミノメチルトリフルオロボロン酸カリウム (0.067 g, 0.41 mmol)、炭酸セシウム (0.330 g, 1.01 mmol)、酢酸パラジウム (0.008 g, 0.03 mmol)、およびジ(1-アダマンチル)-*n*-ブチルホスフィン (0.024 g, 0.068 mmol) の混合物に、水 (0.53 mL) および1, 4-ジオキサン (2.6 mL) の溶液を添加し、これを窒素でパージすることにより脱気した。この反応混合物を85℃まで18時間加熱した。周囲温度まで冷却したら、この混合物をセライトのパッドで濾過した。そのフィルターケーキを酢酸エチル (10 mL) で洗浄し、そして合わせた濾液を減圧中で濃縮した。その残渣にジクロロメタン (5 mL) およびトリフルオロ酢酸 (1 mL) を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で5時間撹拌した。次いで、この混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、ジクロロメタン中0~20%のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。水 (0.1%のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCによるさらなる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.035 g, 22%の収率) : ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.82 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 0.6H), 7.57 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.33-7.25 (m, 3H), 7.13-7.10 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.59-6.56 (m, 1H), 6.37 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 4.75-4.59 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.0

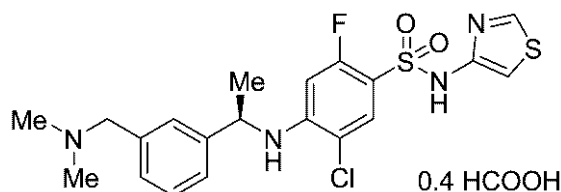
8 (s, 6H), 1.51 (d, J = 6.9 Hz, 3H), NHおよびCOOHは観察されず ; MS (ES+) m/z 469.1 (M + 1), 471.1 (M + 1)。

【1314】

実施例254

(R)-5-クロロ-4-((1-(3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化617】

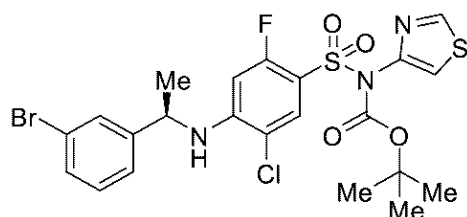


10

【1315】

工程1。(R)-((4-((1-(3-ブロモフェニル)エチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化618】



20

【1316】

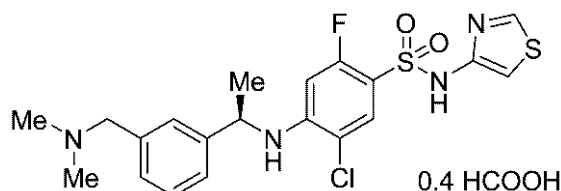
実施例253の工程1について記載されたような手順に従って、(S)-1-(3-ブロモフェニル)エタン-1-アミンを(R)-1-(3-ブロモフェニル)エタン-1-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.978 g, 68%の収率) : MS (ES+) m/z 592.0 (M + 1), 594.0 (M + 1)。

30

【1317】

工程2。(R)-5-クロロ-4-((1-(3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

【化619】



40

【1318】

実施例253の工程2について記載されたような手順に従って、(S)-((4-((1-(3-ブロモフェニル)エチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルを(R)-((4-((1-(3-ブロモフェニル)エチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.023 g,

50

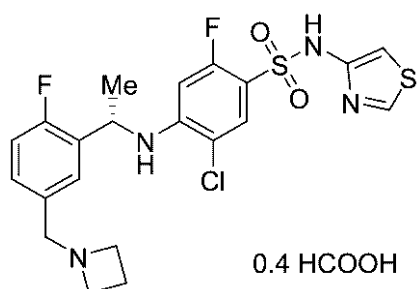
15%の収率) : $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.17 (s, 0.4H), 7.57 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.33-7.26 (m, 3H), 7.13-7.10 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.61-6.59 (m, 1H), 6.38 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.73-4.66 (m, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.09 (s, 6H), 1.52-1.50 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 469.1 ($M + 1$), 471.1 ($M + 1$).

【1319】

実施例255

(S)-4-((1-(5-(アゼチジン-1-イルメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

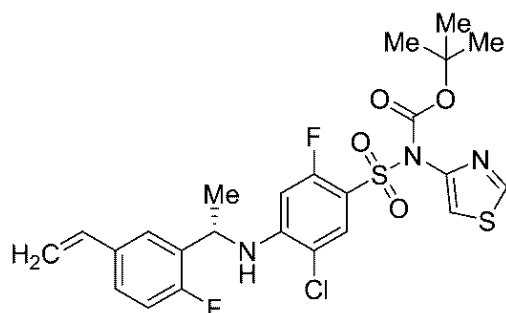
【化620】



【1320】

工程1。(S)-(5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-ビニルフェニル)エチル)アミノ)フェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化621】



【1321】

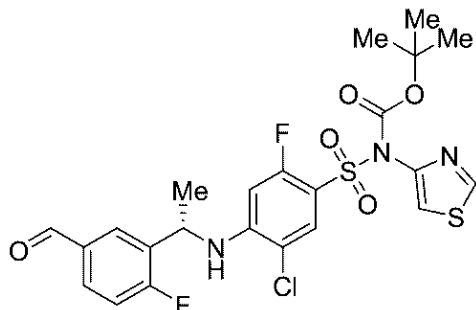
(S)-(4-((1-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル (0.80 g, 1.3 mmol)、ビニルボロン酸ピナコールエステル (0.40 g, 2.6 mmol) および炭酸ナトリウム (0.56 g, 5.2 mmol) の、N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) および水 (2 mL) 中の溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.30 g, 0.26 mmol) を添加した。この反応混合物を 80 °C で 12 時間攪拌した。周囲温度まで冷却した後に、この混合物を水 (30 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中 10 ~ 33 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た (0.65 g, 89 % の収率) : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.79-8.76 (m, 1H), 7.98 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.23 (dd, $J = 7.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.11-7.05 (m,

1H), 6.63 (dd, $J = 17.6, 10.8$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 5.35 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.90-4.82 (m, 1H), 1.68 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.35 (s, 9H); MS (ES+) m/z 456.0 ($M - 99$), 458.0 ($M - 99$).

【1322】

工程2。(S) - (5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-ホルミルフェニル)エチル)アミノ)フェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化622】



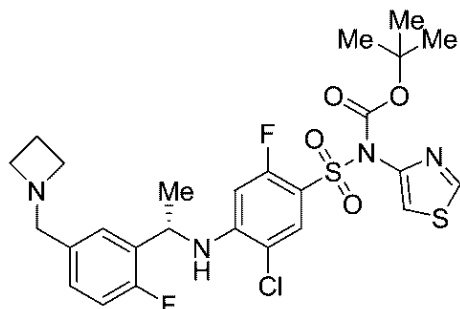
【1323】

(S) - tert-ブチル (5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-ビニルフェニル)エチル)アミノ)フェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミメート (0.65 g, 1.2 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 中の溶液を、この反応混合物の色が青色に変わるまで、オゾンで -78°C でスパージした。オゾンのストリームを止め、次いでこの反応混合物にトリフェニルホスフィン (0.61 g, 2.3 mmol) を -78°C で少しずつ添加した。次いで、この混合物を周囲温度まで温め、そして2時間攪拌した。減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中33%の酢酸エチルの勾配で溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.15 g, 23%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.93 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.89-7.80 (m, 2H), 7.47 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.35 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.99-4.86 (m, 1H), 1.70 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.34 (s, 9H); MS (ES+) m/z 458.0 ($M - 99$), 460.0 ($M - 99$).

【1324】

工程3。(S) - (4-((1-(5-(アゼチジン-1-イルメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化623】



【1325】

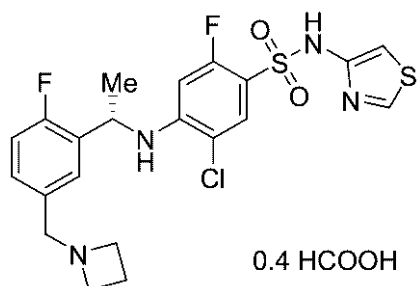
(S) - tert-ブチル (5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-ホルミルフェニル)エチル)アミノ)フェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)

) カルバメート (0.070 g, 0.13 mmol)、アゼチジン塩酸塩 (0.023 g, 0.25 mmol) および酢酸 (0.0015 g, 0.025 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 中の溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.053 g, 0.25 mmol) を一度に添加した。この混合物を周囲温度で2時間攪拌した。この混合物を水 (30 mL) で希釈し、そしてジクロロメタン (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。この濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を無色油状物として得た (0.07 g, 90%の収率) : MS (ES+) m/z 599.0 (M + 1), 601.1 (M + 1)。

【1326】

工程4。(S)-4-((1-(5-(アゼチジン-1-イルメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化624】



【1327】

(S)-tert-ブチル(4-((1-(5-(アゼチジン-1-イルメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバメート (0.070 g, 0.12 mmol) に、1,4-ジオキサン中4.0 Mの塩化水素の溶液 (5 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で30分間攪拌した。この混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、水 (0.225%のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.0317 g, 54%の収率) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (s, 0.4 H), 7.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.26-7.19 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 6.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.76 (quin, J = 6.4 Hz, 1H), 3.78 (q, J = 12.8 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 2.25 (quin, J = 7.6 Hz, 2H), 1.63 (d, J = 6.8 Hz, 3H), NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 499.1 (M + 1)。

【1328】

実施例256

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

10

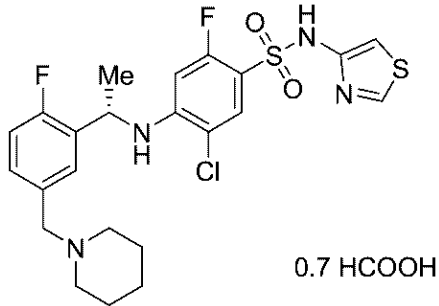
20

30

40

50

【化 6 2 5】

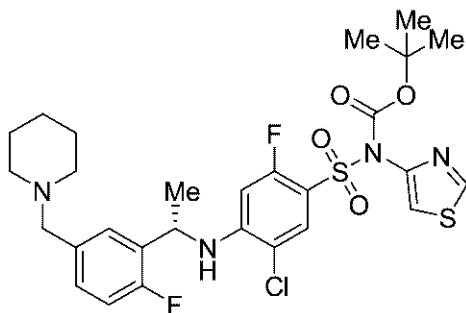


10

【1 3 2 9】

工程 1。(S)-tert-ブチル(5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニル)エチル)アミノ)フェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバメートの調製

【化 6 2 6】



20

【1 3 3 0】

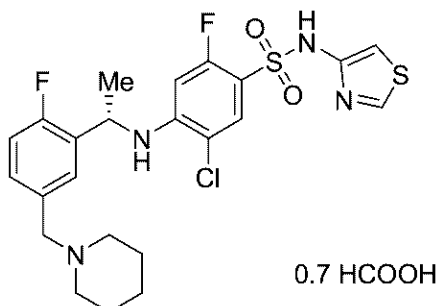
(S)-tert-ブチル(5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-ホルミルフェニル)エチル)アミノ)フェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバメート(0.070 g, 0.13 mmol)、ピペリジン(0.0214 g, 0.251 mmol)およびトリフルオロ酢酸(0.0043 g, 0.038 mmol)のテトラヒドロフラン(2 mL)中の溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.0532 g, 0.251 mmol)を一度に添加した。この混合物を周囲温度で12時間攪拌した。この混合物を水(30 mL)で希釈し、そして酢酸エチル(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。減圧中での濃縮により、表題化合物を無色油状物として得た(0.08 g, 98%の収率)：MS (ES+) m/z 527.1 (M - 99), 529.0 (M - 99)。

30

【1 3 3 1】

工程 2。(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

【化 6 2 7】



40

【1 3 3 2】

50

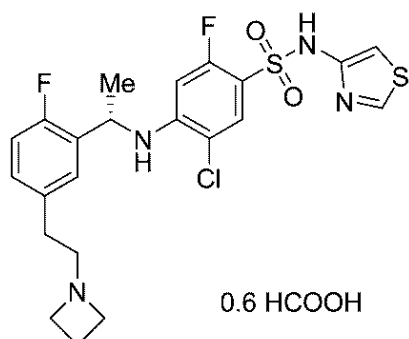
(S)-tert-ブチル(5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニル)エチル)アミノ)フェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバメート(0.070 g, 0.112 mmol)のジクロロメタン(3 mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(0.77 g, 6.8 mmol)を添加した。この反応混合物を周囲温度で30分間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣を、水(0.225%のギ酸を含む)中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.018 g, 30%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.49 (s, 0.7H), 7.76 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.08 (dd, $J = 9.6, 8.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 5.34 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.83-4.74 (m, 1H), 3.96-3.77 (m, 2H), 2.71 (s, 4H), 1.80-1.71 (m, 4H), 1.65 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.51 (s, 2H), NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 527.1 ($M + 1$)。

【1333】

実施例257

(S)-4-((1-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化628】



【1334】

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-(2-オキソエチル)フェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.080 g, 0.17 mmol)、アゼチジン塩酸塩(0.032 g, 0.34 mmol)および酢酸(0.015 g, 0.25 mmol)のメタノール(3 mL)中の溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.021 g, 0.34 mmol)を添加した。この反応混合物を周囲温度で12時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣を、水(0.225%のギ酸を含む)中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.022 g, 25%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.58 (s, 0.6H), 7.77 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 7.07-6.99 (m, 1H), 6.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.75 (q, $J = 6.40$ Hz, 1H), 3.82-3.72 (m, 4H), 3.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.38 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), NHおよびCOOHは観察されず。

【1335】

実施例258

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

10

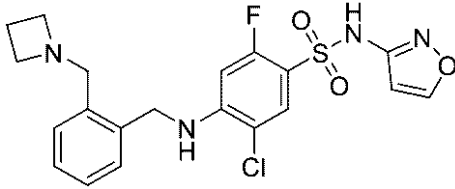
20

30

40

50

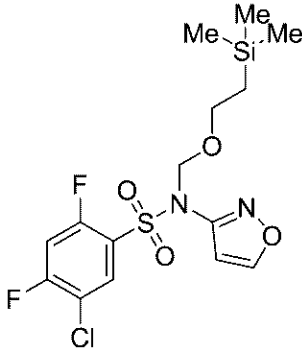
【化 6 2 9】



【1 3 3 6】

工程 1。5-クロロ-2,4-ジフルオロ-N-イソオキサゾール-3-イル-N-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 6 3 0】



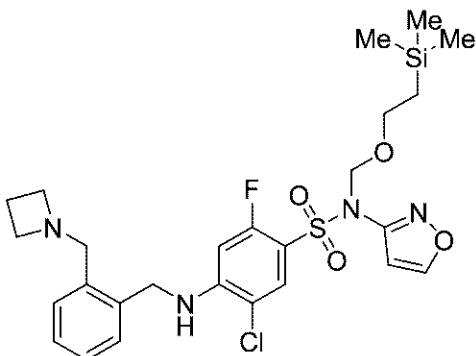
【1 3 3 7】

5-クロロ-2,4-ジフルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド (1.00 g, 3.39 mmol) および炭酸カリウム (0.937 g, 6.78 mmol) の無水N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の溶液に、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (0.678 g, 4.07 mmol) を 0℃ で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 1 時間攪拌した。この混合物を氷水 (50 mL) 中に注ぎ、そしてその水相を酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (3×30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中 10% の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た (1.40 g, 97% の収率) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.06 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 9.2, 8.2 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.75-3.66 (m, 2H), 0.94-0.85 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。

【1 3 3 8】

工程 2。4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)-N-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 6 3 1】



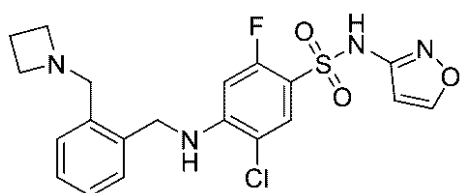
【1339】

(2-(アゼチジン-1-イルメチル)フェニル)メタンアミン(0.103 g, 0.588 mmol)、5-クロロ-2,4-ジフルオロ-N-イソキサゾール-3-イル-N-(2-トリメチルシリルエトキシ)メチル)ベンゼンスルホンアミド(0.250 g, 0.588 mmol)および炭酸カリウム(0.243 g, 1.77 mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)中の混合物を、周囲温度で12時間攪拌した。次いで、これに水(10 mL)を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル(3×10 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(3×10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧下での濃縮により、表題化合物を黄色油状物として得た(0.300 g, 71%の収率): MS (ES+) m/z 581.4 (M + 1), 583.4 (M + 1)。

10

【1340】

工程2。4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(イソキサゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製
【化632】



20

【1341】

4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(イソキサゾール-3-イル)-N-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ベンゼンスルホンアミド(0.300 g, 0.516 mmol)の1,4-ジオキサン(2 mL)中の溶液に、1,4-ジオキサン中4.0 Mの塩化水素の溶液(6 mL)を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で12時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮した。その残渣を、水(0.225%のギ酸を含む)中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.066 g, 28%の収率): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 4H), 6.54-6.48 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.63 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.35-2.28 (m, 2H), 交換可能なプロトンは観察されず; MS (ES+) m/z 451.0 (M + 1), 453.0 (M + 1)。

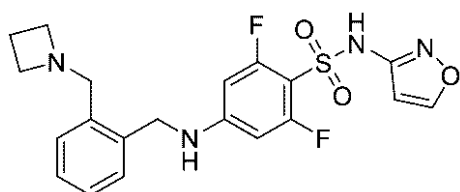
30

【1342】

実施例259

4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(イソキサゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化633】



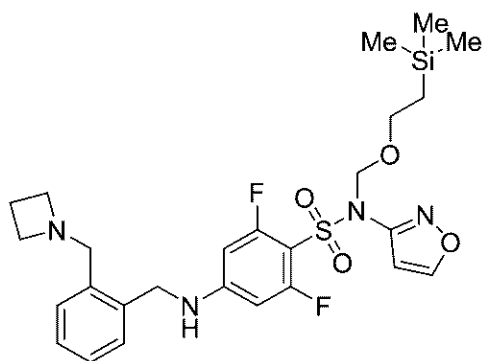
40

【1343】

工程1。4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(イソキサゾール-3-イル)-N-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ベンゼンスルホンアミドの調製

50

【化 6 3 4】



10

【1 3 4 4】

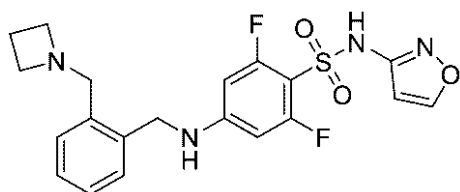
(2-(アゼチジン-1-イルメチル)フェニル)メタンアミン(0.200 g, 1.13 mmol)、2, 4, 6-トリフルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)-N-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ベンゼンスルホンアミド(0.461 g, 1.13 mmol)および炭酸カリウム(0.468 g, 3.39 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(5 mL)中の混合物を、周囲温度で12時間攪拌した。この混合物を水(30 mL)で希釈し、そして酢酸エチル(3×10 mL)で抽出した。合わせた有機画分をブライン(3×10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中25%の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た(0.130 g, 20%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 4H), 6.69-6.65 (m, 1H), 6.32-6.20 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.77-3.70 (m, 2H), 3.61 (s, 4H), 2.37-2.24 (m, 2H), 0.98-0.91 (m, 2H), 0.00 (s, 9H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 565.1 ($M + 1$)。

20

【1 3 4 5】

工程2。4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化 6 3 5】



30

【1 3 4 6】

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)-N-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ベンゼンスルホンアミド(0.130 g, 0.230 mmol)の1, 4-ジオキサン(2 mL)中の溶液に、1, 4-ジオキサン中4.0 Mの塩化水素の溶液(2 mL)を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で4時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、水(0.225%のギ酸を含む)中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.021 g, 21%の収率): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.39 (s, 1H), 7.33-7.19 (m, 4H), 6.27 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.28-3.25 (m, 4H), 2.10-1.99 (m, 2H), 交換可能なプロトンは観察されず; MS (ES+) m/z 435.0 ($M + 1$)。

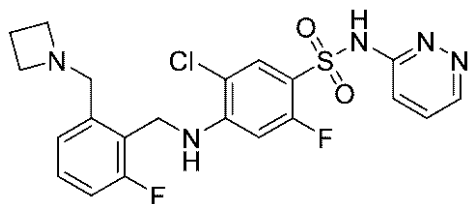
40

【1 3 4 7】

実施例 260

50

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(ピリダジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成
【化636】

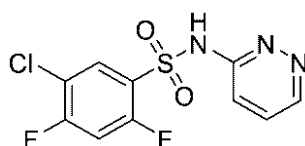


10

【1348】

工程1. 5-クロロ-2,4-ジフルオロ-N-(ピリダジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化637】



【1349】

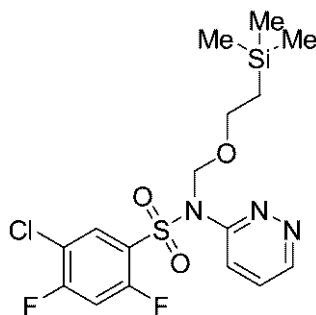
ピリダジン-3-アミン (1.00 g, 10.5 mmol) のアセトニトリル (15 mL) 中の溶液に、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン (2.36 g, 21.0 mmol) および 5-クロロ-2,4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド (3.12 g, 12.6 mmol) を添加した。この混合物を周囲温度で12時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣を、水 (0.225%のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た (0.400 g, 12%の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (d, $J = 4.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 9.4, 4.0$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 9.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), NHは観察されず。

20

【1350】

工程2. 5-クロロ-2,4-ジフルオロ-N-(ピリダジン-3-イル)-N-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化638】



30

40

【1351】

5-クロロ-2,4-ジフルオロ-N-ピリダジン-3-イル-ベンゼンスルホンアミド (0.200 g, 0.654 mmol) の無水N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 中の溶液に、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (0.131 g, 0.785 mmol, 0.139 mL) および炭酸カリウム (0.181 g, 1.31 mmol) を0℃で添加した。この混合物を周囲温度で30分間攪拌した。次いで、この混合物に水 (10 mL) および酢酸エチル (10 mL) を添加した。その水相を酢酸エチル (3

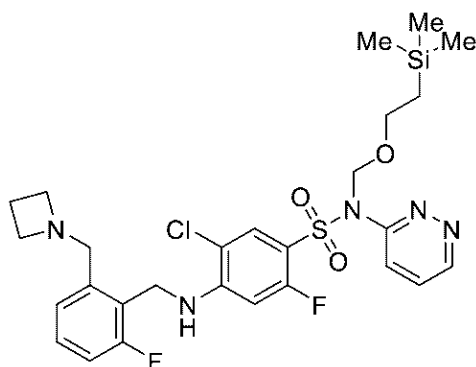
50

× 10 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2 × 10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、水 (0.225% のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.080 g, 82% の収率): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (dd, J = 9.6, 1.4 Hz, 1H), 8.16-8.11 (m, 1H), 8.10 (dd, J = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.6, 4.0 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.72-3.62 (m, 2H), 0.98-0.80 (m, 2H), 0.11-0.01 (m, 9H)。

【1352】

工程 3。4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(ピリダジン-3-イル)-N-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 639】



【1353】

(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロフェニル)メタンアミン (0.047 g, 0.24 mmol) および 5-クロロ-2,4-ジフルオロ-N-(ピリダジン-3-イル)-N-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ベンゼンスルホンアミド (0.070 g, 0.16 mmol) の無水 N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 中の溶液に、炭酸カリウム (0.044 g, 0.32 mmol) を添加した。この混合物を 60℃ で 12 時間攪拌した。次いで、この混合物に水 (10 mL) および酢酸エチル (10 mL) を添加し、そして層を分離した。その水相を酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2 × 10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中 33% の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.080 g, 82% の収率): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.39 (dd, J = 9.6, 1.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.59-7.41 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 9.6, 4.0 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 8.0, 5.8 Hz, 1H), 7.11-6.94 (m, 2H), 6.70 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.77-3.68 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.25 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 2.14-2.09 (m, 2H), 0.86-1.00 (m, 2H), 0.08-0.00 (m, 9H); MS (ES⁺) m/z 610.1 (M + 1), 612.1 (M + 1)。

【1354】

工程 4。4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(ピリダジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

10

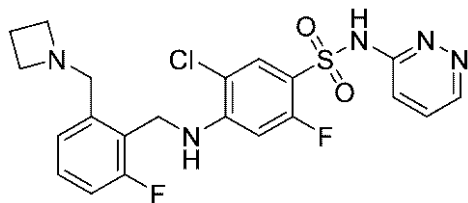
20

30

40

50

【化 6 4 0】



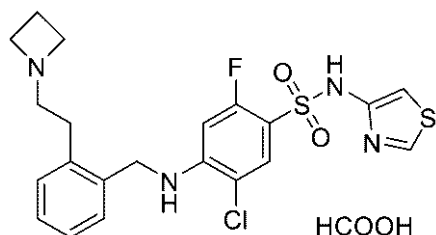
【1 3 5 5】

4-((2-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(ピリダジン-3-イル)-N-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ベンゼンスルホンアミド(0.0800g, 0.131mmol)に、1,4-ジオキサン中4.0Mの塩化水素の溶液(2mL)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。この混合物を減圧中で濃縮し、そして得られた残渣を、水(0.225%のギ酸を含む)中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.019g, 30%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (dd, $J = 4.0, 1.6$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.69 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.37-3.32 (m, 4H), 2.17 (dd, $J = 14.4, 7.8$ Hz, 2H), 交換可能なプロトンは観察されず; MS (ES+) m/z 480.0 ($M + 1$), 482.1 ($M + 1$).

【1 3 5 6】

実施例 2 6 1

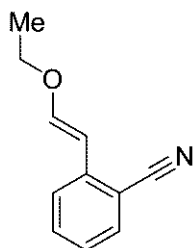
4-((2-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)ベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成
【化 6 4 1】



【1 3 5 7】

工程 1。(E)-2-(2-エトキシビニル)ベンゾニトリルの調製

【化 6 4 2】



【1 3 5 8】

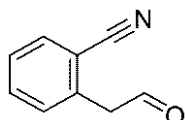
2-プロモベンゾニトリル(1.00g, 5.49mmol)、trans-2-エトキシビニルボロン酸ピナコールエステル(1.20g, 6.04mmol)および炭酸ナトリウム(1.16g, 11.0mmol)の、トルエン(5mL)、エタノール(5mL)および水(5mL)中の混合物に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.63g, 0.55mmol)を添加し、そしてこの混合物を80℃まで3時

間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、この反応混合物を水（30 mL）で希釈し、そして酢酸エチル（3 × 30 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（10 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中0～2%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た（0.80 g, 84%の収率）；¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.58（d, J = 7.6 Hz, 1H）, 7.47-7.43（m, 2H）, 7.25-7.17（m, 2H）, 6.14（d, J = 12.8 Hz, 1H）, 4.00（q, J = 7.2 Hz, 2H）, 1.40（t, J = 7.2 Hz, 3H）。

【1359】

工程2。2-（2-オキソエチル）ベンゾニトリルの調製

【化643】



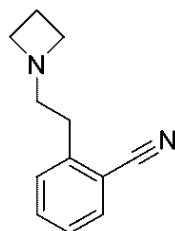
【1360】

（E）-2-（2-エトキシビニル）ベンゾニトリル（0.40 g, 2.3 mmol）のギ酸（0.11 g, 2.3 mmol, 5 mL）中の溶液を、周囲温度で30分間攪拌した。この混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を水性炭酸水素ナトリウム（30 mL）で希釈した。この混合物を酢酸エチル（3 × 30 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（20 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を黄色油状物として得た（0.3 g, 90%の収率）；MS（ES+）m/z 146.1（M + 1）。

【1361】

工程3。2-（2-（アゼチジン-1-イル）エチル）ベンゾニトリルの調製

【化644】



【1362】

2-（2-オキソエチル）ベンゾニトリル（0.30 g, 2.1 mmol）、酢酸（0.025 mg, 0.41 mmol）およびアゼチジン塩酸塩（0.387 g, 4.14 mmol）のメタノール（5 mL）中の溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（0.26 g, 4.1 mmol）を少しずつ添加した。この混合物を周囲温度で3時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣に水（30 mL）を添加し、そしてこの混合物をジクロロメタン（3 × 30 mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（10 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、水（0.225%のギ酸を含む）中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た（0.15 g, 39%の収率）；¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.63（d, J = 7.6 Hz, 1H）, 7.57-7.49（m, 1H）, 7.39-7.29（m, 2H）, 3.27（t, J = 7.2 Hz, 4H）, 2.93-2.85（m, 2H）, 2.79-2.68（m, 2H）, 2.18-2.02（m, 2H）；MS（ES+）m/z 187.1（M + 1）。

【1363】

工程4。（2-（2-（アゼチジン-1-イル）エチル）フェニル）メタンアミンの調製

10

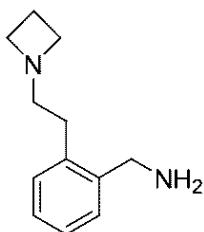
20

30

40

50

【化 6 4 5】



【1 3 6 4】

2 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) ベンゾニトリル (0 . 1 5 g , 0 . 8 1 m m o l) のメタノール (2 0 m L) および濃水酸化アンモニウム (5 m L) 中の混合物に、Raney - Ni (0 . 0 1 4 g , 0 . 1 6 1 m m o l) を一度に添加した。この混合物を水素雰囲気下 (5 0 p s i) で、周囲温度で 1 2 時間撹拌した。次いで、この混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮して、表題化合物を黄色油状物として得た (0 . 1 2 0 g , 7 8 % の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.29 (m , 1H), 7.18-7.08 (m , 3H), 3.92 (s , 2H), 3.18 (t , J = 7.2 Hz , 4H), 2.66 (s , 4H), 2.05 (q , J = 7.2 Hz , 2H), NH は観察されず ; MS (ES+) m/z 191.1 ($M + 1$)。

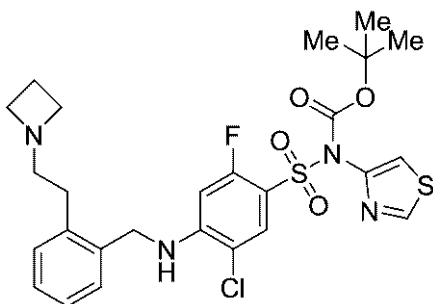
10

【1 3 6 5】

工程 5 。 (4 - ((2 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) ベンジル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) スルホニル (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルの調製

20

【化 6 4 6】



30

【1 3 6 6】

(2 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) フェニル) メタンアミン (0 . 1 1 g , 0 . 5 8 m m o l) および tert - ブチル (5 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) スルホニル (チアゾール - 4 - イル) カルバメート (0 . 2 3 8 g , 0 . 5 7 8 m m o l) の無水 N , N - ジメチルホルムアミド (4 m L) 中の溶液に、炭酸カリウム (0 . 1 6 g , 1 . 2 m m o l) を添加した。この反応混合物を周囲温度で 1 2 時間撹拌した。この混合物を水 (3 0 m L) で希釈し、そして酢酸エチル (3 × 3 0 m L) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を黄色油状物として得た (0 . 2 0 g , 5 9 % の収率) ; MS (ES+) m/z 581.1 ($M + 1$)。

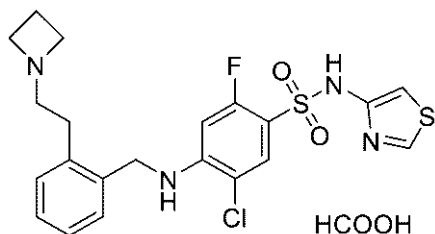
40

【1 3 6 7】

工程 6 。 4 - ((2 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) ベンジル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

50

【化 6 4 7】



【1 3 6 8】

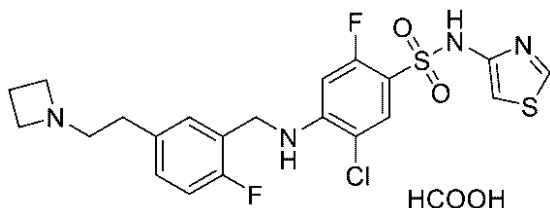
tert-ブチル (4-((2-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)ベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバメート (0.19 g, 0.33 mmol) に、1, 4-ジオキサン中 4.0 M の塩化水素の溶液 (20 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 30 分間攪拌した。この混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、水 (0.225 % のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC により精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.068 g, 42 % の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.40 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.43 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 3.87 (t, $J = 8.0$ Hz, 4H), 3.18-3.10 (m, 2H), 3.06-2.96 (m, 2H), 2.46 (quin, $J = 8.0$ Hz, 2H), NH および COOH は観察されず ; MS (ES+) m/z 481.1 ($M + 1$), 483.1 ($M + 1$)。 10

【1 3 6 9】

実施例 2 6 2

4-((5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-フルオロベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

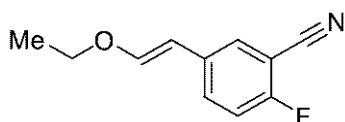
【化 6 4 8】



【1 3 7 0】

工程 1。(E)-5-(2-エトキシビニル)-2-フルオロベンズニトリルの調製

【化 6 4 9】



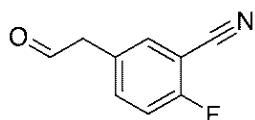
【1 3 7 1】

実施例 2 6 1 の工程 1 について記載されたような手順に従って、2-ブロモベンズニトリルを 5-ブロモ-2-フルオロベンズニトリルで置き換えるために必要とされるような重要ではないものを行って、表題化合物を無色固体として得た (0.74 g, 88 % の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.39 (m, 2H), 7.15-7.07 (m, 1H), 6.96 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.93 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。 40

【1 3 7 2】

工程 2。2-フルオロ-5-(2-オキソエチル)ベンゾニトリルの調製

【化 6 5 0】



【1 3 7 3】

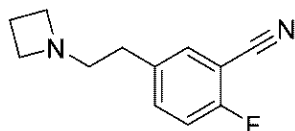
実施例 261 の工程 2 について記載されたような手順に従って、(E)-2-(2-エトキシビニル)ベンゾニトリルを (E)-5-(2-エトキシビニル)-2-フルオロベンゾニトリルで置き換えるために必要とされるような重要ではないものを行って、表題化合物を黄色油状物として得た (0.54 g, 97% の収率) : MS (ES+) m/z 164.1 (M + 1)。

10

【1 3 7 4】

工程 3。5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-フルオロベンゾニトリルの調製

【化 6 5 1】



20

【1 3 7 5】

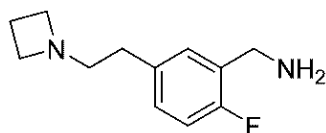
実施例 261 の工程 3 について記載されたような手順に従って、2-(2-オキソエチル)ベンゾニトリルを 2-フルオロ-5-(2-オキソエチル)ベンゾニトリルで置き換えるために必要とされるような重要ではないものを行って、表題化合物を無色油状物として得た (0.15 g, 22% の収率) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.41 (m, 2H), 7.14 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.22 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.66 (s, 4H), 2.16-2.06 (m, 2H)。

【1 3 7 6】

工程 4。(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-フルオロフェニル)メタンアミンの調製

30

【化 6 5 2】



【1 3 7 7】

実施例 261 の工程 4 について記載されたような手順に従って、2-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)ベンゾニトリルを 5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-フルオロベンゾニトリルで置き換えるために必要とされるような重要ではないものを行って、表題化合物を黄色油状物として得た (0.1 g, 65% の収率) : MS (ES+) m/z 209.1 (M + 1)。

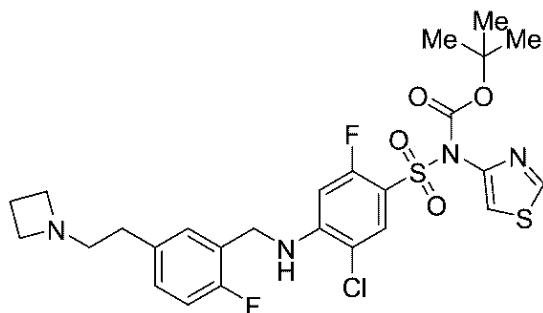
40

【1 3 7 8】

工程 5。(4-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-フルオロベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチルの調製

50

【化 6 5 3】



10

【 1 3 7 9 】

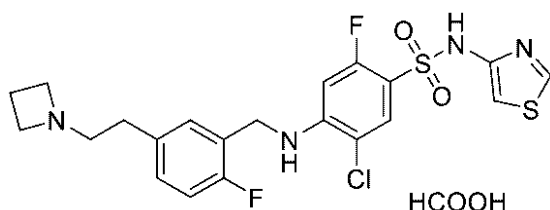
実施例 261 の工程 5 について記載されたような手順に従って、(2-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)フェニル)メタンアミンを(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-フルオロフェニル)メタンアミンで置き換えるために必要とされるような重要ではないものを行って、表題化合物を黄色油状物として得た(0.080 g, 70%の収率)：MS (ES+) m/z 599.1 (M + 1), 601.1 (M + 1)。

【 1 3 8 0 】

工程 6。4 - ((5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - フルオロベンジル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

20

【化 6 5 4】



【 1 3 8 1 】

実施例 261 の工程 6 について記載されたような手順に従って、tert-ブチル (4-((2-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)ベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル (チアゾール-4-イル)カルバメートを tert-ブチル (4-((5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-フルオロベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル (チアゾール-4-イル)カルバメートで置き換えるために必要とされるような重要ではないものを行って、表題化合物を無色固体として得た (0.024 g, 35% の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.12-7.05 (m, 2H), 6.95 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.43 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 8.0$ Hz, 4H), 3.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.30 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), NH および CO OH は観察されず ; MS (ES+) m/z 499.0 ($M + 1$), 501.0 ($M + 1$)。

30

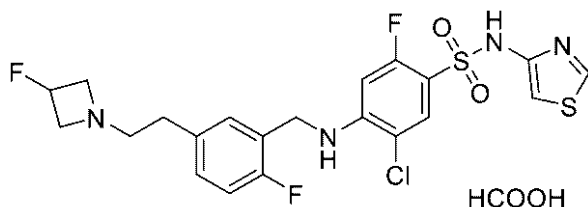
【 1 3 8 2 】

实施例 263

5-クロロ-2-フルオロ-4-((2-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)ベンジル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

40

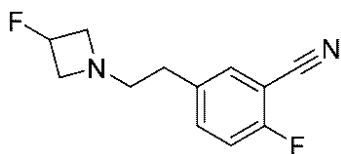
【化 6 5 5】



【 1 3 8 3 】

工程 1。2-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)ベン
ゾニトリルの調製

【化 6 5 6】



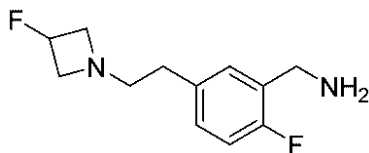
【 1 3 8 4 】

2-フルオロ-5-(2-オキソエチル)ベンゾニトリル (0.55 g, 3.4 mmol)、3-フルオロアゼチジン (0.564 g, 5.06 mmol)、および酢酸 (0.04 g, 0.7 mmol) のメタノール (4 mL) 中の溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.424 g, 6.74 mmol) を一度に添加した。この混合物を周囲温度で 12 時間攪拌した。この混合物を水 (50 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、水中のアセトニトリルで溶出する逆相クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た (0.30 g, 40% の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.31 (m, 2H), 7.06 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.15-4.93 (m, 1H), 3.65-3.51 (m, 2H), 3.14-2.98 (m, 2H), 2.73-2.53 (m, 4H); MS (ES+) m/z 222.9 ($M + 1$)。

【 1 3 8 5 】

工程 2。(2-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)フェニル)メタンアミンの調製

【化 6 5 7】



【 1 3 8 6 】

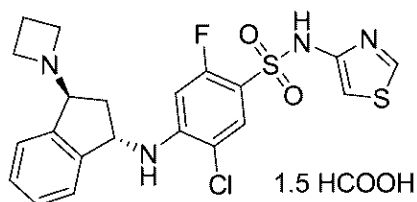
2-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)ベンゾニトリル (0.30 g, 1.4 mmol) および濃水酸化アンモニウム (2 mL) のメタノール (8 mL) 中の溶液に、Raney-Ni (0.023 g, 0.27 mmol) を添加した。この混合物を水素雰囲気下 (50 psi) で、周囲温度で 12 時間攪拌した。この混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮して、表題化合物を黄色油状物として得た (0.3 g, 95% の収率) : MS (ES+) m/z 227.1 (M + 1)。

【1 3 8 7】

工程 3。(5-クロロ-2-フルオロ-4-(2-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)ベンジル)アミノ)フェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

CC(C)(C)OC(=O)N(c1ccsc1)S(=O)(=O)c2cc(NCCc3cc(F)ccc3CCN4CC(F)CC4)c(Cl)c(F)c2Fc1ccccc1CN(CCN2CC(F)C2)NCC3=CC(=CC(=C3)F)S(=O)(=O)Nc4cc5nnc(s45)C(=O)O

【化 6 6 0】

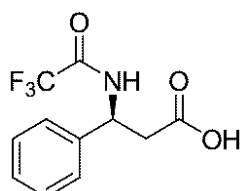


【1 3 9 2】

工程 1。(S)-3-フェニル-3-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)プロパン酸の調製

10

【化 6 6 1】



【1 3 9 3】

(S)-3-アミノ-3-フェニルプロパン酸 (1.00 g, 6.05 mmol) の無水トリフルオロ酢酸 (3.75 mL) 中の混合物を、周囲温度で 12 時間攪拌した。この混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をエーテル (15 mL) 中で摩砕して、表題化合物を無色固体として得た (1.40 g, 59% の収率) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.44 (br s, 1H), 9.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 5H), 5.25 (dt, J = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 2.93-2.74 (m, 2H); MS (ES+) m/z 284.1 (M + 23)。

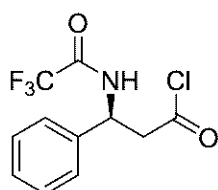
20

【1 3 9 4】

工程 2。(S)-3-フェニル-3-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)プロパノイルクロリドの調製

【化 6 6 2】

30



【1 3 9 5】

(S)-3-フェニル-3-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)プロパン酸 (3.00 g, 11.5 mmol) の塩化チオニル (30 mL) 中の溶液を 80 °C まで 12 時間加熱した。減圧中での濃縮、およびその残渣の石油エーテル中での摩砕により、表題化合物を黄色固体として得た (3.00 g, 93% の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.97 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 3H), 7.34-7.23 (m, 2H), 5.27-5.20 (m, 1H), 2.97-2.84 (m, 1H), 2.84-2.71 (m, 1H)。

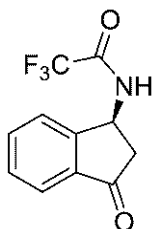
40

【1 3 9 6】

工程 3。(S)-2,2,2-トリフルオロ-N-(3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アセトアミドの調製

50

【化 6 6 3】



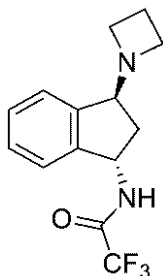
【1 3 9 7】

(S) - 3 - フェニル - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド) プロパノイルクロリド (3 . 0 0 g , 1 0 . 7 m m o l) の無水ジクロロメタン (2 0 m L) 中の溶液に、三塩化アルミニウム (2 . 8 6 g , 2 1 . 5 m m o l) の無水ジクロロメタン (2 0 m L) 中の溶液を 0 ° C で添加した。次いで、この混合物を 4 0 ° C まで 1 2 時間加熱した。減圧中での濃縮により褐色固体を得、これを水 (3 0 m L) 中で摩砕した。その固体を濾別し、水 (3 × 3 0 m L) で洗浄し、そして減圧下で乾燥させて、表題化合物を無色固体として得た (2 . 5 0 g , 9 6 % の収率) : ¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 10 . 0 1 (b r d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 8 1 - 7 . 7 4 (m , 1 H) , 7 . 7 1 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 6 3 - 7 . 5 4 (m , 2 H) , 5 . 6 3 (d t , J = 8 . 0 , 3 . 4 H z , 1 H) , 3 . 1 7 - 3 . 1 0 (m , 1 H) , 2 . 6 5 - 2 . 6 0 (m , 1 H) 。

【1 3 9 8】

工程 4 . N - ((1 S , 3 S) - 3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミドの調製

【化 6 6 4】



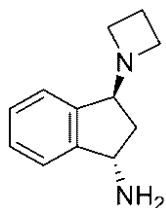
【1 3 9 9】

(S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - (3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) アセトアミド (1 . 0 0 g , 4 . 1 1 m m o l) 、アゼチジン塩酸塩 (0 . 4 8 0 g , 5 . 1 4 m m o l) およびトリエチルアミン (2 . 2 8 m L , 1 6 . 4 m m o l) の無水ジクロロメタン (3 0 m L) 中の混合物に、チタン (I V) イソプロポキシド (2 . 3 4 g , 8 . 2 2 m m o l , 2 . 4 3 m L) を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2 . 1 8 g , 1 0 . 3 m m o l) を少しずつ添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 4 7 時間攪拌した。この混合物をジクロロメタン (2 0 m L) で希釈し、そしてこれに飽和塩化アンモニウム (3 0 m L) を添加した。その有機層をブライン (2 0 m L) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、水 (0 . 2 2 5 % のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 H P L C による精製により、表題化合物を黄色固体として得た (0 . 2 0 0 g , 1 7 % の収率) : ¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 7 . 3 8 - 7 . 2 9 (m , 4 H) , 6 . 4 1 (b r s , 1 H) , 5 . 7 1 (q , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 3 . 9 4 (d d , J = 6 . 8 , 2 . 0 H z , 1 H) , 3 . 3 6 (q , J = 6 . 8 H z , 2 H) , 3 . 2 4 (q , J = 6 . 8 H z , 2 H) , 2 . 5 4 (d d d , J = 1 3 . 4 , 7 . 4 , 2 . 0 H z , 1 H) , 2 . 0 9 (q u i n , J = 7 . 0 H z , 2 H) , 1 . 9 2 (t d , J = 1 3 . 6 , 7 . 0 H z , 1 H) ; M S (E S +) m / z 2 8 5 . 0 (M + 1) 。

【1 4 0 0】

工程 5。(1S, 3S) - 3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - アミンの調製

【化 6 6 5】



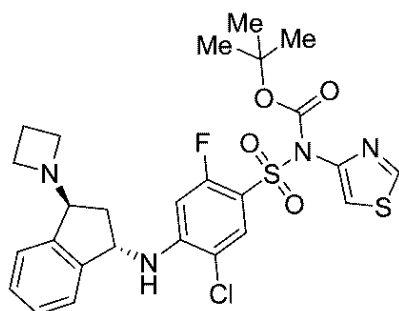
【1401】

N - ((1S, 3S) - 3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド (0.150 g, 0.527 mmol) のメタノール (10 mL) 中の溶液に、1.0 M の水酸化ナトリウム (2.6 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を 80 °C まで 24 時間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、この反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧下での濃縮により、表題化合物を黄色固体として得た (0.100 g, 定量的収率) : MS (ES+) m/z 189.2 (M + 1)。

【1402】

工程 6。(4 - ((1S, 3S) - 3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) スルホン (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルの調製

【化 6 6 6】



【1403】

(5 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) スルホン (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (0.100 g, 0.243 mmol) の無水 N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の溶液に、(1S, 3S) - 3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - アミン (0.080 g, 0.43 mmol) および炭酸カリウム (0.067 g, 0.49 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 12 時間撹拌した。この反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧下での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中 33 % の酢酸エチルの勾配で溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た (0.100 g, 71 % の収率) : MS (ES+) m/z 579.0 (M + 1), 581.0 (M + 1)。

【1404】

工程 7。4 - ((1S, 3S) - 3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

10

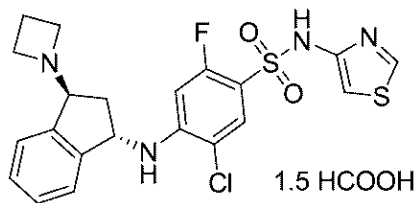
20

30

40

50

【化 6 6 7】



【1 4 0 5】

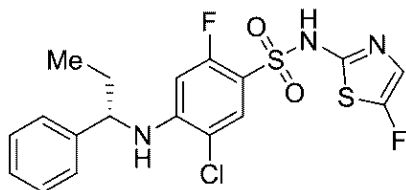
(4-((1*S*, 3*S*)-3-(アゼチジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-1-イル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸*tert*-ブチル(0.100 g, 0.208 mmol)に、1,4-ジオキサン中4 Mの塩化水素の溶液(5 mL)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、そしてその残渣を、水(0.225%のギ酸を含む)中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.035 g, 35%の収率): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1.5H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 1H), 6.91-6.81 (m, 2H), 6.39 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.27 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.35-3.21 (m, 2H), 3.14-3.07 (m, 2H), 2.32-2.27 (m, 1H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.93 (quin, J = 6.8 Hz, 2H), NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 478.9 ($M + 1$), 479.9 ($M + 1$)。 10

【1 4 0 6】

実施例 2 6 5

(*S*)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-4-((1-フェニルプロピル)アミノ)ベンゼンスルホンアミドの合成

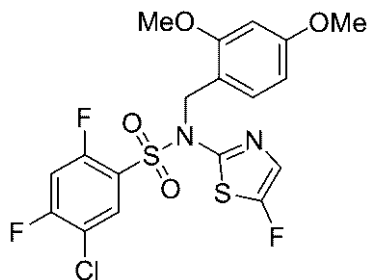
【化 6 6 8】



【1 4 0 7】

工程 1。5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 6 6 9】



【1 4 0 8】

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-フルオロチアゾール-2-アミン(0.30 g, 1.12 mmol)の無水テトラヒドロフラン(15 mL)中の溶液に、テトラヒドロフラン中1 Mのリチウムビス(トリメチルシリル)アミドの溶液(1.68 mL, 1. 50

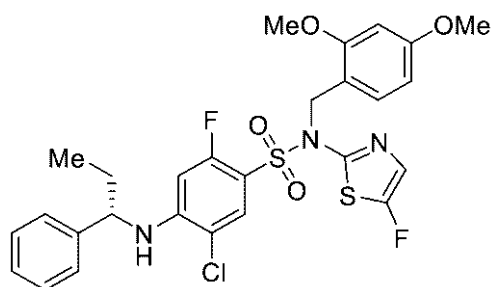
6.8 mmol) を -78°C で添加した。この反応混合物を -78°C で 50 分間攪拌した。次いで、これに 5-クロロ-2,4-ジフルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド (0.33 g, 1.34 mmol) の無水テトラヒドロフラン (3 mL) 中の溶液を -78°C で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 2 時間攪拌した。この反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、そして酢酸エチル ($2 \times 20\text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中 20% の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.30 g, 81% の収率) : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.01-7.08 (m, 2H), 6.38-6.42 (m, 1H), 6.36 (d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H)。

10

【1409】

工程 2。 (S)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-4-((1-フェニルプロピル)アミノ)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化670】



20

【1410】

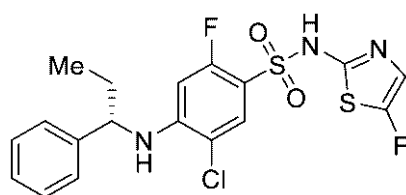
5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.12 g, 0.25 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (5 mL) 中の溶液に、炭酸カリウム (0.069 g, 0.50 mmol) および (S)-1-フェニルプロパン-1-アミン (0.067 g, 0.50 mmol) を添加した。この混合物を周囲温度で 12 時間攪拌した。この反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、そして酢酸エチル ($2 \times 10\text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧下での濃縮により、表題化合物を粗製黄色油状物として得 (0.15 g, 定量的収率)、これをさらに精製せずに使用した: MS (ES+) m/z 594.1 ($M + 1$), 596.1 ($M + 1$)。

30

【1411】

工程 3。 (S)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-4-((1-フェニルプロピル)アミノ)ベンゼンスルホンアミドの調製。

【化671】



40

【1412】

(S)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-4-((1-フェニルプロピル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド (0.13 g, 0.22 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中の混合物

50

に、トリフルオロ酢酸（1 mL）を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で15分間撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をメタノール（5 mL）で摩砕した。濾過およびその濾液の濃縮により残渣を得、これを、水（0.225%のギ酸を含む）中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た（0.080 g, 82%の収率）：¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 7.80 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.12 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.93 (dq, J = 11.6, 7.2 Hz, 2H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H), NHは観察されず；MS (ES+) m/z 444.0 (M + 1), 446.0 (M + 1)。

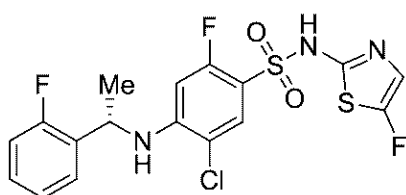
10

【1413】

実施例266

（S）-5-クロロ-2-フルオロ-4-（（1-（2-フルオロフェニル）エチル）アミノ）-N-（5-フルオロチアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化672】

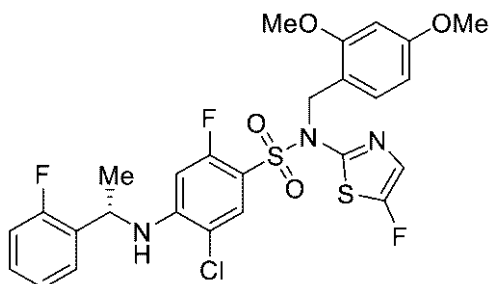


20

【1414】

工程1。（S）-5-クロロ-N-（2,4-ジメトキシベンジル）-2-フルオロ-4-（（1-（2-フルオロフェニル）エチル）アミノ）-N-（5-フルオロチアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミドの調製

【化673】



30

【1415】

5-クロロ-N-（2,4-ジメトキシベンジル）-2,4-ジフルオロ-N-（5-フルオロチアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミド（0.10 g, 0.21 mmol）の無水ジメチルスルホキシド（5 mL）中の溶液に、炭酸カリウム（0.058 g, 0.42 mmol）および（S）-1-（2-フルオロフェニル）エタンアミン（0.058 g, 0.42 mmol）を添加した。この混合物を周囲温度で12時間撹拌した。この反応混合物を水（10 mL）で希釈し、そして酢酸エチル（2×10 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（10 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中20%の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た（0.060 g, 48%の収率）：MS (ES+) m/z 598.1 (M + 1), 600.1 (M + 1)。

40

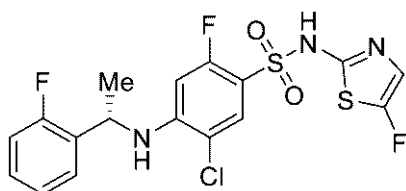
【1416】

工程2。（S）-5-クロロ-2-フルオロ-4-（（1-（2-フルオロフェニル）エチル）アミノ）-N-（5-フルオロチアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミドの

50

調製

【化 6 7 4】



【1 4 1 7】

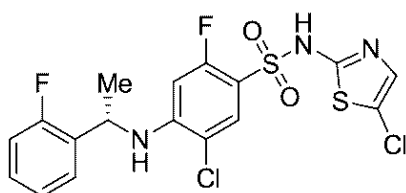
(S) - 5 - クロロ - N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - N - (5 - フルオロチアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (0 . 0 6 0 g , 0 . 1 0 m m o l) のジクロロメタン (5 m L) 中の混合物に、トリフルオロ酢酸 (1 m L) を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で 1 5 分間攪拌した。減圧中での濃縮により残渣を得、これをメタノール (5 m L) で摩砕した。この混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧下で濃縮した。その残渣の、水 (0 . 2 2 5 % のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 H P L C による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0 . 0 2 5 g , 5 5 % の収率) : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d , J = 7.2 Hz, 1H), 7.31 (s , 1H), 7.22-7.27 (m , 1H), 7.05-7.17 (m , 2H), 6.77 (s , 1H), 6.13 (d , J = 12.4 Hz, 1H), 5.21 (d , J = 5.6 Hz, 1H), 4.82 (t , J = 6.4 Hz, 1H), 1.65 (d , J = 6.8 Hz, 3H), NH は観察されず ; MS (ES⁺) m/z 448.0 ($M + 1$), 450.0 ($M + 1$) 。

【1 4 1 8】

実施例 2 6 7

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - N - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドの合成

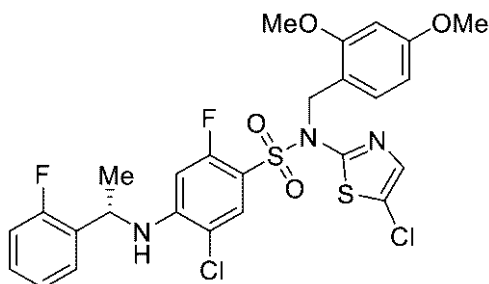
【化 6 7 5】



【1 4 1 9】

工程 1。 (S) - 5 - クロロ - N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - N - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 6 7 6】



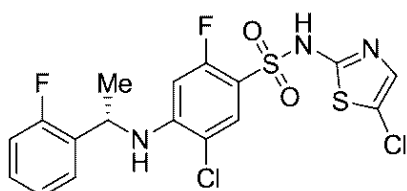
【1 4 2 0】

5 - クロロ - N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 , 4 - ジフルオロ - N - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (WO 2 0 1 5 0 7 7 9 0 5 に従

って調製、0.10 g, 0.20 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (3 mL) 中の溶液に、炭酸カリウム (0.084 g, 0.61 mmol) および (S)-1-(2-フルオロフェニル) エタンアミン (0.039 g, 0.22 mmol) を添加した。この混合物を周囲温度で12時間攪拌した。その残渣を氷水 (30 mL) 上に注ぎ、そしてその水相を酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を黄色油状物として得た (0.15, 定量的収率) : MS (ES+) m/z 614.0 (M + 1), 616.0 (M + 1)。

【1421】

工程2。(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル) エチル) アミノ)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミドの調製
【化677】



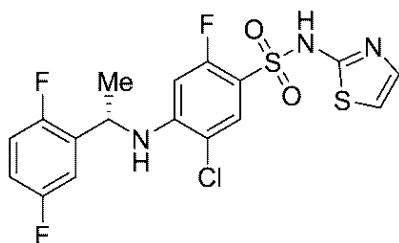
【1422】

(S)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル) エチル) アミノ)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド (0.15 g, 0.17 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中の混合物に、トリフルオロ酢酸 (0.50 mL) を添加した。この混合物を周囲温度で12時間攪拌した。減圧中での濃縮、およびその残渣の、水 (0.225 %のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.043 g, 54%の収率) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.83-4.77 (m, 1H), 1.64 (d, J = 6.8 Hz, 3H), N Hは観察されず; MS (ES+) m/z 464.0 (M + 1), 486.0 (M + 1 + 23)。

【1423】

実施例268

(S)-5-クロロ-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル) エチル) アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミドの合成
【化678】



【1424】

工程1。(R)-N-(2,5-ジフルオロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの調製。

10

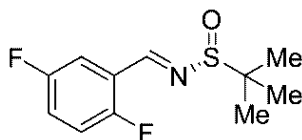
20

30

40

50

【化 6 7 9】



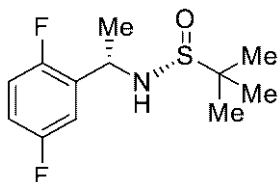
【1 4 2 5】

2, 5-ジフルオロベンズアルデヒド (3.00 g, 21.1 mmol) の無水ジクロロメタン (20 mL) 中の溶液に、ピリジニウム p-トルエンスルホネート (0.26 g, 1.06 mmol)、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド ((R)-2-methylpropane-2-sulfinamide) (2.81 g, 23.2 mmol) および無水硫酸マグネシウム (12.7 g, 105 mmol) を添加した。この反応混合物を周囲温度で 12 時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣の、石油エーテル中 1~2% の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た (3.20 g, 61% の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 8.4, 5.2, 3.2 Hz, 1H), 7.23-7.10 (m, 2H), 1.27 (s, 9H)。

【1 4 2 6】

工程 2。(R)-N-((S)-1-(2, 5-ジフルオロフェニル) エチル) -2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの調製

【化 6 8 0】



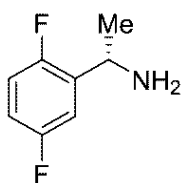
【1 4 2 7】

(R)-N-(2, 5-ジフルオロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (3.20 g, 13.0 mmol) の無水ジクロロメタン (20 mL) 中の溶液に、ジエチルエーテル中 3 M のメチルマグネシウムブロミドの溶液 (8.7 mL, 26 mmol) を -50°C で滴下により添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 12 時間撹拌した。この反応混合物を塩化アンモニウム (50 mL)、水 (100 mL) で希釈し、そしてジクロロメタン (3×80 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3×60 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中 20% の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (1.50 g, 43% の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.09-6.88 (m, 3H), 4.90-4.79 (m, 1H), 3.41 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.21 (s, 9H)。

【1 4 2 8】

工程 3。(S)-1-(2, 5-ジフルオロフェニル) エタン-1-アミンの調製

【化 6 8 1】



【1 4 2 9】

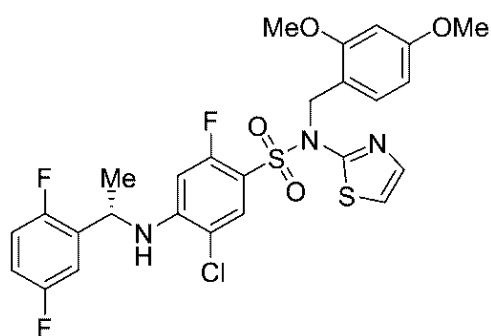
(R) - N - ((S) - 1 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (1.00 g, 3.83 mmol) に、メタノール中 0.4 M の塩化水素の溶液 (10 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 1 時間撹拌した。これに飽和重炭酸ナトリウム (100 mL) を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で 30 分間撹拌した。次いで、この混合物を酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧下での濃縮により、表題化合物を無色油状物として得た (0.40 g, 66 % の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (ddd, J = 8.8, 5.6, 3.2 Hz, 1H), 7.30-7.17 (m, 2H), 4.74 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.66 (d, J = 6.8 Hz, 3H), NH は観察されず。

10

【1430】

工程 4. (S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) アミノ) - N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 682】



20

【1431】

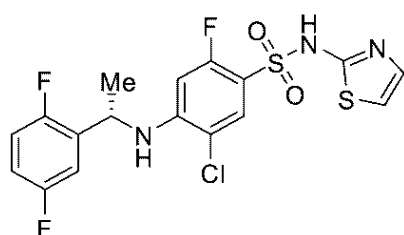
5 - クロロ - N - [(2, 4 - ジメトキシフェニル) メチル] - 2, 4 - ジフルオロ - N - チアゾール - 2 - イル - ベンゼンスルホンアミド (0.30 g, 0.65 mmol) および (S) - 1 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) エタンアミン (0.10 g, 0.65 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (5 mL) 中の混合物に、炭酸カリウム (0.18 g, 1.3 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 12 時間撹拌した。次いで、これに水 (80 mL) を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧下での濃縮、および石油エーテル中 25 % の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.16 g, 41 % の収率) : MS (ES+) m/z 598.2 ($M + 1$), 600.2 ($M + 1$)。

30

【1432】

工程 5. (S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 683】



40

【1433】

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) アミノ) -

50

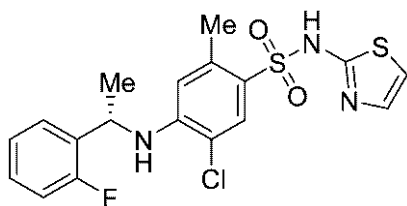
N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.16 g, 0.27 mmol)のジクロロメタン(2 mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(0.31 g, 2.70 mmol)を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で1時間攪拌した。水(20 mL)を添加し、そしてこの混合物をジクロロメタン(3×10 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(3×10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣の、水(0.225%のギ酸を含む)中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.068 g, 56%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 6.98-6.89 (m, 2H), 6.49 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.75 (quin, J = 6.4 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 6.8 Hz, 3H), スルホンアミドのN-Hシグナルを欠く; MS (ES+) m/z 448.1 ($M + 1$), 450.1 ($M + 1$).

【1434】

実施例269

(S)-5-クロロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

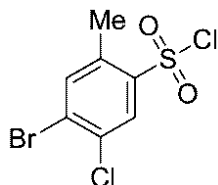
【化684】



【1435】

工程1. 4-ブロモ-5-クロロ-2-メチルベンゼンスルホニルクロリドの調製

【化685】



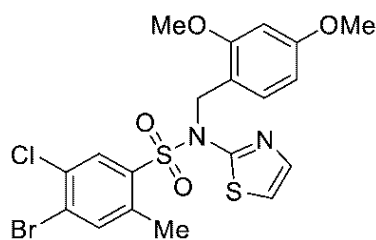
【1436】

飽和二硫化硫黄溶液を、二硫化硫黄ガスを酢酸(20 mL)中に0℃で15分間吹き込むことによって形成し、そしてこれに塩化銅(II)(0.67 g, 6.8 mmol)を添加した。4-ブロモ-5-クロロ-2-メチルアニリン(5.0 g, 23 mmol)の濃塩酸(20.0 mL)中の懸濁物に、亜硝酸ナトリウム(2.3 g, 34 mmol)の水(10 mL)中の溶液を0℃で添加した。30分間攪拌した後に、この反応混合物を上記二硫化硫黄溶液に、0℃で15分間の時間をかけて添加した。次いで、この反応混合物を周囲温度まで温め、そして30分間攪拌した。その残渣を氷水(30 mL)上に注ぎ、そしてその水相を酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中10%の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色固体として得た(4.0 g, 58%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 2.74 (s, 3H).

【1437】

工程3. 4-ブロモ-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-メチル-

N-（チアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミドの調製
【化686】



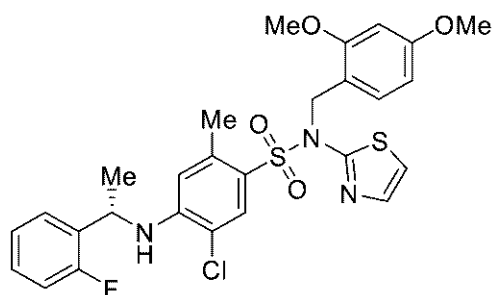
【1438】

N-（2，4-ジメトキシベンジル）チアゾール-2-アミン（0.30 g，1.2 mmol）の無水テトラヒドロフラン（10 mL）中の混合物に、テトラヒドロフラン中1 Mのリチウムビス（トリメチルシリル）アミドの溶液（1.7 mL，1.7 mmol）を-78℃で添加した。この混合物を0℃まで温め、そして30分間攪拌した。次いで、この混合物を-78℃まで冷却し、そしてこれに4-ブロモ-5-クロロ-2-メチルベンゼンスルホニルクロリド（0.40 g，1.3 mmol）の無水テトラヒドロフラン（2 mL）中の溶液を添加した。この混合物を-78℃で30分間攪拌し、周囲温度まで温め、そして11時間攪拌した。この混合物を飽和塩化アンモニウム溶液（10 mL）中に注ぎ、そしてその水相を酢酸エチル（3×30 mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（30 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中20%の酢酸エチルを溶出液として使用する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色固体として得た（0.26 g，26%の収率）：¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 8.01（s，1H），7.52（s，1H），7.46（d，J = 3.6 Hz，1H），7.18（d，J = 8.4 Hz，1H），7.04（d，J = 3.6 Hz，1H），6.39-6.31（m，2H），5.13（s，2H），3.80-3.67（m，6H），2.46（s，3H）；MS（ES⁺）m/z 519.0（M + 1），521.0（M + 1）。

【1439】

工程4。（S）-5-クロロ-N-（2，4-ジメトキシベンジル）-4-（（1-（2-フルオロフェニル）エチル）アミノ）-2-メチル-N-（チアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミドの調製

【化687】



【1440】

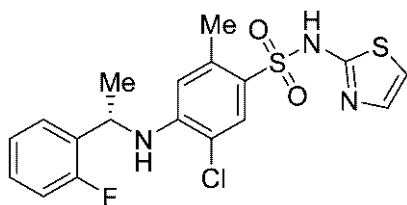
4-ブロモ-5-クロロ-N-（2，4-ジメトキシベンジル）-2-メチル-N-（チアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミド（0.14 g，0.27 mmol）、（S）-1-（2-フルオロフェニル）エタンアミン（0.071 g，0.40 mmol）、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（0）（0.031 g，0.054 mmol）、4，5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9，9-ジメチルキサンテン（0.031 g，0.054 mmol）および炭酸セシウム（0.35 g，1.1 mmol）の無水トルエン（2.0 mL）中の溶液を、窒素でスパージすることにより脱気し、次いで100℃まで12時間加熱した。この混合物を水（10 mL）中に注ぎ、そしてその水相を酢酸エチル（3×30 mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（30 mL）で洗浄し、

無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、および石油エーテル中 25% の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た (0.12 g, 77% の収率) : MS (ES+) m/z 576.1 ($M + 1$), 578.1 ($M + 1$)。

【1441】

工程 5。(S)-5-クロロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 688】



10

【1442】

(S)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.11 g, 0.19 mmol) に、1,4-ジオキサン中 4 M の塩化水素の溶液 (110 mL, 440 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。減圧中での濃縮、およびその残渣の、水 (0.225% のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.038 g, 46% の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.41 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 7.14-7.04 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.01 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.90 (quin, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.62 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 426.1 ($M + 1$), 428.1 ($M + 1$)。

20

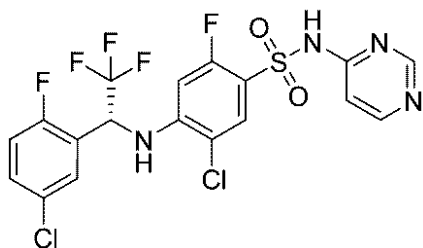
【1443】

実施例 270

(R)-5-クロロ-4-((1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

30

【化 689】



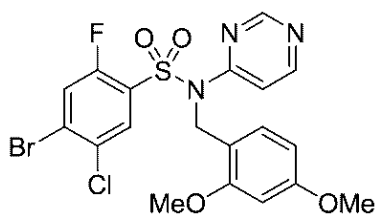
40

【1444】

工程 1。4-ブロモ-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

50

【化 6 9 0】



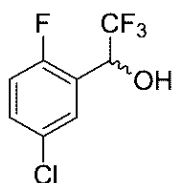
【1 4 4 5】

N-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミジン-4-アミン(1.65 g, 6.71 mmol)および1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(1.51 g, 13.43 mmol)のアセトニトリル(20 mL)中の溶液に、4-ブロモ-5-クロロ-2-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド(3.10 g, 10.07 mmol)のアセトニトリル(10 mL)中の溶液を0℃で添加した。この混合物を15℃で12時間攪拌し、次いで水(30 mL)で希釈した。この混合物を酢酸エチル(3×30 mL)で抽出し、そしてその有機層を合わせた。その有機層をブライン(3×10 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧下で濃縮し、そしてその残渣を、石油エーテル中50%の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た(2.00 g, 58%の収率): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 5.8, 1.2 Hz, 1H), 6.44-6.39 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.78 (d, 6H); MS (ES⁺) m/z 538 (M + 23), 540 (M + 23)。

【1 4 4 6】

工程1。1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オールの調製

【化 6 9 1】



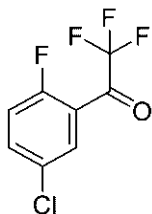
【1 4 4 7】

5-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド(3.00 g, 18.9 mmol)の無水テトラヒドロフラン(30 mL)中の混合物に、トリメチル(トリフルオロメチル)シラン(3.50 g, 24.6 mmol)を添加し、そしてこの混合物を0℃で10分間攪拌した。次いで、これにテトラヒドロフラン中1Mのトリブチルアンモニウムフルオリドの溶液(0.95 mL, 0.95 mmol)を0℃で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして12時間攪拌した。この混合物を水(50 mL)で希釈し、そして酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中1~2%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(4.20 g, 97%の収率): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (dd, J = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.8, 4.4, 2.8 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.32 (quin, J = 6.0 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H)。

【1 4 4 8】

工程2。1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オールの調製

【化 6 9 2】



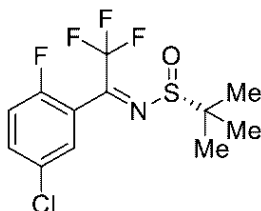
【1 4 4 9】

1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノール (4.20 g, 18.4 mmol) の酢酸エチル (50 mL) 中の溶液に、2-ヨードキシ安息香酸 (15.4 g, 55.1 mmol) を少しずつ添加した。この混合物を36時間加熱還流させた。周囲温度まで冷却した後に、この混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮して、表題化合物を無色油状物として得た (4.00 g, 96%の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (dd, $J = 5.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.66 (ddd, $J = 8.8, 4.0, 2.8$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 10.0, 8.8$ Hz, 1H)。

【1 4 5 0】

工程3。(R)-N-(1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの調製

【化 6 9 3】



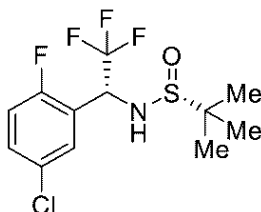
【1 4 5 1】

1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノン (2.00 g, 8.83 mmol) および (R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (1.28 g, 10.6 mmol) の無水ジエチルエーテル (20 mL) 中の溶液に、チタン(IV)イソプロポキシド (6.27 g, 22.1 mmol) を滴下により添加した。次いで、この反応混合物を50℃まで12時間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、この反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、そして濾過した。その濾液を酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中5~20%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (1.50 g, 52%の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (ddd, $J = 8.8, 4.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.11 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 1.35 (s, 9H)。

【1 4 5 2】

工程4。(R)-N-((R)-1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの調製

【化 6 9 4】



【1453】

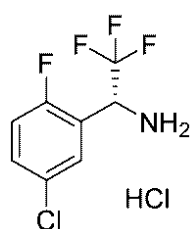
(R, Z) - N - (1 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (1.50 g, 4.55 mmol) およびチタン (IV) イソプロポキシド (1.29 g, 4.55 mmol) のジエチルエーテル (15 mL) 中の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.52 mg, 13 mmol) を -78℃ で少しずつ添加した。この反応混合物を -78℃ で5時間攪拌した。次いで、この混合物を水 (30 mL) でクエンチし、そして濾過した。その濾液を酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中10 ~ 25%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た (1.00 g, 66%の収率) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.36 (m, 2H), 7.12 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.29-5.20 (m, 1H), 3.94 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 1.26 (s, 9H)。

10

【1454】

工程5。(R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタン - 1 - アミン塩酸塩の調製

【化695】



20

【1455】

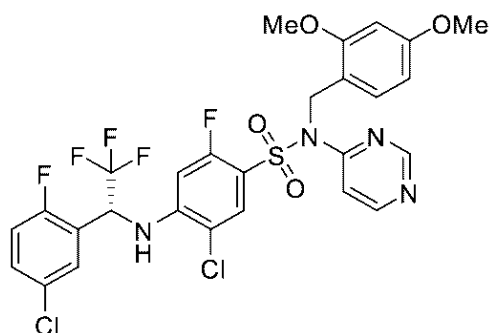
(R) - N - ((R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (1.00 g, 3.01 mmol) に、メタノール中4Mの塩化水素の溶液 (10 mL, 40 mmol) を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で2時間攪拌した。この混合物を減圧中で濃縮した。その残渣をメタノール (1 mL) で希釈し、そしてメチル tert - ブチルエーテル (30 mL) からの再結晶により精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.63 g, 79%の収率) : ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.75-7.63 (m, 2H), 7.41 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 5.69 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 交換可能なプロトンは観察されず。

30

【1456】

工程6。(R) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ) - N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - フルオロ - N - (ピリミジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化696】



40

【1457】

(R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタン

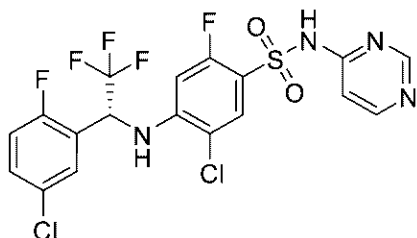
50

アミン (0.10 g, 0.38 mmol) および 4-ブロモ-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.16 g, 0.32 mmol) の無水トルエン (2.0 mL) 中の溶液に、カリウム *tert*-ブトキシド (0.14 g, 1.26 mmol) および クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)] パラジウム (II) (0.048 g, 0.063 mmol) を添加した。次いで、この混合物を 60℃まで 12 時間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、この反応混合物を減圧中で濃縮し、そして水 (30 mL) で希釈した。この混合物を酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中 50% の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た (0.016 g, 8% の収率) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (s, 1H), 8.47 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 6.0, 1.2 Hz, 1H), 7.23-7.14 (m, 2H), 6.44-6.38 (m, 2H), 6.31 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.78 (d, J = 4.0 Hz, 6H); MS (ES⁺) m/z 663.1 (M + 1), 665.1 (M + 1)。

【1458】

工程 7。(R)-5-クロロ-4-((1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製。

【化697】



【1459】

(R)-5-クロロ-4-((1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.020 g, 0.030 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (1.54 g, 13.5 mmol) を周囲温度で添加し、そして得られた混合物を 30 分間攪拌した。減圧中での濃縮、およびその残渣の、水 (0.225% のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.011 g, 71% の収率) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.23-5.12 (m, 1H), NH は観察されず; MS (ES⁺) m/z 513.0 (M + 1), 515.0 (M + 1)。

【1460】

実施例 271

4-((2-((ジメチルアミノ)メチル)ベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

10

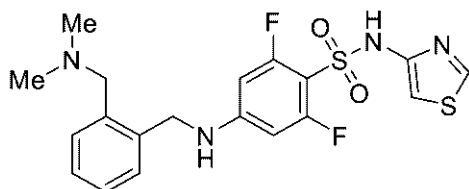
20

30

40

50

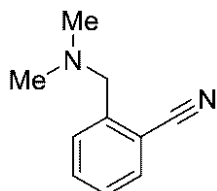
【化 6 9 8】



【1 4 6 1】

工程 1。2-((ジメチルアミノ)メチル)ベンゾニトリルの調製

【化 6 9 9】



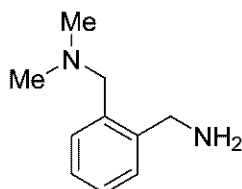
【1 4 6 2】

実施例 16 の工程 1 について記載されたような手順に従って、アゼチジンをジメチルアミン塩酸塩で置き換えるために必要とされるような重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色油状物として得た (0.600 g, 73% の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.30 (s, 6H); MS (ES+) m/z 161.0 ($M + 1$)。 20

【1 4 6 3】

工程 2。1-(2-(アミノメチル)フェニル)-N,N-ジメチルメタンアミンの調製

【化 7 0 0】



【1 4 6 4】

2-((ジメチルアミノ)メチル)ベンゾニトリル (0.600 g, 3.74 mmol) の濃水酸化アンモニウム (4 mL) およびメタノール (20 mL) 中の混合物に、Raney-Ni (0.320 g, 3.74 mmol) を添加した。この懸濁物を減圧下で脱気して水素でパージすることを、数回行った。この混合物を水素雰囲気下 (50 psi) で、周囲温度で 12 時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮して、表題化合物を無色油状物として得た (0.300 g, 49% の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19-7.12 (m, 2H), 7.11-7.05 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.09 (s, 6H), NH は観察されず; MS (ES+) m/z 147.9 ($M + 1 - 14$)。 40

【1 4 6 5】

工程 3。(4-((2-((ジメチルアミノ)メチル)ベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

10

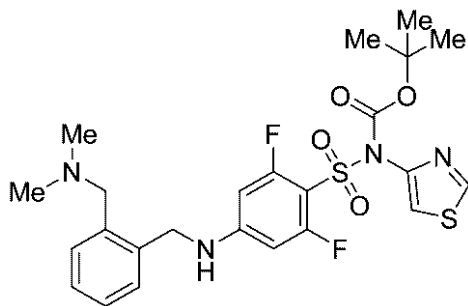
20

30

40

50

【化 7 0 1】



10

【1 4 6 6】

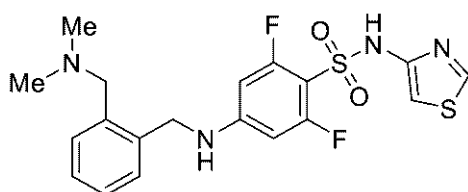
チアゾール-4-イル（（2，4，6-トリフルオロフェニル）スルホニル）カルバミン酸tert-ブチル（0.721g，1.83mmol）および1-（2-（アミノメチル）フェニル）-N，N-ジメチルメタンアミン（0.300g，1.83mmol）の無水N，N-ジメチルホルムアミド（10mL）中の溶液に、炭酸カリウム（0.505g，3.66mmol）を添加した。この反応混合物を周囲温度で3時間攪拌した。次いで、これに水（10mL）を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル（3×10mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（3×10mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中25%の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た（0.080g，8%の収率）：¹H NMR（400MHz，CDCl₃）δ 8.81（d，J = 2.2 Hz，1H），7.51（d，J = 2.2 Hz，1H），7.37-7.30（m，3H），7.27-7.25（m，1H），6.18（d，J = 11.8 Hz，2H），4.34（s，2H），3.47（s，2H），2.30（s，6H），1.40（s，9H），NHは観察されず；MS（ES+）m/z 438.9（M - 99）。

20

【1 4 6 7】

工程4。4-（（2-（（ジメチルアミノ）メチル）ベンジル）アミノ）-2，6-ジフルオロ-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 7 0 2】



30

【1 4 6 8】

カルバミン酸（4-（（2-（（ジメチルアミノ）メチル）ベンジル）アミノ）-2，6-ジフルオロフェニル）スルホニル（チアゾール-4-イル）（0.080g，0.148mmol）に、ジオキサン中4Mの塩化水素の溶液（2mL）を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で8時間攪拌した。次いで、この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、水（0.225%のギ酸を含む）中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た（0.012g，19%の収率）：¹H NMR（400MHz，CD₃OD）δ 8.74（d，J = 2.2 Hz，1H），7.49-7.35（m，4H），6.97（d，J = 2.2 Hz，1H），6.30-6.23（m，2H），4.45（s，2H），4.04（s，2H），2.64（s，6H），NHは観察されず；MS（ES+）m/z 439.0（M + 1）。

40

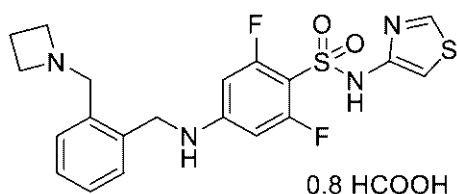
【1 4 6 9】

実施例 2 7 2

4-（（2-（アゼチジン-1-イルメチル）ベンジル）アミノ）-2，6-ジフルオロ-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

50

【化 7 0 3】



【1 4 7 0】

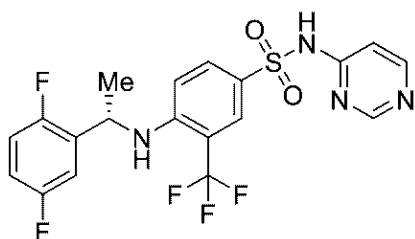
2, 4, 6-トリフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (1.00 g, 2.54 mmol)、(2-(アゼチジン-1-イルメチル)フェニル)メタンアミン (0.446 g, 2.53 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.0 mL, 6.1 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (10 mL) 中の溶液を、周囲温度で2時間攪拌した。次いで、この混合物に飽和塩化アンモニウム (10 mL) を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これをジクロロメタン (5 mL) に溶解させた。次いで、これにトリフルオロ酢酸 (2 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で18時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、水 (0.05%のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.128 g, 11%の収率) : ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 0.8 H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.30-7.29 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 3H), 6.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.22 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 2.07-2.00 (m, 2H), NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 451.1 (M + 1)。

【1 4 7 1】

実施例 2 7 3

(S)-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(ピリミジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミドの合成

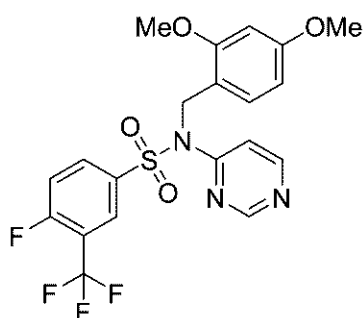
【化 7 0 4】



【1 4 7 2】

工程 1。N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 7 0 5】



【1473】

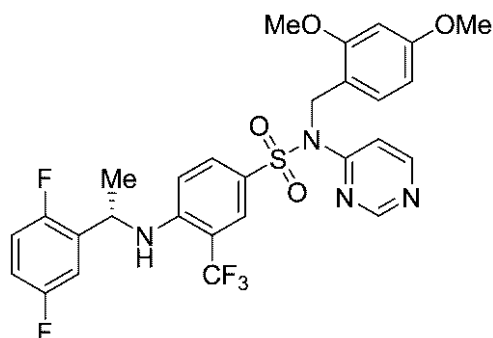
N-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミジン-4-アミン(0.70g, 2.80mmol)および1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(0.64g, 5.70mmol)の無水アセトニトリル(30mL)中の溶液に、4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニルクロリド(1.50g, 5.70mmol)を0℃で滴下により添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして12時間撹拌した。次いで、この反応混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中10%の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.90g, 67%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.86 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.08-8.22 (m, 2H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.10-7.17 (m, 2H), 6.41 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (s, 3H)。

10

【1474】

工程2。(S)-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(ピリミジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化706】



20

【1475】

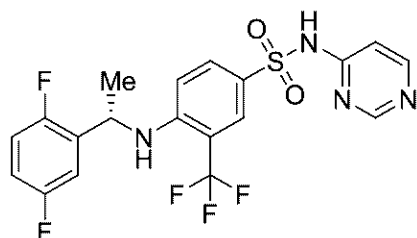
N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド(0.40g, 0.85mmol)および(S)-1-(2,5-ジフルオロフェニル)エタンアミン塩酸塩(0.20g, 1.00mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)中の溶液に、炭酸カリウム(0.47g, 3.3mmol)を添加した。この混合物を周囲温度で12時間撹拌した。この反応を、水(50mL)の添加によりクエンチし、そして酢酸エチル(3×40mL)で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して残渣を得、これを、石油エーテル中33%の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.090g, 17%の収率): MS (ES+) m/z 609.1 ($M + 1$)。

30

【1476】

工程2。(S)-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(ピリミジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化707】



40

50

【1477】

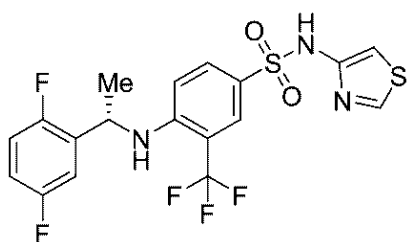
(S)-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(ピリミジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド (0.080 g, 0.13 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中の混合物に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、メタノール (1 mL) で希釈し、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮して残渣を得、これを、水 (0.225 % のギ酸を含む) 中のアセトニトリルの勾配で溶出する逆相 HPLC により精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.018 g, 29 % の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.87 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.08 (td, $J = 9.2, 4.4$ Hz, 1H), 6.90 - 7.00 (m, 2H), 6.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.17 (br s, 1H), 4.83 - 4.96 (m, 1H), 1.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), NH は観察されず ; MS (ES+) m/z 459.0 ($M + 1$)。 10

【1478】

実施例 274

(S)-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミドの合成

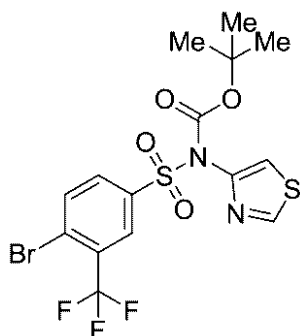
【化708】



【1479】

工程 1。(4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチルの調製

【化709】



【1480】

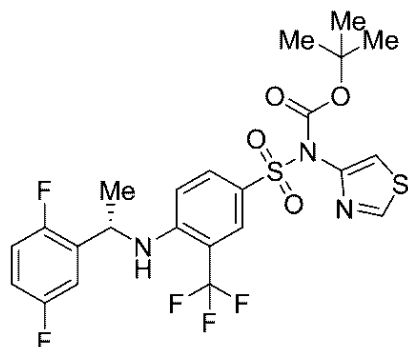
チアゾール-4-イルカルバミン酸 tert-ブチル (1.00 g, 4.99 mmol) の無水テトラヒドロフラン (15 mL) 中の溶液に、テトラヒドロフラン中 1 M のリチウムビス(トリメチルシリル)アミドの溶液 (6.99 mL, 6.99 mmol) を -78 °C で滴下により添加した。この反応混合物を 0 °C まで温め、30 分間攪拌し、そして -78 °C まで冷却した。次いで、これに 4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニルクロリド (2.26 g, 6.99 mmol) のテトラヒドロフラン (8 mL) 中の溶液を -78 °C で添加した。この反応混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いで水 (50 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾 50

液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、水（０．２２５％のギ酸を含む）中のアセトニトリルで溶出する逆相ＨＰＬＣによる精製により、表題化合物を黄色固体として得た（１．１０ｇ，４５％の収率）：¹H NMR（４００ MHz，CDCl₃）δ 8.81（d，J = 2.0 Hz，1H），8.48（d，J = 2.0 Hz，1H），8.20（dd，J = 8.4，2.0 Hz，1H），7.96（d，J = 8.4 Hz，1H），7.58（d，J = 2.0 Hz，1H），1.37（s，9H）；MS（ES⁺）m/z 387.0（M - 99），389.0（M - 99）。

【１４８１】

工程２。（S）－（４－（（１－（２，５－ジフルオロフェニル）エチル）アミノ）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）スルホニル（チアゾール－４－イル）カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化７１０】



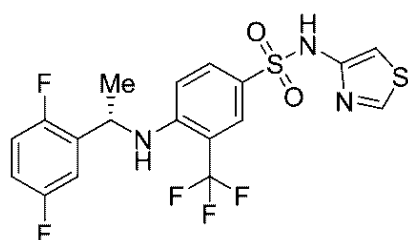
【１４８２】

（４－ブromo-3-（トリフルオロメチル）フェニル）スルホニル（チアゾール－４－イル）カルバミン酸tert-ブチル（０．２０ｇ，０．４１mmol）、（S）－１－（２，５－ジフルオロフェニル）エタンアミン塩酸塩（０．０９５ｇ，０．４９mmol）およびカリウムtert-ブトキシド（０．１８ｇ，１．６４mmol）の無水テトラヒドロフラン（３mL）中の溶液に、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノー２’，６’－ジ-*i*-プロポキシ-１，１’-ビフェニル）〔２－（２－アミノエチルフェニル）〕パラジウム（II）メチル-*t*-ブチルエーテル付加体（０．０６２ｇ，０．０８２mmol）を添加した。この混合物を８０℃まで１２時間加熱し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣を、石油エーテル中２５％の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色油状物として得た（０．１０ｇ，４３％の収率）：¹H NMR（４００ MHz，CDCl₃）δ 8.78（d，J = 2.0 Hz，1H），8.24（d，J = 2.0 Hz，1H），8.00（dd，J = 9.2，2.0 Hz，1H），7.51（d，J = 2.0 Hz，1H），7.13-7.04（m，1H），7.00-6.90（m，2H），6.57（d，J = 8.6 Hz，1H），5.20（d，J = 4.4 Hz，1H），4.97（q，J = 6.4 Hz，1H），1.65（d，J = 6.4 Hz，3H），1.33（s，9H）。

【１４８３】

工程２。（S）－４－（（１－（２，５－ジフルオロフェニル）エチル）アミノ）－N-（チアゾール－４－イル）－３－（トリフルオロメチル）ベンゼンスルホンアミドの調製

【化７１１】



【１４８４】

（S）－tert-ブチル（４－（（１－（２，５－ジフルオロフェニル）エチル）アミノ）

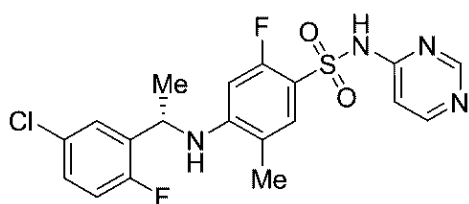
)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル-(チアゾール-4-イル)カルバメート(0.10g, 0.18mmol)に、1,4-ジオキサン中4Mの塩化水素の溶液(8mL)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で12時間撹拌した。減圧中での濃縮、およびその残渣の、水(0.225%のギ酸を含む)中のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.047g, 54%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.06 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.10-7.04 (m, 1H), 7.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.99-6.88 (m, 2H), 6.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.93-4.81 (m, 1H), 1.61 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

【1485】

実施例275

(S)-4-((1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

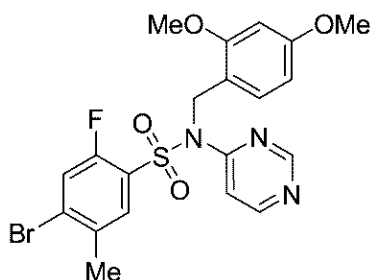
【化712】



【1486】

工程1。4-ブロモ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化713】



【1487】

N-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミジン-4-アミン(3.00g, 12.20mmol)および1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(2.74g, 24.5mmol)のアセトニトリル(30mL)中の混合物に、4-ブロモ-2-フルオロ-5-メチルベンゼンスルホニルクロリド(5.28g, 18.40mmol)のアセトニトリル(2mL)中の溶液を0℃で添加した。この反応混合物を0℃で30分間撹拌し、次いで、周囲温度で12時間撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、石油エーテル中10~30%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色油状物として得た(4.82g, 79%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.78 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 5.6, 4.8 Hz, 2H), 6.43-6.40 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); MS (ES+) m/z 496.0 (M + 1)。

【1488】

工程2。(S)-4-((1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

10

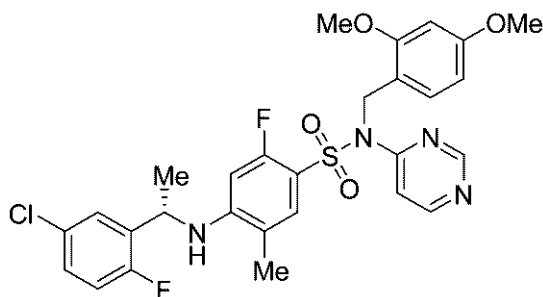
20

30

40

50

【化 7 1 4】



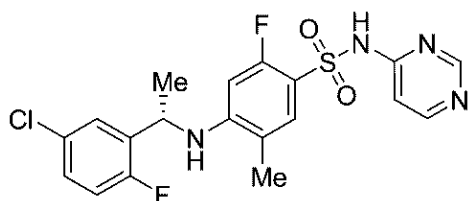
【1 4 8 9】

4-ブロモ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(2.00 g, 4.03 mmol)、(S)-1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エタンアミン塩酸塩(1.27 g, 6.05 mmol)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)(0.46 g, 0.81 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(0.47 g, 0.81 mmol)および炭酸セシウム(5.25 g, 16.10 mmol)の無水トルエン(20 mL)中の混合物を脱気し、次いで100℃まで12時間加熱した。この混合物を氷水(20 mL)中に注ぎ、そして酢酸エチル(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中25%の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た(2.37 g, 定量的収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.25-7.16 (m, 3H), 7.04 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.40-6.38 (m, 2H), 5.98 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.73 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.60 (d, J = 6.6 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 589.1 ($M + 1$)。

【1 4 9 0】

工程3。(S)-4-((1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 7 1 5】



【1 4 9 1】

実施例7の工程2に記載されたような手順に従って、(S)-4-((1-(3-ブromoフェニル)エチル)アミノ)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを(S)-4-((1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるための重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.83 g, 79%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.80 (br s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.41 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27-7.17 (m, 3H), 7.02 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 12.4

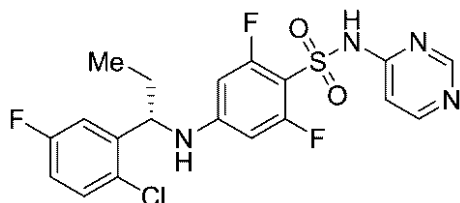
Hz, 1H), 4.73 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

【1492】

実施例276

(S)-4-((1-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)プロピル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化716】

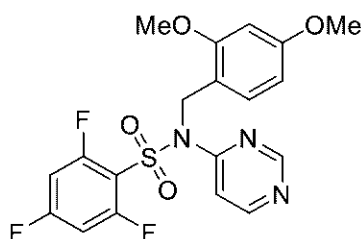


10

【1493】

工程1。N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化717】



20

【1494】

N-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミジン-4-アミン (1.12 g, 4.56 mmol) および 1,4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン (1.02 g, 9.11 mmol) の無水アセトニトリル (2 mL) 中の混合物に、2,4,6-トリフルオロベンゼンスルホンクロリド (2.10 g, 9.11 mmol) の無水アセトニトリル (1 mL) 中の溶液を 0℃ で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 10 時間撹拌した。次いで、これに水 (15 mL) および酢酸エチル (100 mL) を添加した。その有機層をブライン (2×30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中 33% の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色固体として得た (0.35 g, 17% の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (s, 1H), 8.48-8.46 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.26-7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.07-7.06 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.81-6.76 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.47-6.43 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H)。

30

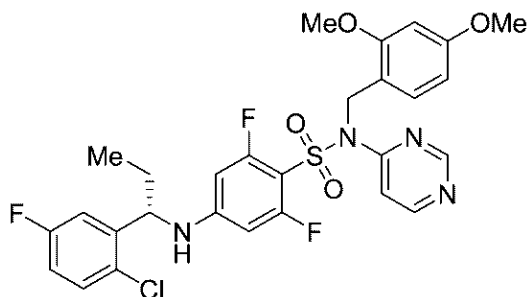
【1495】

工程2。(S)-4-((1-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)プロピル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

40

50

【化 7 1 8】



10

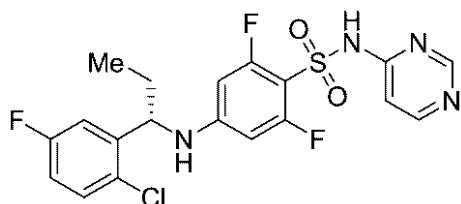
【1 4 9 6】

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.17 g, 0.39 mmol)、(S)-1-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)プロパン-1-アミン(0.073 g, 0.39 mmol)および炭酸セシウム(0.19 g, 0.58 mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)中の溶液を80℃まで3時間加熱した。周囲温度まで冷却した後、この反応混合物を、水(10 mL)の添加によりクエンチし、そして酢酸エチル(50 mL)で抽出した。その有機抽出物をブライン(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、酢酸エチル中33%の石油エーテルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.070 g, 30%の収率): MS (ES+) m/z 607.0 (M + 1)。

20

【1 4 9 7】

工程2。(S)-4-((1-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)プロピル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製
【化 7 1 9】



30

【1 4 9 8】

実施例2の工程3に記載されたような手順に従って、(S)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(ナフタレン-1-イル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを(S)-4-((1-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)プロピル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるための重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.028 g, 52%の収率): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.57 (s, 1H), 8.31 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 4.8, 8.8 Hz, 1H), 7.07-7.00 (m, 3H), 6.07-6.04 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.65-4.62 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 1.87-1.75 (m, 2H), 1.04-1.00 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 交換可能なプロトンは観察されず; MS (ES+) m/z 457.1 (M + 1)。

40

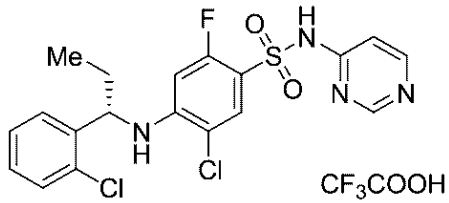
【1 4 9 9】

実施例 2 7 7

(S)-5-クロロ-4-((1-(2-クロロフェニル)プロピル)アミノ)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

50

【化 7 2 0】

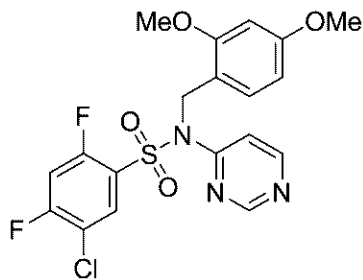


【1 5 0 0】

工程 1。5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

10

【化 7 2 1】



20

【1 5 0 1】

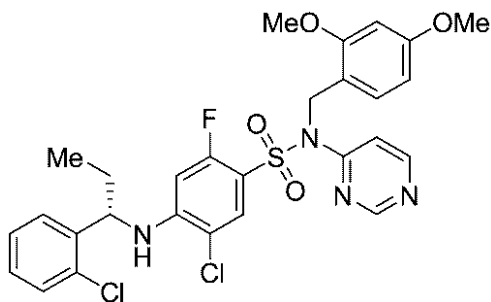
実施例 191 の工程 2 に記載されたような手順に従って、3-クロロ-2,4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリドを 5-クロロ-2,4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.9 g, 35% の収率) : MS (ES+) m/z 456.1 (M + 1), 458.1 (M + 1)。

【1 5 0 2】

工程 2。(S)-5-クロロ-4-((1-(2-クロロフェニル)プロピル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 7 2 2】

30



【1 5 0 3】

40

5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.225 g, 0.492 mmol)、(S)-1-(2-クロロフェニル)プロパン-1-アミン (0.111 g, 0.54 mmol)、および炭酸カリウム (0.169 g, 1.23 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (4 mL) 中の混合物を 65 °C まで 3 時間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、これに飽和塩化アンモニウム (20 mL) を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中 0 ~ 60 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た (0.140 g, 47% の収率) : MS (ES+

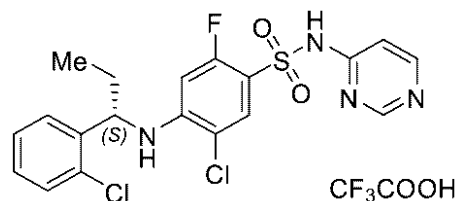
50

) m/z 605.0 ($M+1$), 607.0 ($M + 1$).

【1504】

工程3。(S)-5-クロロ-4-((1-(2-クロロフェニル)プロピル)アミノ)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化723】



10

【1505】

(S)-5-クロロ-4-((1-(2-クロロフェニル)プロピル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.140 g, 0.231 mmol)のジクロロメタン(4 mL)中の混合物に、トリフルオロ酢酸(2 mL)を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で1時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣を、ヘキサン中0~60%の酢酸エチル(0.1%のトリフルオロ酢酸を含む)の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色泡状物として得た(0.089 g, 85%の収率): $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.34-7.23 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.67 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.87-1.73 (m, 1H), 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), NHおよびCOOHは観察されず; ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -74.8 (s, 3F), -109.6 (s, 1F); MS (ES+) m/z 455.0 ($M + 1$), 457.0 ($M + 1$).

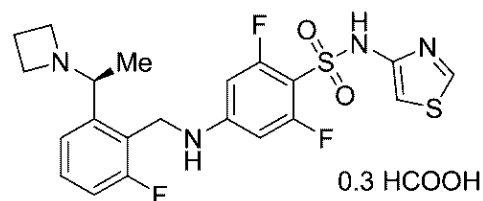
20

【1506】

実施例278

(S)-4-((2-(1-(アゼチジン-1-イル)エチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化724】

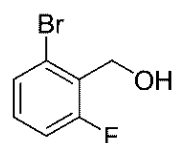


40

【1507】

工程1。(2-ブロモ-6-フルオロフェニル)メタノールの調製

【化725】



【1508】

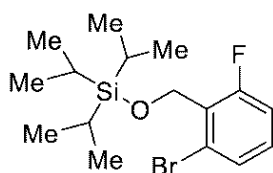
2-ブロモ-6-フルオロベンズアルデヒド(35.0 g, 172 mmol)のメタノー

50

ル (200 mL) 中の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (3.26 g, 86.2 mmol) を 0℃ で添加した。この混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、水 (100 mL) で希釈し、次いで、減圧下で濃縮した。残った水相を酢酸エチル (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中 10 ~ 20 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (33.4 g, 94 % の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.33 (m, 1H), 7.23-6.98 (m, 2H), 4.86 (br s, 2H), OH は観察されず。

【1509】

工程 2。((2-ブロモ-6-フルオロベンジル)オキシ)トリイソプロピルシランの調製
【化 726】

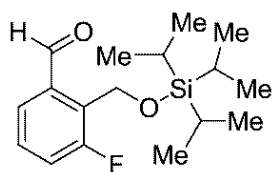


【1510】

(2-ブロモ-6-フルオロフェニル)メタノール (57.0 g, 278 mmol) およびイミダゾール (37.9 g, 556 mmol) のジクロロメタン (300 mL) 中の溶液に、クロロトリイソプロピルシラン (107 g, 556 mmol) を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で 12 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、そしてその残渣を水 (400 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3 × 400 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中 0 ~ 5 % の勾配の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た (95.0 g, 94 % の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (dt, J = 6.0, 8.0 Hz, 1H), 7.07-6.99 (m, 1H), 4.94 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 1.24-1.15 (m, 3H), 1.14-1.10 (m, 18H)。

【1511】

工程 3。3-フルオロ-2-((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)ベンズアルデヒドの調製
【化 727】



【1512】

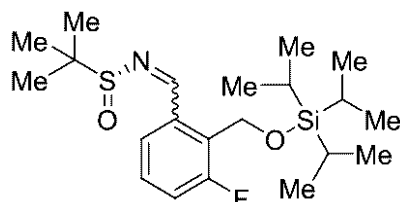
((2-ブロモ-6-フルオロベンジル)オキシ)トリイソプロピルシラン (65.0 g, 180 mmol)、2-イソシアノ-2-メチルプロパン (22.4 g, 270 mmol)、酢酸パラジウム (II) (4.04 g, 18.0 mmol)、炭酸ナトリウム (19.1 g, 180 mmol)、および (2-ビフェニル)ジ-tert-ブチルホスフィン (10.7 g, 36.0 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (500 mL) 中の混合物に、トリエチルシラン (62.8 g, 540 mmol) を添加した。この反応混合物を脱気し、次いで 65℃ まで 12 時間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、この反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した

。合わせた有機層をブライン（3×50 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中0～5%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た（28.0 g, 50%の収率）：¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 10.45 (s, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 5.10 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.99-0.95 (m, 18H)。

【1513】

工程4。(R)-N-(3-フルオロ-2-((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)ベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの調製

【化728】



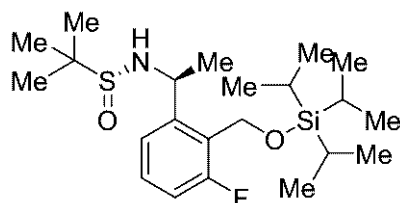
【1514】

3-フルオロ-2-((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)ベンズアルデヒド（14.0 g, 45.1 mmol）および（R）-2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド（6.01 g, 49.6 mmol）のジクロロメタン（150 mL）中の溶液に、炭酸セシウム（29.4 g, 90.2 mmol）を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で12時間攪拌した。次いで、この反応混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣の、石油エーテルで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た（9.00 g, 48%の収率）：¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 9.11 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42-7.33 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 5.11 (qd, J = 12.0, 1.6 Hz, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.22-1.13 (m, 3H), 1.09-1.05 (m, 18H); MS (ES⁺) m/z 414.4 (M + 1)。

【1515】

工程5。(R)-N-((S)-1-(3-フルオロ-2-((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)フェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの調製

【化729】



【1516】

(R)-N-(3-フルオロ-2-((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)ベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（9.00 g, 21.8 mmol）のジクロロメタン（100 mL）中の溶液に、ジエチルエーテル中3.0 Mのメチルマグネシウムブロミドの溶液（14.5 mL, 43.5 mmol）を-45℃で滴下により添加した。この混合物を周囲温度まで温め、そして2時間攪拌した。次いで、これに飽和塩化アンモニウム（500 mL）を添加し、そしてこの混合物をジクロロメタン（3×500 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（200 mL）で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中5～30%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラ

10

20

30

40

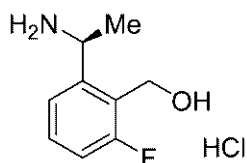
50

フィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た（7.60 g, 63%の収率）：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.28 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 6.97 (ddd, J = 9.6, 8.0, 1.6 Hz, 1H), 5.13 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 5.06-4.80 (m, 2H), 3.38 (br s, 1H), 1.59-1.56 (m, 3H), 1.19 (s, 9H), 1.18-1.13 (m, 3H), 1.10-1.05 (m, 18 H)。

【1517】

工程6。(S) - (2 - (1 - アミノエチル) - 6 - フルオロフェニル) メタノール塩酸塩の調製

【化730】



10

【1518】

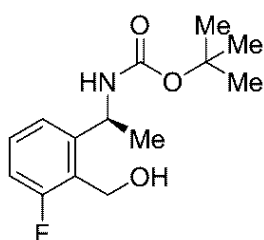
(R) - N - ((S) - 1 - (3 - フルオロ - 2 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) メチル) フェニル) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (7.60 g, 17.7 mmol) に、メタノール中 4.0 M の塩化水素の溶液 (100 mL, 400.0 mmol) を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で 12 時間攪拌した。この混合物を減圧中で濃縮して、表題化合物を無色油状物として得た (3.60 g, 100%の収率)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.31-7.26 (m, 2H), 7.02 (ddd, J = 9.6, 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.36 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 交換可能なプロトンは観察されず。

20

【1519】

工程7。(S) - (1 - (3 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニル) エチル) カルバミン酸 tert - ブチルの調製

【化731】



30

【1520】

(S) - (2 - (1 - アミノエチル) - 6 - フルオロフェニル) メタノール (3.60 g, 17.5 mmol) のジクロロメタン (50.0 mL) 中の溶液に、トリエチルアミン (7.08 g, 70.0 mmol) およびジ炭酸ジ - tert - ブチル (4.20 g, 19.2 mmol) を添加した。この混合物を周囲温度で 1 時間攪拌し、次いで水 (200 mL) で希釈し、そしてジクロロメタン (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。この濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を無色固体として得た (5.00 g, 定量的収率)：MS (ES+) m/z 292.3 (M + 23)。

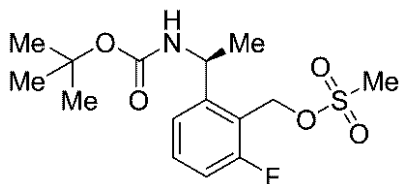
40

【1521】

工程8。(S) - 2 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) エチル - 6 - フルオロベンジルメタンスルホネートの調製

50

【化 7 3 2】



【1 5 2 2】

(S) - (1 - (3 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニル) エチル) カルバミン酸 *tert* - ブチル (5.00 g, 18.6 mmol) の無水ジクロロメタン (50.0 mL) 中の溶液に、トリエチルアミン (3.76 g, 37.1 mmol) を 0℃ で添加し、その後、メタンスルホニルクロリド (3.40 g, 29.7 mmol) を滴下により添加した。この混合物を周囲温度まで温め、そして 1 時間攪拌した。水 (100 mL) の添加後、この混合物をジクロロメタン (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を黄色固体として得た (6.50 g, 定量的収率) : MS (ES+) *m/z* 370.3 (M + 23)。

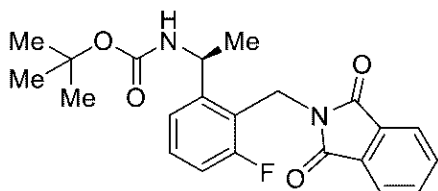
10

【1 5 2 3】

工程 9。(S) - (1 - (2 - ((1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) メチル) - 3 - フルオロフェニル) エチル) カルバミン酸 *tert* - ブチルの調製

20

【化 7 3 3】



【1 5 2 4】

(S) - 2 - (1 - ((*tert* - ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) - 6 - フルオロベンジルメタンスルホネート (6.50 g, 18.7 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (70 mL) 中の溶液に、炭酸カリウム (5.17 g, 37.4 mmol) およびフタルイミド (4.13 g, 28.1 mmol) を添加した。この混合物を周囲温度で 12 時間攪拌し、次いで水 (200 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、水 (0.1 % の水酸化アンモニウムを含む) 中のアセトニトリルの勾配で溶出する逆相カラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色固体として得た (4.00 g, 54 % の収率) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91-7.75 (m, 2H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.16 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (br t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.42-5.27 (m, 1H), 5.12-5.02 (m, 2H), 4.93-4.85 (m, 1H), 1.53-1.44 (m, 3H), 1.35 (s, 9H); MS (ES+) *m/z* 421.4 (M + 23)。

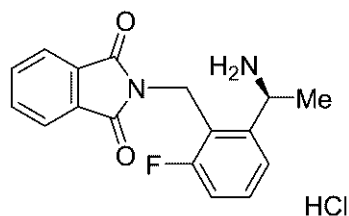
30

【1 5 2 5】

工程 10。(S) - 2 - (2 - (1 - アミノエチル) - 6 - フルオロベンジル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン塩酸塩の調製

40

【化 7 3 4】



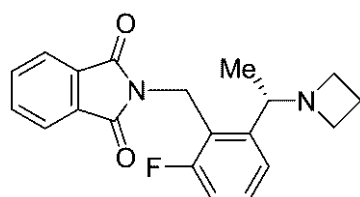
【1 5 2 6】

(S)-tert-ブチル (1-(2-((1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)-3-フルオロフェニル)エチル)カルバメート (4.00 g, 10.0 mmol) に、メタノール中 4.0 M の塩化水素の溶液 (40 mL, 160 mmol) を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。減圧中での濃縮により、表題化合物を無色固体として得た (3.40 g, 100% の収率) : MS (ES+) m/z 299.3 (M + 1)。

【1 5 2 7】

工程 11。(S)-2-(2-(1-(アゼチジン-1-イル)エチル)-6-フルオロベンジル)イソインドリン-1,3-ジオンの調製

【化 7 3 5】



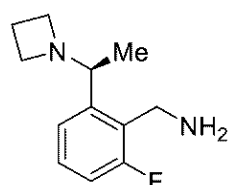
【1 5 2 8】

(S)-2-(2-(1-アミノエチル)-6-フルオロベンジル)イソインドリン-1,3-ジオン塩酸塩 (3.40 g, 10.2 mmol) および 1,3-ジプロモプロパン (2.26 g, 11.2 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (40 mL) 中の溶液に、炭酸カリウム (5.62 g, 40.6 mmol) を添加し、そしてこの混合物を 80 °C で 12 時間攪拌した。次いで、この反応混合物を水 (200 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、水 (0.1% の水酸化アンモニウムを含む) 中のアセトニトリルの勾配で溶出する逆相カラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た (0.46 g, 13% の収率) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.72 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.30 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 6.83 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.82 (br d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.82 (br s, 1H), 3.20-2.98 (m, 4H), 1.90-1.89 (m, 2H), 1.07 (br d, J = 6.4 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 339.3 (M + 1)。

【1 5 2 9】

工程 12。(S)-(2-(1-(アゼチジン-1-イル)エチル)-6-フルオロフェニル)メタンアミンの調製

【化 7 3 6】



10

20

30

40

50

【1530】

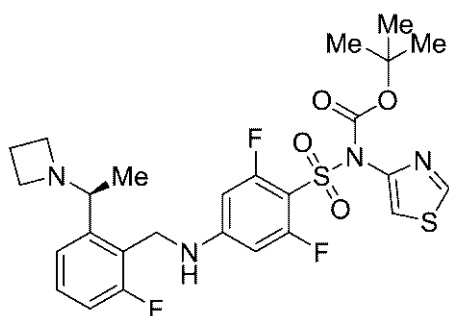
(S) - 2 - (2 - (1 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 6 - フルオロベンジル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (0.20 g, 0.59 mmol) のエタノール (5 mL) 中の溶液に、ヒドラジン - 水和物 (0.15 g, 2.96 mmol) を添加し、そしてこの混合物を 80 °C で 12 時間撹拌した。この混合物を周囲温度まで放冷し、次いで濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを 1 M の水酸化ナトリウム (20 mL) で希釈し、そしてジクロロメタン (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。この濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を無色油状物として得た (0.10 g, 81 % の収率) : MS (ES+) m/z 209.3 (M + 1)。

10

【1531】

工程 13。(S) - ((4 - ((2 - (1 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルの調製

【化 737】



20

【1532】

(S) - (2 - (1 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 6 - フルオロフェニル) メタンアミン (0.18 g, 0.86 mmol) およびチアゾール - 4 - イル ((2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) スルホニル) カルバミン酸 tert - ブチル (0.34 g, 0.86 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の溶液に、炭酸カリウム (0.24 g, 1.73 mmol) を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で 12 時間撹拌した。この混合物を水 (100 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ジクロロメタン中 10 % のメタノールで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た (0.10 g, 20 % の収率) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.61-6.55 (br s, 1H), 6.30 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 4.63-4.48 (m, 2H), 3.60-3.53 (m, 1H), 3.21-3.17 (m, 2H), 3.12-3.07 (m, 2H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 583.4 (M + 1)。

30

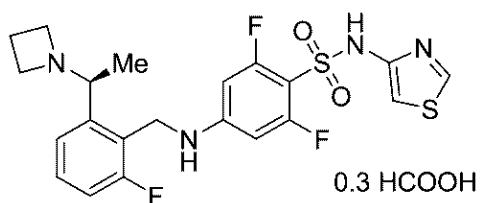
40

【1533】

工程 14。(S) - 4 - ((2 - (1 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

50

【化 7 3 8】



【1 5 3 4】

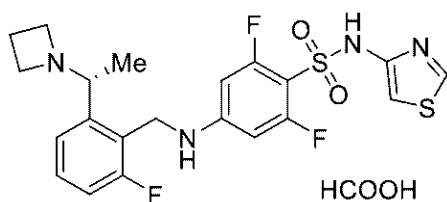
(S) - tert - ブチル (4 - ((2 - (1 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロフェニル) スルホニル (チアゾール - 4 - イル) カルバメート (0 . 1 0 g , 0 . 1 7 m m o l) のジクロロメタン (2 m L) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 . 0 m L) を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。次いで、この混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これを、水 (0 . 1 % のギ酸を含む) 中のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (0 . 0 5 g , 5 2 % の収率) : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 0.3H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 7.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 4.48-4.37 (m, 2H), 4.06-3.95 (m, 1H), 3.48 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.17 (quin, J = 7.2 Hz, 2H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 3H), NH および COOH は観察されず ; MS (ES⁺) m/z 483.1 (M + 1)。

【1 5 3 5】

実施例 2 7 9

(R) - 4 - ((2 - (1 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

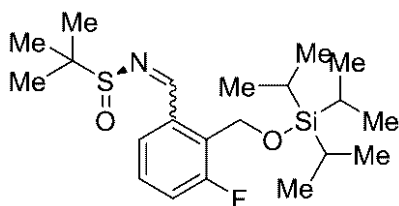
【化 7 3 9】



【1 5 3 6】

工程 1。 (S) - N - (3 - フルオロ - 2 - (((トリイソプロピルシリル) オキシ) メチル) ベンジリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドの調製

【化 7 4 0】



【1 5 3 7】

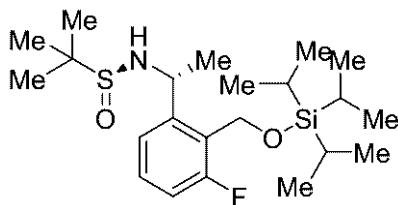
実施例 2 7 8 の工程 4 に記載されたような手順に従って、(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドを (R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色油状物として得た (7 . 8 0 g , 4 1 % の収率) : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.01 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35-7.24 (m, 1H), 7.15-7.07 (m, 1H), 5.01 (dq,

$J = 1.6, 11.8 \text{ Hz}, 2\text{H}), 1.20 \text{ (s, 9H)}, 1.10\text{-}1.03 \text{ (m, 3H)}, 1.00\text{-}0.95 \text{ (m, 18H)}.$

【1538】

工程2。(S)-N-((R)-1-(3-フルオロ-2-((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)フェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドの調製

【化741】



10

【1539】

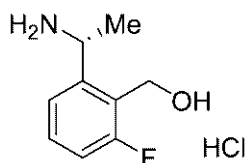
実施例278の工程5に記載されたような手順に従って、(R)-N-(3-フルオロ-2-((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)ベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドを(S)-N-(3-フルオロ-2-((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)ベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(6.00g, 73%の収率): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19-7.11 (m, 2H), 6.91-6.84 (m, 1H), 5.04 (q, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.96-4.72 (m, 2H), 3.29 (br s, 1H), 1.49 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H), 1.10 (s, 9H), 1.09-1.04 (m, 3H), 1.02-0.97 (m, 18H).

20

【1540】

工程3。(R)-(2-(1-アミノエチル)-6-フルオロフェニル)メタノール塩酸塩の調製

【化742】



30

【1541】

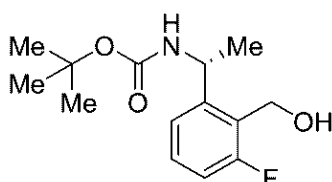
実施例278の工程6に記載されたような手順に従って、(R)-N-((S)-1-(3-フルオロ-2-((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)フェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドを(S)-N-((R)-1-(3-フルオロ-2-((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)フェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得(3.00g, 定量的収率)、これを精製せずに使用した。

40

【1542】

工程4。(R)-(1-(3-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)-エチル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化743】



50

【1543】

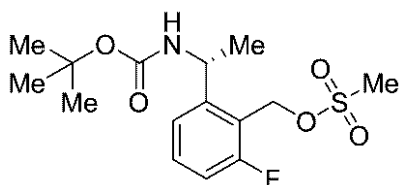
実施例278の工程7に記載されたような手順に従って、(S) - (2 - (1 - アミノエチル) - 6 - フルオロフェニル) メタノールを (R) - (2 - (1 - アミノエチル) - 6 - フルオロフェニル) メタノールで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (2.42 g, 66%の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.29 (m, 1H), 7.12 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.16-5.03 (m, 2H), 4.86 (br s, 2H), 1.48 (br d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.39 (s, 9H), OHは観察されず。

【1544】

工程5。(R) - 2 - (1 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) - 6 - フルオロベンジルメタンスルホネートの調製

10

【化744】



【1545】

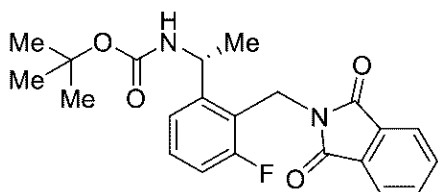
実施例278の工程8に記載されたような手順に従って、(S) - (1 - (3 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニル) エチル) カルバミン酸 tert-ブチルを (R) - (1 - (3 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニル) エチル) カルバミン酸 tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を油状物として得 (3.40 g, 定量的収率)、これを精製せずに使用した。

20

【1546】

工程6。(R) - (1 - (2 - ((1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル) メチル) - 3 - フルオロフェニル) エチル) カルバミン酸 tert-ブチルの調製

【化745】



30

【1547】

実施例278の工程9に記載されたような手順に従って、(S) - 2 - (1 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) - 6 - フルオロベンジルメタンスルホネートを (R) - 2 - (1 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) - 6 - フルオロベンジルメタンスルホネートで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色固体として得た (2.40 g, 65%の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89-7.79 (m, 2H), 7.70 (dd, J = 3.0, 5.4 Hz, 2H), 7.38-7.29 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02-6.95 (m, 1H), 5.43-5.27 (m, 1H), 5.15-5.02 (m, 2H), 4.92 (br s, 1H), 1.51 (br d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.36 (s, 9H); MS (ES+) m/z 299.3 (M - 100 + 1)。

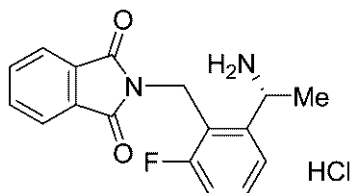
40

【1548】

工程7。(R) - 2 - (2 - (1 - アミノエチル) - 6 - フルオロベンジル) イソインドリン-1,3-ジオン塩酸塩の調製

50

【化 7 4 6】



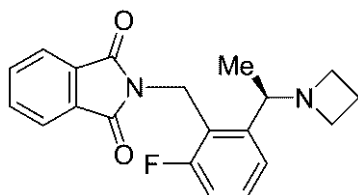
【1 5 4 9】

実施例 2 7 8 の工程 1 0 に記載されたような手順に従って、(S)-tert-ブチル (1-(2-((1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)-3-フルオロフェニル)エチル)カルバメートを (R)-tert-ブチル (1-(2-((1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)-3-フルオロフェニル)エチル)カルバメートで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色固体として得た (2.00 g, 定量的収率) : MS (ES+) m/z 299.3 (M + 1)。

【1 5 5 0】

工程 8。(R)-2-(2-(1-(アゼチジン-1-イル)エチル)-6-フルオロベンジル)イソインドリン-1,3-ジオンの調製

【化 7 4 7】



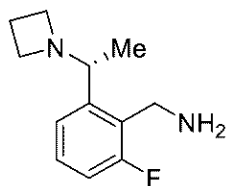
【1 5 5 1】

実施例 2 7 8 の工程 1 1 に記載されたような手順に従って、(S)-2-(2-(1-アミノエチル)-6-フルオロベンジル)イソインドリン-1,3-ジオン塩酸塩を (R)-2-(2-(1-アミノエチル)-6-フルオロベンジル)イソインドリン-1,3-ジオン塩酸塩で置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を得た (0.40 g, 20% の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (dd, J = 5.6, 2.8 Hz, 2H), 7.73 (dd, J = 5.6, 3.2 Hz, 2H), 7.49-7.40 (m, 2H), 6.95-6.91 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 14.8, 1.4 Hz, 1H), 4.92-4.80 (m, 2H), 3.43-3.22 (m, 4H), 2.15-2.04 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 339.3 (M + 1)

【1 5 5 2】

工程 9。(R)-(2-(1-(アゼチジン-1-イル)エチル)-6-フルオロフェニル)メタンアミンの調製

【化 7 4 8】



【1 5 5 3】

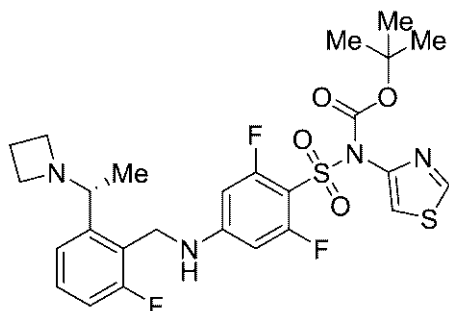
実施例 2 7 8 の工程 1 2 に記載されたような手順に従って、(S)-2-(2-(1-(アゼチジン-1-イル)エチル)-6-フルオロベンジル)イソインドリン-1,3-ジオンを (R)-2-(2-(1-(アゼチジン-1-イル)エチル)-6-フルオロベンジル)イソインドリン-1,3-ジオンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色固体として得た (0.21 g, 85%) : MS (ES+) m/z 192

.0 (M - 16)。

【1554】

工程10。(R) - (4 - ((2 - (1 - (アゼチジン-1-イル) エチル) - 6-フルオロベンジル) アミノ) - 2, 6-ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 tert-ブチルの調製

【化749】



10

【1555】

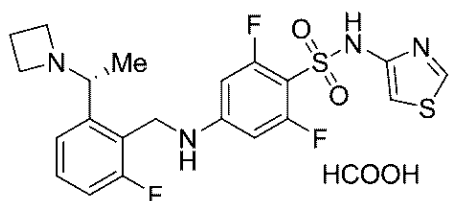
実施例278の工程13に記載されたような手順に従って、(S) - (2 - (1 - (アゼチジン-1-イル) エチル) - 6-フルオロフェニル) メタンアミンを (R) - (2 - (1 - (アゼチジン-1-イル) エチル) - 6-フルオロフェニル) メタンアミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色固体として得た (0.05 g, 11%の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.33-6.24 (m, 2H), 4.60-4.47 (m, 2H), 4.46-4.36 (m, 1H), 3.25-3.06 (m, 4H), 2.08 (quin, J = 7.0 Hz, 2H), 1.42-1.40 (m, 9H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 3H), NHのプロトンは観察されず; MS (ES+) m/z 583.4 (M + 1)。

20

【1556】

工程11。(R) - 4 - ((2 - (1 - (アゼチジン-1-イル) エチル) - 6-フルオロベンジル) アミノ) - 2, 6-ジフルオロ-N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

【化750】



30

【1557】

実施例278の工程14に記載されたような手順に従って、(S) - tert-ブチル (4 - ((2 - (1 - (アゼチジン-1-イル) エチル) - 6-フルオロベンジル) アミノ) - 2, 6-ジフルオロフェニル) スルホニル (チアゾール-4-イル) カルバメートを (R) - tert-ブチル (4 - ((2 - (1 - (アゼチジン-1-イル) エチル) - 6-フルオロベンジル) アミノ) - 2, 6-ジフルオロフェニル) スルホニル (チアゾール-4-イル) カルバメートで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.02 g, 45%の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.41-7.30 (m, 2H), 7.14-7.03 (m, 2H), 6.24 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 4.49-4.32 (m, 2H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.58 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 3.47 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.20 (quin, J = 7.6 Hz, 2H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H), NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 483.1 (M + 1)。

40

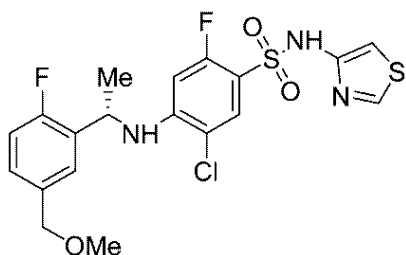
【1558】

50

実施例 280

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-(メトキシメチル)フェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化751】

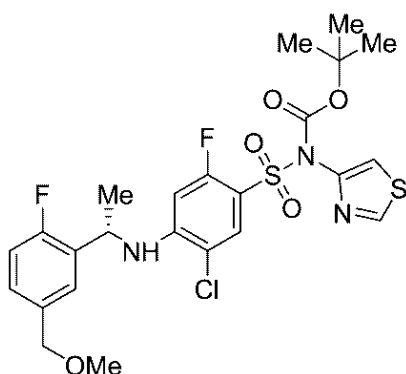


10

【1559】

工程1。(S)-((5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-(メトキシメチル)フェニル)エチル)アミノ)フェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化752】



20

【1560】

(5-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.30g, 0.73mmol)および(S)-1-(2-フルオロ-5-(メトキシメチル)フェニル)エタンアミン塩酸塩(0.16g, 0.73mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)中の溶液に、炭酸セシウム(0.48g, 1.46mmol)を添加した。この混合物を周囲温度で12時間攪拌し、水(30mL)で希釈し、そして酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中33%の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た(0.15g, 36%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.08 (dd, $J = 10.0, 8.4$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 5.36 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.85 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.67 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.36 (s, 9H); MS (ES+) m/z 574.0 ($M + 1$), 576.0 ($M + 1$)。

30

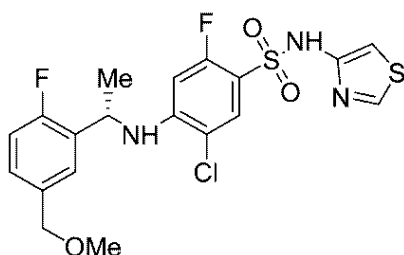
40

【1561】

工程2。(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-(メトキシメチル)フェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

50

【化 7 5 3】



【1 5 6 2】

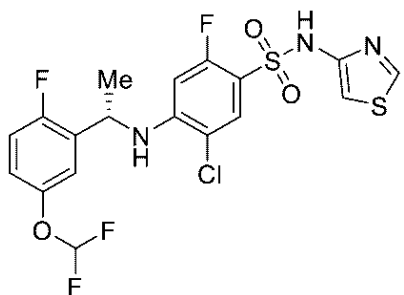
実施例 5 の工程 2 に記載されたような手順に従って、(S) - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - フルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 *tert* - ブチルを (S) - ((5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - (メトキシメチル) フェニル) エチル) アミノ) フェニル) スルホニル) (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 *tert* - ブチルで置き換えるための重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.032 g, 26% の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.22 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.78 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.63 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 474.0 ($M + 1$), 476.0 ($M + 1$).

【1 5 6 3】

実施例 2 8 1

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドの合成

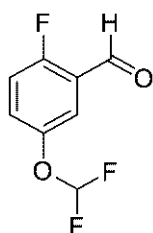
【化 7 5 4】



【1 5 6 4】

工程 1。5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロベンズアルデヒドの調製

【化 7 5 5】



【1 5 6 5】

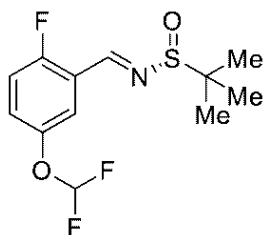
2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシベンズアルデヒド (0.30 g, 2.14 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (10 mL) および水 (2 mL) 中の溶液に、水酸化ナトリウム (0.

25 g, 6.42 mmol) を添加し、そしてこの混合物に通してクロロ（ジフルオロ）メタンを吹き込んだ。この混合物を周囲温度で30分間攪拌した。この混合物を飽和塩化アンモニウム（20 mL）で希釈し、そして酢酸エチル（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（3×20 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中2～20%の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た（0.18 g, 44%の収率）：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.34 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 5.4, 3.2 Hz, 1H), 7.45-7.36 (m, 1H), 7.21 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 72.4 Hz, 1H)。

【1566】

工程2。(R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの調製

【化756】



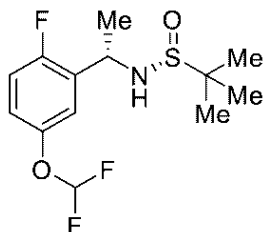
【1567】

5-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロベンズアルデヒド（0.90 g, 4.73 mmol）および（R）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（0.68 g, 5.68 mmol）のジクロロメタン（20 mL）中の溶液に、炭酸セシウム（3.08 g, 9.46 mmol）を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で12時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣を、酢酸エチル中5～50%の石油エーテルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た（0.90 g, 64%の収率）：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.86 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 5.6, 3.0 Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.52 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 1.28 (s, 9H); MS (ES+) m/z 294.1 (M + 1)。

【1568】

工程3。(R)-N-((S)-1-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの調製

【化757】



【1569】

実施例146の工程3に記載されたような手順に従って、（R）-N-（5-シクロプロピル-2-フルオロベンジリデン）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドを（R）-N-（5-（ジフルオロメトキシ）-2-フルオロベンジリデン）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドで置き換えるための重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た（0.20 g, 63%の収率）：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20-7.12 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 2H), 6.45 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 4.87 (dd, J = 6.8, 4.2 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.24-1

10

20

30

40

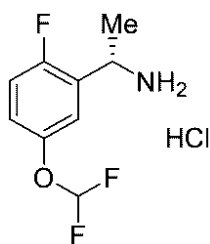
50

.19 (m, 9H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 332.1 (M + 23)。

【1570】

工程4。(S)-1-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)エタン-1-アミン塩酸塩の調製

【化758】



10

【1571】

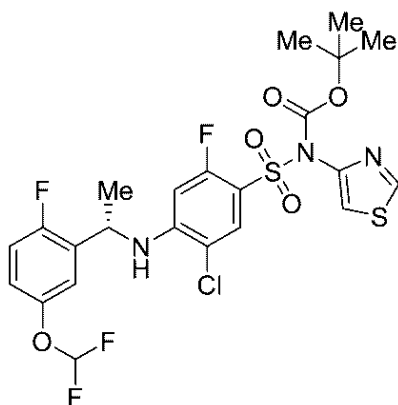
実施例146の工程4に記載されたような手順に従って、((R)-N-((S)-1-(5-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムドを(R)-N-((S)-1-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムドで置き換えるための重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.12g, 90%の収率): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (s, 3H), 7.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.19-7.02 (m, 2H), 6.55 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 206.0 (M + 1)。

20

【1572】

工程5。(S)-((5-クロロ-4-((1-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化759】



30

【1573】

実施例146の工程5に記載されたような手順に従って、(S)-1-(5-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)エタン-1-アミン塩酸塩を(S)-1-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)エタン-1-アミン塩酸塩で置き換えるための重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.15g, 100%の収率): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.42 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 1.66 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.34 (s, 9H); MS (ES+) m/z 595.9 (M + 1)。

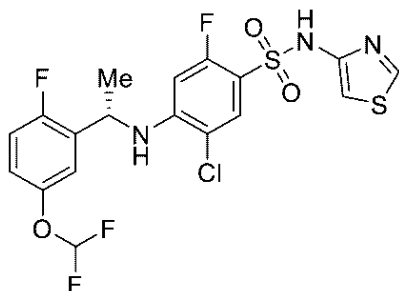
40

【1574】

50

工程 6。(S)-5-クロロ-4-((1-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 7 6 0】



10

【1 5 7 5】

実施例 5 の工程 2 に記載されたような手順に従って、(S)-((5-クロロ-4-((1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルを(S)-((5-クロロ-4-((1-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えるための重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.056 g, 45%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.90 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.95 (dd, $J = 2.8, 6.0$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.40 (t, $J = 73.2$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.74 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 517.9 ($M + 23$).

20

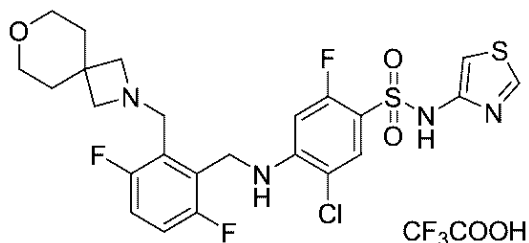
【1 5 7 6】

実施例 2 8 2

4-((2-((7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)メチル)-3,6-ジフルオロベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

30

【化 7 6 1】

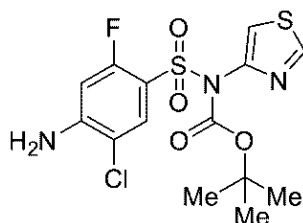


40

【1 5 7 7】

工程 1。4-アミノ-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 7 6 2】



50

【1578】

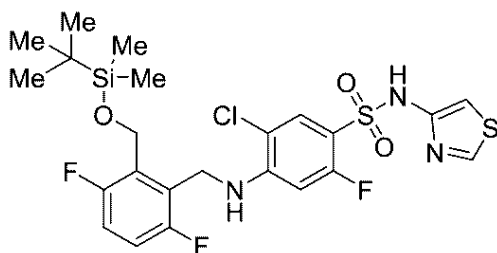
(5-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル)スルホニル) (チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル (1.23 g, 3.00 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の溶液に、アジ化ナトリウム (0.19 g, 3.00 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で20分間攪拌した。次いで、この反応混合物に亜鉛末 (1.00 g, 16.0 mmol) および飽和塩化アンモニウム (10 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を16時間攪拌した。この反応物を水 (20 mL) および酢酸エチル (30 mL) で希釈し、そして珪藻土で濾過した。その濾液を酢酸エチル (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×40 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。この濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を無色固体として得た (1.22 g, 99%の収率) : MS (ES+) m/z 308.2 (M - Boc + 1), 310.2 (M - Boc + 1)。

10

【1579】

工程2。4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-3, 6-ジフルオロベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化763】



20

【1580】

トリフルオロ酢酸 (5 mL) に、((4-アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル) (チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル (1.22 g, 3.00 mmol) を0℃でを添加し、その後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.02 g, 4.80 mmol) を添加し、そしてこの混合物を5分間攪拌した。次いで、これに0℃で、2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-3, 6-ジフルオロベンズアルデヒド (0.86 g, 3.00 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 中の溶液を添加し、そしてこの反応混合物を0℃で10分間攪拌した。この反応混合物を冷飽和重炭酸ナトリウム (50 mL) に注ぎ、そして酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中0~50%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た (0.98 g, 57%の収率) : MS (ES+) m/z 580.2 (M + 1), 578.2 (M + 1)。

30

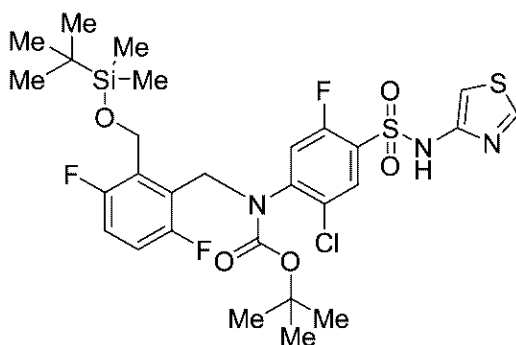
【1581】

工程3。(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-3, 6-ジフルオロベンジル)(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

40

50

【化 7 6 4】



10

【1 5 8 2】

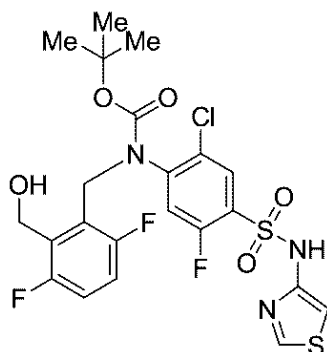
4-((2-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-3,6-difluorobenzyl)amino)-5-chloro-2-fluorophenyl-N-(thiazol-4-yl)benzenesulfonamide (0.98 g, 1.72 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 中の溶液に、ジカルボン酸 tert-butyl (0.75 g, 3.45 mmol) および 4-(dimethylamino)pyridine (0.42 g, 3.45 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 16 時間攪拌した。この反応混合物の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中 0~50% の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た (0.28 g, 24% の収率) : MS (ES+) m/z 680.2 (M + 1), 678.2 (M + 1)。

20

【1 5 8 3】

工程 4。(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenyl) carbamic acid tert-butyl の調製

【化 7 6 5】



30

【1 5 8 4】

(2-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-3,6-difluorobenzyl (2-chloro-5-fluoro-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenyl) carbamic acid tert-butyl (0.28 g, 0.41 mmol) の無水テトラヒドロフラン (4 mL) 中の溶液に、テトラヒドロフラン中 1.0 M のテトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリドの溶液 (0.63 mL, 0.63 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 45 分間攪拌した。この反応混合物の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中 0~80% の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た (0.23 g, 100% の収率) : MS (ES+) m/z 566.2 (M + 1), 564.2 (M + 1)。

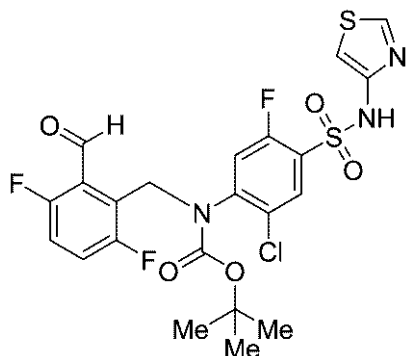
40

【1 5 8 5】

工程 5。(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenyl) (3,6-difluorobenzyl) carbamic acid tert-butyl の調製

50

【化 7 6 6】



10

【1 5 8 6】

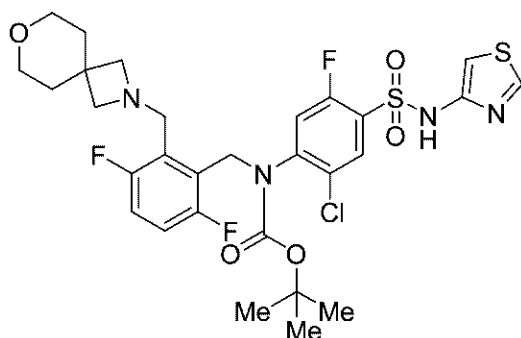
(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)フェニル)(3,6-ジフルオロ-2-(ヒドロキシメチル)ベンジル)カルバミン酸tert-ブチル(0.23g, 0.41mmol)のジクロロメタン(3mL)中の溶液に、Dess-Martinペルヨージナン試薬(0.27g, 0.63mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。この反応混合物を珪藻土のパッドで濾過し、そして濾液を減圧中で濃縮して、表題化合物を油状物として得、これをさらに精製せずに使用した：MS (ES+) m/z 564.2 (M + 1), 562.2 (M + 1)。

【1 5 8 7】

20

工程6。(2-((7-オキサー-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)メチル)-3,6-ジフルオロベンジル)(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化 7 6 7】



30

【1 5 8 8】

(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)フェニル)(3,6-ジフルオロ-2-ホルミルベンジル)カルバミン酸tert-ブチル(0.08g, 0.14mmol)のジクロロメタン(2mL)中の溶液に、8-オキサー-2-アザスピロ[4.5]デカンシュウ酸塩(0.02g, 0.14mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.07g, 0.35mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。次いで、これに飽和重炭酸ナトリウム(5mL)を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル(2×10mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(5mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ジクロロメタン中0~10%のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を油状物として得た(0.01g, 10%の収率)：MS (ES+) m/z 675.2 (M + 1), 673.2 (M + 1)。

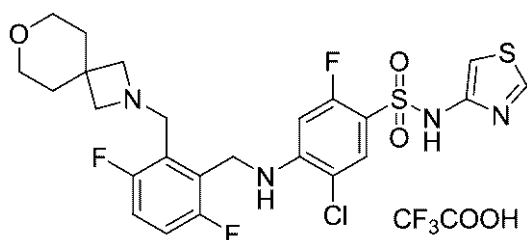
40

【1 5 8 9】

工程7。4-((2-((7-オキサー-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)メチル)-3,6-ジフルオロベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チ

50

アゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製
【化 7 6 8】



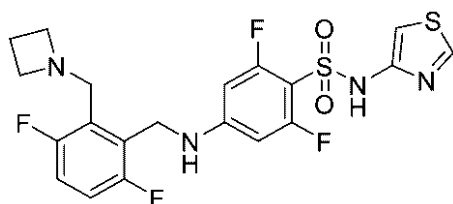
【1590】

(2-(7-オキサー-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)メチル)-3,6-ジフルオロベンジル)(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチル(0.01g, 0.01mmol)のジクロロメタン(3mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(3mL)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。次いで、この混合物を減圧中で濃縮して、表題化合物を無色固体として得た(0.01g, 100%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6) δ 11.18-11.17 (br s, 1H), 10.35-10.31 (br s, 1H), 8.90-8.88 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.86-6.73 (m, 2H), 4.64-4.60 (m, 2H), 4.55-4.51 (m, 2H), 4.01-3.97 (m, 4H), 3.52-3.46 (m, 4H), 1.83-1.72 (m, 4H); MS (ES+) m/z 575.2 (M + 1), 573.2 (M + 1)。

【1591】

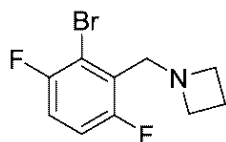
実施例 283

4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-3,6-ジフルオロベンジル)アミノ-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成
【化 7 6 9】



【1592】

工程 1。1-(2-ブロモ-3,6-ジフルオロベンジル)アゼチジンの調製
【化 7 7 0】



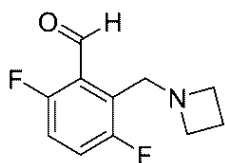
【1593】

2-ブロモ-3,6-ジフルオロベンズアルデヒド(8.84g, 40.0mmol)のジクロロメタン(160mL)中の溶液に、アゼチジン(2.28g, 40mmol)を添加し、その後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(15.3g, 72.0mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。この反応を、2Mの水酸化ナトリウム(80mL)の添加によりクエンチし、そして30分間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、そして残った水層を酢酸エチル(2×60mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(40mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を無色油状物として得た(

8.82 g, 84%の収率) : MS (ES+) m/z 264.1 (M + 1), 262.1 (M + 1).
【1594】

工程2. 2-(アゼチジン-1-イルメチル)-3,6-ジフルオロベンズアルデヒドの調製

【化771】



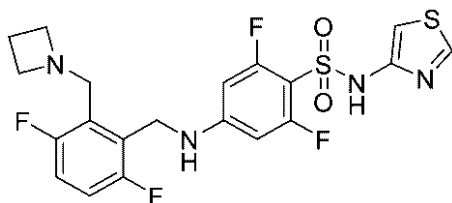
【1595】

1-(2-ブromo-3,6-ジフルオロベンジル)アゼチジン(8.82 g, 33.8 mmol)の無水テトラヒドロフラン(70 mL)中の溶液に、ヘキサン中1.6 Mのn-ブチリチウムの溶液(25.3 mL, 40.5 mmol)を-78℃で添加した。この反応混合物を-78℃で10分間攪拌し、次いでこれにN,N-ジメチルホルムアミド(4.18 mL, 54.1 mmol)を添加した。この反応混合物を-78℃で1時間攪拌し、周囲温度まで温め、そして40分間攪拌した。この反応混合物を氷(50 mL)上に注ぎ、そしてジクロロメタン(3×100 mL)で抽出した。その有機相をブライン(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ジクロロメタン中0~10%のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た(3.08 g, 42%の収率) : MS (ES+) m/z 212.2 (M + 1)。

【1596】

工程3. 4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-3,6-ジフルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製。

【化772】



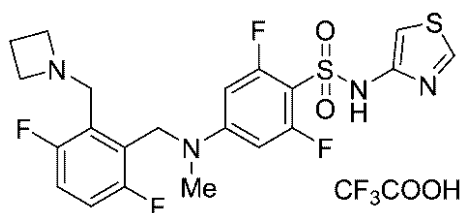
【1597】

トリフルオロ酢酸(3 mL)に、4-アミノ-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.65 g, 1.66 mmol)を0℃で添加し、その後、トリアセトキシボロヒドリド(0.56 g, 2.66 mmol)を添加し、そしてこの混合物を5分間攪拌した。次いで、これに2-(アゼチジン-1-イルメチル)-3,6-ジフルオロベンズアルデヒド(0.35 g, 1.66 mmol)のジクロロメタン(5 mL)中の溶液を0℃で添加した。この反応混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで冷重炭酸ナトリウム(50 mL)上に注ぎ、そして酢酸エチル(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中0~90%の酢酸エチルの勾配、その後、ジクロロメタン中0~10%のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.18 g, 22%の収率) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.23-11.09 (br s, 1H), 8.90-8.88 (m, 1H), 7.46-7.33 (m, 3H), 6.92-6.90 (m, 1H), 6.40-6.33 (m, 2H), 4.39-4.31 (m, 4H), 3.96-3.87 (m, 4H), 2.24-2.18 (m, 2H); MS (ES+) m/z 487.2 (M + 1)。

【1598】

実施例 284

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-3,6-ジフルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテートの合成
【化773】



10

【1599】

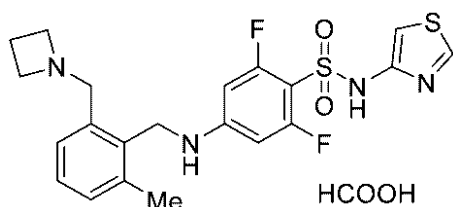
4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-3,6-ジフルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.10 g, 0.20 mmol) のトリフルオロ酢酸 (2 mL) 中の溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.12 g, 0.60 mmol) を 0℃ で添加し、その後、ホルムアルデヒド (0.01 g, 0.30 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を 0℃ で 10 分間撹拌した。この反応を、水 (1 mL) の添加によりクエンチし、そして減圧中で濃縮した。その残渣の、水 (0.1% のトリフルオロ酢酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.02 g, 20% の収率) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.28 (br s, 1H), 10.36-10.34 (br s, 1H), 8.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 6.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 13.4, 0.3 Hz, 2H), 4.74-4.73 (m, 2H), 4.51-4.49 (m, 2H), 4.11-3.99 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.36-2.22 (m, 2H); MS (ES+) m/z 501.2 (M + 1)。

20

【1600】

実施例 285

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-メチルベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成
【化774】



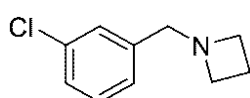
30

【1601】

工程 1。1-(3-クロロベンジル)アゼチジンの調製

40

【化775】



【1602】

3-クロロベンズアルデヒド (20.0 g, 142 mmol) のジクロロメタン (460 mL) 中の溶液に、アゼチジン (8.10 g, 142.0 mmol) を添加し、その後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (45.1 g, 213 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 16 時間撹拌した。この反応を、28% の水酸化アンモニ

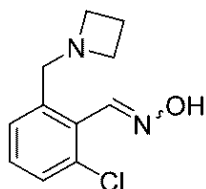
50

ウム水溶液（70 mL）の添加によりクエンチし、そして30分間撹拌した。その水層をジクロロメタン（2×200 mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（40 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ジクロロメタン中0～10%のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た（11.5 g, 45%の収率）：¹H-NMR（300 MHz, CDCl₃） δ 7.30-7.28 (m, 1H), 7.25-7.16 (m, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.23 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 2.11 (五重線, J = 7.0 Hz, 2H)。

【1603】

工程2。2-（アゼチジン-1-イルメチル）-6-クロロベンズアルデヒドオキシムの調製

【化776】



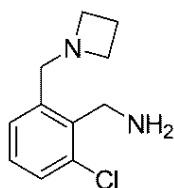
【1604】

1-（3-クロロベンジル）アゼチジン（10.5 g, 58.0 mmol）の無水テトラヒドロフラン（150 mL）中の溶液に、ヘキサン中1.4 Mのsec-ブチリチウムの溶液（53.8 mL, 78.4 mmol）を-78℃で滴下により添加した。この反応混合物を-78℃で1時間撹拌し、次いでこれにN,N-ジメチルホルムアミド（8.00 mL, 104 mmol）を添加した。この反応混合物を-78℃で1時間撹拌し、次いで周囲温度まで温めた。これに、ヒドロキシルアミン塩酸塩（5.64 g, 81.2 mmol）のメタノール（20 mL）および水（20 mL）中の溶液を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で1時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、そしてこれに水（50 mL）を添加した。この混合物を酢酸エチル（2×50 mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（30 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。この濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を無色固体として（13.0 g, 定量的収率）、異性体のE/Zの1:3の混合物として得た：¹H-NMR（300 MHz, CDCl₃） δ 8.57 (s, 0.75H), 7.74 (s, 0.25H), 7.39-7.27 (m, 3H), 3.92 (s, 1.5H), 3.61 (s, 0.5H), 3.29 (td, J = 7.1, 3.8 Hz, 4H), 2.13 (五重線, J = 7.1 Hz, 2H), OHは観察されず。

【1605】

工程3。（2-（アゼチジン-1-イルメチル）-6-クロロフェニル）メタンアミンの調製

【化777】



【1606】

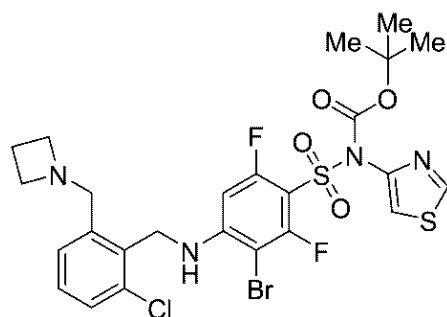
2-（アゼチジン-1-イルメチル）-6-クロロベンズアルデヒドオキシム（13.0 g, 58.0 mmol）のメタノール（35 mL）中の溶液に、亜鉛末（7.59 g, 116.0 mmol）を添加し、そしてこの混合物を加熱還流させた。次いで、この混合物に、6 Mの塩酸（67 mL, 406.0 mmol）を、10分間の時間をかけて滴下により添加した。完全な添加後、この反応混合物にさらなる亜鉛末（3.80 g, 58.0 m

mol) を添加した。この反応混合物をさらに15分間加熱還流させ、次いで、周囲温度まで放冷した。この反応混合物を0℃まで冷却し、そしてこれに18Mの水酸化ナトリウム(40mL)を添加した。この混合物を酢酸エチル(3×80mL)で抽出し、そして合わせた有機相を減圧中で濃縮した。その残渣をジエチルエーテル(50mL)に溶解させ、そして3.5Mの塩化アンモニウム溶液(2×30mL)で抽出した。合わせた水層をジエチルエーテル(20mL)で洗浄し、次いでそのpHを、水酸化ナトリウム(10.0g, 250.0mmol)で調製した。その水相を酢酸エチル(2×40mL)で抽出した。合わせた有機酢酸エチル相をブライン(30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を油状物として得た(7.80g, 58%の収率): ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (dd, J = 6.5, 2.8 Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.17 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 2.04 (dt, J = 14.0, 7.0 Hz, 2H), NHは観察されず。

【1607】

工程4。(4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-クロロベンジル)アミノ)-3-ブromo-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化778】



【1608】

(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-クロロフェニル)メタンアミン(2.10g, 10.0mmol)および(3-ブromo-2,4,6-トリフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(4.73g, 10.0mmol)の無水ジメチルスルホキシド(50mL)中の混合物に、炭酸カリウム(2.76g, 20.0mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。水(50mL)を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣のジエチルエーテル(5mL)中での摩砕により、表題化合物を無色固体として得た(3.10g, 47%の収率): ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.27-7.18 (m, 2H), 6.66 (dd, J = 13.7, 1.6 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.27 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 4H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.41-1.39 (m, 9H)。

【1609】

工程5。(4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-クロロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

10

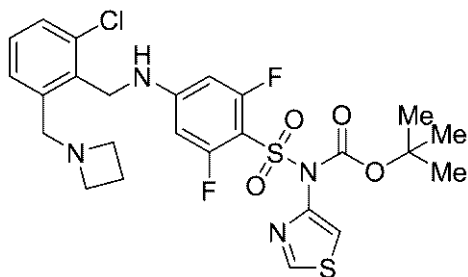
20

30

40

50

【化 7 7 9】



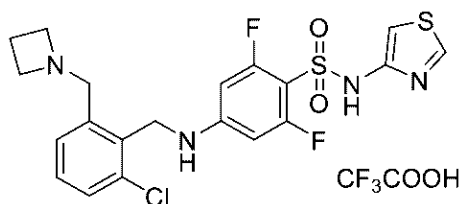
【1 6 1 0】

((4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 6 - クロロベンジル) アミノ) - 3 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (3 . 0 g , 4 . 5 3 mmol) のエタノール (2 0 mL) 中の混合物に、トリエチルアミン (2 . 3 0 mL , 1 8 . 1 mmol) および 5 % の炭素担持パラジウム (湿潤、0 . 2 4 g) を添加した。次いで、この反応混合物を 6 0 °C まで 1 時間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、この反応混合物を珪藻土のパッドで濾過し、そしてそのフィルター床をエタノール (2 × 5 mL) ですすいだ。合わせた濾液に、トリエチルアミン (2 . 3 0 mL , 1 8 . 1 mmol) および 5 % の炭素担持パラジウム (湿潤、0 . 2 4 g) を添加した。次いで、この反応混合物を 6 0 °C まで 1 時間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、この反応混合物を珪藻土のパッドで濾過し、そしてそのフィルター床をエタノール (2 × 5 mL) ですすいだ。合わせた濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、ヘキサン中 0 ~ 4 0 % の酢酸エチル (1 5 % のエタノールおよび 5 % のトリエチルアミンを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。表題化合物を無色油状物として得た (1 . 2 3 g , 4 6 % の収率) : MS (ES+) m/z 587.2 (M + 1), 585.2 (M + 1)。

【1 6 1 1】

工程 6。4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 6 - クロロベンジル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテートの調製

【化 7 8 0】



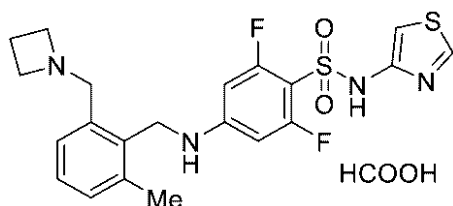
【1 6 1 2】

((4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 6 - クロロベンジル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (1 . 3 0 g , 2 . 2 2 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。次いで、この混合物を減圧中で濃縮し、そしてエタノール (5 mL) 中で摩砕した。濾過により、表題化合物を無色固体として得た (0 . 9 1 g , 8 4 % の収率) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.25 (s, 1H), 10.19-10.17 (br s, 1H), 8.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 5.8, 3.6 Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 2 H), 7.17-7.15 (m, 1H), 6.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.40-6.35 (m, 2H), 4.47-4.38 (m, 4H), 4.15-4.01 (m, 4H), 2.41-2.25 (m, 2H); MS (ES+) m/z 487.3 (M + 1), 485.2 (M + 1)。

【1 6 1 3】

工程 7。4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-メチルベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

【化 7 8 1】



10

【1 6 1 4】

(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル) [2-(2-アミノエチルフェニル)] パラジウム (II) クロリド (0.004 g, 0.006 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル (0.003 g, 0.006 mmol)、リン酸三カリウム (0.33 g, 1.56 mmol) およびメチルボロン酸 (0.05 g, 0.78 mmol) 中の混合物に、4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-クロロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテート (0.06 g, 0.12 mmol) の 1,4-ジオキサン (1.5 mL) および水 (0.5 mL) 中の溶液を添加した。次いで、この反応混合物をマイクロ波反応器内で 160 °C まで 45 分間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、飽和塩化アンモニウム (5 mL) を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル (2 × 10 mL) およびジクロロメタン (10 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧中で濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン中 0~15 % のメタノール (0.5 % のギ酸を含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.03 g, 47 % の収率) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.91-8.91 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.27-7.18 (m, 3H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.91 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.84 (d, J = 0.3 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.10-2.05 (m, 2H), NH および COOH は観察されず ; MS (ES+) m/z 467.1 (M + 1)。

20

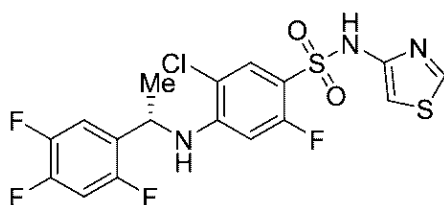
30

【1 6 1 5】

実施例 2 8 6

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)-4-((1-(2,4,5-トリフルオロフェニル)エチル)アミノ)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化 7 8 2】



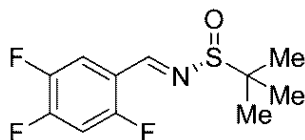
40

【1 6 1 6】

工程 1。(R,E)-2-メチル-N-(2,4,5-トリフルオロベンジリデン)プロパン-2-スルフィンアミドの調製

50

【化 7 8 3】



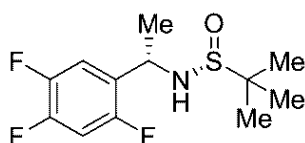
【1 6 1 7】

2, 4, 5-トリフルオロベンズアルデヒド (6.75 g, 42.2 mmol)、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (5.62 g, 46.4 mmol) およびピリジニウム p-トルエンスルホネート (0.53 g, 2.12 mmol) の無水ジクロロメタン (40 mL) 中の混合物に、無水硫酸マグネシウム (25.4 g, 210 mmol) を添加し、そしてこの反応物を、周囲温度で 16 時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣を、石油エーテル中 20% の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (5.60 g, 50% の収率) : MS (ES+) m/z 264.1 (M + 1)。

【1 6 1 8】

工程 2。(R)-2-メチル-N-(2,4,5-トリフルオロフェニル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミドの調製

【化 7 8 4】



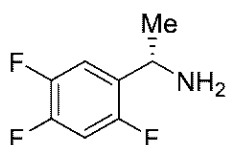
【1 6 1 9】

(R, E)-2-メチル-N-(2,4,5-トリフルオロベンジリデン)プロパン-2-スルフィンアミド (2.65 g, 10 mmol) のジクロロメタン (40 mL) 中の混合物に、ジエチルエーテル中 3 M のメチルマグネシウムブロミドの溶液 (6.60 mL, 20 mmol) を -50 °C で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 16 時間撹拌した。水 (60 mL) を添加し、そしてこの混合物をジクロロメタン (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中 40% の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た (2.73 g, 98% の収率) : MS (ES+) m/z 280.1 (M + 1)。

【1 6 2 0】

工程 3。(S)-1-(2,4,5-トリフルオロフェニル)エタン-1-アミンの調製

【化 7 8 5】



【1 6 2 1】

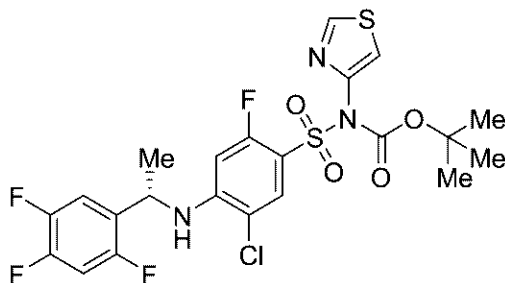
(R)-2-メチル-N-(2,4,5-トリフルオロフェニル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド (2.70 g, 10 mmol) に、メタノール中 1.5 M の塩化水素の溶液 (10.5 mmol, 7.00 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 1 時間撹拌した。次いで、この反応混合物を減圧中で濃縮した。酢酸エチル (20 mL) および飽和重炭酸ナトリウム (10 mL) を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で 30 分間撹拌した。その水相を酢酸エチル (30 mL) で抽出した。合わせ

た有機層をブライン（30 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。この濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を無色油状物として得た（1.43 g, 82%の収率）：MS (ES+) m/z 176.1 (M + 1)。

【1622】

工程4。(S) - (5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2,4,5-トリフルオロフェニル)エチル)アミノ)フェニル)スルホニル) (チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化786】



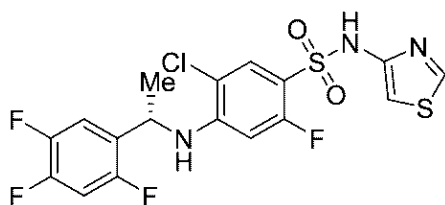
【1623】

(S) - 1 - (2, 4, 5-トリフルオロフェニル)エタン-1-アミン (0.17 g, 1.00 mmol) および (5-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル)スルホニル) (チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル (0.41 g, 1.00 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (6 mL) 中の混合物に、炭酸カリウム (0.28 g, 2.00 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。水 (15 mL) を添加し、そしてこの混合物をジエチルエーテル (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中0~30%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.05 g, 8%の収率)：MS (ES+) m/z 566.0 (M + 1), 568.0 (M + 1)。

【1624】

工程5。(S) - 5-クロロ-2-フルオロ-N-((チアゾール-4-イル)-4-((1-(2,4,5-トリフルオロフェニル)エチル)アミノ)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化787】



【1625】

(S) - (5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2,4,5-トリフルオロフェニル)エチル)アミノ)フェニル)スルホニル) (チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル (0.05 g, 0.09 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。この反応混合物の減圧中での濃縮により、表題化合物を無色固体として得た (0.04 g, 100%の収率)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.15 (s, 1H), 8.87 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 7.64-7.50 (m, 3H), 6.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.66-6.63 (m, 1H), 6.43 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.95-4.90

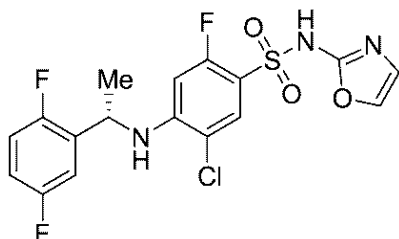
(m, 1H), 1.55-1.51 (m, 3H); MS (ES+) m/z 446.0 (M + 1)。

【1626】

実施例287

(S)-5-クロロ-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(オキサゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化788】

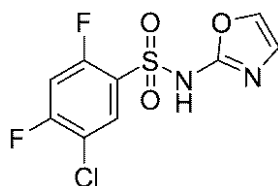


10

【1627】

工程1。5-クロロ-2,4-ジフルオロ-N-(オキサゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化789】



20

【1628】

オキサゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチル(1.98g, 10.7mmol)の無水テトラヒドロフラン(20mL)中の溶液に、テトラヒドロフラン中1Mのリチウムビス(トリメチルシリル)アミドの溶液(15.0mL, 15.0mmol)を-78℃で添加し、そしてこの反応混合物を-78℃で15分間攪拌した。次いで、この反応混合物を周囲温度まで温め、10分間攪拌し、そして-78℃まで冷却した。次いで、これに5-クロロ-2,4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド(2.65g, 10.7mmol)の無水テトラヒドロフラン(20mL)中の溶液を添加し、そしてこの反応混合物を-78℃で2時間攪拌した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして16時間攪拌した。この反応混合物を飽和塩化アンモニウム(50mL)で希釈し、そして酢酸エチル(2×40mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中0~65%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.43g, 13%の収率): ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.14-8.08 (m, 1H), 7.16 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.98 (d, J = 1.7 Hz, 1H); MS (ES+) m/z 297.1 (M + 1), 295.1 (M + 1)。

30

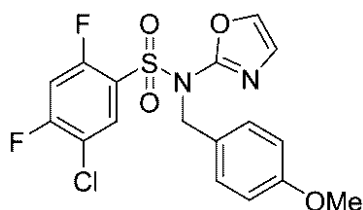
40

【1629】

工程2。5-クロロ-2,4-ジフルオロ-N-(4-メトキシベンジル)-N-(オキサゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

50

【化 790】



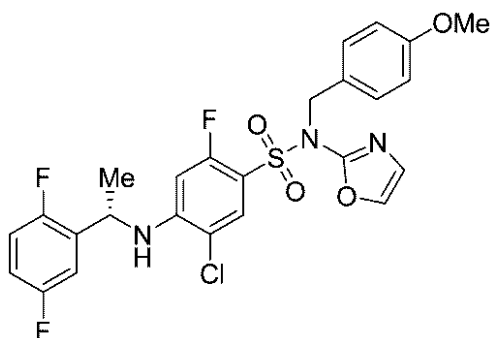
【1630】

5-クロロ-2, 4-ジフルオロ-N-(オキサゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.43 g, 1.47 mmol) のジメチルスルホキシド (5 mL) 中の溶液に、炭酸セシウム (1.05 g, 3.23 mmol) および 4-メトキシベンジルクロリド (0.28 mL, 2.06 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を 40℃で 16 時間撹拌した。この反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (2×15 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中 0～80% の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た (0.21 g, 34% の収率) : MS (ES+) m/z 417.2 (M + 1), 415.2 (M + 1)。

【1631】

工程 3。(S)-5-クロロ-4-((1-(2, 5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(4-メトキシベンジル)-N-(オキサゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 791】



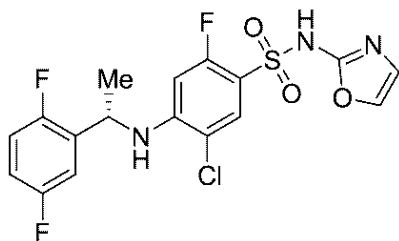
【1632】

(S)-1-(2, 5-ジフルオロフェニル)エタン-1-アミン (0.01 g, 0.50 mmol) および 5-クロロ-2, 4-ジフルオロ-N-(4-メトキシベンジル)-N-(オキサゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.21 g, 0.50 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (4 mL) 中の混合物に、炭酸カリウム (0.28 g, 2.00 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 16 時間撹拌した。水 (10 mL) を添加し、そしてこの混合物をジエチルエーテル (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中 0～100% の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.05 g, 18% の収率) : MS (ES+) m/z 554.2 (M + 1), 552.2 (M + 1)。

【1633】

工程 4。(S)-5-クロロ-4-((1-(2, 5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(オキサゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 7 9 2】



【1 6 3 4】

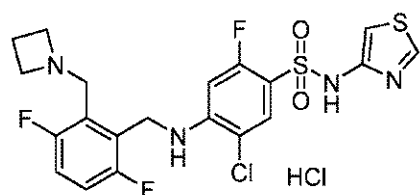
(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (4 - メトキシベンジル) - N - (オキサゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (0 . 0 5 g , 0 . 0 9 m m o l) にトリフルオロ酢酸 (3 m L) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 9 6 時間攪拌した。次いで、この混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、水 (0 . 1 % のトリフルオロ酢酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 H P L C により精製して、表題化合物を無色固体として得た (0 . 0 0 4 g , 2 5 % の収率) : $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.64-11.48 (br s, 1H), 10.38-10.17 (br s, 1H), 7.85 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 6.89-6.86 (m, 1H), 6.78-6.70 (m, 2H), 4.52-4.50 (m, 1H), 2.44-2.13 (m, 3H); MS (ES+) m/z 434.2 (M + 1), 432.2 (M + 1)。

【1 6 3 5】

実施例 2 8 8

4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド塩酸塩の合成

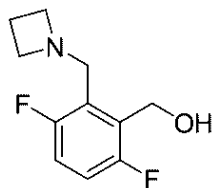
【化 7 9 3】



【1 6 3 6】

工程 1。 (2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 3 , 6 - ジフルオロフェニル) メタノールの調製

【化 7 9 4】



【1 6 3 7】

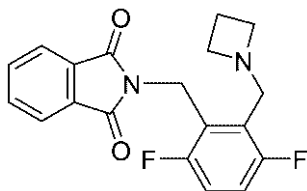
3 , 6 - ジフルオロフタル酸無水物 (1 . 8 4 g , 1 0 . 0 m m o l) に、無水テトラヒドロフラン (2 0 m L) およびアゼチジン (0 . 5 7 m L , 1 0 m m o l) を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した。次いで、これにテトラヒドロフラン中 1 . 0 M のボランの溶液 (2 5 m L , 2 5 m m o l) を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で 1 6 時間攪拌した。この混合物を 2 M の水酸化ナトリウム (3 0 m L) にゆっくりと注

ぎ、そして2時間撹拌した。この溶液を酢酸エチル（3×30mL）で抽出し、ブライン（20mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮して、表題化合物を無色油状物として得た（2.16g，99%の収率）：MS（ES+）m/z 214.1（M + 1）。

【1638】

工程2。2-（2-（アゼチジン-1-イルメチル）-3，6-ジフルオロベンジル）イソインドリン-1，3-ジオンの調製

【化795】



10

【1639】

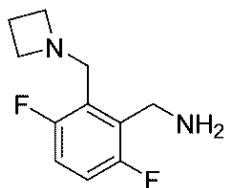
（2-（アゼチジン-1-イルメチル）-3，6-ジフルオロフェニル）メタノール（1.93g，8.90mmol）、フタルイミド（1.43g，9.8mmol）およびトリフェニルホスフィン（3.96g，15.1mmol）の無水テトラヒドロフラン（30mL）中の溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（2.70mL，13.3mmol）を0℃で滴下により添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、1時間撹拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣を、ヘキサン中0～50%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を油状物として得た（3.08g，99%の収率）：MS（ES+）m/z 343.2（M + 1）。

20

【1640】

工程3。（2-（アゼチジン-1-イルメチル）-3，6-ジフルオロフェニル）メタンアミンの調製

【化796】



30

【1641】

2-（2-（アゼチジン-1-イルメチル）-3，6-ジフルオロベンジル）イソインドリン-1，3-ジオン（3.08g，8.9mmol）のエタノール（30mL）中の溶液に、ヒドラジン-水和物（5.00mL，100mmol）を添加し、そしてこの混合物を1時間加熱還流させた。周囲温度まで冷却した後に、この反応混合物を減圧中で濃縮した。その残渣に水（20mL）を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル（3×30mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（20mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。この濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を無色油状物として得た（1.88g，99%の収率）：MS（ES+）m/z 213.1（M + 1）。

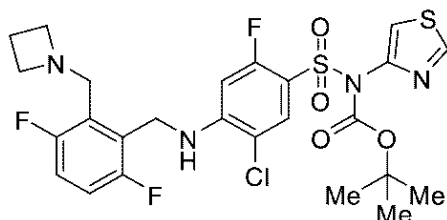
40

【1642】

工程4。（（4-（（2-（アゼチジン-1-イルメチル）-3，6-ジフルオロベンジル）アミノ）-5-クロロ-2-フルオロフェニル）スルホニル）（チアゾール-4-イル）カルバミン酸tert-ブチルの調製

50

【化 7 9 7】



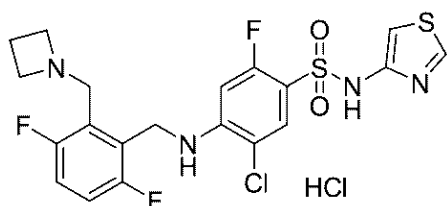
【1 6 4 3】

(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-3,6-ジフルオロフェニル)メタンアミン (2.40 g, 11.4 mmol) および ((5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル (4.68 g, 11.4 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (30 mL) 中の混合物に、炭酸カリウム (3.93 g, 28.5 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。水 (70 mL) を添加し、そしてこの混合物をジエチルエーテルと酢酸エチルとの1:1の混合物 (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを、ヘキサン中0~50%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。ジクロロメタン中0~10%のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによるさらなる精製により、表題化合物を無色固体として得た (1.08 g, 16%の収率) : MS (ES+) m/z 603.2 (M + 1), 605.2 (M + 1)。

【1 6 4 4】

工程5。4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-3,6-ジフルオロベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド塩酸塩の調製

【化 7 9 8】



【1 6 4 5】

((4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-3,6-ジフルオロベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル (1.08 g, 1.79 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。この混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をメタノール (5 mL) に溶解させた。次いで、これにメタノール中7Mの水酸化アンモニウムの溶液 (5 mL) を-40℃で添加した。減圧中での濃縮により残渣を得、これをジクロロメタン (10 mL) に溶解させ、そして2Mの塩酸 (10 mL) で洗浄した。その水層をジクロロメタン (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機相を減圧中で濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン中0~10%のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.610 g, 63%の収率) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.19 (s, 1H), 10.52-10.47 (m, 1H), 8.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.01-7.00 (m, 1H), 6.94-6.92 (m, 1H), 6.78-6.73 (m, 1H), 4.58-4.53 (m, 4H), 4.20-4.14 (m, 2H), 4.05-3.99 (m, 2H), 2.39-2.27 (m, 2H); MS (ES+)

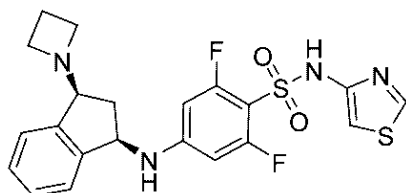
m/z 505.2 (M + 1), 503.2 (M + 1)。

【1646】

実施例289

4-((1R, 3S)-3-(アゼチジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化799】

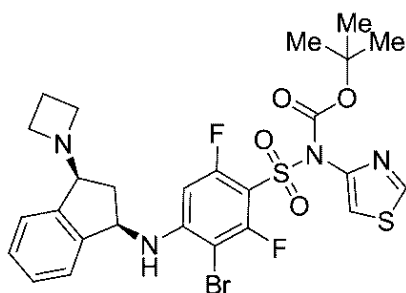


10

【1647】

工程1。(4-((1R, 3S)-3-(アゼチジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アミノ)-3-ブロモ-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化800】



20

【1648】

(3-ブロモ-2,4,6-トリフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.30g, 0.63mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(8mL)中の溶液に、(1R, 3S)-3-(アゼチジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミン(0.12g, 0.63mmol)および炭酸カリウム(0.18g, 1.27mmol)を添加した。この混合物を周囲温度で12時間攪拌し、次いで水(10mL)で希釈し、そして酢酸エチル(2×10mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、100%の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色固体として得た(0.25g, 55%の収率): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 2H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54-6.44 (m, 1H), 4.87 (dt, J = 7.6, 3.4 Hz, 1H), 4.05-3.94 (m, 1H), 3.46 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.42-3.34 (m, 2H), 2.55 (td, J = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 2.09 (quin, J = 7.2 Hz, 2H), 1.89 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 1.34 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 641.0 (M + 1)。

30

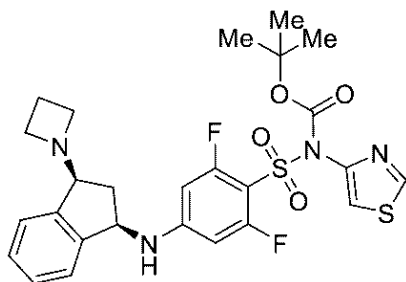
40

【1649】

工程2。(4-((1R, 3S)-3-(アゼチジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

50

【化 8 0 1】



10

【1 6 5 0】

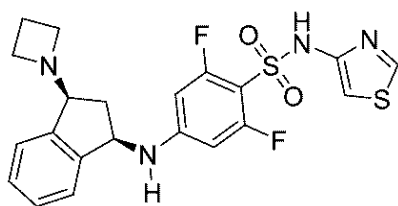
((4 - (((1 R , 3 S) - 3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) アミノ) - 3 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロフェニル) スルホン (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (0 . 1 6 g , 0 . 2 5 m m o l) のメタノール (1 0 m L) 中の溶液に、活性炭担持パラジウム (0 . 0 2 0 g) を添加した。この懸濁物を水素雰囲気下 (5 0 p s i) で、5 0 ° C で 1 2 時間攪拌した。周囲温度まで冷却した後に、この反応混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣を、水 (0 . 2 2 5 % のギ酸を含む) 中のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相 H P L C により精製して、表題化合物を黄色固体として得た (0 . 1 3 g , 9 3 % の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.78 (d , J = 2.2 Hz, 1H), 7.62 (d , J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (dd , J = 4.4, 2.0 Hz, 2H), 7.47-7.38 (m , 3H), 6.46 (d , J = 12.0 Hz, 2H), 5.05 (t , J = 8.4 Hz, 1H), 4.55 (d , J = 7.6 Hz, 1H), 4.23-4.13 (m , 2H), 4.06 (d , J = 7.6 Hz, 2H), 2.94-2.85 (m , 1H), 2.75-2.45 (m , 2H), 2.30-2.05 (m , 1H), 1.42 (s , 9H); MS (ES+) m/z 563.1 (M + 1)。

20

【1 6 5 1】

工程 3。4 - (((1 R , 3 S) - 3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 8 0 2】



30

【1 6 5 2】

実施例 5 の工程 2 に記載されたような手順に従って、(S) - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - フルオロフェニル) スルホン (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル を ((4 - (((1 R , 3 S) - 3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロフェニル) スルホン (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル で置き換えるための重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0 . 0 8 0 g , 9 6 % の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (d , J = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (s , 1H), 7.42-7.36 (m , 1H), 7.34-7.29 (m , 3H), 6.95 (d , J = 2.0 Hz, 1H), 6.35 (d , J = 12.4 Hz, 2H), 4.97-4.94 (m , 1H), 4.07 (t , J = 6.8 Hz, 1H), 3.61-3.51 (m , 4H), 2.78 (td , J = 13.0, 7.2 Hz, 1H), 2.20 (quin , J = 7.2 Hz, 2H), 1.64 (td , J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), NH は観察されず ; MS (ES+) m/z 463.1 (M + 1)。

40

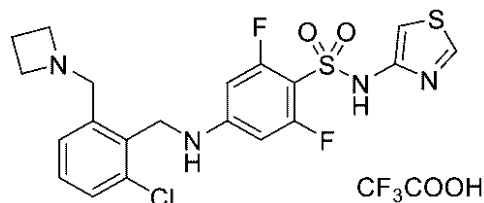
50

【1653】

実施例290

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

【化803】

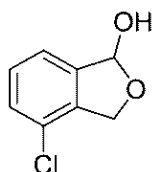


10

【1654】

工程1。4-クロロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-オールの調製

【化804】



20

【1655】

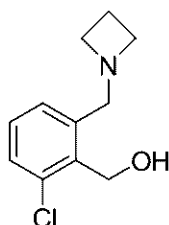
4-クロロイソベンゾフラン-1(3H)-オン(3.37g, 20.0mmol)の無水ジクロロメタン(50mL)中の混合物に、トルエン中1Mの水素化ジイソブチルアルミニウムの溶液(44.0mL, 44.0mmol)を-78℃で添加した。この反応混合物を-78℃で2時間攪拌し、次いで、1Mの塩酸(50mL)の添加によりクエンチした。その水層をジクロロメタン(2×30mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。この濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を無色固体として得た(2.85g, 84%の収率) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.29 (m, 3H), 6.55-6.53 (m, 1H), 5.27-5.23 (m, 1H), 5.08-5.03 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H)。

30

【1656】

工程2。(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-クロロフェニル)メタノールの調製

【化805】



40

【1657】

4-クロロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-オール(0.75g, 4.41mmol)およびアゼチジン(0.30mL, 5.3mmol)のジクロロメタン(10mL)中の溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(2.60g, 12.3mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。次いで、これに飽和重炭酸ナトリウム(20mL)を添加し、そしてこの混合物をジクロロメタン(3×20mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキ

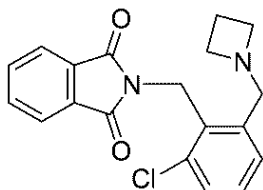
50

サン中 0 ～ 70 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た (0.90 g, 96 % の収率) : MS (ES+) m/z 212.1 ($M + 1$), 214.1 ($M + 1$)。

【1658】

工程 3。2 - (2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 6 - クロロベンジル) イソインドリン - 1, 3 - ジオンの調製

【化 806】



10

【1659】

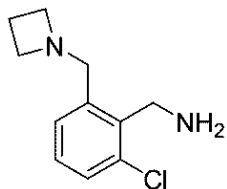
実施例 288 の工程 2 に記載されたような手順に従って、(2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 3, 6 - ジフルオロフェニル) メタノールを (2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 6 - クロロフェニル) メタノールで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を油状物として得た (1.38 g, 95 % の収率) : MS (ES+) m/z 341.1 ($M + 1$), 343.2 ($M + 1$)。

【1660】

20

工程 4。(2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 6 - クロロフェニル) メタンアミンの調製

【化 807】



【1661】

30

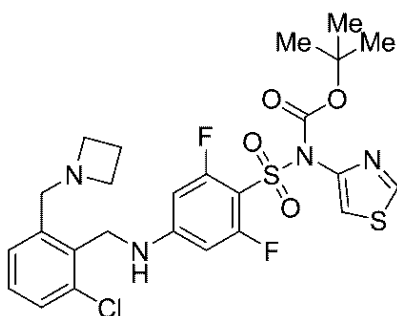
実施例 288 の工程 3 に記載されたような手順に従って、2 - (2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 3, 6 - ジフルオロベンジル) イソインドリン - 1, 3 - ジオンを 2 - (2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 6 - クロロベンジル) イソインドリン - 1, 3 - ジオンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色油状物として得た (1.88 g, 99 % の収率) : MS (ES+) m/z 211.1 ($M + 1$), 213.1 ($M + 1$)。

【1662】

工程 5。(4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 6 - クロロベンジル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルの調製

40

【化 808】



50

【1663】

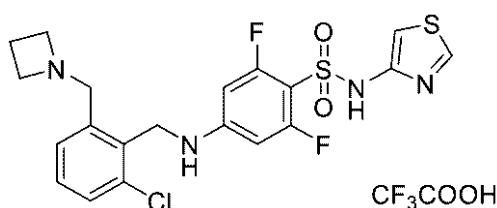
(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-クロロフェニル)メタンアミン(0.89 g, 4.24 mmol)およびチアゾール-4-イル((2,4,6-トリフルオロフェニル)スルホニル)カルバミン酸tert-ブチル(1.67 g, 4.24 mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)中の混合物に、炭酸セシウム(4.12 g, 12.7 mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を45℃まで1時間加熱した。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、そしてこれに水(40 mL)を添加した。この混合物を酢酸エチル(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを、ヘキサン中0~100%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。ジクロロメタン中0~10%のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによるさらなる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.10 g, 4%の収率): MS (ES+) m/z 587.2 (M + 1), 585.2 (M + 1)。

10

【1664】

工程6。4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル-d₂)-3,6-ジフルオロフェニル)メチル-d₂)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート

【化809】



20

【1665】

((4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-クロロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.10 g, 0.17 mmol)のジクロロメタン(3 mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(3 mL)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で1時間撹拌した。次いで、この混合物を減圧中で濃縮して、表題化合物を無色固体として得た(0.10 g, 定量的収率): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.25 (s, 1H), 10.19-10.17 (br s, 1H), 8.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 5.8, 3.6 Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.17-7.15 (m, 1H), 6.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.40-6.35 (m, 2H), 4.47-4.38 (m, 4H), 4.15-4.01 (m, 4H), 2.41-2.25 (m, 2H); MS (ES+) m/z 487.3, 485.2 (M + 1)。

30

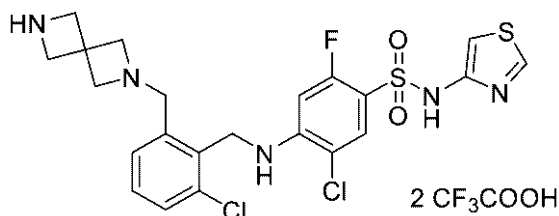
【1666】

実施例291

4-((2-((2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-6-クロロベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

40

【化810】

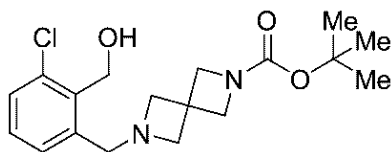


50

【1667】

工程1。6-(3-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)ベンジル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化811】



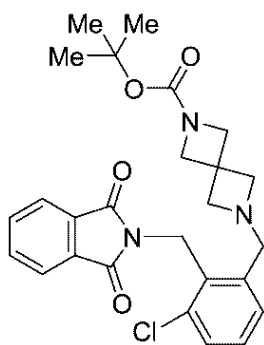
【1668】

実施例290の工程2に記載されたような手順に従って、アゼチジンを2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を得た(1.51g, 92%の収率): MS (ES+) m/z 355.2 (M + 1), 353.2 (M + 1)。

【1669】

工程2。6-(3-クロロ-2-((1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)ベンジル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化812】



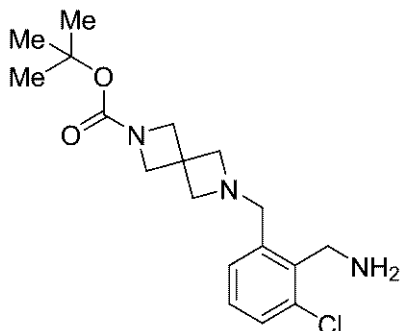
【1670】

実施例288の工程2に記載されたような手順に従って、(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-3,6-ジフルオロフェニル)メタノールを6-(3-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)ベンジル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を油状物として得た(1.38g, 95%の収率): MS (ES+) m/z 484.2 (M + 1), 482.2 (M + 1)。

【1671】

工程3。6-(2-(アミノメチル)-3-クロロベンジル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化813】



10

20

30

40

50

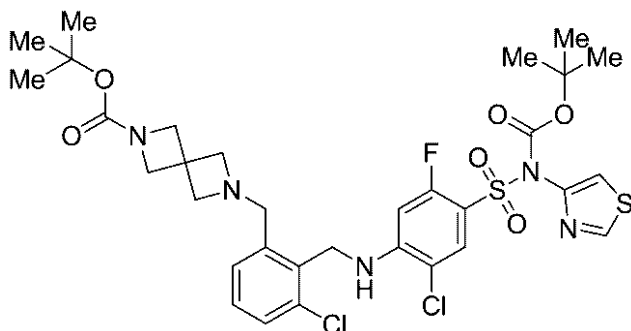
【1672】

実施例288の工程3に記載されたような手順に従って、2-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-3,6-ジフルオロベンジル)イソインドリン-1,3-ジオンを6-(3-クロロ-2-((1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)ベンジル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を油状物として得た(1.12 g, 79%の収率): MS (ES+) m/z 354.2 (M + 1), 352.2 (M + 1)。

【1673】

工程4。6-(2-((4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-2-クロロ-5-フルオロフェニル)アミノ)メチル)-3-クロロベンジル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化814】



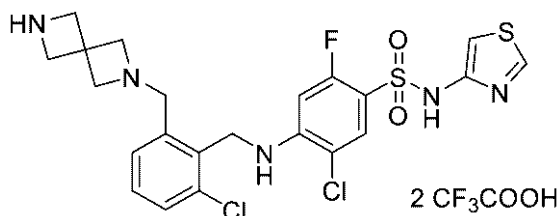
【1674】

実施例288の工程4に記載されたような手順に従って、(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-3,6-ジフルオロフェニル)メタンアミンを6-(2-(アミノメチル)-3-クロロベンジル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.18 g, 13%の収率): MS (ES+) m/z 728.3 (M + 1), 726.3 (M + 1)。

【1675】

工程5。4-((2-((2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-6-クロロベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート

【化815】



【1676】

実施例290の工程6に記載されたような手順に従って、((4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-クロロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルを6-(2-((4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-2-クロロ-5-フルオロフェニル)アミノ)メチル)-3-クロロベンジル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルで置き換えるために必要とされるような重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体とし

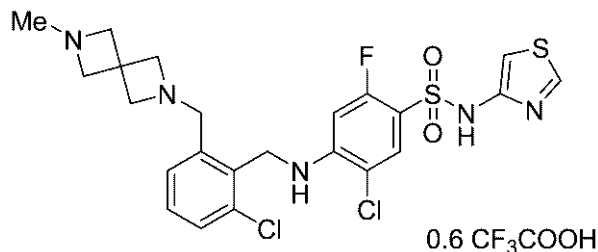
て得た (0.18 g, 100%の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.21-11.18 (br s, 1H), 10.60-10.58 (m, 1H), 8.90-8.83 (m, 3H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.01-7.00 (m, 1H), 6.78 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 6.55-6.54 (m, 1H), 4.49-4.46 (m, 4H), 4.33-4.28 (m, 4H), 4.16-4.10 (m, 4H); MS (ES+) m/z 544.1, 542.1 ($M + 1$).

【1677】

実施例292

5-クロロ-4-((2-クロロ-6-((6-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)ベンジル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

【化816】



【1678】

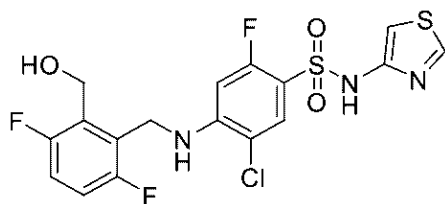
4-((2-((2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-6-クロロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート (0.16 g, 0.24 mmol) に、テトラヒドロフラン (2 mL)、37%の水性ホルムアルデヒド (0.1 mL, 1.2 mmol)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.03 g, 0.48 mmol) を添加した。この反応混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いで、飽和重炭酸ナトリウム (10 mL) の添加によりクエンチした。この混合物をジクロロメタン (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、水 (0.1%のトリフルオロ酢酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.04 g, 25%の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (m, 0.6H), 7.61 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.32 (dd, J = 3.2, 2.7 Hz, 2H), 7.08-6.99 (m, 2H), 6.88-6.88 (m, 1H), 4.53-4.50 (m, 2H), 3.91-3.86 (m, 4H), 3.66 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.34-3.31 (m, 4H), 2.59-2.57 (s, 3H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 558.2 ($M + 1$), 556.2 ($M + 1$).

【1679】

実施例293

5-クロロ-4-((3,6-ジフルオロ-2-(ヒドロキシメチル)ベンジル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

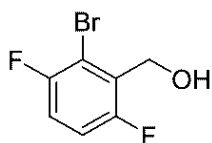
【化817】



【1680】

工程 1。(2-ブロモ-3,6-ジフルオロフェニル)メタノールの調製

【化 8 1 8】



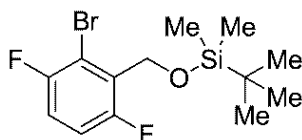
【1 6 8 1】

2-ブロモ-3,6-ジフルオロベンズアルデヒド (10.0 g, 45.2 mmol) の、ジクロロメタンとメタノールとの 1:1 の混合物 (150 mL) 中の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (2.58 g, 67.8 mmol) を 0℃ で少しずつ 15 分間かけて添加した。この反応混合物を 0℃ で 2 時間攪拌し、次いで、飽和塩化アンモニウム (50 mL) の添加によりクエンチした。この反応混合物を減圧下で濃縮し、そして残った水層を酢酸エチル (2×70 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。この濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を無色固体として得 (9.70 g, 96% の収率)、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

【1 6 8 2】

工程 2。(2-ブロモ-3,6-ジフルオロベンジル)オキシ (tert-ブチル)ジメチルシランの調製

【化 8 1 9】



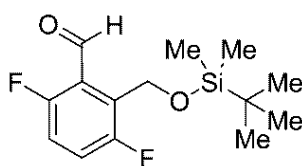
【1 6 8 3】

(2-ブロモ-3,6-ジフルオロフェニル)メタノール (9.70 g, 43.5 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (85 mL) 中の溶液に、イミダゾール (3.84 g, 56.5 mmol) を添加し、その後、tert-ブチルジメチルシリルクロリド (6.85 g, 45.6 mmol) を 0℃ で添加し、そしてこの反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。次いで、これに飽和塩化アンモニウム (50 mL) を添加し、そしてこの混合物をジエチルエーテル (2×60 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。この濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を無色油状物として得た (14.0 g, 96% の収率) : ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.08-7.04 (m, 2H), 4.85 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.13 (s, 6H)。

【1 6 8 4】

工程 3。2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル-3,6-ジフルオロベンズアルデヒドの調製

【化 8 2 0】



【1 6 8 5】

((2-ブロモ-3,6-ジフルオロベンジル)オキシ) (tert-ブチル)ジメチルシラン (14.0 g, 41.5 mmol) の無水テトラヒドロフラン (120 mL) 中の溶液に、ヘキサン中 1.5 M の n-ブチルリチウムの溶液 (36.0 mL, 54.0 mmol) を添加し、そしてこの混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。次いで、この混合物をジエチルエーテル (2×60 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。この濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を無色油状物として得た (14.0 g, 96% の収率) : ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.08-7.04 (m, 2H), 4.85 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.13 (s, 6H)。

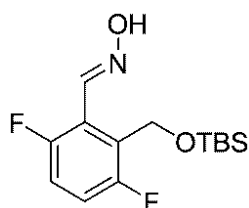
ol) を -78°C で滴下により添加した。この反応混合物を -78°C で 10 分間攪拌し、次いでこれに N, N-ジメチルホルムアミド (5.10 mL, 66.4 mmol) を添加した。この反応混合物を -78°C で 15 分間攪拌し、次いで周囲温度まで温め、そして 40 分間攪拌した。これに飽和塩化アンモニウム (50 mL) を添加し、そしてこの混合物をジエチルエーテル ($2 \times 80\text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層をブライン ($2 \times 40\text{ mL}$) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。この濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を無色油状物として得た (11.7 g, 96% の収率) : $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.46 (t, $J = 0.4\text{ Hz}$, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.12 (dd, $J = 9.5, 4.1\text{ Hz}$, 1H), 5.04 (d, $J = 1.9\text{ Hz}$, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.11 (s, 6H)。

10

【1686】

工程 4。(E)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-3,6-ジフルオロベンズアルデヒドオキシムの調製

【化 821】



20

【1687】

2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-3,6-ジフルオロベンズアルデヒド (4.25 g, 14.9 mmol) のアセトニトリル (18 mL) および水 (32 mL) 中の溶液に、重炭酸ナトリウム (3.70 g, 45.0 mmol) を添加し、その後、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.10 g, 29.7 mmol) およびテトラブチルアンモニウムクロリド (0.21 g, 0.75 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 45 分間攪拌した。これに、酢酸 (1.2 mL) を添加してその pH を 6.7 に調整し、その後、水 (30 mL) を添加し、そしてこの混合物をジエチルエーテル ($3 \times 60\text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層をブライン (40 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を黄色固体として得た (4.53 g, 100% の収率) : MS (ES+) m/z 302.2 ($M + 1$)。

30

【1688】

工程 5。(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-3,6-ジフルオロフェニル)メタンアミンの調製

【化 822】



40

【1689】

(E)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-3,6-ジフルオロベンズアルデヒドオキシム (4.53 g, 14.9 mmol) のジエチルエーテル (150 mL) 中の溶液に、ジエチルエーテル中 1.0 M の水素化アルミニウムリチウムの溶液 (37.7 mL, 37.7 mmol) を 0°C で添加し、そしてこの反応混合物を 0°C で 2 時間攪拌した。次いで、この反応を、水 (1.4 mL) をゆっくりと添加することによりクエンチし、そして 5 分間攪拌した。次いで、これに 2 M の水酸化ナトリウム (2.8 mL) を添加した。この混合物を 15 分間攪拌し、そしてこれに水 (4.2 mL) を

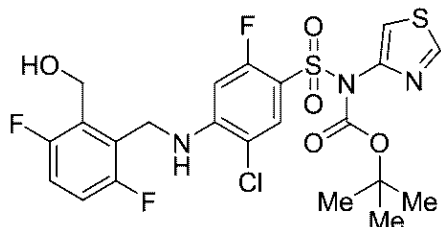
50

添加した。その後、無水硫酸ナトリウム（10 g）を添加した。この混合物を濾過し、そしてそのフィルターケーキをジエチルエーテル（3 × 15 mL）ですすいだ。その濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を黄色固体として得た（3.57 g，83%の収率）：MS (ES+) m/z 288.2 (M + 1)。

【1690】

工程6。（（5-クロロ-4-（（3，6-ジフルオロ-2-（ヒドロキシメチル）ベンジル）アミノ）-2-フルオロフェニル）スルホニル）（チアゾール-4-イル）カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化823】



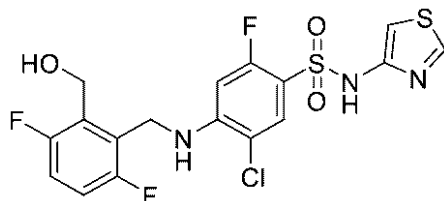
【1691】

実施例288の工程4に記載されたような手順に従って、（2-（アゼチジン-1-イルメチル）-3，6-ジフルオロフェニル）メタンアミンを（2-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）-3，6-ジフルオロフェニル）メタンアミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色油状物として得た（1.41 g，42%の収率）：MS (ES+) m/z 566.2 (M + 1)，564.2 (M + 1)。

【1692】

工程7。5-クロロ-4-（（3，6-ジフルオロ-2-（ヒドロキシメチル）ベンジル）アミノ）-2-フルオロ-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミドの調製

【化824】



【1693】

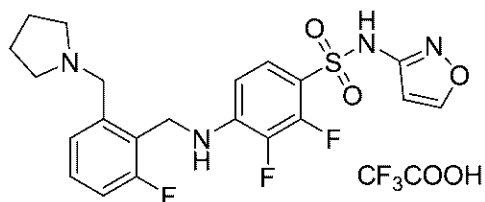
（（5-クロロ-4-（（3，6-ジフルオロ-2-（ヒドロキシメチル）ベンジル）アミノ）-2-フルオロフェニル）スルホニル）（チアゾール-4-イル）カルバミン酸tert-ブチル（0.2 g，0.35 mmol）のジクロロメタン（5 mL）中の溶液に、トリフルオロ酢酸（5 mL）を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。次いで、この混合物を減圧中で濃縮した。その残渣を、水（0.1%のトリフルオロ酢酸を含む）中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た（0.03 g，18%の収率）：¹H NMR（300 MHz，DMSO-d₆）δ 11.14 (s, 1H)，8.89 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H)，7.59 (d, J = 7.4 Hz, 1H)，7.24 (t, J = 6.9 Hz, 2H)，7.00-6.93 (m, 2H)，6.64-6.60 (m, 1H)，5.65-5.63 (m, 1H)，4.63-4.61 (m, 2H)，4.55-4.53 (m, 2H)；MS (ES+) m/z 466.1 (M + 1)，464.1 (M + 1)。

【1694】

実施例294

2，3-ジフルオロ-4-（（2-フルオロ-6-（ピロリジン-1-イルメチル）ベンジル）アミノ）-N-（イソオキサゾール-3-イル）ベンゼンスルホンアミド2，2，2-トリフルオロアセテートの合成

【化 8 2 5】

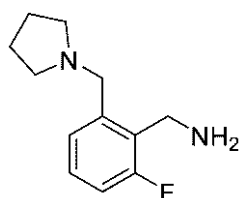


【1 6 9 5】

工程 1。2-フルオロ-6-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル)メタンアミンの調製

10

【化 8 2 6】



【1 6 9 6】

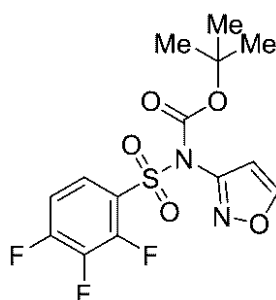
実施例 2 4 6 の工程 1 および 2 に記載されたような手順に従って、アゼチジンとピロリジンのために必要とされるような重大ではない変更を行って、表題化合物を無色油状物として得た (0.37 g, 78% の収率) : $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.20 (td, $J = 7.8, 5.9$ Hz, 1H), 7.12-7.03 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 2H), 3.69-3.62 (m, 2H), 2.43-2.38 (m, 4H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.70-1.63 (m, 4H); MS (ES+) m/z 209.3 ($M + 1$)。

20

【1 6 9 7】

工程 2。イソオキサゾール-3-イル((2,3,4-トリフルオロフェニル)スルホニル)カルバミン酸 tert-ブチルの調製

【化 8 2 7】



30

【1 6 9 8】

イソオキサゾール-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル (3.30 g, 17.9 mmol) の無水テトラヒドロフラン (100 mL) 中の溶液に、テトラヒドロフラン中 1 M のリチウムビス(トリメチルシリル)アミドの溶液 (21.5 mL, 21.5 mmol) を -78°C で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 1 時間攪拌した。この反応混合物を -78°C まで冷却し、そしてこれに 2, 3, 4-トリフルオロベンゼンスルホニルクロリド (4.10 g, 17.9 mmol) の無水テトラヒドロフラン (20 mL) 中の溶液を添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 3 時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム (2×200 mL)、ブライン (2×100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘプタン中 0~60% の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固

40

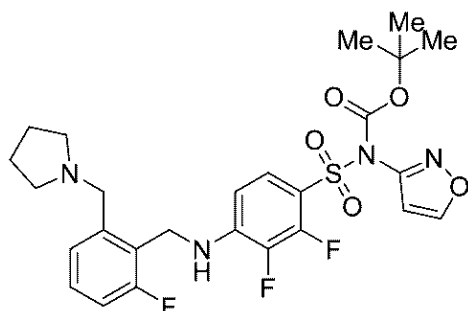
50

体として得た (5.20 g, 77%の収率) : MS (ES+) m/z 379.1 (M + 1)。

【1699】

工程2。(2,3-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-(ピロリジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)フェニル)スルホニル)(イソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化828】



10

【1700】

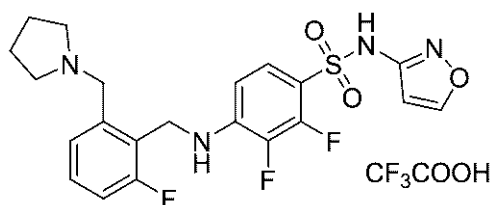
(2-フルオロ-6-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル)メタンアミン(0.21 g, 1.00 mmol)およびイソオキサゾール-3-イル((2,3,4-トリフルオロフェニル)スルホニル)カルバミン酸tert-ブチル(0.38 g, 1.00 mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)中の混合物に、炭酸カリウム(0.28 g, 2.00 mmol)を添加し、そしてこの反応物を、周囲温度で16時間撹拌した。この反応混合物を、そしてこれに水(10 mL)を添加した。この混合物を酢酸エチル(2×15 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(25 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを、ヘキサン中0~100%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.03 g, 5%の収率) : MS (ES+) m/z 567.2 (M + 1)。

20

【1701】

工程3。2,3-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-(ピロリジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-N-(イソオキサゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化829】



30

【1702】

実施例290の工程6に記載されたような手順に従って、((4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-クロロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルと((2,3-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-(ピロリジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)フェニル)-スルホニル)(イソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルのために必要とされるような重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.03 g, 定量的収率) : ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.78-11.72 (br s, 1H), 10.17-9.91 (br s, 1H), 8.72 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.55-7.42 (m, 3H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.80-6.74 (m, 1H), 6.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.49 (m, 4H), 3.34-3.03 (m, 4H), 2.0

40

50

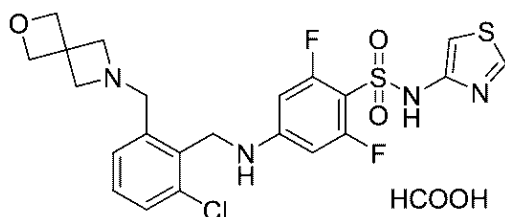
5-1.80 (m, 4H); MS (ES+) m/z 467.2 ($M + 1$).

【1703】

実施例295

4-((2-((2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)メチル)-6-クロロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化830】

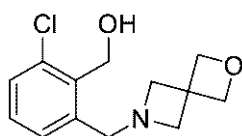


10

【1704】

工程1。(2-((2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)メチル)-6-クロロフェニル)メタノールの調製

【化831】



20

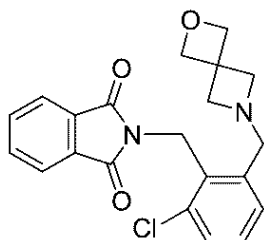
【1705】

実施例290の工程2に記載されたような手順に従って、アゼチジンをシュウ酸2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.29g, 34%の収率): MS (ES+) m/z 256.2 ($M + 1$), 254.2 ($M + 1$).

【1706】

工程2。2-((2-((2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)メチル)-6-クロロベンジル)イソインドリン-1,3-ジオンの調製

【化832】



40

【1707】

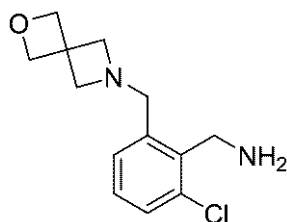
実施例288の工程2に記載されたような手順に従って、(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-3,6-ジフルオロフェニル)メタノールを(2-((2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)メチル)-6-クロロフェニル)メタノールで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を油状物として得た(0.32g, 95%の収率): MS (ES+) m/z 385.2 ($M + 1$), 383.2 ($M + 1$).

【1708】

工程3。(2-((2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)メチル)-6-クロロフェニル)メタンアミンの調製

50

【化 8 3 3】



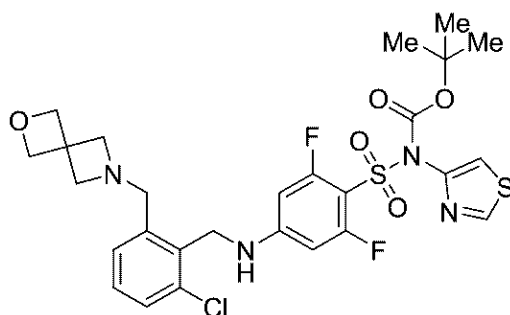
【1 7 0 9】

実施例 288 の工程 3 に記載されたような手順に従って、2-（2-（アゼチジン-1-イルメチル）-3, 6-ジフルオロベンジル）イソインドリン-1, 3-ジオンを 2-（2-（（2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル）メチル）-6-クロロベンジル）イソインドリン-1, 3-ジオンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を油状物として得た（0.14 g, 67% の収率）：MS（ES+） m/z 255.3（M + 1）, 253.3（M + 1）。

【1 7 1 0】

工程 4。（（4-（（2-（（2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル）メチル）-6-クロロベンジル）アミノ）-2, 6-ジフルオロフェニル）スルホニル）（チアゾール-4-イル）カルバミン酸 *tert*-ブチルの調製

【化 8 3 4】



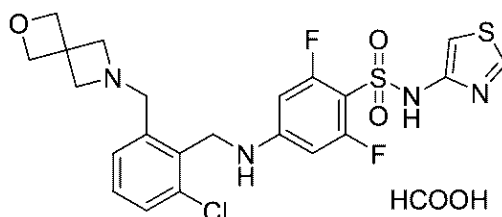
【1 7 1 1】

実施例 290 の工程 5 に記載されたような手順に従って、（2-（アゼチジン-1-イルメチル）-6-クロロフェニル）メタンアミンを（2-（（2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル）メチル）-6-クロロフェニル）メタンアミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た（0.12 g, 37% の収率）：MS（ES+） m/z 645.3（M + 1）, 643.3（M + 1）。

【1 7 1 2】

工程 5。4-（（2-（（2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル）メチル）-6-クロロベンジル）アミノ）-2, 6-ジフルオロ-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

【化 8 3 5】



【1 7 1 3】

実施例 290 の工程 6 に記載されたような手順に従って、（（4-（（2-（アゼチジン-1-イルメチル）-6-クロロベンジル）アミノ）-2, 6-ジフルオロフェニル）ス

ルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチルを ((4- ((2- ((2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル) メチル) -6-クロロベンジル) アミノ) -5-クロロ-2-フルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、水 (0.2% のギ酸を含む) 中のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.18 g, 100% の収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (dd, J = 1.3, 0.8 Hz, 1H), 8.14-8.13 (br s, 1H), 7.44-7.31 (m, 3H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.39-6.34 (m, 2H), 4.56-4.54 (m, 2H), 4.36-4.34 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 8H), NH および COOH は観察されず; MS (ES+) m/z 529.2 ($M + 1$), 527.2 ($M + 1$).

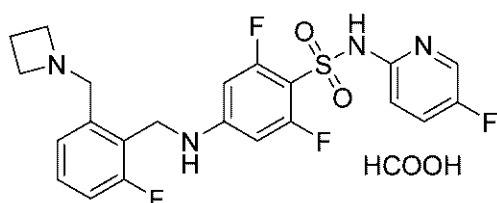
10

【1714】

実施例 296

4- ((2- (アゼチジン-1-イルメチル) -6-フルオロベンジル) アミノ) -2, 6-ジフルオロ-N- (5-フルオロピリジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化836】

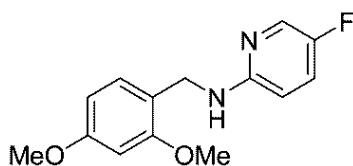


20

【1715】

工程 1. N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5-フルオロピリジン-2-アミンの調製

【化837】



30

【1716】

5-フルオロピリジン-2-アミン (3.00 g, 26.8 mmol) の無水トルエン (80 mL) 中の溶液に、2, 4-ジメトキシベンズアルデヒド (6.67 g, 40.2 mmol) を一度に添加した。この混合物を、水の除去のための Dean-Stark トラップを使用して、140°C まで 12 時間加熱した。次いで、この混合物を減圧下で濃縮した。その残渣をメタノール (80 mL) に溶解させ、そしてこの混合物を 0°C まで冷却した。次いで、これに水素化ホウ素ナトリウム (2.02 g, 53.5 mmol) を 0°C で添加した。この混合物を周囲温度まで温め、そして 12 時間攪拌した。この反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、そしてジクロロメタン (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてその濾液を減圧下で濃縮した。その残渣の、石油エーテル中 9~20% の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (4.40 g, 63% の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.24-7.15 (m, 2H), 6.51-6.34 (m, 3H), 4.89 (br s, 1H), 4.39 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 14.4 Hz, 6H); MS (ES+) m/z 263.1 ($M + 1$).

40

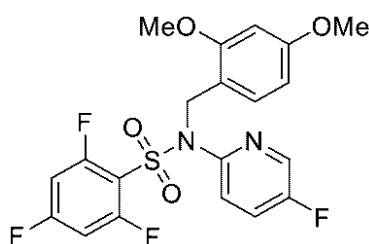
【1717】

工程 2. N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -2, 4, 6-トリフルオロ-N- (5-

50

フルオロピリジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 8 3 8】



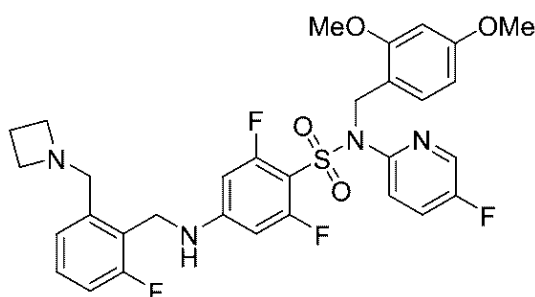
【1718】

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-フルオロピリジン-2-アミン (2.00 g, 7.63 mmol) の無水テトラヒドロフラン (20 mL) 中の溶液に、ジエチルエーテル中 1.6 M のメチルリチウムの溶液 (6.67 mL, 10.6 mmol) を -78℃ で添加した。この反応混合物を 0℃ まで温め、0℃ で 1 時間攪拌し、次いで -78℃ まで冷却した。次いで、これに 2,4,6-トリフルオロベンゼン-1-ルスルホニルクロリド (2.64 g, 11.4 mmol) の無水テトラヒドロフラン (20 mL) 中の溶液を -78℃ で添加した。この混合物を周囲温度まで温め、そして 3 時間攪拌した。この反応混合物を飽和塩化アンモニウム (200 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてその濾液を減圧下で濃縮した。その残渣の、石油エーテル中 9 ~ 20 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (3.00 g, 86 % の収率) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.31-7.18 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 1H), 6.66 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.32-6.24 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.62 (s, 3H)。

【1719】

工程 3。4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 8 3 9】



【1720】

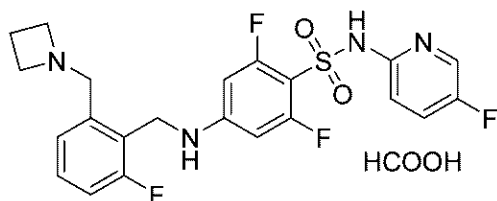
N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.500 g, 1.10 mmol) および 2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロフェニル)メタンアミン (0.320 g, 1.65 mmol) の無水 N,N-ジメチルホルムアミド (6 mL) 中の混合物に、炭酸カリウム (0.456 g, 3.30 mmol) を一度に添加した。この混合物を周囲温度で 12 時間攪拌した。この反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてその濾液を減圧下で濃縮した。その残渣の、石油エーテル中 9 ~ 20 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た (0.200 g, 29 %

の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.8, 4.2$ Hz, 1H), 7.25 (dt, $J = 8.4, 3.0$ Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.01-6.93 (m, 2H), 6.30-6.24 (m, 2H), 6.10 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 2.04 (quin, $J = 7.0$ Hz, 2H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 631.2 ($M + 1$)。

【1721】

工程4。4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

【化840】



【1722】

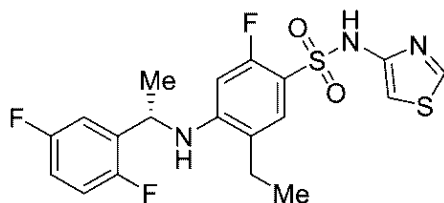
4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.100 g, 0.159 mmol) のジクロロメタン (4 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (3.08 g, 27.0 mmol) を添加した。減圧中での濃縮後、その残渣を、水 (0.225 % のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC により精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.0623 g, 74 % の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (br s, 1H), 8.08 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.57-7.44 (m, 2H), 7.30-7.15 (m, 3H), 6.37-6.29 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.95 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H), 2.40 (quin, $J = 7.8$ Hz, 2H), NH および COOH は観察されず; MS (ES+) m/z 481.2 ($M + 1$)。

【1723】

実施例 297

(S)-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-5-エチル-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化841】



【1724】

工程1。(S)-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)-5-ビニルベンゼンスルホンアミドの調製

10

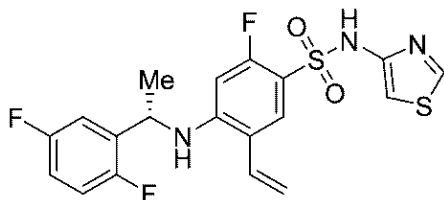
20

30

40

50

【化 8 4 2】



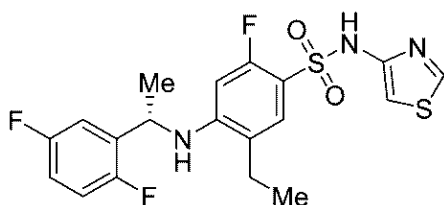
【1725】

(S) - (5-クロロ-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.800 g, 1.46 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン(2.25 g, 14.60 mmol, 2.47 mL)およびリン酸カリウム(0.115 g, 0.545 mmol)の、水(2 mL)およびトルエン(8 mL)中の混合物に、酢酸パラジウム(II)(0.164 g, 0.730 mmol)およびトリシクロヘキシルホスホニウムテトラフルオロボレート(1.60 g, 4.36 mmol)を添加した。この反応混合物を脱気し、そして100℃まで12時間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、この混合物を水(20 mL)で希釈し、そして酢酸エチル(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣の、水(0.225%のギ酸を含む)中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.060 g, 9%の収率): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (br s, 1H), 8.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.84-6.92 (m, 1H), 6.62 (dd, J = 17.2, 10.8 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.70-4.77 (m, 1H), 4.66 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ES⁺) m/z 440.0 (M + 1)。

【1726】

工程2。(S)-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-5-エチル-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 8 4 3】



【1727】

(S) - 4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)-5-ビニルベンゼンスルホンアミド(0.030 g, 0.068 mmol)のメタノール(10 mL)中の溶液に、Pd/C(0.010 g)を添加した。この混合物を水素(45 psi)の雰囲気下で、周囲温度で12時間撹拌した。次いで、この混合物を濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣の、水(0.225%のギ酸を含む)中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.019 g, 63%の収率): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (br s, 1H), 8.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (td, J = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 6.92-6.99 (m, 2H), 6.89 (ddd, J = 8.4, 5.6, 3.2 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 12.8 Hz,

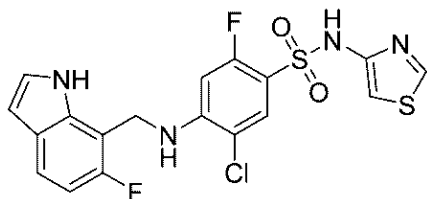
1H), 4.72 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.51 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.60 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

【1728】

実施例298

5-クロロ-2-フルオロ-4-((6-フルオロ-1H-インドール-7-イル)メチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化844】

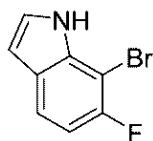


10

【1729】

工程1。7-ブロモ-6-フルオロ-1H-インドールの調製

【化845】



20

【1730】

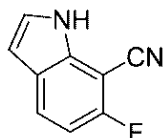
2-ブロモ-1-フルオロ-3-ニトロベンゼン (2.30 g, 10.5 mmol) の無水テトラヒドロフラン (30 mL) 中の混合物に、ビニルマグネシウムブロミド (1.0 M, 31.4 mL, 31.4 mmol) を -78 °C で添加した。この混合物を -78 °C で 30 分間攪拌し、次いで周囲温度まで温め、そして 2 時間攪拌した。この混合物を飽和塩化アンモニウム (50 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (3 × 50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを、石油エーテル中 0 ~ 9 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。石油エーテル中 9 % の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによるさらなる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た (0.250 g, 11 % の収率) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.46 (br s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.6, 5.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 9.6, 8.6 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 1H)。

30

【1731】

工程2。6-フルオロ-1H-インドール-7-カルボニトリルの調製

【化846】



40

【1732】

7-ブロモ-6-フルオロ-1H-インドール (0.400 g, 1.87 mmol) およびシアン化亜鉛 (0.658 g, 5.61 mmol) の無水 N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の混合物に、テトラキス [トリフェニルホスフィン] パラジウム (0) (0.432 g, 0.374 mmol) を添加した。この混合物を、窒素でパージすることにより脱気し、次いでマイクロ波反応器内で 120 °C まで 2 時間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、この反応混合物を水 (5 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3 × 10

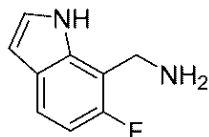
50

mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(3×10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧下での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中9%の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色固体として得た(0.190g, 63%の収率): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.17 (br s, 1H), 7.94 (dd, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 6.74-6.58 (m, 1H)。

【1733】

工程3。(6-フルオロ-1H-インドール-7-イル)メタンアミンの調製

【化847】



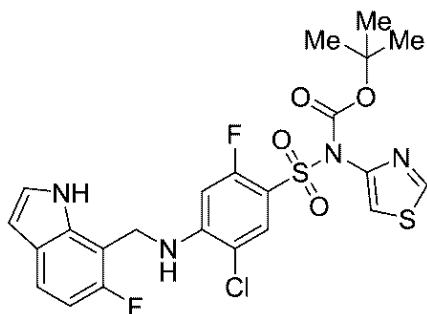
【1734】

6-フルオロ-1H-インドール-7-カルボニトリル(0.190g, 1.19mmol)のメタノール(20mL)および水酸化アンモニウム(5mL)を添加した。Raney-Ni(0.102g, 1.19mmol)中の溶液に、この反応混合物を水素(50psi)の雰囲気下で、周囲温度で12時間撹拌した。濾過およびその濾液の減圧下での濃縮により、表題化合物を黄色固体として得た(0.190g, 97%の収率): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.85 (br s, 1H), 7.36 (dd, J = 5.0, 8.6 Hz, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 8.6, 10.8 Hz, 1H), 6.44-6.38 (m, 1H), 4.27 (br s, 2H), 1.36 (br s, 2H)。

【1735】

工程4。(5-クロロ-2-フルオロ-4-((6-フルオロ-1H-インドール-7-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化848】



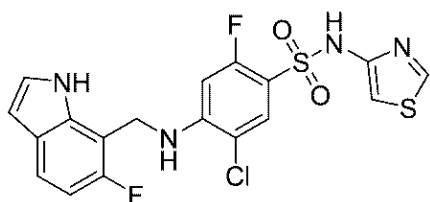
【1736】

(6-フルオロ-1H-インドール-7-イル)メタンアミン(0.190g, 1.16mmol)および(5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.477g, 1.16mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)中の混合物に、炭酸カリウム(0.481g, 3.48mmol)を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で12時間撹拌した。この反応混合物を水(5mL)で希釈し、そして酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(3×10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてその濾液を減圧下で濃縮した。その残渣の、石油エーテル中25%の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色固体として得た(0.250g, 39%の収率): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.49 (br d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H),

7.17 (dd, $J = 3.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 10.6, 8.8$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 3.2, 2.2$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 1.30 (s, 9H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 554.9 ($M + 1$).

【1737】

工程5。5-クロロ-2-フルオロ-4-((6-フルオロ-1H-インドール-7-イル)メチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製【化849】



10

【1738】

tert-ブチル(5-クロロ-2-フルオロ-4-((6-フルオロ-1H-インドール-7-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバメート(0.240 g, 0.432 mmol)のtert-ブチルアルコール(3 mL)中の混合物に、カリウムtert-ブトキシド(0.146 g, 1.30 mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。この混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧下で濃縮した。その残渣の、水(0.05%の水酸化アンモニウムを含む)中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.057 g, 28%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.62 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 10.8, 8.8$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.40 (br s, 1H), 4.70 (s, 2H), 交換可能なプロトンは観察されず; MS (ES+) m/z 455.0 ($M + 1$).

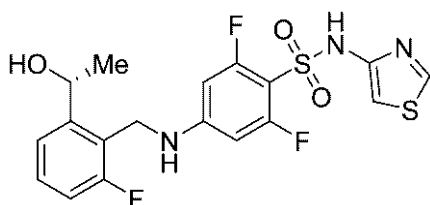
20

【1739】

実施例299

(R)-2,6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-(1-ヒドロキシエチル)ベンジル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成【化850】

30



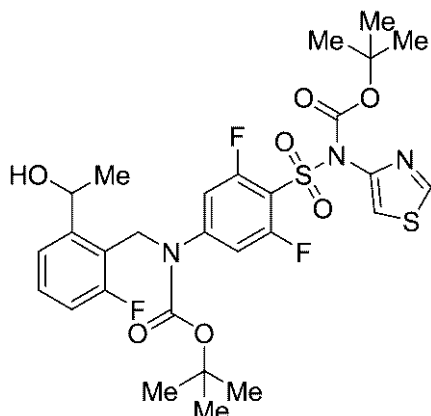
【1740】

工程1。((4-((tert-ブトキシカルボニル)(2-フルオロ-6-(1-ヒドロキシエチル)ベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

40

50

【化 8 5 1】



10

【1 7 4 1】

((4 - ((t e r t - b u t o x y c a r b o n y l) (2 - f l u o r o - 6 - h o l m i l b e n z y l) a m i n o) - 2 , 6 - j i f l u o r o f e n i l) s u l f o n y l) (t h i a z o l - 4 - y l) c a r b a m i n e t e r t - b u t y l (0 . 5 0 0 g , 0 . 7 7 6 m m o l) の無水テトラヒドロフラン (8 m L) 中の溶液に、ジエチルエーテル中 3 . 0 M のメチルマグネシウムブロミドの溶液 (0 . 5 2 m L , 1 . 5 6 m m o l) を 0 ° C で添加し、そしてこの混合物を 0 ° C で 3 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム (2 m L) を添加し、そして得られた溶液を減圧中で濃縮した。その残渣の、石油エーテル中 9 ~ 5 0 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0 . 3 5 0 g , 7 0 % の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (d , J = 2.2 Hz, 1H), 7.45 (d , J = 2.2 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m , 1H), 7.24-7.20 (m , 1H), 6.89-6.77 (m , 3H), 5.21 (b r d d , J = 6.2, 3.4 Hz, 1H), 5.03 (s , 2H), 1.43 (d , J = 6.4 Hz, 3H), 1.37 (s , 9H), 1.28 (s , 9H), OH は観察されず。

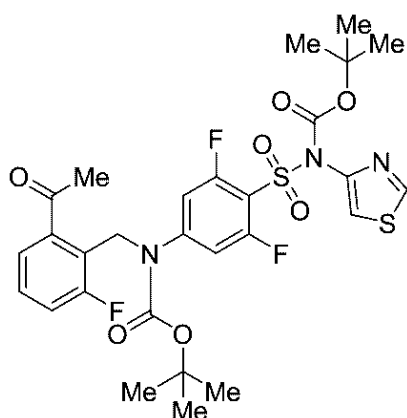
20

【1 7 4 2】

工程 2。 ((4 - ((2 - a c e t y l - 6 - f l u o r o b e n z y l) (t e r t - b u t o x y c a r b o n y l) a m i n o) - 2 , 6 - j i f l u o r o f e n i l) s u l f o n y l) (t h i a z o l - 4 - y l) c a r b a m i n e t e r t - b u t y l の調製

30

【化 8 5 2】



40

【1 7 4 3】

((4 - ((t e r t - b u t o x y c a r b o n y l) (2 - f l u o r o - 6 - (1 - h y d r o x y e t h y l) b e n z y l) a m i n o) - 2 , 6 - j i f l u o r o f e n i l) s u l f o n y l) (t h i a z o l - 4 - y l) c a r b a m i n e t e r t - b u t y l (0 . 3 4 0 g , 0 . 5 2 8 m m o l) の無水ジクロロメタン (6 m L) 中の溶液に、D e s s - M a r t i n ペルヨージナン (0 . 2 6 9 g , 0 . 6 3 4 m m o l) を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。この混合物を減圧中で濃縮した。その残渣の、石油エーテル中 5 ~ 3 3 % の酢酸エチル

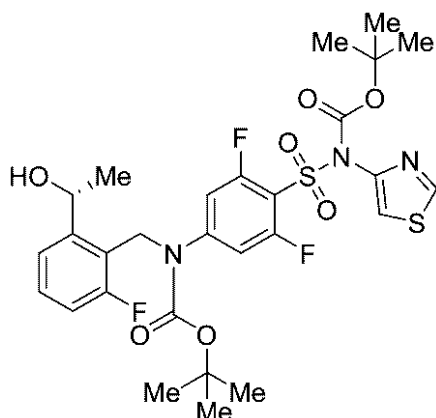
50

の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.260 g, 77%の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.15 (ddd, $J = 10.0, 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.36 (s, 9H)。

【1744】

工程3。(R) - (4 - (N - (tert-ブトキシカルボニル) - N - (チアゾール-4-イル) スルファモイル) - 3, 5-ジフルオロフェニル) (2-フルオロ-6-(1-ヒドロキシエチル) ベンジル) カルバミン酸 tert-ブチルの調製

【化853】



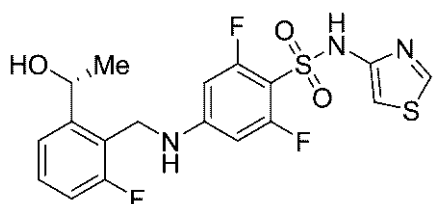
【1745】

テトラヒドロフラン中1.0Mの(S) - 1-メチル-3, 3-ジフェニル-テトラヒドロピロロ[1, 2-c][1, 3, 2]オキサザボロールの溶液(0.0312 mL, 0.031 mmol)に、無水テトラヒドロフラン(2 mL)およびボランジメチルスルフィド錯体の10.0Mの溶液(0.020 mL, 0.20 mmol)を-20℃で添加した。この混合物を-20℃で1時間攪拌した。次いで、これに((4 - ((2-アセチル-6-フルオロベンジル) (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 2, 6-ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 tert-ブチル(0.100 g, 0.156 mmol)の無水テトラヒドロフラン(1 mL)中の溶液を-20℃で添加し、そしてこの反応混合物を-20℃で3時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム(1 mL)を添加し、そしてこの混合物を減圧中で濃縮した。その残渣の、石油エーテル中9~20%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.050 g, 47%の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.82 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.0, 5.6$ Hz, 1H), 6.99-6.88 (m, 3H), 5.34-5.27 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 1.52 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), OHは観察されず。

【1746】

工程4。(R) - 2, 6-ジフルオロ-4 - ((2-フルオロ-6-(1-ヒドロキシエチル) ベンジル) アミノ) - N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化854】



【1747】

(R) - (4 - (N - (tert-ブトキシカルボニル) - N - (チアゾール-4-イル) スルファモイル) - 3, 5-ジフルオロフェニル) (2-フルオロ-6-(1-ヒドロキシエチル) ベンジル) カルバミン酸 tert-ブチル (0.0400 g, 0.0621 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (1.54 g, 13.5 mmol) を添加した。この反応混合物を周囲温度で1時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣の、水 (0.225%のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.014 g, 46%の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.47-7.34 (m, 2H), 7.16-7.02 (m, 1H), 6.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 5.08 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 1.44 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 交換可能なプロトンは観察されず; MS (ES+) m/z 444.1 (M + 1)。

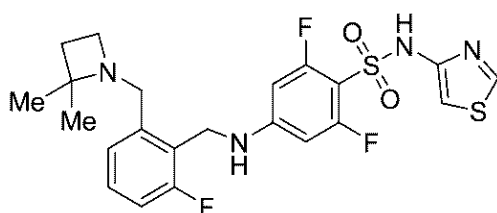
10

【1748】

実施例300

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

【化855】

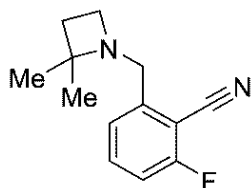


20

【1749】

工程1。2 - ((2 - ((2, 2-ジメチルアゼチジン-1-イル) メチル) - 6-フルオロベンゾニトリルの調製

【化856】



30

【1750】

2, 2-ジメチルアゼチジン (4.29 g, 50.38 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (13.16 mL, 75.57 mmol) の無水 N, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 中の溶液に、2 - (ブロモメチル) - 6-フルオロベンゾニトリル (9.80 g, 45.80 mmol) を 0°C で添加した。この混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いで酢酸エチル (170 mL) で希釈した。この混合物を飽和塩化アンモニウム (2 x 100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮して、表題化合物を桃色油状物として得た (9.97 g, 99%の収率) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (td, J = 8.1, 5.7 Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.10-7.04 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.18 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.94 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.26 (s, 6H); MS (ES+) m/z 219.3 (M + 1)。

40

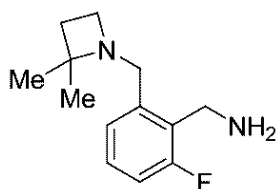
【1751】

工程2。(2 - ((2 - ((2, 2-ジメチルアゼチジン-1-イル) メチル) - 6-フルオロフ

50

エニル) -メタンアミンの調製

【化 8 5 7】



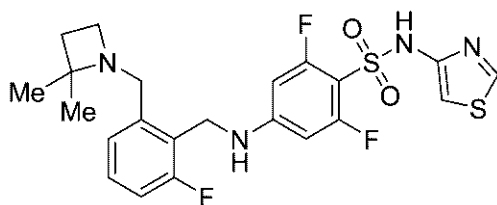
【1 7 5 2】

Raneyニッケル（水中50%，0.70mL）に、エタノール（50mL）、濃水性水酸化アンモニウム（3mL）、および2-（（2，2-ジメチルアゼチジン-1-イル）メチル）-6-フルオロベンゾニトリル（1.02g，4.67mmol）を添加した。この混合物を水素（1atm）の雰囲気下で18時間攪拌した。この混合物をセライトの床で濾過し、そして減圧中で濃縮して、表題化合物を赤色油状物として得た（0.96g，92%の収率）：¹H NMR（300 MHz，CDCl₃）δ 7.10-6.95（m，3H），3.97-3.83（m，2H），3.60（s，2H），3.03（t，J = 6.7 Hz，2H），1.83（t，J = 6.7 Hz，2H），1.25（s，6H），NHは観察されず；MS（ES⁺）m/z 223.3（M + 1）。

【1 7 5 3】

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

【化 8 5 8】



【1 7 5 4】

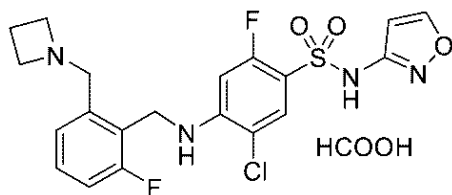
（2-（（2，2-ジメチルアゼチジン-1-イル）メチル）-6-フルオロフェニル）メタンアミン（0.22g，1.00mmol）および炭酸セシウム（0.33g，1.00mmol）の無水N，N-ジメチルホルムアミド（12mL）中の混合物に、チアゾール-4-イル（（2，4，6-トリフルオロフェニル）スルホニル）カルバミン酸tert-ブチル（0.39g，1.00mmol）のN，N-ジメチルホルムアミド（5mL）中の溶液を-42℃で添加した。この混合物を-42℃で3時間、次いで、周囲温度で15時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル（60mL）、飽和塩化アンモニウム（2×50mL）、ブライン（50mL）で希釈し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その残渣をジクロロメタン（20mL）に溶解させ、そしてこれにトリフルオロ酢酸（6mL）を添加した。この混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣を2Mの水酸化ナトリウム（30mL）およびブライン（30mL）で希釈し、そしてこの混合物を酢酸エチル（2×50mL）で抽出した。合わせた有機相を飽和塩化アンモニウム（50mL）、ブライン（30mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、ジクロロメタン中0～10%のメタノール（+0.2%のギ酸）の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た（0.045g，10%の収率）：¹H NMR（300 MHz，DMSO-d₆）δ 11.16（s，1H），8.89（d，J = 2.2 Hz，1H），7.37-7.27（m，2H），7.22-7.10（m，2H），6.89（d，J = 2.2 Hz，1H），6.47-6.39（m，2H），4.41-4.35（m，2H），3.56（s，2H），3.02-2.97（m，2H），1.84-1.74（m，2H），1.13（s，6H）；MS（ES⁺）m/z 497.3（M + 1）。

【1755】

実施例301

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化859】

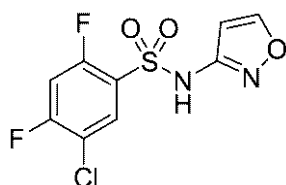


10

【1756】

工程1。5-クロロ-2,4-ジフルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化860】



20

【1757】

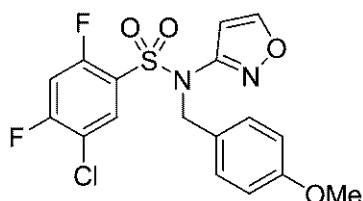
イソオキサゾール-3-アミン (2.16 g, 25.69 mmol)、ピリジン (4.10 mL, 51.38 mmol)、および 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (0.69 g, 5.65 mmol) の無水ジクロロメタン (50 mL) 中の溶液に、5-クロロ-2,4-ジフルオロベンゼンスルホンクロリドの無水ジクロロメタン (ichloromethane) 中の溶液 (20 mL) を 0℃ で添加した。この混合物を 0℃ で 2 時間、次いで周囲温度で 18 時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル (120 mL) で希釈し、1 M の塩酸 (3 × 60 mL)、ブライン (60 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮して、表題化合物を赤色固体として得た (6.80 g, 82% の収率) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.23 (s, 1H), 8.77-8.75 (m, 1H), 8.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 6.44-6.39 (m, 1H); MS (ES-) m/z 293.2 (M - 1), 295.0 (M - 1)。

30

【1758】

工程2。5-クロロ-2,4-ジフルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化861】



40

【1759】

5-クロロ-2,4-ジフルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド (6.80 g, 23.08 mmol) および重炭酸ナトリウム (9.69 g, 115.4 mmol) の無水 N,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 中の混合物に、4-メトキシベンジルクロリド (6.26 mL, 46.15 mmol) を添加した。この混合物を 35℃ まで 18 時間加熱し、次いで酢酸エチル (120 mL) で希釈した。この

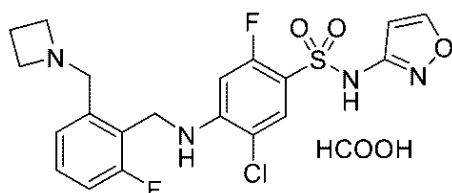
50

混合物を水（ $2 \times 150 \text{ mL}$ ）、飽和塩化アンモニウム（ 100 mL ）、ブライン（ 60 mL ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をメタノール（ 50 mL ）で摩砕して、表題化合物を無色固体として得た（ 4.76 g ， 50% の収率）： ^1H NMR（ 300 MHz ， CDCl_3 ） δ 8.24（d， $J = 1.8 \text{ Hz}$ ， 1H ），7.83（t， $J = 7.3 \text{ Hz}$ ， 1H ），7.39-7.32（m， 2H ），7.01（t， $J = 8.8 \text{ Hz}$ ， 1H ），6.83-6.77（m， 2H ），6.62（d， $J = 1.8 \text{ Hz}$ ， 1H ），5.07（s， 2H ），3.79（s， 3H ）；MS（ES⁺） m/z 415.2（ $M + 1$ ），417.2（ $M + 1$ ）。

【1760】

工程2。4-（（2-（アゼチジン-1-イルメチル）-6-フルオロベンジル）アミノ）-5-クロロ-2-フルオロ-N-（イソオキサゾール-3-イル）ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

【化862】



【1761】

（2-（アゼチジン-1-イルメチル）-6-フルオロフェニル）メタンアミン（ 0.31 g ， 1.60 mmol ）および炭酸セシウム（ 0.65 g ， 2.00 mmol ）の無水N，N-ジメチルホルムアミド（ 10 mL ）中の混合物に、5-クロロ-2，4-ジフルオロ-N-（イソオキサゾール-3-イル）-N-（4-メトキシベンジル）ベンゼンスルホンアミド（ 0.62 g ， 1.50 mmol ）を -42°C で添加した。この混合物を -42°C で3時間、次いで、周囲温度で18時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル（ 60 mL ）で希釈した。その有機相を飽和塩化アンモニウム（ $2 \times 40 \text{ mL}$ ）、ブライン（ 30 mL ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をジクロロメタン（ 40 mL ）に溶解させた。これにトリフルオロ酢酸（ 10 mL ）を添加し、そしてこの混合物を2時間加熱還流させ、次いで減圧中で濃縮した。その残渣を2Mの水性水酸化ナトリウム（ 30 mL ）およびブライン（ 30 mL ）で希釈した。この混合物を酢酸エチル（ $2 \times 50 \text{ mL}$ ）で抽出し、そしてその有機画分を合わせた。その有機層を飽和塩化アンモニウム（ 50 mL ）、ブライン（ 30 mL ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、ジクロロメタン中0～10%のメタノール（0.2%のギ酸を含む）の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た（ 0.26 g ， 34% の収率）： ^1H NMR（ 300 MHz ， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 8.61（d， $J = 1.8 \text{ Hz}$ ， 1H ），8.15（s， 1H ），7.64（d， $J = 7.4 \text{ Hz}$ ， 1H ），7.34（td， $J = 7.9$ ， 5.8 Hz ， 1H ），7.22-7.15（m， 2H ），6.95（d， $J = 13.4 \text{ Hz}$ ， 1H ），6.31（d， $J = 1.8 \text{ Hz}$ ， 1H ），4.47（s， 2H ），3.86（s， 2H ），3.37（t， $J = 7.2 \text{ Hz}$ ， 4H ），2.12-2.04（m， 2H ），NHおよびCOOHは観察されず；MS（ES⁺） m/z 469.2（ $M + 1$ ），471.2（ $M + 1$ ）。

【1762】

実施例302

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

10

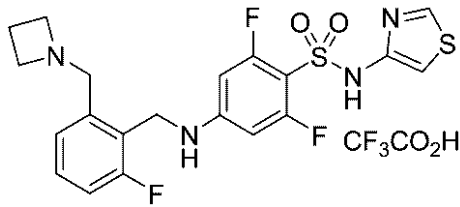
20

30

40

50

【化 8 6 3】



【1 7 6 3】

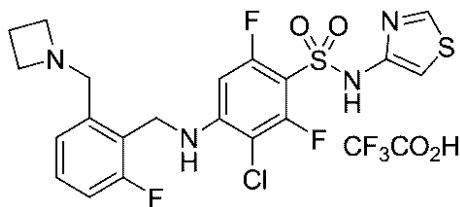
実施例 300 の工程 3 について記載されたような手順に従って、(2-((2,2-ジメチルアゼチジン-1-イル)メチル)-6-フルオロフェニル)メタンアミンを(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロフェニル)メタンアミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、水(0.1%のトリフルオロ酢酸を含む)中10~55%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCによるさらなる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.040g, 3%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.24 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 6.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.40-6.32 (m, 2H), 4.49-4.43 (m, 2H), 4.37-4.30 (m, 2H), 4.13-4.00 (m, 4H), 2.41-2.24 (m, 2H); MS (ES+) m/z 469.2 (M + 1)。

【1 7 6 4】

実施例 303

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

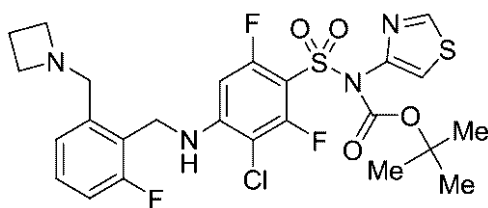
【化 8 6 4】



【1 7 6 5】

工程 1。(4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化 8 6 5】



【1 7 6 6】

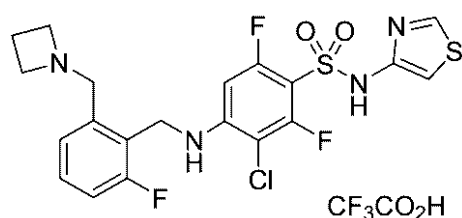
(3-クロロ-2,4,6-トリフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(1.07g, 2.50mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.87mL, 5.00mmol)の無水ジメチルスルホキシド(20mL)中の混合物に、(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロフェニル)メタンアミン(0.49g, 2.50mmol)を添加した。この混合物を

周囲温度で3時間攪拌し、次いで酢酸エチル（80 mL）で希釈した。その有機相を飽和塩化アンモニウム（2×50 mL）、ブライン（40 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、ヘキサン中10～70%の酢酸エチル（20%のエタノールおよび0.2%の水酸化アンモニウムを含む）の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色泡状物として得た（0.88 g, 58%の収率）：MS（ES⁺）m/z 603.4（M + 1），605.4（M + 1）。

【1767】

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

【化866】



【1768】

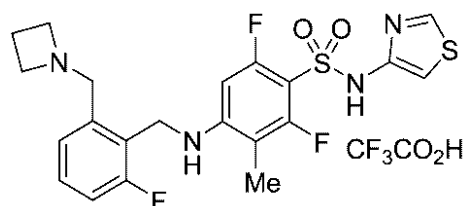
（（4-（（2-（アゼチジン-1-イルメチル）-6-フルオロベンジル）アミノ）-3-クロロ-2，6-ジフルオロフェニル）スルホニル）（チアゾール-4-イル）カルバミン酸tert-ブチル（0.28 g, 0.46 mmol）のジクロロメタン（10 mL）中の混合物に、トリフルオロ酢酸（4 mL）を添加した。この混合物を周囲温度で3時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣の、水（0.1%のトリフルオロ酢酸を含む）中10～55%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た（0.050 g, 18%の収率）：¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 11.42（s, 1H），10.33（s, 1H），8.91（d, J = 2.2 Hz, 1H），7.49（td, J = 8.0, 5.9 Hz, 1H），7.36-7.30（m, 2H），7.17-7.14（m, 1H），7.00（d, J = 2.2 Hz, 1H），6.63（dd, J = 13.7, 1.3 Hz, 1H），4.52（s, 4H），4.08-4.04（m, 4H），2.41-2.26（m, 2H）；MS（ES⁺）m/z 503.2（M + 1），505.2（M + 1）。

【1769】

実施例304

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

【化867】



【1770】

工程1。（（4-（（2-（アゼチジン-1-イルメチル）-6-フルオロベンジル）アミノ）-2，6-ジフルオロ-3-メチルフェニル）スルホニル）（チアゾール-4-イル）カルバミン酸tert-ブチルの調製

10

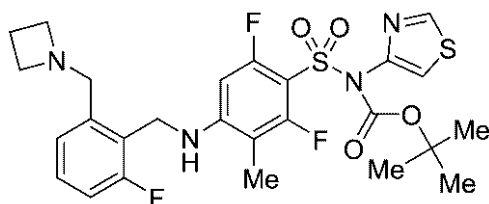
20

30

40

50

【化 8 6 8】



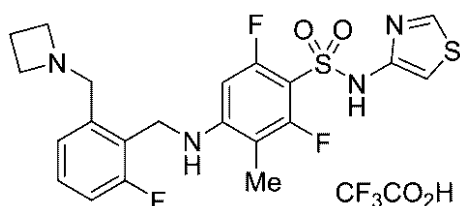
【1771】

((4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (0 . 6 0 g , 1 . 0 0 m m o l) 、 メチルボロン酸 (0 . 6 0 g , 1 0 . 0 m m o l) 、 およびリン酸カリウム (1 . 0 6 g , 5 . 0 0 m m o l) の無水ジオキサン (1 2 m L) 中の混合物に、酢酸パラジウム (I I) (0 . 0 4 5 g , 0 . 2 0 m m o l) およびトリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボレート (0 . 1 5 g , 0 . 4 0 m m o l) を添加した。この混合物を脱気し、そして密封管内で 9 0 ° C まで 1 . 5 時間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、この混合物を酢酸エチル (3 0 m L) で希釈し、そしてセライトのパッドで濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、ヘキサン中 1 0 ~ 7 0 % の酢酸エチル (2 0 % のエタノールおよび 0 . 2 % の水酸化アンモニウムを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色泡状物として得た (0 . 3 2 g , 5 5 % の収率) : MS (ES⁺) m/z 583.4 (M + 1) 。

【1772】

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

【化 8 6 9】



【1773】

実施例 3 0 3 の工程 2 について記載されたような手順に従って、((4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 *tert*-ブチルを ((4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロ - 3 - メチルフェニル) スルホニル) (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 *tert*-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0 . 1 6 5 g , 5 1 % の収率) : ¹H NMR (300 M H z , DMSO-*d*₆) δ 11.25 (s , 1 H) , 10.32 (s , 1 H) , 8.89 (d , J = 2.2 H z , 1 H) , 7.52-7.45 (m , 1 H) , 7.33 (t , J = 9.0 H z , 2 H) , 6.91 (d , J = 2.2 H z , 1 H) , 6.57-6.53 (m , 1 H) , 6.40 (d , J = 13.8 H z , 1 H) , 4.50 (d , J = 0.3 H z , 2 H) , 4.41 (d , J = 3.7 H z , 2 H) , 4.11-4.04 (m , 4 H) , 2.43-2.26 (m , 2 H) , 1.92 (d , J = 1.8 H z , 3 H) ; MS (ES⁺) m/z 483.2 (M + 1) 。

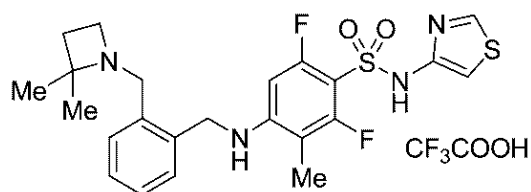
【1774】

実施例 3 0 5

4 - ((2 - ((2 , 2 - ジメチルアゼチジン - 1 - イル) メチル) ベンジル) アミノ)

－ 2, 6－ジフルオロ－ 3－メチル－ N－（チアゾール－ 4－イル）ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2－トリフルオロアセテートの合成

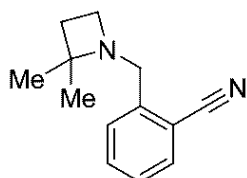
【化 8 7 0】



【 1 7 7 5】

工程 1。 2－（（ 2, 2－ジメチルアゼチジン－ 1－イル）メチル）ベンゾニトリルの調製

【化 8 7 1】



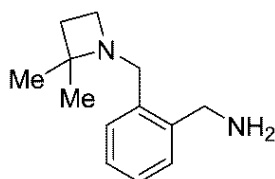
【 1 7 7 6】

実施例 3 0 0 の工程 1 に記載されたような手順に従って、 2－（プロモメチル）－ 6－フルオロベンゾニトリルを 2－（プロモメチル）ベンゾニトリルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を桃色油状物として得た（ 1. 2 9 g, 9 3 % の収率）：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.62-7.49 (m, 3H), 7.33-7.28 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.17 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.92 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.25 (s, 6H); MS (ES+) m/z 201.2 (M + 1)。

【 1 7 7 7】

工程 2。 2－（（ 2, 2－ジメチルアゼチジン－ 1－イル）メチル）フェニル）メタンアミンの調製

【化 8 7 2】



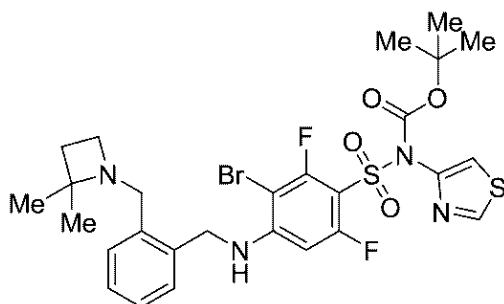
【 1 7 7 8】

2－（（ 2, 2－ジメチルアゼチジン－ 1－イル）メチル）ベンゾニトリル（ 1. 2 9 g, 6. 4 4 mmol）の無水テトラヒドロフラン（ 5 0 mL）中の溶液に、テトラヒドロフラン中 1. 0 M の水素化アルミニウムリチウムの溶液（ 1 9. 3 0 mL, 1 9. 3 0 mmol）を 0℃ で添加した。この混合物を 0℃ で 1 時間、次いで、周囲温度で 4 時間攪拌した。この混合物を 0℃ まで冷却し、そして硫酸ナトリウム十水和物（ 1 9. 3 0 g, 5 9. 9 0 mmol）をゆっくりと添加することによりクエンチした。この混合物を 1 8 時間激しく攪拌し、次いでセライトのパッドで濾過した。そのフィルターケーキを酢酸エチル（ 2 0 0 mL）ですすいだ。合わせた濾液を減圧中で濃縮して、表題化合物を桃色油状物として得た（ 1. 3 0 g, 9 9 % の収率）：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.17 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.04 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.64 (s, 2H), 1.84 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.26 (s, 6H); MS (ES+) m/z 205.3 (M + 1)。

【 1 7 7 9】

工程 3。 （（ 3－ブロモ－ 4－（（ 2－（（ 2, 2－ジメチルアゼチジン－ 1－イル）メ

チル) ベンジル) アミノ) - 2, 6-ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチルの調製
【化 8 7 3】



10

【1780】

((3-ブロモ-2, 4, 6-トリフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (1.51 g, 3.18 mmol) および炭酸カリウム (0.44 g, 3.18 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (10 mL) 中の混合物に、(2-((2, 2-ジメチルアゼチジン-1-イル) メチル) フェニル) メタンアミン (0.65 g, 3.18 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (15 mL) 中の溶液を添加した。この混合物を周囲温度で18時間攪拌し、次いで酢酸エチル (80 mL) で希釈した。その有機相を水 (50 mL)、飽和塩化アンモニウム (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、ヘプタン中10~70%の酢酸エチル (20%のエタノールおよび0.2%の水酸化アンモニウムを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色泡状物として得た (1.00 g, 48%の収率): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 4H), 6.91 (s, 1H), 6.59 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.10 (s, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.29 (s, 6H); MS (ES+) m/z 657.4 ($M + 1$), 659.4 ($M + 1$).

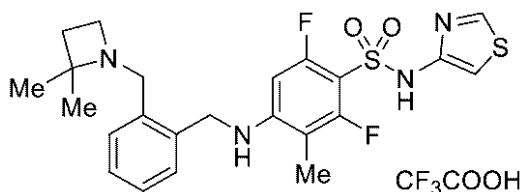
20

【1781】

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

30

【化 8 7 4】



【1782】

((3-ブロモ-4-((2-((2, 2-ジメチルアゼチジン-1-イル) メチル) ベンジル) アミノ) - 2, 6-ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (1.00 g, 1.52 mmol)、メチルボロン酸 (0.46 g, 7.60 mmol)、およびリン酸カリウム (1.61 g, 7.60 mmol) の無水ジオキサン (20 mL) 中の混合物に、酢酸パラジウム (II) (0.068 g, 0.30 mmol) およびトリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボレート (0.22 g, 0.61 mmol) を添加した。この混合物を脱気し、そして6時間加熱還流させた。周囲温度まで冷却した後に、この混合物を酢酸エチル (80 mL) で希釈した。その有機相を飽和塩化アンモニウム (2×60 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そして

40

50

その残渣を、ヘプタン中10～70%の酢酸エチル（20%のエタノールおよび0.2%の水酸化アンモニウムを含む）の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。水（0.1%のトリフルオロ酢酸を含む）中10～55%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCによるさらなる精製により、表題化合物を無色固体として得た（0.335 g, 36%の収率）：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.22 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.40-7.26 (m, 3H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.54-4.49 (m, 3H), 4.31-4.17 (m, 2H), 3.93-3.87 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.04 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.55 (s, 3H); MS (ES+) m/z 493.3 (M + 1)。

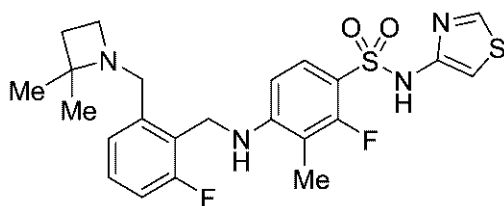
10

【1783】

実施例306

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

【化875】



20

【1784】

(2-((2,2-ジメチルアゼチジン-1-イル)メチル)-6-フルオロフェニル)メタンアミン（0.96 g, 4.32 mmol）および炭酸カリウム（0.60 g, 4.32 mmol）の無水ジメチルスルホキシド（25 mL）中の混合物に、((3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル)（チアゾール-4-イル）カルバミン酸tert-ブチル（1.77 g, 4.32 mmol）を添加した。この混合物を周囲温度で3時間攪拌し、次いで酢酸エチル（80 mL）で希釈した。その有機相を水（50 mL）、飽和塩化アンモニウム（50 mL）、ブライン（50 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を無水ジオキサン（45 mL）に溶解させた。この混合物を、アルゴンでパージすることにより脱気した。次いで、この混合物に、メチル硼酸（1.29 g, 21.60 mmol）、リン酸カリウム（4.59 g, 21.60 mmol）、酢酸パラジウム（0.19 g, 0.86 mmol）およびトリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボレート（0.64 g, 1.73 mmol）を添加した。この混合物を6時間加熱還流させた。周囲温度まで冷却した後に、この混合物を酢酸エチル（80 mL）で希釈した。その有機相を飽和塩化アンモニウム（2×60 mL）、ブライン（30 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、ヘプタン中10～70%の酢酸エチル（20%のエタノールおよび0.2%の水酸化アンモニウムを含む）の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。水（0.1%のトリフルオロ酢酸を含む）中10～55%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCによるさらなる精製により、表題化合物を無色固体として得た（0.30 g, 14%の収率）：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 7.8, 5.8 Hz, 1H), 7.19-7.07 (m, 2H), 6.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.00 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.99 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.79 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.13 (s, 6H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 493.3 (M + 1)。

30

40

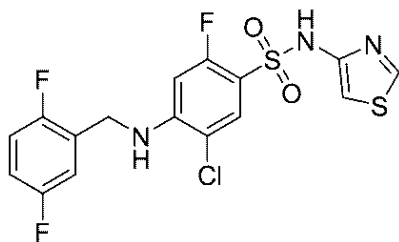
50

【1785】

実施例307

5-クロロ-4-((2,5-ジフルオロベンジル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化876】



10

【1786】

((5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.41g, 1.00mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.35mL)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)中の混合物に、(2,5-ジフルオロフェニル)-メタンアミン(0.14mL)、1.20mmolを添加した。この混合物を周囲温度で18時間攪拌し、次いで酢酸エチル(100mL)で希釈した。その有機相を1Mの塩酸(2×10mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、ヘキサン中0~40%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。次いで、精製した残渣をジクロロメタン(10mL)で希釈し、そしてこれにトリフルオロ酢酸(0.5mL)を添加した。この混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣をジエチルエーテル(10mL)での摩砕により精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.22g, 51%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.13 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.33-6.94 (m, 5H), 6.57 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 5.9 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 434.1 (M + 1), 436.1 (M + 1)。

20

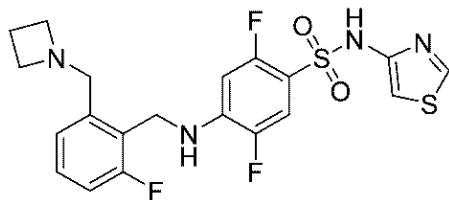
30

【1787】

実施例308

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,5-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化877】



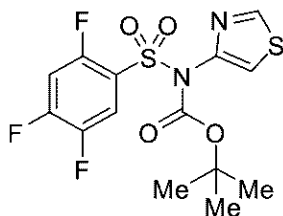
40

【1788】

工程1。チアゾール-4-イル((2,4,5-トリフルオロフェニル)スルホニル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

50

【化 8 7 8】



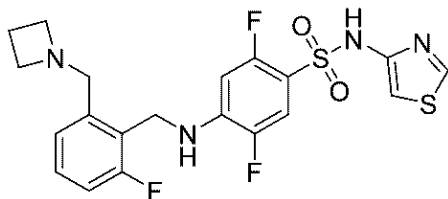
【1 7 8 9】

チアゾール-4-イルカルバミン酸 *tert*-ブチル (3.46 g, 17.30 mmol) の無水テトラヒドロフラン (150 mL) 中の溶液に、テトラヒドロフラン中 1.0 M のリチウムビス(トリメチルシリル)アミドの溶液 (20.80 mL, 20.80 mmol) を -78℃ で添加した。この混合物を -78℃ で 2 時間、次いで、周囲温度で 1 時間 攪拌した。この混合物を -78℃ まで冷却し、そしてこれに 2, 4, 5-トリフルオロベンゼンスルホニルクロリド (3.99 g, 17.30 mmol) の無水テトラヒドロフラン (30 mL) 中の溶液を添加した。この混合物を -78℃ で 2 時間、次いで、周囲温度で 18 時間 攪拌した。この混合物を酢酸エチル (250 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム (2×100 mL)、ブライン (2×100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、ヘキサン中 10~70% の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (4.23 g, 62% の収率) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.81-8.80 (m, 1H), 8.09-8.01 (m, 1H), 7.54 (dd, J = 1.6, 0.6 Hz, 1H), 7.17-7.09 (m, 1H), 1.38 (d, J = 0.9 Hz, 9H); MS (ES⁺) m/z 394.7 (M + 1)。

【1 7 9 0】

工程 2。4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,5-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 8 7 9】



【1 7 9 1】

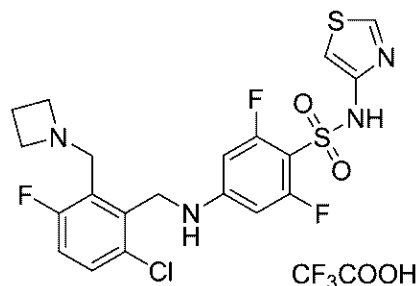
チアゾール-4-イル((2, 4, 5-トリフルオロフェニル)スルホニル)カルバミン酸 *tert*-ブチル (0.43 g, 1.09 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.38 mL, 2.20 mmol) の無水 N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の混合物に、(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロフェニル)メタンアミン (0.23 g, 1.20 mmol) を添加した。この混合物を周囲温度で 18 時間 攪拌し、次いで酢酸エチル (100 mL) で希釈した。その有機相を水 (2×100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、ヘキサン中 0~80% の酢酸エチル (10% のイソプロパノールおよび 10% のトリエチルアミンを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。ジエチルエーテル (10 mL) での摩砕によるさらなる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.052 g, 10% の収率) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.14-10.93 (m, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.02-7.93 (m, 1H), 7.38 (dd, J = 11.1, 6.2 Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 1H), 7.21-7.10 (m, 2H), 7.01-6.92 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.15 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 2.06-1.91 (m, 2H); MS (ES⁺) m/z 469.1 (M + 1)。

【1792】

実施例309

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

【化880】

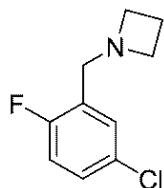


10

【1793】

工程1。1-(5-クロロ-2-フルオロベンジル)アゼチジンの調製

【化881】



20

【1794】

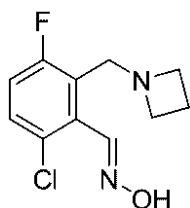
5-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド (3.95 g, 24.9 mmol) およびアゼチジン (1.71 g, 29.9 mmol) の無水1,2-ジクロロエタン (50 mL) 中の混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (10.6 g, 50.0 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム (80 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣の、ジクロロメタン中0~10%のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た (2.0 g, 40%の収率): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (dd, $J = 6.3, 2.7$ Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.55 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 2.27-2.17 (m, 2H); MS (ES+) m/z 200.2 ($M + 1$), 202.0 ($M + 1$).

30

【1795】

工程2。(E)-2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-クロロ-3-フルオロベンズアルデヒドオキシムの調製

【化882】



40

【1796】

1-(5-クロロ-2-フルオロベンジル)アゼチジン (2.53 g, 12.7 mmol) の無水テトラヒドロフラン (36 mL) 中の溶液に、シクロヘキサン中0.64 Mのs

50

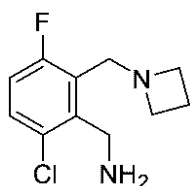
tert-ブチルリチウムの溶液 (25.7 mL, 16.4 mmol) を -78℃ で添加した。この混合物を -78℃ で 80 分間攪拌し、次いでこれに無水 N, N-ジメチルホルムアミド (1.77 mL, 22.9 mmol) を -78℃ で添加した。この混合物を -78℃ で 50 分間攪拌し、次いで、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.32 g, 19.0 mmol) の、メタノールと水との 1:1 の混合物 (6 mL) 中の溶液を -78℃ で添加した。この混合物を周囲温度で 2 時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣に水 (50 mL) を添加し、そしてこの混合物を、ジクロロメタンとメタノールとの 10:1 の混合物 (6 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を黄色油状物として得 (2.64 g, 86% の収率)、これをさらに精製せずに使用した: MS (ES+) m/z 243.2 (M + 1)。

10

【1797】

工程 3。(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-クロロ-3-フルオロフェニル)メタンアミンの調製

【化 883】



20

【1798】

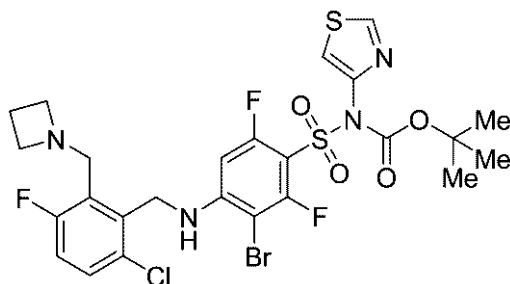
(E)-2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-クロロ-3-フルオロベンズアルデヒドオキシム (2.64 g, 10.87 mmol) のメタノール (3 mL) 中の溶液に、亜鉛末 (2.12 g, 32.4 mmol) を添加した。この混合物を 0℃ まで冷却し、これに 6 M の塩酸 (18 mL, 108 mmol) をゆっくりと添加し、そしてこの混合物を 1 時間加熱還流させた。この混合物を 0℃ まで冷却し、そしてこれに 3.5 M の水酸化ナトリウム (30 mL, 105 mmol) をゆっくりと添加し、その後、濃水酸化アンモニウム (50 mL) およびジクロロメタン (10 mL) を添加した。この混合物を 16 時間攪拌した。その層を分離し、そしてその水層をジクロロメタン (2 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を黄色油状物として得 (2.03 g, 82% の収率)、これをさらに精製せずに使用した: MS (ES+) m/z 229.2 (M + 1)。

30

【1799】

工程 4。((4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-クロロ-3-フルオロベンジル)アミノ)-3-ブromo-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチルの調製

【化 884】



40

【1800】

((3-bromo-2,4,6-trifluorophenyl)sulfonyl)-(thiazol-4-yl)tert-butylcarbamate (1.62 g, 3.42 mmol) および炭酸カ

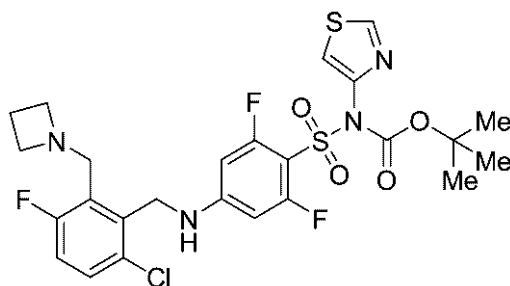
50

リウム (0.944 g, 6.83 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (17 mL) 中の混合物に、(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-クロロ-3-フルオロフェニル)メタンアミン (2.03 g, 8.88 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (2 mL) 中の溶液を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で2.5時間攪拌した。この混合物を0℃まで冷却し、そしてこれに水 (40 mL) を添加し、その後、酢酸エチル (60 mL) を添加した。その有機層をブライン (5×20 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘプタン中20～35%の酢酸エチル (10%のイソプロパノールおよび10%のトリエチルアミンを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を明黄色泡状物として得た (0.503 g, 22%の収率): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.9, 5.1 Hz, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.63 (dd, J = 13.5, 1.7 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.74 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 3.33 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 2.16-2.06 (m, 2H), 1.41 (s, 9H); MS (ES+) m/z 681.1 (M + 1), 683.2 (M + 1)。

【1801】

工程5。(4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-クロロ-3-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化885】



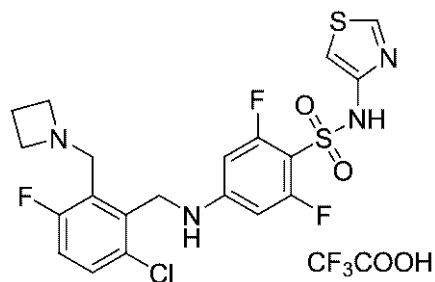
【1802】

((4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-クロロ-3-フルオロベンジル)アミノ)-3-ブロモ-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル (0.491 g, 0.720 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.083 g, 0.072 mmol)、ギ酸 (0.14 mL, 3.7 mmol) の無水1,4-ジオキサン (7.2 mL) 中の混合物に、トリエチルアミン (1.0 mL, 7.2 mmol) を添加し、そしてこの混合物を、窒素で10分間パージすることにより脱気した。次いで、この反応混合物を4時間加熱還流させた。この混合物を周囲温度まで放冷し、そして酢酸エチル (60 mL) で希釈した。この混合物を飽和重炭酸ナトリウム (2×25 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の濃縮、およびその残渣の、ヘプタン中40～80%の酢酸エチル (10%のイソプロパノールおよび10%のトリエチルアミンを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色泡状物として得た (0.146 g, 34%の収率): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.18-8.12 (m, 1H), 7.50 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.9, 5.1 Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.30-6.25 (m, 2H), 4.52-4.51 (m, 2H), 3.68 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.30 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.40 (s, 9H); MS (ES+) m/z 603.3 (M + 1), 605.3 (M + 1)。

【1803】

工程6。4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-クロロ-3-フルオロベン

ジル) アミノ) - 2, 6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホン
 アミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製
 【化 8 8 6】



10

【1 8 0 4】

((4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-クロロ-3-フルオロベンジル) アミノ)-2, 6-ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カル
 バミン酸 tert-ブチル (0.050 g, 0.083 mmol) のジクロロメタン (3
 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (1.5 mL) を添加した。この反応混合物を周囲
 温度で 1 時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣のジエチルエーテル (8 mL)
 中での摩砕により、表題化合物を無色固体として得た (0.044 g, 86% の収率) : ¹
 H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.25 (br s, 1H), 10.09 (br s, 1H),
 8.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 9.0, 5.2 Hz, 1H), 7.47 (m,
 1H), 7.14 (m, 1H), 6.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 12.4 Hz,
 2H), 4.48 (br s, 2H), 4.39 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.20-4.00 (m, 4H), 2
 .39-2.17 (m, 2H); MS (ES⁺) m/z 503.2 (M + 1), 505.2 (M + 1)。

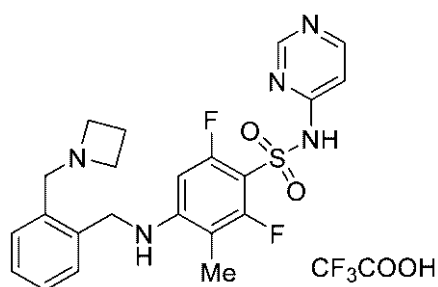
20

【1 8 0 5】

実施例 3 1 0

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル) ベンジル) アミノ)-2, 6-ジフルオロ
 -3-メチル-N-(ピリミジン-4-イル) ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリ
 フルオロアセテートの合成

【化 8 8 7】



30

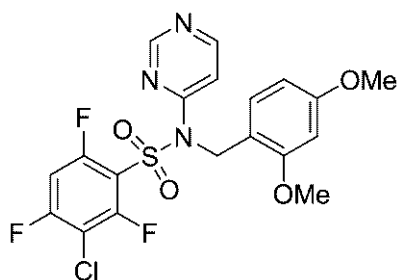
【1 8 0 6】

工程 1。3-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2, 4, 6-トリフルオロ
 -N-(ピリミジン-4-イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

40

50

【化 8 8 8】



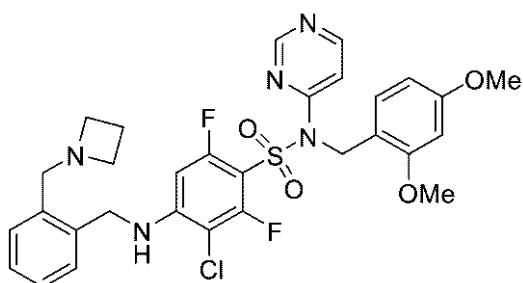
【1807】

N-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミジン-4-アミン (2.67 g, 10.9 mmol) の無水テトラヒドロフラン (40 mL) 中の溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(テトラヒドロフラン中 1.0 M、13.1 mL, 13.1 mmol) を -78℃ で添加した。この混合物を 0℃ まで温め、1 時間攪拌し、次いで -78℃ まで冷却した。これに、3-クロロ-2,4,6-トリフルオロベンゼンスルホニルクロリド (3.46 g, 13.1 mmol) の無水テトラヒドロフラン (14 mL) 中の溶液を -78℃ で添加した。この混合物を周囲温度まで温め、そして 16 時間攪拌した。この混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、酢酸エチル (150 mL) と水 (30 mL) との間で分配した。その有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘプタン中 20~25% の酢酸エチル (10% のイソプロパノールおよび 10% のトリエチルアミンを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を明黄色泡状物として得た (0.619 g, 12% の収率) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 5.9, 1.3 Hz, 1H), 6.94-6.87 (m, 1H), 6.46-6.42 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H); MS (ES⁺) m/z 474.2 (M + 1), 476.2 (M + 1)。

【1808】

工程 3。4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ-3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 8 8 9】



【1809】

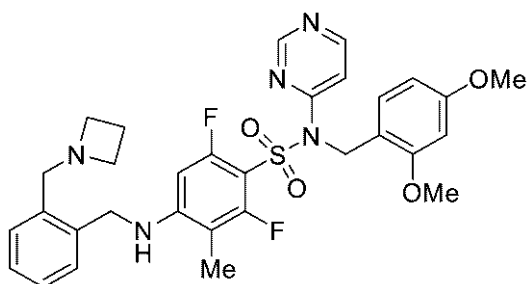
3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.593 g, 1.25 mmol) および炭酸カリウム (0.346 g, 2.50 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (4 mL) 中の混合物に、(2-(アゼチジン-1-イルメチル)フェニル)メタンアミン (0.221 g, 1.25 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (2 mL) 中の溶液を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 4 時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル (25 mL) と水 (20 mL) との間で分配し、そしてその水相を酢酸エチル (25 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 × 15 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウム

で乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘプタン中25～30%の酢酸エチル（10%のイソプロパノールおよび10%のトリエチルアミンを含む）の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を青白色泡状物として得た（0.532 g, 67%の収率）：¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 8.80 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.21 (br s, 1H), 7.29-7.21 (m, 6H), 6.44-6.36 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.24-3.19 (m, 4H), 2.11-2.02 (m, 2H); MS (ES+) m/z 630.3 (M + 1), 632.3 (M + 1)。

【1810】

工程4。4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化890】



【1811】

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド（0.250 g, 0.397 mmol）、メチル硼酸（0.190 g, 3.17 mmol）、トリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボレート（0.029 g, 0.079 mmol）および酢酸パラジウム（II）（0.0089 g, 0.040 mmol）の無水1,4-ジオキサン（7.9 mL）中の混合物に、リン酸三カリウム（0.253 g, 1.19 mmol）を添加した。この混合物を、窒素で20分間スパージすることにより脱気し、次いで100℃まで2.5時間加熱した。この混合物を周囲温度まで放冷し、そして酢酸エチル（50 mL）と水（10 mL）との間で分配した。この混合物をセライトのパッドで濾過し、そしてその濾液の有機相をブライン（20 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘプタン中30～40%の酢酸エチル（10%のイソプロパノールおよび10%のトリエチルアミンを含む）の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を青白色泡状物として得た（0.194 g, 80%の収率）：¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 8.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.36 (dd, J = 6.0, 1.2 Hz, 1H), 7.31-7.21 (m, 5H), 6.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.30-6.25 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.21 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 2.10-2.00 (m, 5H); MS (ES+) m/z 610.3 (M + 1)。

【1812】

工程5。4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

10

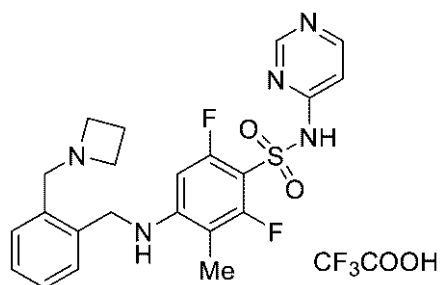
20

30

40

50

【化 8 9 1】



【1 8 1 3】

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.184 g, 0.302 mmol) のジクロロメタン (2.8 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2.8 mL) を添加した。この反応混合物を周囲温度で3時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。メタノール (10 mL) をその残渣に添加し、そしてこの混合物をセライトのパッドで濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、ジクロロメタン中15%のメタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.116 g, 67%の収率)

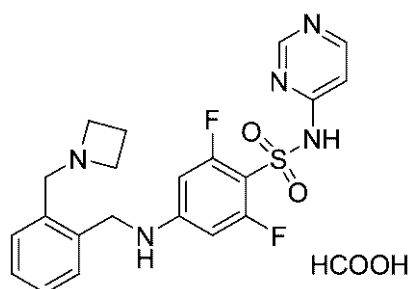
: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (br s, 1H), 10.30 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.42-8.33 (m, 1H), 7.44-7.25 (m, 4H), 6.98-6.97 (m, 2H), 6.16 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.51-4.50 (m, 4H), 4.12 (t, $J = 8.0$ Hz, 4H), 2.44-2.33 (m, 2H), 2.03 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73.5 (s, 3F), -111.4 (s, 1F), -112.4 (s, 1F); MS (ES+) m/z 460.3 ($M + 1$)。 20

【1 8 1 4】

実施例 3 1 1

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化 8 9 2】



【1 8 1 5】

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.261 g, 0.414 mmol) のエタノール (8 mL) 中の溶液に、10%の炭素担持パラジウム (0.047 g) を添加し、その後、トリエチルアミン (0.23 mL, 1.6 mmol) を添加した。この混合物を水素雰囲気下で、60℃まで23時間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、この混合物をセライトのパッドで濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、ヘプタン中20~50%の酢酸エチル (10%のイソプロパノールおよび10%のトリエチルアミンを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色フィルムを得た (0.029 g)。この残渣にジクロロメタン (2.4 mL) およびトリフルオロ酢酸 (2.4 mL) 50

を添加し、そしてこの溶液を周囲温度で2時間攪拌した。減圧中での濃縮により残渣を得た。この残渣に、メタノールとジクロロメタンとの1:1の混合物(10 mL)を添加し、そしてこの混合物をセライトのパッドで濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、水(0.5%のギ酸を含む)中10~40%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.010 g, 2工程にわたる収率5%) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.06 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.31-7.19 (m, 4H), 6.70 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.25 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 2.08-1.99 (m, 2H), NHおよびCOOHは観察されず ; ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -108.6 (s, 2F); MS (ES+) m/z 446.3 ($M + 1$)。

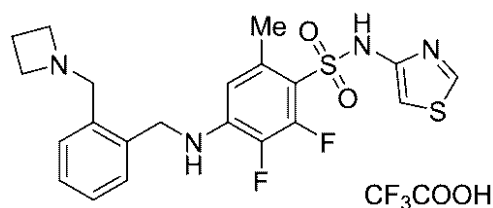
10

【1816】

実施例312

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

【化893】

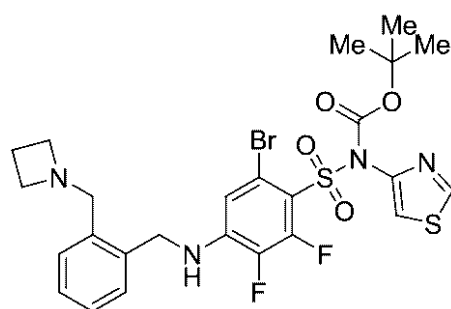


20

【1817】

工程1。(4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-6-ブromo-2,3-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化894】



30

【1818】

(6-bromo-2,3,4-trifluorophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate tert-butyl (2.11 g, 4.46 mmol) および炭酸カリウム(1.23 g, 8.90 mmol)のジメチルスルホキシド(15 mL)中の混合物に、(2-(アゼチジン-1-イルメチル)フェニル)メタンアミン(0.786 g, 4.46 mmol)のジメチルスルホキシド(7 mL)中の溶液を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で18時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル(50 mL)と氷水(70 mL)との間で分配した。その有機層をブライン(5×25 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘプタン中20~30%の酢酸エチル(10%のイソプロパノールおよび10%のトリエチルアミンを含む)の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を青白色泡状物として得た(1.55 g, 55%の収率) : ^1H NMR (300 MHz

40

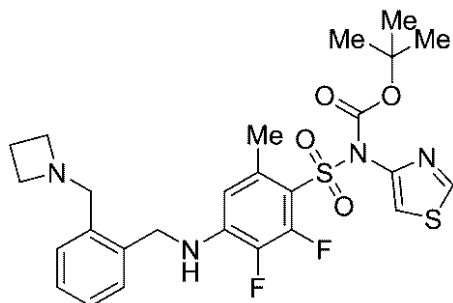
50

z, CDCl₃) δ 8.93 (br s, 1H), 8.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.35-7.24 (m, 4H), 6.96 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.19 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 2.15-2.06 (m, 2H), 1.37 (s, 9H); MS (ES+) m/z 629.2 (M + 1), 631.2 (M + 1)。

【1819】

工程2。(4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-2,3-ジフルオロ-6-メチルフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化895】



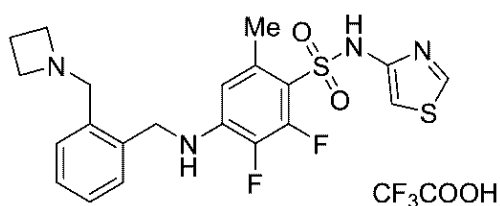
【1820】

((4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-6-ブromo-2,3-ジフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.504 g, 0.801 mmol)、メチルボロン酸(0.384 g, 6.41 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.093 g, 0.080 mmol)の無水1,4-ジオキサン(16 mL)中の混合物に、リン酸三カリウム(0.510 g, 2.40 mmol)を添加した。この混合物を、窒素で15分間スパージすることにより脱気し、次いで90℃まで3時間加熱した。この混合物を周囲温度まで放冷し、そして酢酸エチル(60 mL)と水(20 mL)との間で分配した。この混合物をセライトのパッドで濾過し、そしてその濾液の有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘプタン中10~30%の酢酸エチル(10%のイソプロパノールおよび10%のトリエチルアミンを含む)の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を青白色油状物として得た(0.312 g, 69%の収率): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 4H), 6.46-6.43 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.27-3.18 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.16-2.07 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 565.4 (M + 1)。

【1821】

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

【化896】



【1822】

((4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-2,3-ジフル

オロ-6-メチルフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.295g, 0.522mmol)のジクロロメタン(4mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(2mL)を添加し、そしてこの溶液を周囲温度で1時間攪拌した。減圧中での濃縮により残渣を得、これをメタノール(1mL)に溶解させ、そしてジエチルエーテル(80mL)で摩砕して、表題化合物を無色固体として得た(0.254g, 84%の収率): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (br s, 1H), 10.13 (br s, 1H), 8.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 4H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.50-4.48 (m, 4H), 4.14-4.04 (m, 4H), 2.44-2.27 (m, 5H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -73.4 (s, 3F), -135.1 (d, J = 21.7 Hz, 1F), -161.9 (d, J = 21.7 Hz, 1F); MS (ES+) m/z 465.4 (M + 1)。

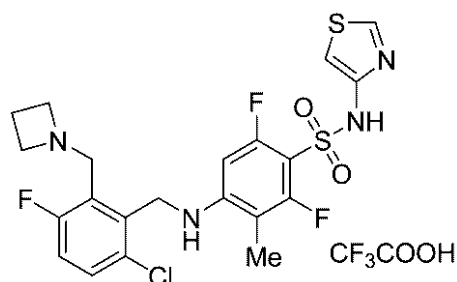
10

【1823】

実施例313

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

【化897】

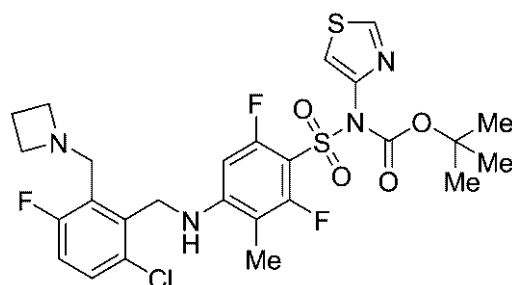


20

【1824】

工程1。((4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-クロロ-3-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化898】



40

【1825】

実施例312の工程2に記載されたような手順に従って、((4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-6-ブロモ-2,3-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルを((4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-クロロ-3-フルオロベンジル)アミノ)-3-ブロモ-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えるために必要とされるような重大ではない変更を行って、表題化合物を青白色油状物として得た(0.118g, 33%の収率): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.9, 5.1 Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.53-6.48 (m,

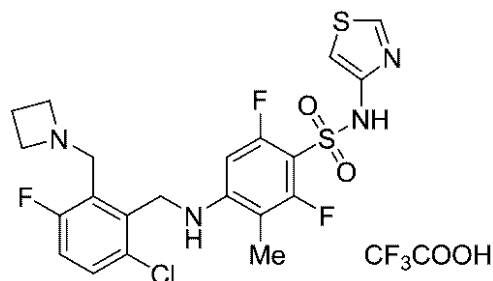
50

1H), 4.55 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.72 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 2.12-2.03 (m, 5H), 1.39 (s, 9H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 617.4 (M + 1), 619.4 (M + 1)。

【1826】

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

【化899】



10

【1827】

((4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-クロロ-3-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.113 g, 0.183 mmol)のジクロロメタン(4 mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(2 mL)を添加し、そしてこの溶液を周囲温度で3時間攪拌した。減圧中での濃縮、およびその残渣のジエチルエーテル(20 mL)中での摩砕により、表題化合物を青白色固体として得た(0.093 g, 80%の収率): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.27 (s, 1H), 10.01 (br s, 1H), 8.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9.1, 5.4 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 6.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 6.31-6.24 (m, 1H), 4.54-4.44 (m, 4H), 4.23-3.97 (m, 4H), 2.41-2.15 (m, 2H), 1.89 (d, J = 1.1 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 517.2 (M + 1), 519.2 (M + 1)。

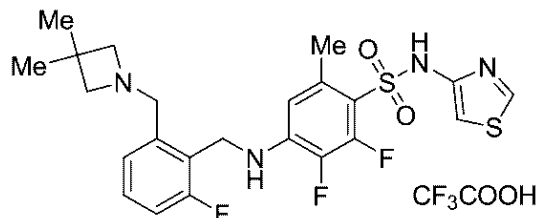
20

【1828】

実施例314

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

【化900】



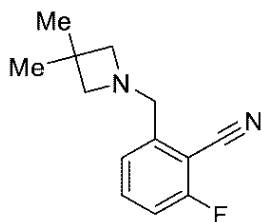
40

【1829】

工程1。2-((3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)メチル)-6-フルオロベンゾニトリルの調製

50

【化 9 0 1】



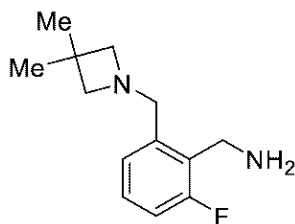
【1 8 3 0】

2-シアノ-3-フルオロベンジルブロミド (0.500 g, 2.34 mmol)、3,3-ジメチルアゼチジン塩酸塩 (0.305 g, 2.51 mmol)、および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.52 mL, 3.0 mmol) のジクロロメタン (16 mL) 中の混合物を、周囲温度で 4 時間撹拌した。次いで、これにさらなる N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.52 mL, 2.99 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 16 時間撹拌した。この反応混合物を飽和塩化アンモニウム (10 mL) で洗浄した。その水層をジクロロメタン (2 × 10 mL) で抽出し、そして合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中 0 ~ 30 % の酢酸エチル (10 % のイソプロパノールおよび 10 % のトリエチルアミンを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を橙色油状物として得た (0.390 g, 76 % の収率) : MS (ES+) m/z 219.4 (M + 1)。

【1 8 3 1】

工程 2。(2-((3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)メチル)-6-フルオロフェニル)-メタンアミンの調製

【化 9 0 2】



【1 8 3 2】

2-((3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)メチル)-6-フルオロベンゾニトリル (0.390 g, 1.79 mmol) の無水テトラヒドロフラン (12 mL) 中の混合物に、テトラヒドロフラン中 1.0 M の水素化アルミニウムリチウムの溶液 (2.7 mL, 2.7 mmol) を 0 °C で添加し、そしてこの混合物を 2 時間かけて周囲温度まで温めた。次いで、これに硫酸ナトリウム十水和物 (4.0 g, 12 mmol) を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で 16 時間撹拌した。この混合物を濾過し、そしてその濾液を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。その濾液の濾過および減圧中での濃縮により、表題化合物を黄色油状物として得 (0.378 g, 95 % の収率)、これをさらに精製せずに使用した : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.19 (td, J = 7.8, 5.9 Hz, 1 H), 7.09-7.01 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.86 (s, 4H), 1.87 (br s, 2H), 1.15 (s, 6H); MS (ES+) m/z 223.3 (M + 1)。

【1 8 3 3】

工程 3。(6-ブロモ-4-((2-((3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,3-ジフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチルの調製

10

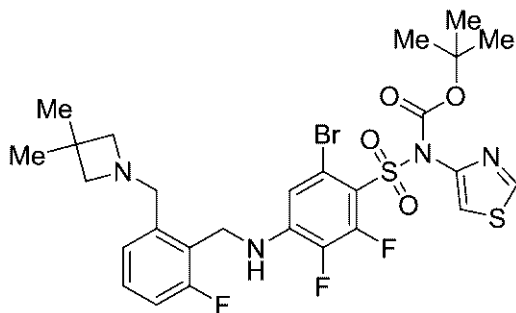
20

30

40

50

【化 9 0 3】



10

【1 8 3 4】

((6-ブロモ-2, 3, 4-トリフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (0.554 g, 1.17 mmol) および炭酸カリウム (0.323 g, 2.34 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (4 mL) 中の混合物に、(2-((3, 3-ジメチルアゼチジン-1-イル) メチル)-6-フルオロフェニル) メタンアミン (0.260 g, 1.17 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (2 mL) 中の溶液を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で2.5時間撹拌した。この混合物を酢酸エチル (50 mL) と氷水 (50 mL) ととの間で分配した。その有機層をブライン (5 × 15 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘプタン中10~30%の酢酸エチル (10%のイソプロパノールおよび10%のトリエチルアミンを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色泡状物として得た (0.371 g, 47%の収率) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.11-7.03 (m, 3H), 4.45 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.02 (s, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.24 (s, 6H); MS (ES⁺) m/z 675.3 (M + 1), 677.3 (M + 1)。

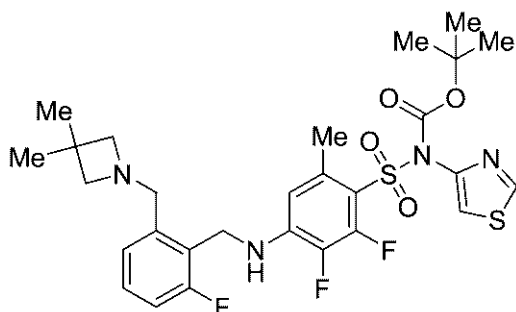
20

【1 8 3 5】

工程4。((4-((2-((3, 3-ジメチルアゼチジン-1-イル) メチル)-6-フルオロベンジル) アミノ)-2, 3-ジフルオロ-6-メチルフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチルの調製

30

【化 9 0 4】



40

【1 8 3 6】

実施例312の工程2に記載されたような手順に従って、((4-((2-(アゼチジン-1-イル) メチル) ベンジル) アミノ)-6-ブロモ-2, 3-ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチルを((6-ブロモ-4-((2-((3, 3-ジメチルアゼチジン-1-イル) メチル)-6-フルオロベンジル) アミノ)-2, 3-ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色泡状物として得た (0.209 g, 64%の収率) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.59-6.56 (m, 1H), 4.46 (

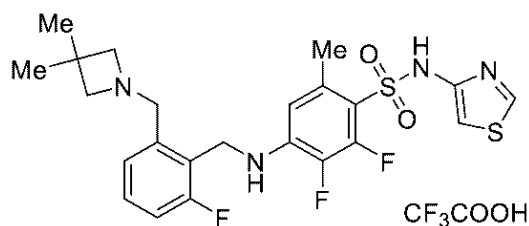
50

s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.02 (s, 4H), 2.68 (s, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.24 (s, 6H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 611.4 (M + 1)。

【1837】

工程5。4-((2-((3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,3-ジフルオロ-6-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化905】



10

【1838】

((4-((2-((3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,3-ジフルオロ-6-メチルフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.193g, 0.316mmol)のジクロロメタン(4mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(2mL)を添加した。この反応混合物を周囲温度で1時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣の、水(0.1%のトリフルオロ酢酸を含む)中15~80%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を青白色固体として得た(0.038g, 19%の収率): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 (s, 1H), 10.25-10.15 (m, 1H), 8.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 6.95-6.92 (m, 2H), 6.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.53-4.42 (m, 4H), 3.96-3.79 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.23 (m, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -74.0 (s, 3F), -115.4 (s, 1F), -135.2 (d, J = 21.7 Hz, 1F), -161.2 (d, J = 21.7 Hz, 1F); MS (ES+) m/z 511.4 (M + 1)。

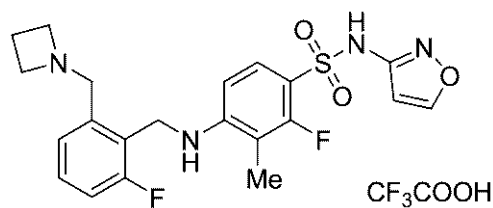
20

【1839】

実施例315

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2-フルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)-3-メチルベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

【化906】



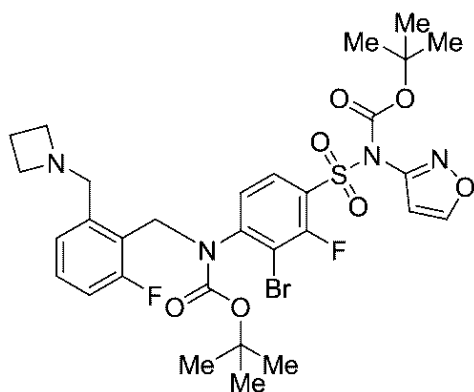
40

【1840】

工程1。(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)(2-ブロモ-4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(イソオキサゾール-3-イル)スルファモイル)-3-フルオロフェニル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

50

【化 9 0 7】



10

【1 8 4 1】

(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)カルバミン酸tert-ブチル(0.336g, 1.14mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(5.5mL)中の混合物に、鉱油中60%の水素化ナトリウムの分散物(0.069g, 1.7mmol)を0℃で添加した。この混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで(3-ブロモ-2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル(イソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.502g, 1.14mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(11mL)中の溶液に、0℃で滴下により添加した。この混合物を0℃で4時間攪拌し、次いで酢酸エチル(100mL)で希釈した。その有機相を水とブラインとの5:1の混合物(5×50mL)、ブライン(15mL)で洗浄し、そして無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過およびその濾液の減圧中での濃縮により、残渣を得た。この残渣の、ヘプタン中0~30%の酢酸エチル(10%のイソプロパノールおよび10%のトリエチルアミンを含む)の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を青白色泡状物として得た(0.113g, 14%の収率): MS (ES) m/z 713.4 (M + 1), 715.4 (M + 1)。

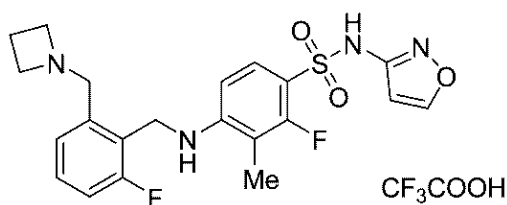
20

【1 8 4 2】

工程2。4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2-フルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)-3-メチルベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

30

【化 9 0 8】



【1 8 4 3】

(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)(2-ブロモ-4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(イソオキサゾール-3-イル)スルファモイル)-3-フルオロフェニル)カルバミン酸tert-ブチル(0.199g, 0.279mmol)、メチル硼酸(0.100g, 1.67mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.032g, 0.028mmol)の無水1,4-ジオキサン(6mL)中の混合物に、リン酸三カリウム(0.178g, 0.839mmol)を添加した。この混合物を脱気し、次いで100℃まで21時間加熱した。この混合物を周囲温度まで放冷し、そして酢酸エチル(30mL)と水(10mL)との間で分配した。この混合物をセライトのパッドで濾過し、そしてその濾液の有機相をブライン(2×10mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した

40

50

。その濾液の減圧中での濃縮により、褐色泡状物を得た（0.224 g）。この残渣のジクロロメタン（4 mL）中の溶液に、トリフルオロ酢酸（4 mL）を添加した。この反応混合物を周囲温度で3時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。水（0.1%のトリフルオロ酢酸を含む）中15～50%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を黄色固体として得た（0.042 g，2工程にわたる収率27%）：¹H NMR（300 MHz，DMSO-d₆）δ 11.51（s，1H），10.25（br s，1H），8.67（d，J = 1.8 Hz，1H），7.59-7.44（m，2H），7.35-7.29（m，2H），6.57（d，J = 8.8 Hz，1H），6.36-6.32（m，2H），4.54-4.45（m，4H），4.14-4.03（m，4H），2.45-2.25（m，2H），1.98（s，3H）；¹⁹F NMR（282 MHz，DMSO-d₆）δ -74.04（s，3F），-113.94（s，1F），-115.28（s，1F）；MS（ES+）m/z 449.0（M + 1）。

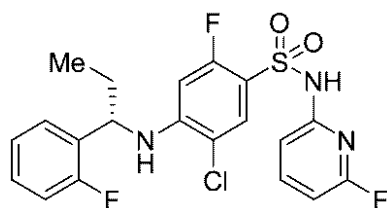
10

【1844】

実施例316

（S）-5-クロロ-2-フルオロ-4-（（1-（2-フルオロフェニル）プロピル）アミノ）-N-（6-フルオロピリジン-2-イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化909】

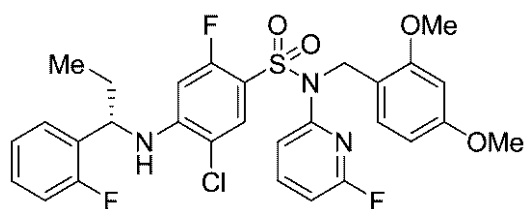


20

【1845】

工程1。（S）-5-クロロ-N-（2，4-ジメトキシベンジル）-2-フルオロ-4-（（1-（2-フルオロフェニル）プロピル）アミノ）-N-（6-フルオロピリジン-2-イル）ベンゼンスルホンアミドの調製

【化910】



30

【1846】

5-クロロ-N-（2，4-ジメトキシベンジル）-2，4-ジフルオロ-N-（6-フルオロピリジン-2-イル）ベンゼンスルホンアミド（0.500 g，1.06 mmol）、（S）-1-（2-フルオロフェニル）プロパン-1-アミン塩酸塩（0.200 g，1.06 mmol）および炭酸カリウム（0.497 g，3.60 mmol）の無水ジメチルスルホキシド（5 mL）中の混合物を75℃で18時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル（10 mL）および水（10 mL）で希釈した。その層を分離し、そしてその水相を酢酸エチル（3×10 mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（5 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中5～70%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た（0.519 g，81%の収率）：MS（ES+）m/z 606.0（M + 1），608.0（M + 1）。

40

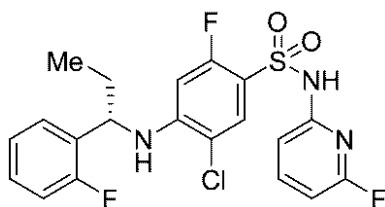
【1847】

工程2。（S）-5-クロロ-2-フルオロ-4-（（1-（2-フルオロフェニル）プロピル）アミノ）-N-（6-フルオロピリジン-2-イル）ベンゼンスルホンアミドの

50

調製

【化 9 1 1】



【1848】

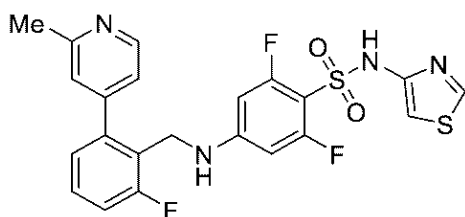
実施例 222 の工程 1 について記載されたような手順に従って、(S) - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - クロロフェニル) プロピル) アミノ) - 2 - フルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 *tert* - ブチルを (S) - 5 - クロロ - N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロフェニル) プロピル) アミノ) - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.135 g, 35% の収率) : $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.50 (s, 1H), 7.82 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.84 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 2H), 6.37 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.72-4.64 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 455.9 ($M + 1$), 457.9 ($M + 1$).

【1849】

実施例 317

2, 6 - ジフルオロ - 4 - ((2 - フルオロ - 6 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) ベンジル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

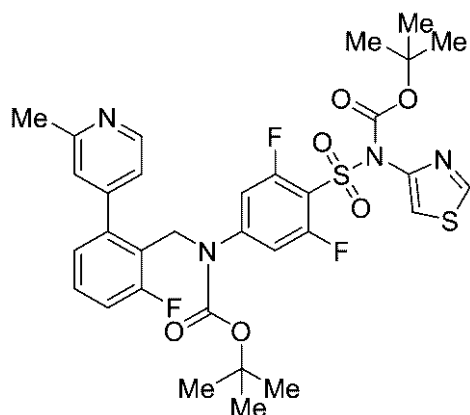
【化 9 1 2】



【1850】

工程 1. ((4 - ((tert - ブトキシカルボニル) (2 - フルオロ - 6 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) ベンジル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 *tert* - ブチルの調製

【化 9 1 3】



10

【1851】

((4- ((2-ブロモ-6-フルオロベンジル) (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -2,6-ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (0.20 g, 0.29 mmol)、(2-メチル-4-ピリジル) ボロン酸 (0.048 g, 0.35 mmol)、炭酸ナトリウム (0.062 g, 0.59 mmol) および [1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (0.043 g, 0.058 mmol) の、無水1,4-ジオキサン (5 mL) および水 (1.2 mL) 中の混合物を脱気し、次いで90℃まで2時間加熱した。水 (10 mL) を添加し、そして得られた混合物を酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (3×20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中33%の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色固体として得た (0.10 g, 49%の収率) : MS (ES+) m/z 691.4 (M + 1)。

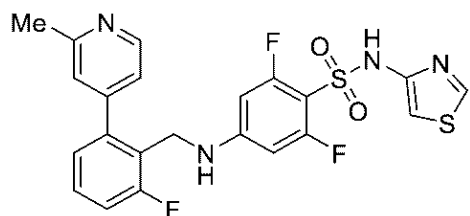
20

【1852】

工程2。2,6-ジフルオロ-4- ((2-フルオロ-6- (2-メチルピリジン-4-イル) ベンジル) アミノ) -N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

30

【化 9 1 4】



【1853】

((4- ((tert-ブトキシカルボニル) (2-フルオロ-6- (2-メチルピリジン-4-イル) ベンジル) アミノ) -2,6-ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (0.10 g, 0.15 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (1.50 g, 13.50 mmol) を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で12時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、水 (0.225%のギ酸を含む) 中のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.057 g, 72%の収率) : ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.25 (br s, 1H), 7.48 (dt, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.17 (d, J

40

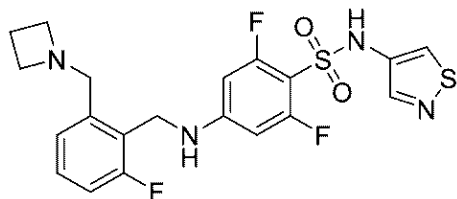
50

= 7.6 Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.07-6.00 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 491.3 ($M + 1$).

【1854】

実施例318

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(イソチアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成
【化915】



10

【1855】

工程1。2,4,6-トリフルオロ-N-(イソチアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化916】



20

【1856】

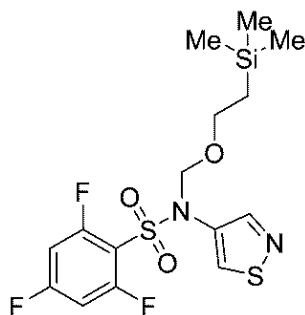
イソチアゾール-4-アミン (0.40 g, 4.00 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中の溶液に、ピリジン (0.63 g, 8.00 mmol) および 4,4-ジメチルアミノピリジン (0.049 g, 0.40 mmol) を添加した。次いで、これに 2,4,6-トリフルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド (1.11 g, 4.80 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 中の溶液を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で 12 時間撹拌した。この混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、水 (0.225% のギ酸を含む) 中のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相 HPLC により精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.70 g, 59% の収率): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.44 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.12-7.01 (m, 2H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 295.1 ($M + 1$).

30

【1857】

工程2。2,4,6-トリフルオロ-N-(イソチアゾール-4-イル)-N-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-ベンゼンスルホンアミドの調製

【化917】



40

【1858】

2,4,6-トリフルオロ-N-(イソチアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.60 g, 2.00 mmol) の無水N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の混合物に、炭酸カリウム (0.84 g, 6.10 mmol) を添加し、そしてこの混合物

50

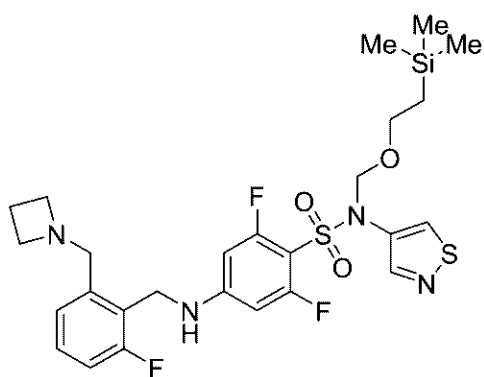
を周囲温度で30分間撹拌した。次いで、この混合物を0℃まで冷却し、そしてこれに2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド(0.68g, 4.08mmol)を添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして12時間撹拌した。この反応混合物を飽和塩化アンモニウム(20mL)で希釈し、そして酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(3×20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、10～50%の酢酸エチル/石油エーテルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色油状物として得た(0.60g, 69%の収率): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 6.80-6.71 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.70-3.61 (m, 2H), 0.98-0.86 (m, 2H), 0.01 (s, 9H)。

10

【1859】

工程3。4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(イソチアゾール-4-イル)-N-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化918】



20

【1860】

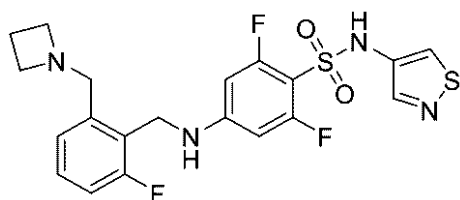
2,4,6-トリフルオロ-N-(イソチアゾール-4-イル)-N-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ベンゼンスルホンアミド(0.30g, 0.71mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(2mL)中の溶液に、(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロフェニル)メタンアミン(0.14g, 0.71mmol)および炭酸カリウム(0.20g, 1.41mmol)を添加し、そしてこの混合物を40℃まで5時間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、この反応混合物を飽和塩化アンモニウム(20mL)で希釈し、そして酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(3×20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、酢酸エチル中10～50%の石油エーテルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た(0.20g, 47%の収率): MS (ES+) m/z 599.4 (M + 1)。

30

【1861】

工程4。4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(イソチアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化919】



50

【1862】

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(イソチアゾール-4-イル)-N-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ベンゼンスルホンアミド(0.20g, 0.33mmol)に、1,4-ジオキサン中4Mの塩化水素の溶液(2.00mL, 8.00mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で30分間攪拌した。この混合物を、トリエチルアミンでpH7に調整し、次いで、この混合物を減圧中で濃縮した。その残渣を、水(0.225%のギ酸を含む)中のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.044g, 27%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.40 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 6.21 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.32 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.18 (quin, J = 7.1 Hz, 3H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 469.3 (M + 1)

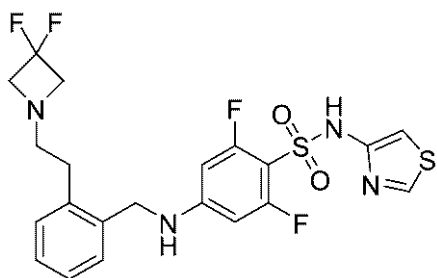
10

【1863】

実施例319

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

【化920】



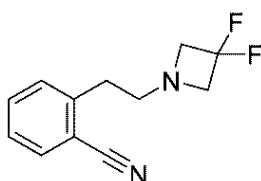
20

【1864】

工程1。2-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エチル)ベンゾニトリルの調製

30

【化921】



【1865】

実施例261の工程3について記載されたような手順に従って、アゼチジン塩酸塩を3,3-ジフルオロアゼチジンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色油状物として得た(0.25g, 36%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 3.63 (t, J = 12.0 Hz, 4H), 2.97-2.85 (m, 4H); MS (ES+) m/z 223.0 (M + 1)。

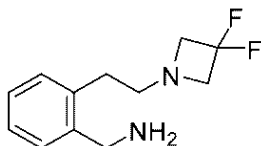
40

【1866】

工程2。(2-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エチル)フェニル)メタンアミンの調製

50

【化 9 2 2】



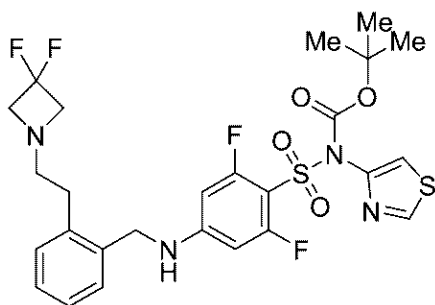
【1 8 6 7】

実施例 2 6 1 の工程 4 について記載されたような手順に従って、2-((2-((アゼチジン-1-イル)エチル)ベンゾニトリル)エチル)ベンゾニトリルを2-((2-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エチル)ベンゾニトリル)で置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、
表題化合物を黄色油状物として得た (0.21 g, 83% の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.23 (m, 1H), 7.17-7.06 (m, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.49 (t, $J = 12.0$ Hz, 4H), 2.78-2.66 (m, 4H), NHは観察されず。

【1 8 6 8】

工程 3。((4-((2-((2-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エチル)ベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化 9 2 3】



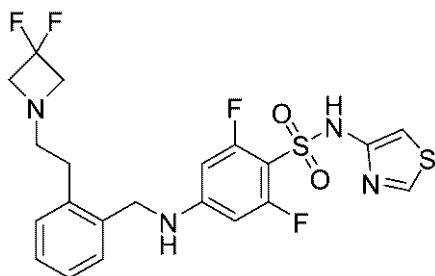
【1 8 6 9】

実施例 2 6 1 の工程 5 について記載されたような手順に従って、(2-((2-((アゼチジン-1-イル)エチル)フェニル)メタンアミン)を(2-((2-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エチル)フェニル)メタンアミン)で置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色油状物として得た (0.23 g, 43% の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 2H), 6.53 (br s, 1H), 6.24-6.17 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.42 (t, $J = 12.0$ Hz, 4H), 3.01-2.92 (m, 2H), 2.87-2.80 (m, 2H), 1.42 (s, 9H); MS (ES+) m/z 601.3 ($M + 1$).

【1 8 7 0】

工程 4。4-((2-((2-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エチル)ベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 9 2 4】



【1 8 7 1】

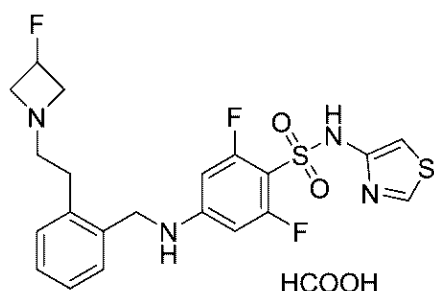
実施例 261 の工程 6 について記載されたような手順に従って、(4-((2-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)ベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホン(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチルを((4-((2-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エチル)ベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)スルホン(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.0235 g, 14%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 3H), 7.05 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.39-6.29 (m, 1H), 6.11 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 4.21 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.37 (t, $J = 12.0$ Hz, 4H), 2.97-2.89 (m, 2H), 2.83-2.75 (m, 2H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 501.3 ($M + 1$).

【1872】

実施例 320

4-((2-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)ベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

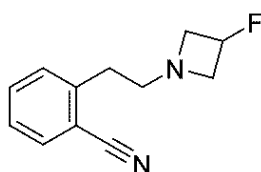
【化925】



【1873】

工程 1。2-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)フェニル)メタンアミンの調製

【化926】



【1874】

実施例 261 の工程 3 について記載されたような手順に従って、アゼチジン塩酸塩を 3-フルオロアゼチジンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色油状物として得た(0.20 g, 35%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.54 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 5.25-5.01 (m, 1H), 3.79-3.65 (m, 2H), 3.28-3.13 (m, 2H), 2.94-2.87 (m, 2H), 2.86-2.79 (m, 2H); MS (ES+) m/z 205.3 ($M + 1$)

【1875】

工程 2。2-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)フェニル)メタンアミンの調製

10

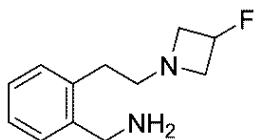
20

30

40

50

【化 9 2 7】



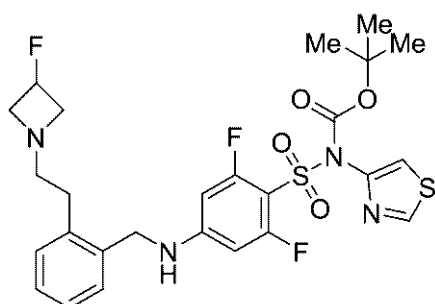
【1 8 7 6】

実施例 2 6 1 の工程 4 について記載されたような手順に従って、2-((2-アゼチジン-1-イル)エチル)フェニル)-メタンアミンを2-((2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)フェニル)メタンアミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色油状物として得た(0.12 g, 59%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.32 (m, 1H), 7.26-7.17 (m, 3H), 5.24-5.03 (m, 1H), 3.91 (br s, 2H), 3.78-3.64 (m, 2H), 3.23-3.16 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.75 (s, 4H), NHは観察されず。

【1 8 7 7】

工程 3。((4-((2-((2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)ベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチルの調製

【化 9 2 8】



【1 8 7 8】

実施例 2 6 1 の工程 5 について記載されたような手順に従って、(2-((2-(アゼチジン-1-イル)エチル)フェニル)メタンアミンを(2-((2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)フェニル)メタンアミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色油状物として得た(0.080 g, 19%の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.87 (br s, 1H), 6.12 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 5.07-4.83 (m, 1H), 4.19 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.36-3.24 (m, 2H), 3.05-2.93 (m, 2H), 2.81-2.77 (m, 2H), 2.73-2.68 (m, 2H), 1.34 (s, 9H); MS (ES+) m/z 583.4 (M + 1)。

【1 8 7 9】

工程 2。4-((2-((2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)ベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

10

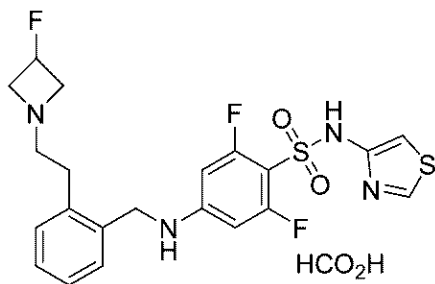
20

30

40

50

【化 9 2 9】



10

【1880】

実施例 261 の工程 6 について記載されたような手順に従って、tert-ブチル（4-（（2-（2-（アゼチジン-1-イル）エチル）ベンジル）アミノ）-5-クロロ-2-フルオロフェニル）スルホニル（チアゾール-4-イル）カルバメート）を（（4-（（2-（2-（3-フルオロアゼチジン-1-イル）エチル）ベンジル）アミノ）-2,6-ジフルオロフェニル）スルホニル）（チアゾール-4-イル）カルバミン酸 tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た（0.0376 g, 51% の収率）：¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）δ 8.75（d, J = 2.2 Hz, 1H）, 8.39（br s, 1H）, 7.37-7.21（m, 4H）, 6.96（d, J = 2.2 Hz, 1H）, 6.30-6.19（m, 2H）, 5.38-5.13（m, 1H）, 4.33（s, 2H）, 4.13-3.98（m, 2H）, 3.84-3.68（m, 2H）, 3.17-3.08（m, 2H）, 2.90-2.80（m, 2H）, NH および COOH は観察されず；MS（ES⁺）m/z 483.3（M + 1）。

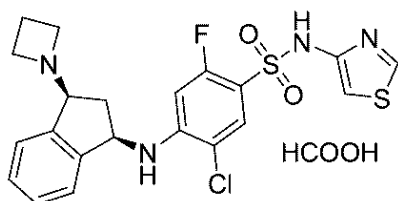
20

【1881】

実施例 321

4-（（（1R, 3S）-3-（アゼチジン-1-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）アミノ）-5-クロロ-2-フルオロ-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化 9 3 0】

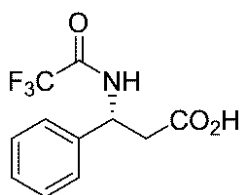


30

【1882】

工程 1。（R）-3-フェニル-3-（2,2,2-トリフルオロアセトアミド）プロパン酸の調製

【化 9 3 1】



40

【1883】

実施例 264 の工程 1 について記載されたような手順に従って、（S）-3-アミノ-3-フェニルプロパン酸を（R）-3-アミノ-3-フェニルプロパン酸で置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た（7.40 g, 粗製）：¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 13.31-11.70（m, 1H）, 9.96（d, J

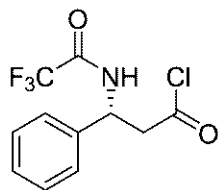
50

= 8.2 Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 5H), 5.29-5.19 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H); MS (ES+) m/z 262.1 (M + 1)。

【1884】

工程2。(R)-3-フェニル-3-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)プロパノイルクロリドの調製

【化932】



10

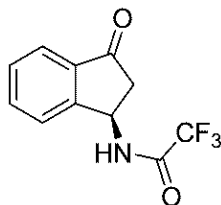
【1885】

実施例264の工程2について記載されたような手順に従って、(R)-3-アミノ-3-フェニルプロパン酸を((4-((2-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)ベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色固体として得た(7.90g, 粗製)。

【1886】

工程3。(R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アセトアミドの調製

【化933】



20

【1887】

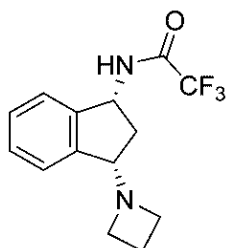
実施例264の工程3について記載されたような手順に従って、(S)-3-フェニル-3-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)プロパノイルクロリドを(R)-3-フェニル-3-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)プロパノイルクロリドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色固体として得た(5.60g, 82%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77-7.70 (m, 2H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.73 (td, J = 8.0, 3.2 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 19.2, 7.6 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 19.2, 3.2 Hz, 1H)。

30

【1888】

工程4。N-((1R,3S)-3-(アゼチジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドの調製

【化934】



40

50

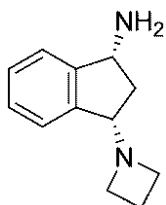
【1889】

(R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アセトアミド (5.60 g, 23.03 mmol) およびアゼチジン塩酸塩 (4.31 g, 46.06 mmol) の無水テトラヒドロフラン (100 mL) 中の溶液に、チタン (iv) イソプロポキシド (26.18 g, 92.12 mmol) を滴下により添加した。この反応混合物を 60℃ で 1 時間攪拌した。次いで、これにシアノ水素化ホウ素ナトリウム (5.79 g, 92.12 mmol) を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で 11 時間攪拌した。この混合物をジクロロメタン (50 mL) および飽和塩化アンモニウム (50 mL) で希釈した。この混合物を濾過し、そしてその有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、水 (0.05% の水酸化アンモニウムを含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (1.00 g, 15% の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.37 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 5.44 (br d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.21-4.03 (m, 1H), 3.74 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.40-3.36 (m, 2H), 3.21 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.06-2.02 (m, 2H), 1.87 (dd, $J = 1.2, 13.8$ Hz, 1H); MS (ES+) m/z 285.2 ($M + 1$)。 10

【1890】

工程 5。(1R, 3S)-3-(アゼチジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミンの調製 20

【化 935】



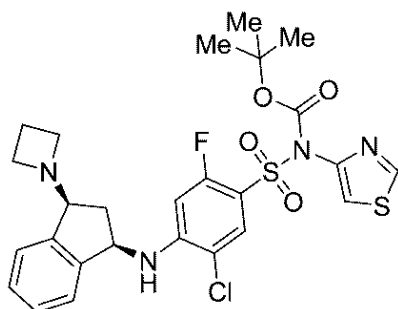
【1891】

実施例 264 の工程 5 について記載されたような手順に従って、N-((1S, 3S)-3-(アゼチジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを N-((1R, 3S)-3-(アゼチジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色固体として得た (0.200 g, 50% の収率) : MS (ES+) m/z 189.3 ($M + 1$)。 30

【1892】

工程 6。(4-(((1R, 3S)-3-(アゼチジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチルの調製 40

【化 936】



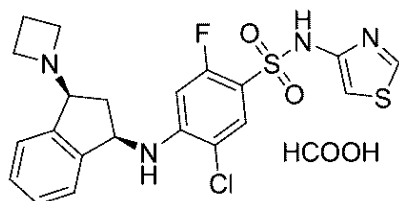
【1893】

実施例 264 の工程 6 について記載されたような手順に従って、(1S, 3S) - 3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - アミンを (1R, 3S) - 3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色油状物として得た (0.120 g, 43% の収率) : MS (ES+) m/z 579.2 (M + 1), 581.2 (M + 1)。

【1894】

工程 7。4 - (((1R, 3S) - 3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化 937】



【1895】

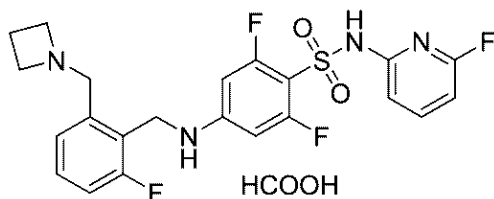
実施例 264 の工程 7 について記載されたような手順に従って、(4 - (((1S, 3S) - 3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) スルホニル (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルを (4 - (((1R, 3S) - 3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) スルホニル (チアゾール - 4 - イル) カルバメートで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.022 g, 20% の収率) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 4H), 6.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.17 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 4.20 (dd, J = 4.4, 7.2 Hz, 1H), 3.72-3.60 (m, 4H), 2.75-2.66 (m, 1H), 2.24 (quin, J = 7.6 Hz, 2H), 1.88 (td, J = 13.8, 4.2 Hz, 1H), NH および COOH は観察されず ; MS (ES+) m/z 479.2 (M + 1), 481.2 (M + 1)。

【1896】

実施例 322

4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化 938】



【1897】

工程 1。4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドの合成

10

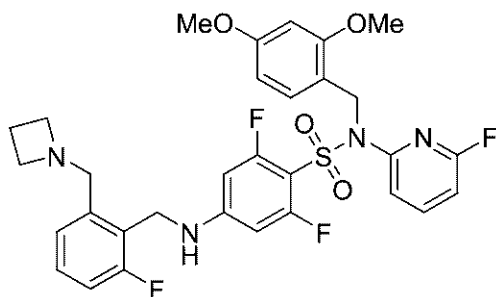
20

30

40

50

【化 9 3 9】



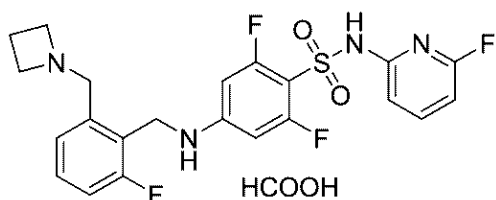
【1 8 9 8】

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.25 g, 0.55 mmol) および (2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロフェニル)メタンアミン (0.138 g, 0.712 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の溶液に、炭酸カリウム (0.151 g, 1.10 mmol) を添加した。この混合物を周囲温度で12時間攪拌した。次いで、この混合物を水 (50 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中33%の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色固体として得た (0.12 g, 35%の収率) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 7.6, 5.6 Hz, 1H), 7.10-7.03 (m, 2H), 6.62 (dd, J = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 6.43-6.37 (m, 2H), 6.19 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.77 (d, J = 2.8 Hz, 6H), 3.61 (s, 2H), 3.23 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 2.13 (quin, J = 7.2 Hz, 2H), NHは観察されず。

【1 8 9 9】

工程2。4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化 9 4 0】



【1 9 0 0】

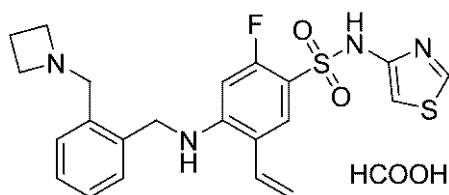
4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.120 g, 0.190 mmol) に、酢酸エチル中4Mの塩化水素の溶液 (4 mL) を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で1時間攪拌した。この混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、水 (0.225%のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.0307 g, 30%の収率) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 7.73 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.15-7.06 (m, 2H), 6.61 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.46 (br t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.24 (quin, J = 7.2 Hz, 2H), NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 481.1 (M + 1)。

【1901】

実施例323

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)-5-ビニルベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化941】

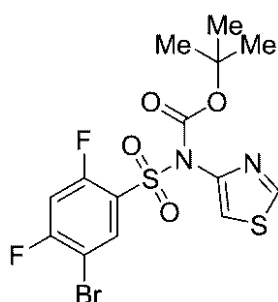


10

【1902】

工程1。(5-ブロモ-2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化942】



20

【1903】

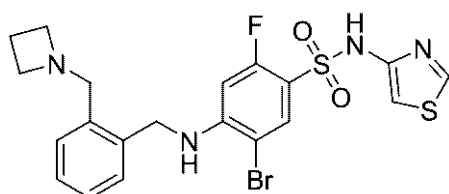
チアゾール-4-イルカルバミン酸tert-ブチル(2.00g, 9.99mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(20mL)中の混合物に、水素化ナトリウム(鉱油中60%の分散物、0.799g, 20.0mmol)を0℃で添加した。この混合物を周囲温度まで温め、そして30分間攪拌した。0℃まで冷却した後に、5-ブロモ-2,4-ジフルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド(3.79g, 13.0mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)中の溶液をゆっくりと添加した。この混合物を0℃で30分間、および周囲温度で1時間攪拌した。次いで、その残渣を氷水(50mL)に注ぎ、そしてその水相を酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣を、ヘキサン中9~13%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た(3.00g, 66%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 9.2, 8.0 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H)。

30

【1904】

工程2。4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-5-ブロモ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化943】



40

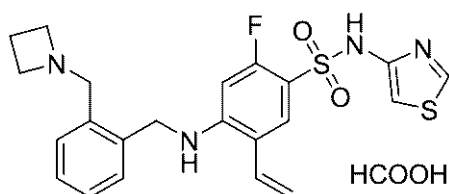
【1905】

50

(5-ブロモ-2, 4-ジフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.60 g, 1.32 mmol)および炭酸カリウム(0.36 g, 2.6 mmol)の無水N, N-ジメチルホルムアミド(5 mL)中の溶液に、(2-(アゼチジン-1-イルメチル)フェニル)メタンアミン(0.348 g, 1.98 mmol)を滴下により添加した。この混合物を周囲温度で12時間攪拌した。次いで、この混合物を水(60 mL)で希釈し、そして酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣を、水(0.225%のギ酸を含む)中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.20 g, 30%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 4H), 6.97 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.12-2.08 (m, 2H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 511.0 ($M + 1$), 513.0 ($M + 1$)。 10

【1906】

工程3。4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)-5-ビニルベンゼンスルホンアミドホルメートの調製
【化944】



【1907】

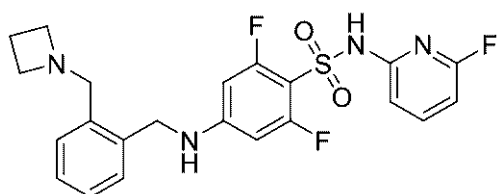
4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-5-ブロモ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.20 g, 0.39 mmol)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロラン(0.12 g, 0.78 mmol)および炭酸ナトリウム(0.0829 g, 0.782 mmol)の無水1, 4-ジオキサン(3 mL)中の溶液に、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(0.0572 g, 0.0782 mmol)を一度に添加した。この混合物を100℃で12時間攪拌した。周囲温度まで冷却した後に、この混合物を水(30 mL)で希釈し、そして酢酸エチル(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、水(0.225%のギ酸を含む)中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.057 g, 31%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 4H), 6.96 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 17.2, 10.8$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 5.61 (dd, $J = 17.2, 0.8$ Hz, 1H), 5.40-5.31 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.62 (t, $J = 7.6$ Hz, 4H), 2.29 (quin, $J = 7.6$ Hz, 2H), NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 459.2 ($M + 1$)。 30

【1908】

実施例324

4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化 9 4 5】

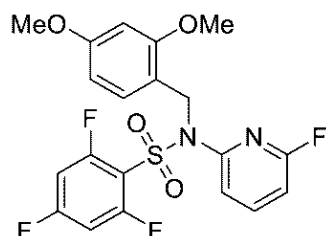


【1 9 0 9】

工程 1。N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

10

【化 9 4 6】



【1 9 1 0】

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-フルオロピリジン-2-アミン (0.20 g, 0.76 mmol) の無水テトラヒドロフラン (10 mL) 中の溶液に、メチルリチウム (1.6 M, 0.67 mL) を -78℃ で滴下により添加した。この混合物を 0℃ まで温め、30 分間攪拌し、次いで -78℃ まで冷却した。次いで、これに 2,4,6-トリフルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド (0.281 g, 1.22 mmol) の無水テトラヒドロフラン (3 mL) 中の溶液を -78℃ で添加した。この混合物を周囲温度まで温め、そして 2 時間攪拌した。次いで、この混合物を水 (50 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中 9% の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た (0.14 g, 40% の収率) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.81-6.73 (m, 2H), 6.69 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 6.44-6.39 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H); MS (ES⁺) m/z 479.1 (M + 23)。

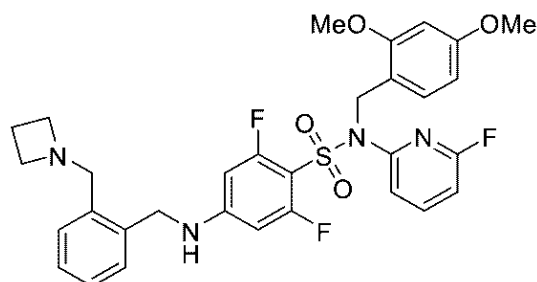
20

30

【1 9 1 1】

工程 2。4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 9 4 7】



40

【1 9 1 2】

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(6-フルオロ

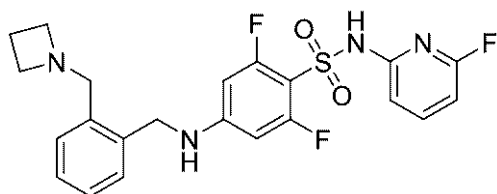
50

ピリジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド (0.11 g, 0.24 mmol) および (2-(アゼチジン-1-イルメチル) フェニル) メタンアミン (0.0637 g, 0.362 mmol) の無水N, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 中の溶液に、炭酸カリウム (0.0666 g, 0.482 mmol) を添加した。この混合物を周囲温度で12時間攪拌し、次いで水 (50 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を黄色油状物として得た (0.14 g, 95%の収率) : MS (ES+) m/z 613.2 (M + 1)。

【1913】

工程3。4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル) ベンジル) アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化948】



【1914】

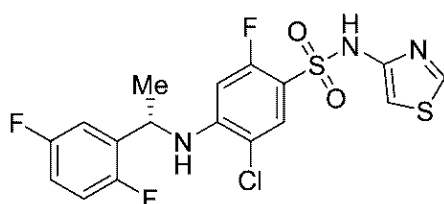
4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル) ベンジル) アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド (0.10 g, 0.16 mmol) に、酢酸エチル中4Mの塩化水素の溶液 (5 mL) を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で1時間攪拌した。減圧中での濃縮、および残渣の、水 (0.05%の水酸化アンモニウムを含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.0269 g, 35%の収率) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.72 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.34-7.18 (m, 4H), 6.78 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.54 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.16 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 2.00 (quin, J = 6.8 Hz, 2H), NHは観察されず ; MS (ES+) m/z 463.1 (M + 1), 464.1 (M + 1)。

【1915】

実施例325

(S)-5-クロロ-4-(1-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミドの合成

【化949】



【1916】

工程1。(S)-((5-クロロ-4-(1-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロフェニル)スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸tert-ブチルの調製

10

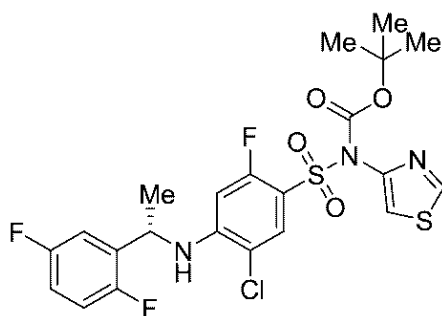
20

30

40

50

【化 9 5 0】



10

【1 9 1 7】

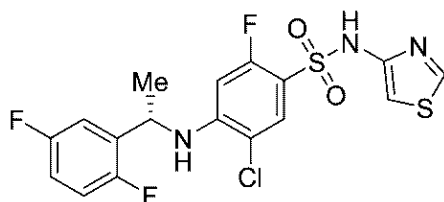
実施例 5 の工程 1 について記載されたような手順に従って、(S)-1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エタン-1-アミン塩酸塩を (S)-1-(2,5-ジフルオロフェニル)エタン-1-アミン塩酸塩で置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色固体として得た (0.800 g, 50% の収率) : MS (ES+) m/z 447.9 (M - 99)。

【1 9 1 8】

工程 2。(S)-5-クロロ-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 9 5 1】

20



【1 9 1 9】

実施例 5 の工程 2 について記載されたような手順に従って、(S)-((5-クロロ-4-((1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチルを (S)-((5-クロロ-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.153 g, 61% の収率) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.32-7.22 (m, 2H), 7.18-7.10 (m, 1H), 6.90 (br s., 1H), 6.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.93 (quin, J = 6.8 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 3H), NH は観察されず ; MS (ES+) m/z 447.9 (M + 1)。

30

【1 9 2 0】

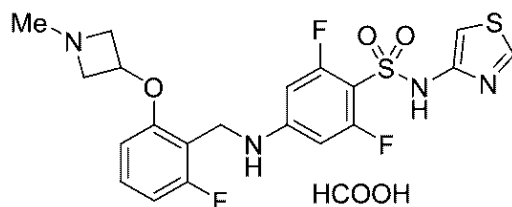
40

実施例 3 2 6

2,6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-((1-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ)ベンジル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

50

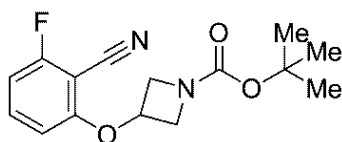
【化 9 5 2】



【1 9 2 1】

工程 1。3-(2-シアノ-3-フルオロフェノキシ)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

【化 9 5 3】



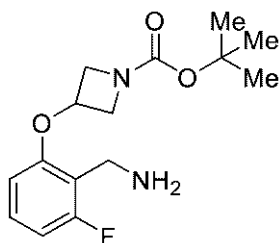
【1 9 2 2】

2-フルオロ-6-ヒドロキシベンゾニトリル (1.50 g, 10.9 mmol)、3-(2-シアノ-3-フルオロフェノキシ)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (3.10 g, 10.9 mmol) および炭酸カリウム (3.78 g, 27.3 mmol) の無水 N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の混合物を 90℃ で 12 時間撹拌した。この反応混合物を水 (60 mL) で希釈し、次いで酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (40 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧下での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中 18 ~ 25 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (2.00 g, 63 % の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (td, J = 8.6, 6.6 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.02-4.95 (m, 1H), 4.34 (ddd, J = 9.8, 6.4, 1.0 Hz, 2H), 4.07-4.14 (m, 2 H), 1.46 (s, 9H); MS (ES+) m/z 315.2 (M + 23)。

【1 9 2 3】

工程 2。3-(2-(アミノメチル)-3-フルオロフェノキシ)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

【化 9 5 4】



【1 9 2 4】

3-(2-シアノ-3-フルオロフェノキシ)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2.00 g, 6.84 mmol) のメタノール (100 mL) および濃水酸化アンモニウム (25 mL) 中の混合物に、Raney ニッケル (0.58 g, 6.84 mmol) を添加し、そしてこの混合物を水素雰囲気下 (50 psi) で周囲温度で 12 時間撹拌した。次いで、この反応混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物を無色油状物として得た (1.00 g, 49 % の収率) : ^1H NMR (400 MHz, C

10

20

30

40

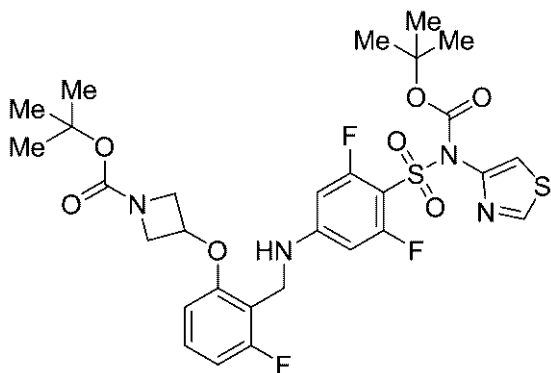
50

DCI₃) δ 7.10 (br s, 1H), 6.76 (br s, 1H), 6.31 (br d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.92 (br s, 1H), 4.33 (dd, J = 9.4, 6.2 Hz, 2H), 4.17-3.81 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 297.1 (M + 1)

【1925】

工程3。3-(2-((4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロフェニル)アミノ)メチル)-3-フルオロフェノキシ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化955】



10

【1926】

3-(2-(アミノメチル)-3-フルオロフェノキシ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.20g, 0.67mmol)、チアゾール-4-イル((2,4,6-トリフルオロフェニル)スルホニル)カルバミン酸tert-ブチル(0.28g, 0.70mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(15mL)中の溶液に、炭酸カリウム(0.18g, 1.3mmol)を添加した。この混合物を周囲温度で12時間攪拌し、次いで水(100mL)を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル(3×300mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(40mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧下での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中20~50%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た(0.23g, 51%の収率): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.19-7.26 (m, 1H), 6.78 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 5.03-5.01 (m, 1H), 5.01-4.95 (m, 1H), 4.45 (br d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.37 (dd, J = 9.8, 6.26 Hz, 2H), 4.03 (dd, J = 10.4, 3.8 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.37 (s, 9H)。

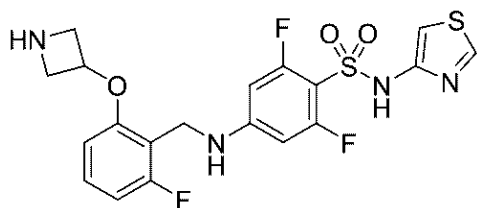
20

30

【1927】

工程4。4-((2-(アゼチジン-3-イルオキシ)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化956】



40

【1928】

3-(2-((4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロフェニル)アミノ)メチル)-3-フルオロフェノキシ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.23g, 0.34

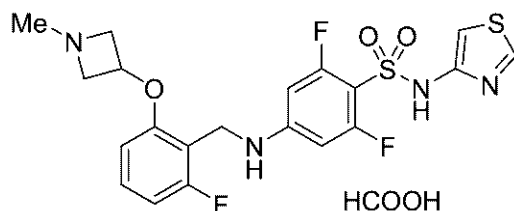
50

mmol) に、4 M の塩化水素の溶液 (20 mL) を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で 2 時間撹拌した。減圧中での濃縮、およびその残渣の、水 (0.05 % の水酸化アンモニウムを含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.070 g, 43 % の収率) : MS (ES+) m/z 471.1 (M + 1)。

【1929】

工程 5。2, 6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-((1-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ)ベンジル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

【化 957】



【1930】

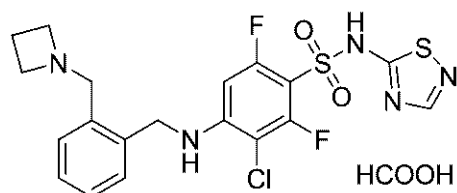
4-((2-(アゼチジン-3-イルオキシ)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.06 g, 0.1 mmol)、パラホルムアルデヒド (0.023 g, 0.26 mmol) および酢酸 (0.00076 g, 0.013 mmol, 0.73 μ L) のメタノール (2 mL) 中の溶液を、周囲温度で 30 分間撹拌した。次いで、これにシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.016 g, 0.26 mmol) を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で 2.5 時間撹拌した。この反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3 $\times$ 30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。減圧中での濃縮、およびその残渣の、ジクロロメタン中 10 % のメタノールで溶出する分取薄層クロマトグラフィー、その後、水 (0.225 % のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体を得る (0.0055 g, 9 % の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.46 (br s, 1H), 7.28 (dt, J = 8.4, 6.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.34-6.23 (m, 2H), 5.05-4.98 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.24 (dd, J = 11.2, 6.2 Hz, 2H), 3.76 (br dd, J = 11.0, 4.5 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), NH および COOH は観察されず。

【1931】

実施例 327

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-3-クロロ-2, 6-ジフルオロ-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化 958】



【1932】

工程 1。4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-3-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2, 6-ジフルオロ-N-(1, 2, 4-チア

10

20

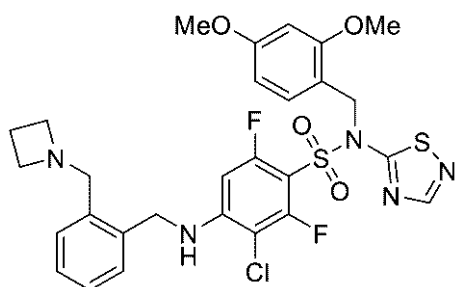
30

40

50

ジアゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化959】



10

【1933】

3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.600 g, 1.25 mmol) の無水N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の溶液に、炭酸セシウム (0.815 g, 2.50 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で12時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル (50 mL) および水 (20 mL) で希釈し、そしてその水相を酢酸エチル (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (3×20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中5から50%までの酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を明褐色固体として得た (0.288 g, 36%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 4H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.29-6.24 (m, 1H), 6.20 (dd, J = 13.5, 1.2 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.61 (s, 6H), 3.53 (s, 2H), 3.15 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.05-1.97 (m, 2H), NHは観察されず。

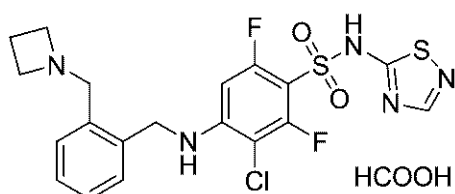
20

【1934】

工程2。4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-3-クロロ-2,6-ジフルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

30

【化960】



【1935】

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.050 g, 0.079 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 中の混合物に、トリフルオロ酢酸 (0.090 g, 0.786 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で1時間撹拌した。減圧中での濃縮、およびその残渣の、水 (0.225%のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.0190 g, 46%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (s, 1H), 7.50-7.32 (m, 4H), 6.11 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 3.4 Hz, 4H), 4.26 (t, J = 8.2 Hz, 4H), 2.53 (quin, J = 8.1 Hz, 2H), NHおよびCOOHは観察されず; ^{19}F NMR (376.5 MHz, CDCl_3) δ -109.1 (s, 1F), -109.2 (s, 1F); MS (ES+) m/z 486.2 ($M + 1$), 488.2 ($M + 1$).

40

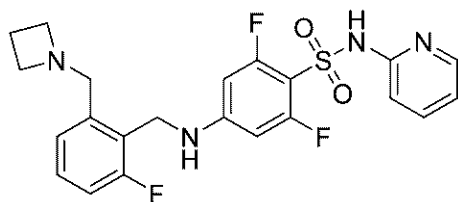
50

【1936】

実施例328

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化961】

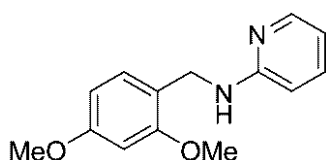


10

【1937】

工程1. N-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリジン-2-アミンの調製

【化962】



【1938】

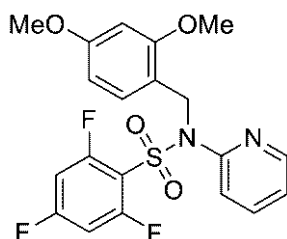
2-フルオロピリジン (1.00 g, 10.3 mmol) の (2,4-ジメトキシフェニル)メタンアミン (1.72 g, 10.3 mmol) 中の溶液を 110℃ で 12 時間攪拌した。周囲温度まで冷却した後に、この混合物を、水中 5~60% のアセトニトリルの勾配で溶出する逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た (1.35 g, 52% の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, $J = 5.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.40 (ddd, $J = 8.6, 7.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.57 (ddd, $J = 7.2, 5.0, 0.8$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.46-6.40 (m, 2H), 5.11 (br s, 1H), 4.42 (br d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H); MS (ES+) m/z 245.3 ($M + 1$)。

20

【1939】

工程2. N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化963】



30

40

【1940】

N-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリジン-2-アミン (0.80 g, 3.3 mmol) の無水テトラヒドロフラン (10 mL) 中の溶液に、1.6 M のメチルリチウムの溶液 (3.07 mL, 4.9 mmol) を -78℃ で添加した。この反応混合物を 0℃ で 30 分間攪拌し、次いで、2,4,6-トリフルオロベンゼンスルホンクロリド (1.06 g, 4.58 mmol) の無水テトラヒドロフラン (2 mL) 中の溶液を -78℃ で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 3 時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、石油エーテル中 9~11% の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色油状物として得た (1.00 g, 48% の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (dd, $J =$

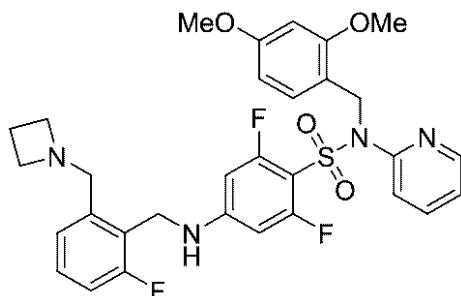
50

4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.61 (dt, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.07 (ddd, $J = 7.4, 4.8, 0.8$ Hz, 1H), 6.73 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.41-6.36 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 3H); MS (ES+) m/z 461.0 ($M + 23$).

【1941】

工程3。4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化964】



10

【1942】

(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロフェニル)メタンアミン (0.31 g, 1.6 mmol)、N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.70 g, 1.6 mmol) および炭酸カリウム (0.442 g, 3.20 mmol) の無水N,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 中の混合物を、周囲温度で12時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (50 mL) および水 (20 mL) で希釈し、そしてその水相を酢酸エチル (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (3×20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、水中5~60%のアセトニトリルで溶出する逆相カラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た (0.10 g, 10%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (dd, $J = 4.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.09-7.00 (m, 3H), 6.37 (qd, $J = 4.4, 2.3$ Hz, 2H), 6.18 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.33 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.25 (br s, 4H), 2.13 (quin, $J = 6.9$ Hz, 2H); MS (ES+) m/z 613.2 ($M + 1$).

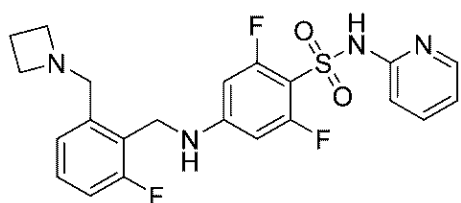
20

30

【1943】

工程4。4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化965】



40

【1944】

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.10 g, 0.16 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.04 g, 0.3 mmol) を添加した。この混合物

50

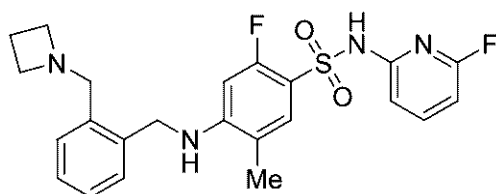
を周囲温度で1時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣を、水（0.225%のギ酸を含む）中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た（0.0638g, 80%の収率）：¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 8.31 (br d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.75-7.66 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 2H), 6.78 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.19 (br d, J = 12.0 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.78 (br s, 2H), 3.42 (br s, 4H), 2.28-2.14 (m, 2H), NHは観察されず；MS (ES+) m/z 463.0 (M + 1)。

【1945】

実施例329

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-2-フルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)-5-メチルベンゼンスルホンアミドの合成

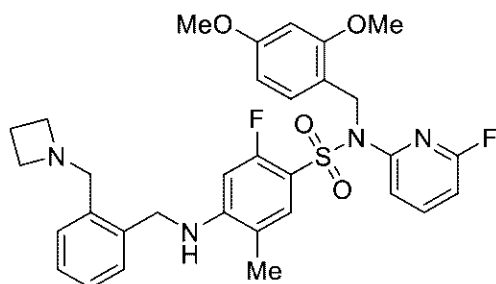
【化966】



【1946】

工程1。4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)-5-メチルベンゼンスルホンアミドの調製

【化967】



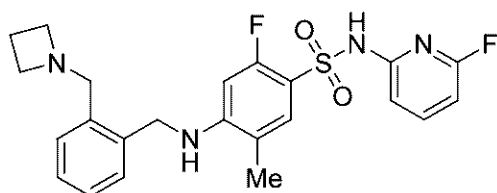
【1947】

4-ブロモ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)-5-メチルベンゼンスルホンアミド（0.300g, 0.584 mmol）の無水1,4-ジオキサン（2mL）中の混合物に、（2-(アゼチジン-1-イルメチル)フェニル)メタンアミン（0.206g, 1.17 mmol）、炭酸セシウム（0.571g, 1.75 mmol）、およびクロロ（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル）[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)（0.042g, 0.058 mmol）を添加した。この反応混合物を90℃まで12時間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、この反応混合物を水（10mL）で希釈し、そしてその水相を酢酸エチル（3×10mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（3×10mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中50%の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た（0.200g, 56%の収率）：¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 7.57 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 4H), 6.71 (br s, 1H), 6.52 (dd, J = 7.8, 3.0 Hz, 1H), 6.34-6.28 (m, 3H), 5.00 (s, 2H), 4.21 (s,

2H), 3.67 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H), 3.52 (s, 2H), 3.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.02-1.98 (m, 2H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 609.4 ($M + 1$)。

【1948】

工程2。4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-2-フルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)-5-メチルベンゼンスルホンアミドの調製【化968】



10

【1949】

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)-5-メチルベンゼンスルホンアミド (0.200 g, 0.329 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (1.54 g, 13.5 mmol) を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で1時間撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮した。その残渣を、水 (0.05%の水酸化アンモニウムを含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.045 g, 29%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 3.8, 1.4$ Hz, 3H), 7.10 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.02-6.63 (m, 1H), 6.48 (dd, $J = 2.4, 7.8$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.17 (br s, 4H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (td, $J = 14.0, 6.8$ Hz, 2H), NHは観察されず; ^{19}F NMR (376.5 MHz, CDCl_3) -69.2 (s, 1F), -109.8 (s, 1F); MS (ES+) m/z 459.2 ($M + 1$)。

20

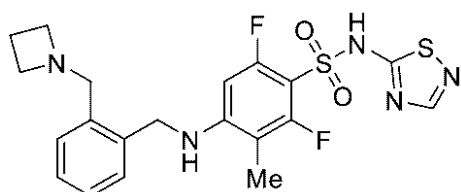
【1950】

実施例330

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

30

【化969】



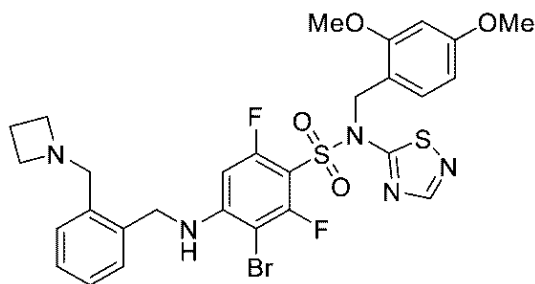
40

【1951】

工程1。4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-3-ブロモ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

50

【化 9 7 0】



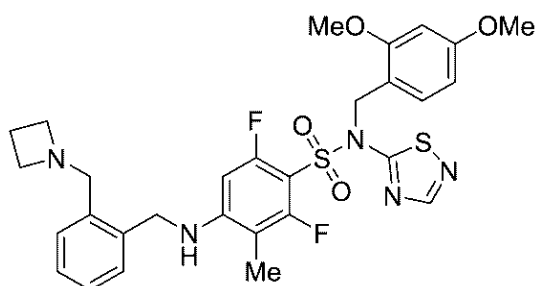
【1 9 5 2】

3-ブromo-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (1.00 g, 1.91 mmol) の無水N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の溶液に、炭酸セシウム (1.87 g, 5.73 mmol) および (2-(アゼチジン-1-イルメチル)フェニル)メタンアミン (0.673 g, 3.82 mmol) を添加した。この混合物を周囲温度で12時間撹拌した。この反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、そしてその水相を酢酸エチル (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中9~33%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た (0.600 g, 46%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (s, 1H), 7.33-7.29 (m, 3H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.39-6.30 (m, 2H), 6.30-6.22 (m, 1H), 6.22-6.19 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.75 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.28 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.12 (quin, J = 7.2 Hz, 2H), NHは観察されず。

【1 9 5 3】

工程2。4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 9 7 1】



【1 9 5 4】

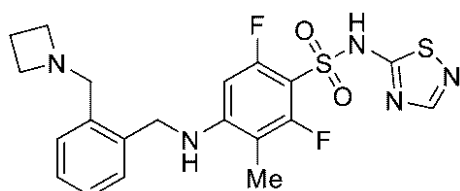
4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-3-ブromo-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.500 g, 0.734 mmol) の無水トルエン (8 mL) 中の混合物に、メチルボロン酸 (0.087 g, 1.5 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル (0.060 g, 0.15 mmol)、リン酸カリウム (0.467 g, 2.20 mmol) および酢酸パラジウム (II) (0.033 g, 0.147 mmol) を添加した。この混合物を脱気し、そして110℃まで12時間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、この反応混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧下で濃縮した。その残渣を、石油エーテル中9~33%の酢酸

エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た (0.300 g, 66%の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (s, 1H), 7.35-7.30 (m, 4H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.21 (br d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.40-4.28 (m, 2H), 3.76-3.74 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.34 (br s, 4H), 2.14 (br s, 2H), 2.00 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 616.4 ($M + 1$)。

【1955】

工程3。4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化972】



【1956】

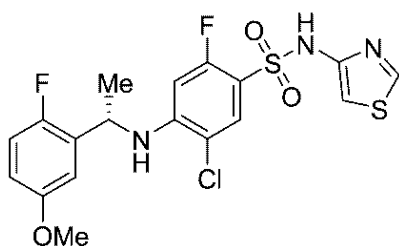
4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.280 g, 0.454 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 中の混合物に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で30分間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、水 (0.225%のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.065 g, 31%の収率) : ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.87 (s, 1H), 7.41-7.25 (m, 4H), 6.55 (br s, 1H), 6.04 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.46 (br s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.02 (br t, $J = 7.8$ Hz, 4H), 2.34 (quin, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.00 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), NHシグナルは観察されず; MS (ES+) m/z 466.3 ($M + 1$)。

【1957】

実施例331

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアジアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化973】



【1958】

工程1。(S)-((5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)エチル)アミノ)フェニル)スルホニル)(チアジアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

10

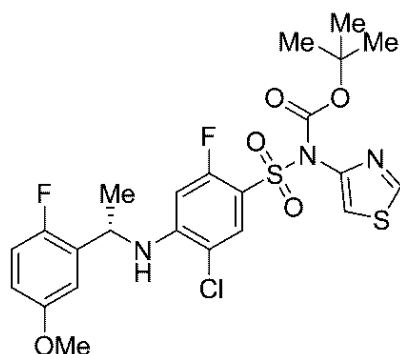
20

30

40

50

【化 9 7 4】



10

【1 9 5 9】

(5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.250 g, 0.609 mmol)および(S)-1-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)エタンアミン(0.124 g, 0.730 mmol)の無水ジメチルスルホキシド(2 mL)中の溶液に、炭酸セシウム(0.397 g, 1.22 mmol)を一度に添加した。この混合物を周囲温度で12時間攪拌した。この混合物を水(30 mL)で希釈し、そしてその水相を酢酸エチル(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中33%の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た(0.150 g, 44%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81-6.75 (m, 1H), 6.75-6.71 (m, 1H), 6.20 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.32-5.26 (m, 1H), 4.87-4.77 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.67 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.37 (s, 9H); MS (ES+) m/z 460.0 (M - 99)。

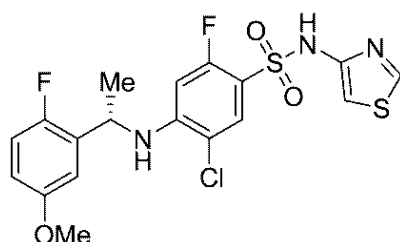
20

【1 9 6 0】

工程2。(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

30

【化 9 7 5】



40

【1 9 6 1】

(S)-((5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)エチル)アミノ)フェニル)-スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.150 g, 0.268 mmol)に、酢酸エチル中4 Mの塩化水素の溶液(5 mL)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で30分間攪拌した。この混合物を減圧中で濃縮した。その残渣を、水(0.225%のギ酸を含む)中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.088 g, 66%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.00 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.78-6.73 (m, 1

50

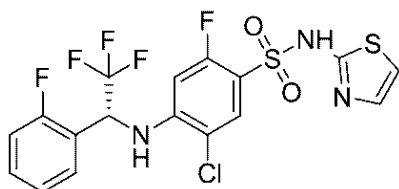
H), 6.71 (dd, $J = 6.2, 3.2$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.74 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 460.1 ($M + 1$).

【1962】

実施例332

(R)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)-4-((2,2,2-トリフルオロ-1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化976】

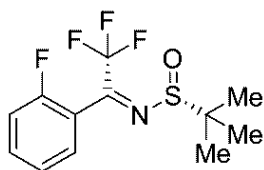


10

【1963】

工程1。(R)-2-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-フルオロフェニル)エチリデン)プロパン-2-スルフィンアミドの調製

【化977】



20

【1964】

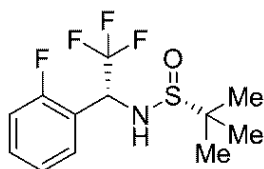
2,2,2-トリフルオロ-1-(2-フルオロフェニル)エタノン(8.0g, 42mmol)および(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(6.3g, 52mmol)の無水ジエチルエーテル(300mL)中の溶液に、チタン(IV)イソプロポキシド(29.5g, 104mmol, 30.8mL)を添加した。この混合物を50℃で24時間攪拌し、次いで周囲温度まで冷却した。この粗製の表題化合物をさらに精製せずに使用した。

30

【1965】

工程2。(R)-2-メチル-N-((R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(2-フルオロフェニル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミドの調製

【化978】



40

【1966】

(R)-2-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-フルオロフェニル)エチリデン)プロパン-2-スルフィンアミド(10.0g, 33.8mmol)の無水ジエチルエーテル(200mL)中の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(3.8g, 101.5mmol)を-78℃で少しずつ添加した。この混合物をこの温度で3時間攪拌し、次いでブライン(200mL)で-78℃で希釈した。周囲温度まで温めた後に、その水相を酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を減圧下で濃縮した。その残渣を、石油エーテル中25%の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィ

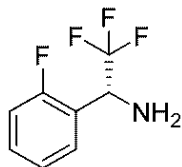
50

ーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た（6.0 g，60%の収率，94% de）。ジアステレオマー過剰率を、 ^1H NMRにより決定した： ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 7.35-7.50（m, 2H），7.18-7.25（m, 1H），7.14（td, J = 9.2, 0.8 Hz, 1H），5.25（quin, J = 6.8 Hz, 1H），4.00（d, J = 5.2 Hz, 1H），1.22（s, 9H）；MS（ES+） m/z 298.1（ M + 1）。

【1967】

工程3。（R）-2，2，2-トリフルオロ-1-（2-フルオロフェニル）エタン-1-アミンの調製

【化979】



【1968】

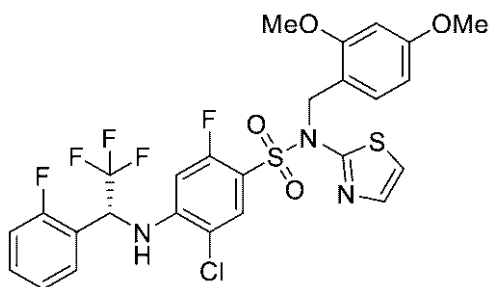
（R）-2-メチル-N-（（R）-2，2，2-トリフルオロ-1-（2-フルオロフェニル）エチル）プロパン-2-スルフィнамド（1.5 g，5.0 mmol）にメタノール中4 Mの塩化水素の溶液（10 mL）を添加し、そして得られた混合物を周囲温度で4時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮した。その残渣をメタノール（1 mL）で希釈し、メチル tert-ブチルエーテル（30 mL）からの再結晶により精製して、表題化合物を無色固体として得た（0.920 g，94%の収率）： ^1H NMR（400 MHz, CD_3OD ） δ 7.59-7.77（m, 2H），7.28-7.50（m, 2H），5.63（q, J = 7.6 Hz, 1H），NHは観察されず。

【1969】

工程4。（R）-5-クロロ-N-（2，4-ジメトキシベンジル）-2-フルオロ-N-（チアゾール-2-イル）-4-（（2，2，2-トリフルオロ-1-（2-フルオロフェニル）エチル）アミノ）ベンゼンスルホンアミドの調製

【1970】

【化980】



【1971】

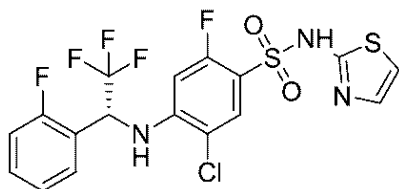
（R）-2，2，2-トリフルオロ-1-（2-フルオロフェニル）エタンアミン（0.170 g，0.880 mmol）および4-ブロモ-5-クロロ-N-（2，4-ジメトキシベンジル）-2-フルオロ-N-（チアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミド（0.4592 g，0.8801 mmol）の無水トルエン（2.5 mL）中の混合物に、カリウム tert-ブトキシド（0.395 g，3.51 mmol）および（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル）[2-（2-アミノエチルフェニル）]パラジウム（II）クロリドメチル tert-ブチルエーテル付加体（0.067 g，0.088 mmol）を添加した。この反応混合物を、80℃まで12時間加熱して脱気した。この混合物を酢酸エチル（40 mL）および水（30 mL）で希釈し、そしてその水相を酢酸エチル（3×40 mL）で洗浄した。合わせた有機相を

減圧中で濃縮した。その残渣を、石油エーテル中 25% の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色油状物として得た (0.110 g, 20% の収率) : MS (ES+) m/z 634.1 ($M + 1$), 636.1 ($M + 1$)。

【1972】

工程 5。(R)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化981】



10

【1973】

実施例 327 の工程 2 について記載されたような手順に従って、4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドを (R)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.0369 g, 48% の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.93 (br s, 1H), 7.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.37-7.50 (m, 2H), 7.13-7.27 (m, 3H), 6.54 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 5.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.24-5.40 (m, 1H); MS (ES+) m/z 484.1 ($M + 1$), 486.1 ($M + 1$)。

20

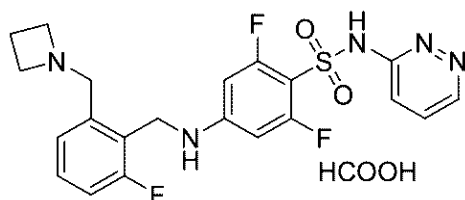
【1974】

実施例 333

4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(ピリダジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

30

【化982】

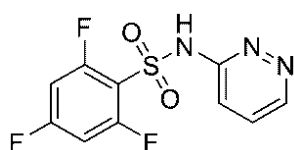


【1975】

工程 1。2,4,6-トリフルオロ-N-(ピリダジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

40

【化983】



【1976】

ピリダジン-3-アミン (10.0 g, 105 mmol)、ピリジン (16.6 g, 210 mmol, 17 mL)、および 4-ジメチルアミノピリジン (1.28 g, 10.5 mmol) のジクロロメタン (150 mL) 中の溶液に、2,4,6-トリフルオロベンゼ

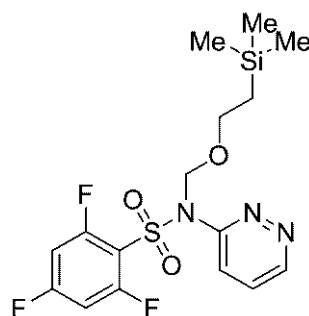
50

ン-1-スルホニルクロリド (29.1 g, 126 mmol) を滴下により添加した。この混合物を周囲温度で12時間攪拌した。この混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を水 (200 mL) で希釈した。その層を分離し、そしてその水相を酢酸エチル (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣の、石油エーテル中17~50%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色固体として得た (1.50 g, 5%の収率) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.99 (br s, 1H), 8.21 (dd, J = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 6.82-6.73 (m, 2H)。

【1977】

工程2。2, 4, 6-トリフルオロ-N-(ピリダジン-3-イル)-N-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化984】



【1978】

2, 4, 6-トリフルオロ-N-(ピリダジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド (1.50 g, 5.19 mmol) および炭酸カリウム (1.43 g, 10.4 mmol) の無水N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の溶液に、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (1.04 g, 6.22 mmol) を0℃で滴下により添加した。この混合物を周囲温度で1時間攪拌した。この混合物を水 (50 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣の、石油エーテル中17~25%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色固体として得た (1.10 g, 51%の収率) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (dd, J = 9.6, 1.6 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 9.6, 4.0 Hz, 1H), 6.81-6.72 (m, 2H), 5.69 (s, 2H), 3.78-3.68 (m, 2H), 0.98-0.90 (m, 2H), 0.00 (s, 9H); MS (ES+) m/z 420.3 (M + 1)。

【1979】

工程3。4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(ピリダジン-3-イル)-N-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ベンゼンスルホンアミドの調製

10

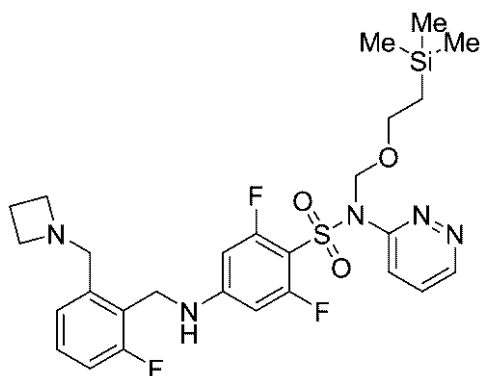
20

30

40

50

【化 9 8 5】



10

【1 9 8 0】

2, 4, 6-トリフルオロ-N-(ピリダジン-3-イル)-N-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ベンゼンスルホンアミド (1.00 g, 2.38 mmol) および (2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロフェニル)メタンアミン (0.74 g, 3.8 mmol) の無水N, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 中の溶液に、炭酸カリウム (0.66 g, 4.8 mmol) を一度に添加した。この混合物を周囲温度で12時間攪拌した。この混合物を水 (100 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。水 (0.05%の水酸化アンモニウムを含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た (0.13 g, 9%の収率): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (dd, J = 9.6, 1.6 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 7.92-7.53 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 2H), 6.25 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 5.70 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.81-3.73 (m, 2H), 3.63 (br s, 2H), 3.32-3.19 (m, 4H), 2.22-2.11 (m, 2H), 1.02-0.93 (m, 2H), 0.00 (s, 9H); MS (ES+) m/z 594.4 (M + 1)。

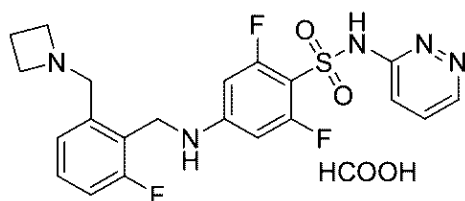
20

【1 9 8 1】

工程4。4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(ピリダジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

30

【化 9 8 6】



40

【1 9 8 2】

固体の4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(ピリダジン-3-イル)-N-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ベンゼンスルホンアミド (0.12 g, 0.20 mmol) をメタノール中4Mの塩化水素の溶液 (12 mL) に溶解させ、そして周囲温度で1時間攪拌した。減圧中での濃縮後、水 (0.225%のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.0924 g, 90%の収率): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (br s, 1H), 8.18 (dd, J = 3.6, 1.6 Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.14-7.07 (m, 2H), 6.22 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.8

50

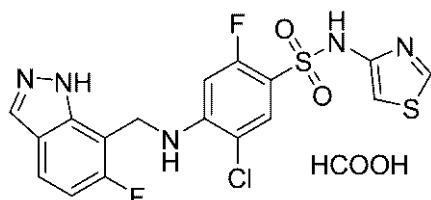
8 (s, 2H), 3.52 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.26 (quin, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1個のCOOHシグナルおよび2個のN-Hシグナルを欠く; ^{19}F NMR (376.5 MHz, CDCl_3) δ -108.0, -115.1; MS (ES+) m/z 464.1 ($M + 1$)。

【1983】

実施例334

5-クロロ-2-フルオロ-4-((6-フルオロ-1H-インダゾール-7-イル)メチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化987】

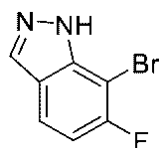


10

【1984】

工程1。7-ブロモ-6-フルオロ-1H-インダゾールの調製

【化988】



20

【1985】

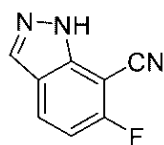
3-ブロモ-2,4-ジフルオロベンズアルデヒド (3.00 g, 13.6 mmol) の1,2-ジメトキシエタン (20 mL) 中の溶液に、ヒドラジン-水和物 (10.3 g, 206 mmol) を滴下により添加した。この混合物を100℃で12時間攪拌した。周囲温度まで冷却した後に、この混合物を減圧中で濃縮し、水 (100 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中9~25%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色固体として得た (1.50 g, 51%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.14 (br s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.8, 4.4$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H); MS (ES+) m/z 215.1 ($M + 1$), 217.1 ($M + 1$)。

30

【1986】

工程2。6-フルオロ-1H-インダゾール-7-カルボニトリルの調製

【化989】



40

【1987】

7-ブロモ-6-フルオロ-1H-インダゾール (1.50 g, 6.98 mmol)、テトラキス[トリフェニルホスフィン]パラジウム(0) (0.40 g, 0.349 mmol) およびシアン化亜鉛 (2.46 g, 20.9 mmol, 1.33 mL) の無水N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の混合物をマイクロ波反応器内120℃まで1時間で加熱した。周囲温度まで冷却した後に、この混合物を水 (100 mL) で希釈し、そ

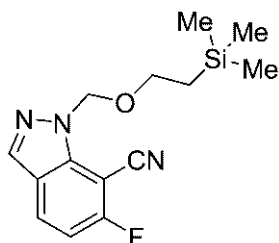
50

して酢酸エチル（ $3 \times 30 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（ 100 mL ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、水（ 0.1% の水酸化アンモニウムを含む）中のアセトニトリルの勾配で溶出する逆相カラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色固体として得た（ 0.37 g ， 33% の収率）： ^1H NMR（ 400 MHz ， CDCl_3 ） δ 8.26 (s, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.8, 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.09 (t, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 162.2 ($M + 1$)。

【1988】

工程3。6-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-7-カルボニトリルの調製

【化990】



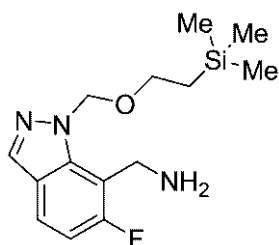
【1989】

6-フルオロ-1H-インダゾール-7-カルボニトリル（ 0.37 g ， 2.3 mmol ）および炭酸カリウム（ 0.636 g ， 4.60 mmol ）の無水N,N-ジメチルホルムアミド（ 8 mL ）中の溶液に、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド（ 0.575 g ， 3.45 mmol ）を 0°C で滴下により添加した。この混合物を 0°C で1時間攪拌し、次いで水（ 100 mL ）で希釈し、そして酢酸エチル（ $3 \times 100 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（ 30 mL ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中 33% の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た（ 0.27 g ， 40% の収率）： ^1H NMR（ 400 MHz ， CDCl_3 ） δ 8.12 (s, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.8, 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.11 (t, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.69-3.61 (m, 2H), 0.99-0.92 (m, 2H), 0.03 (s, 9H)。

【1990】

工程4。(6-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-7-イル)メタンアミンの調製

【化991】



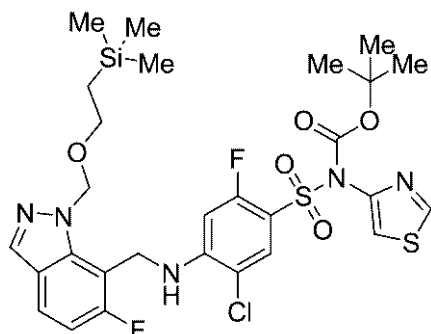
【1991】

6-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-7-カルボニトリル（ 0.13 g ， 0.45 mmol ）のメタノール（ 8 mL ）および水酸化アンモニウム（ 2 mL ）中の溶液に、Raney-Ni（ 0.0038 g ， 0.045 mmol ）を一度に添加した。この混合物を水素（ 50 psi ）の雰囲気下で、周囲温度で12時間攪拌した。この混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮して、表題化合物を黄色固体として得た（ 0.13 g ， 98% の収率）：MS (ES+) m/z 2

96.3 (M + 1)。

【1992】

工程5。(5-クロロ-2-フルオロ-4-((6-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-7-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製
【化992】

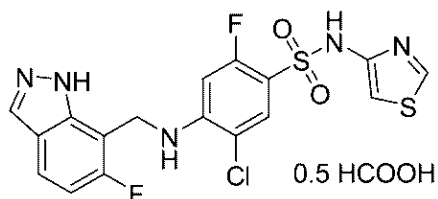


【1993】

(6-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-7-イル)メタンアミン(0.11g, 0.37mmol)および(5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.153g, 0.372mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)中の溶液に、炭酸カリウム(0.103g, 0.745mmol)を一度に添加した。この混合物を周囲温度で12時間攪拌した。この混合物を水(50mL)で希釈し、そして酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣の、石油エーテル中33%の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た(0.10g, 39%の収率): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.16-7.08 (m, 1H), 6.81 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.42 (br s, 1H), 4.91 (br d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.66-3.60 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.99-0.93 (m, 2H), 0.00 (s, 9H); MS (ES⁺) m/z 686.2 (M + 1)。

【1994】

工程6。5-クロロ-2-フルオロ-4-((6-フルオロ-1H-インダゾール-7-イル)メチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製
【化993】



【1995】

((5-クロロ-2-フルオロ-4-((6-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-7-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.090g, 0.13mmol)に、メタノール中4Mの塩化水素の溶液(9mL)を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で12時間攪拌した。減圧中での濃縮後、その残渣を、水(0.

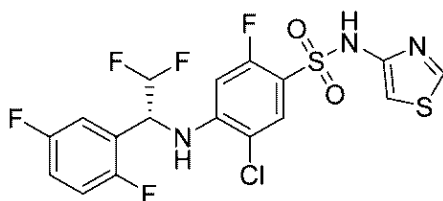
225%のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.0326g, 49%の収率): ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.34 (br s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.30 (br s, 0.5H), 8.11 (s, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.8, 5.2$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 10.0, 8.8$ Hz, 1H), 6.97 (br s, 1H), 6.68 (br s, 1H), 6.62 (br d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.71 (br d, $J = 6.0$ Hz, 2H); MS (ES+) m/z 456.0 ($M + 1$)。

【1996】

実施例335

(R)-5-クロロ-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)-2,2-ジフルオロエチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

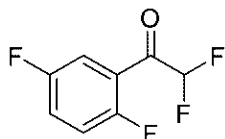
【化994】



【1997】

工程1。1-(2,5-ジフルオロフェニル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オンの調製

【化995】



【1998】

N,N-ジイソプロピルアミン(5.85g, 57.9mmol, 8.13mL)の無水テトラヒドロフラン(100mL)中の溶液に、n-ブチルリチウム(2.5M, 23.14mL, 57.9mmol)を -70°C で添加した。30分間攪拌した後に、この混合物に1,4-ジフルオロベンゼン(6.00g, 52.6mmol, 5.13mL)を -70°C で滴下により添加した。 -70°C でさらに30分間攪拌した後に、2,2-ジフルオロ酢酸エチル(7.83g, 63.11mmol)を滴下により添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして1時間攪拌した。この混合物を水(100mL)で希釈し、そして酢酸エチル($2 \times 100\text{mL}$)で抽出した。その有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣の、石油エーテル中1~5%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た(5.00g, 49%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (ddd, $J = 8.2, 5.2, 3.2$ Hz, 1H), 7.29 (tdd, $J = 8.8, 7.2, 3.6$ Hz, 1H), 7.18-7.08 (m, 1H), 6.35 (td, $J = 53.2, 2.8$ Hz, 1H)。

【1999】

工程2。(R)-N-((R)-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-2,2-ジフルオロエチル)-2-メチルプロパンスルフィンアミドの調製

10

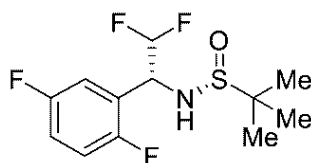
20

30

40

50

【化 9 9 6】



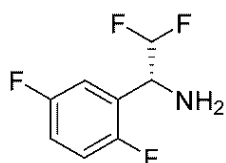
【2 0 0 0】

(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (4.73 g, 39.1 mmol) およびチタン (iv) イソプロポキシド (14.79 g, 52.06 mmol, 15.4 mL) の無水ジエチルエーテル (100 mL) 中の溶液に、1-((2,5-ジフルオロフェニル)-2,2-ジフルオロエタノン (5.00 g, 26.0 mmol) を周囲温度で添加した。この反応混合物を1時間加熱還流させた。次いで、この混合物を-70℃まで冷却し、そして水素化ホウ素ナトリウム (2.36 g, 62.5 mmol) を少しずつ添加した。得られた混合物を-70℃で3時間攪拌し、飽和ブライン溶液 (20 mL) で希釈し、そして周囲温度まで温めた。得られた懸濁物をセライトのプラグで濾過し、そしてそのフィルターケーキを酢酸エチル (20 mL) で洗浄した。合わせた濾液をブライン (20 mL) で洗浄した。その水層を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣の、石油エーテル中9~33%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た (3.00 g, 39%の収率) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14-7.08 (m, 3H), 6.08 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 4.99 (ddt, J = 12.0, 6.0, 3.6 Hz, 1H), 3.94 (br d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.27 (s, 9H)。

【2 0 0 1】

工程3。(R)-1-((2,5-ジフルオロフェニル)-2,2-ジフルオロエタン-1-アミンの調製

【化 9 9 7】



【2 0 0 2】

(R)-N-((R)-1-((2,5-ジフルオロフェニル)-2,2-ジフルオロエチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (1.20 g, 4.04 mmol) に、メタノール中4Mの塩化水素の溶液 (12.01 mL) を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で1時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、表題化合物を無色固体として得た (0.600 g, 77%の収率) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.52 (br s, 2H), 7.86-7.70 (m, 1H), 7.53-7.34 (m, 2H), 6.61 (t, J = 54.0 Hz, 1H), 5.18-4.96 (m, 1H); MS (ES+) m/z 194.0 (M + 1)。

【2 0 0 3】

工程4。(R)-((5-クロロ-4-((1-((2,5-ジフルオロフェニル)-2,2-ジフルオロエチル)アミノ)-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

10

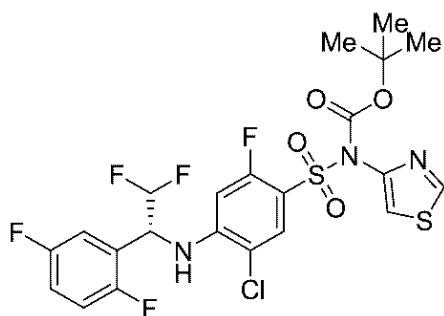
20

30

40

50

【化 9 9 8】



10

【2004】

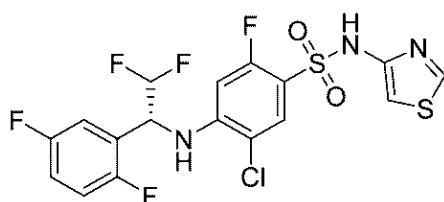
(5-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.300g, 0.730mmol)の無水ジメチルスルホキシド(5mL)中の溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.319mL, 1.83mmol)および(R)-1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2, 2-ジフルオロエタンアミン(0.423g, 2.19mmol)を添加した。次いで、この混合物を70℃まで24時間加熱した。この反応混合物を水(10mL)で希釈し、そして酢酸エチル(2×10mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中20%の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た(0.080g, 19%の収率)：MS (ES+) m/z 483.9 (M - 99), 485.9 (M - 99)。

20

【2005】

工程5。(R)-5-クロロ-4-((1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2, 2-ジフルオロエチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 9 9 9】



30

【2006】

(R)-((5-クロロ-4-((1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2, 2-ジフルオロエチル)アミノ)-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.080g, 0.137mmol)に、メタノール中4Mの塩化水素の溶液(5mL)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で30分間攪拌した。減圧中での濃縮後、その残渣を、水(0.225%のギ酸を含む)中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.017g, 26%の収率)：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.31-7.22 (m, 2H), 7.22-7.13 (m, 1H), 6.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.33 (dt, J = 55.2, 4.0 Hz, 1H), 5.31 (dt, J = 11.8, 4.0 Hz, 1H), NHは観察されず。MS (ES+) m/z 483.9 (M + 1), 485.9 (M + 1)。

40

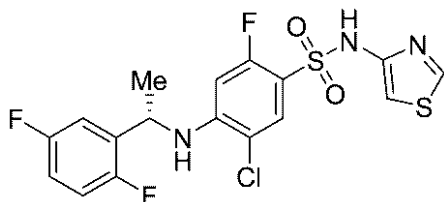
【2007】

実施例336

(S)-5-クロロ-4-((1-(2, 5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

50

【化1000】

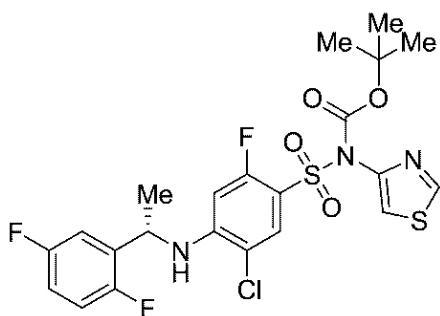


【2008】

工程1。(S) - (5-クロロ-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

10

【化1001】



20

【2009】

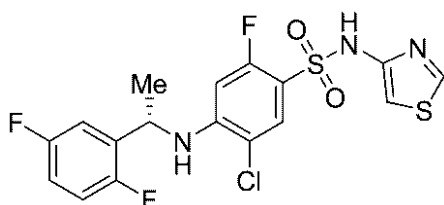
実施例5の工程1について記載されたような手順に従って、(S)-1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エタン-1-アミン塩酸塩を(S)-1-(2,5-ジフルオロフェニル)エタン-1-アミン塩酸塩で置き換えるために必要とされるような重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色固体として得た(0.800mg, 50%): MS (E S+) m/z 447.9 (M - 99)。

【2010】

工程2。(S)-5-クロロ-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

30

【化1002】



【2011】

実施例5の工程2について記載されたような手順に従って、(S)-((5-クロロ-4-((1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルを(S)-((5-クロロ-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.153mg, 61%の収率): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.32-7.22 (m, 2H), 7.18-7.10 (m, 1H), 6.90 (br s, 1H), 6.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.93 (quin, J = 6.8 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 3

40

50

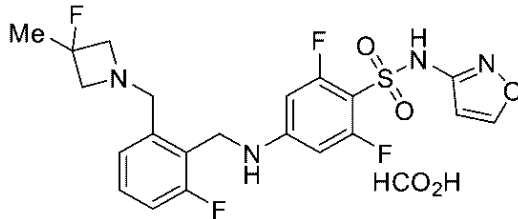
H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 447.9 ($M + 1$).

【2012】

実施例337

2, 6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-((3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)-N-(イソオキサゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化1003】

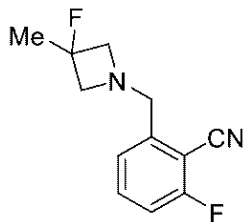


10

【2013】

工程1。2-フルオロ-6-((3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)ベンゾニトリルの調製

【化1004】



20

【2014】

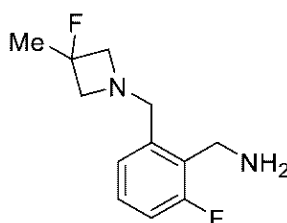
2-(ブロモメチル)-6-フルオロベンゾニトリル (0.35 g, 1.64 mmol) および 3-フルオロ-3-メチルアゼチジン塩酸塩 (0.27 g, 2.13 mmol) の無水N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の溶液に、炭酸カリウム (0.90 g, 6.54 mmol) を添加した。この混合物を周囲温度で12時間攪拌し、次いで水 (30 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中20~35%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、2-フルオロ-6-((3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)ベンゾニトリルを無色油状物として得た (0.36 g, 99%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (td, $J = 8.2, 5.6$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.40-3.23 (m, 4H), 1.64-1.54 (m, 3H); MS (ES+) m/z 223.3 ($M + 1$).

30

【2015】

工程2。(2-フルオロ-6-((3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)メタンアミンの調製

【化1005】



40

50

【2016】

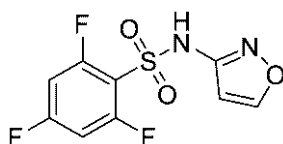
2-フルオロ-6-((3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)ベンゾニトリル(0.31g, 1.39mmol)のメタノール(20mL)および水酸化アンモニウム(4mL)中の溶液に、Raney-Ni(0.024g, 0.28mmol)を添加した。この混合物を水素雰囲気下(50psi)で、周囲温度で12時間撹拌した。この混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣を、水(炭酸アンモニウムを含む、0.010M)中のアセトニトリルの勾配を使用する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色油状物として得た(0.11g, 35%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.14-7.07 (m, 1H), 6.98-6.91 (m, 2H), 3.84 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.31-3.13 (m, 4H), 1.58-1.48 (m, 3H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 227.3 (M + 1)。

10

【2017】

工程3。2, 4, 6-トリフルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化1006】



20

【2018】

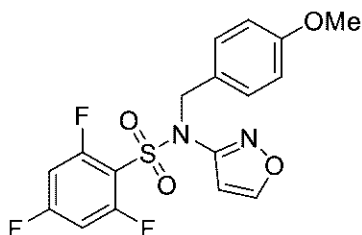
イソオキサゾール-3-アミン(10.00g, 119mmol)、ピリジン(18.80g, 238mmol)およびN,N-ジメチルピリジン-4-アミン(1.45g, 11.9mmol)の無水ジクロロメタン(100mL)中の混合物に、2, 4, 6-トリフルオロベンゼンスルホンクロリド(32.90g, 142.70mmol)を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で3時間撹拌した。この反応混合物を1Mの塩酸(500mL)でクエンチし、そしてジクロロメタン(3×800mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(3×100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中10~100%の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色固体として得た(13.8g, 42%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 279.0 (M + 1)。

30

【2019】

工程4。2, 4, 6-トリフルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化1007】



40

【2020】

2, 4, 6-トリフルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド(9.00g, 32.40mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(100mL)中の溶液に、重炭酸ナトリウム(13.06g, 155.48mmol)および4-メトキシベンジルクロリド(6.59g, 42.10mmol)を添加した。この混合物を40℃まで4時間加熱し、次いで水(500mL)で希釈し、そして酢酸エチル(3×

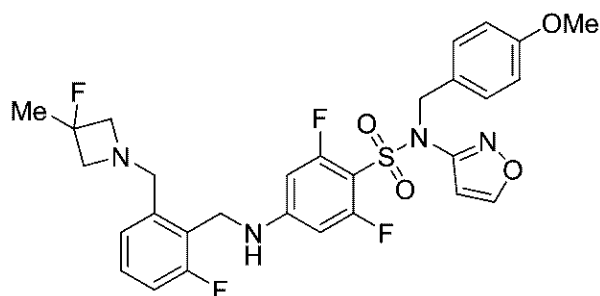
50

500 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧下での濃縮により残渣を得、これを、石油エーテル中 10 ~ 33 % の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。メタノール (30 mL) での摩砕によるさらなる精製により、表題化合物を無色固体として得た (10.0 g, 77 % の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.81-6.63 (m, 4H), 6.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.69 (s, 3H); MS (ES+) m/z 421.0 (M + 23)。

【2021】

工程 5。2, 6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-((3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)-N-(イソオキサゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化1008】



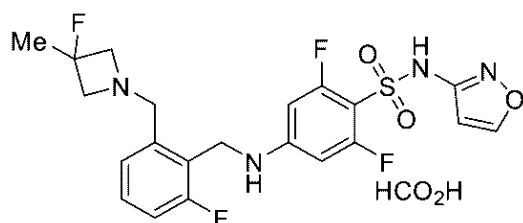
【2022】

(2-フルオロ-6-((3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)メタンアミン (0.090 g, 0.40 mmol) および 2, 4, 6-トリフルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド (0.16 g, 0.40 mmol) の無水 N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の溶液に、炭酸カリウム (0.11 g, 0.80 mmol) を添加した。この混合物を周囲温度で 12 時間攪拌し、次いで水 (50 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮、およびその残渣の、酢酸エチル中 33 % の石油エーテルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た (0.11 g, 46 % の収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 2H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.34 (br s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.37-3.17 (m, 4H), 1.63-1.52 (m, 3H), NH は観察されず; MS (ES+) m/z 605.3 (M + 1)。

【2023】

工程 6。2, 6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-((3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)-N-(イソオキサゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

【化1009】



10

20

30

40

50

【2024】

2, 6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-((3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)-N-(イソオキサゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0.11g, 0.18mmol)のジクロロメタン(3mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(3mL)を添加した。この混合物を周囲温度で12時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣を、水(0.22%のギ酸を含む)中のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.045g, 47%の収率): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.34 (td, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.37-6.30 (m, 2H), 4.42 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.37-3.35 (m, 2H), 1.60-1.53 (m, 3H), 交換可能なプロトンは観察されず; MS (ES+) m/z 485.0 (M + 1)。

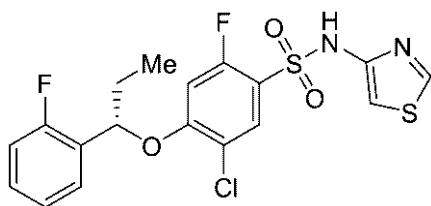
10

【2025】

実施例338

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(2-フルオロフェニル)プロポキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化1010】

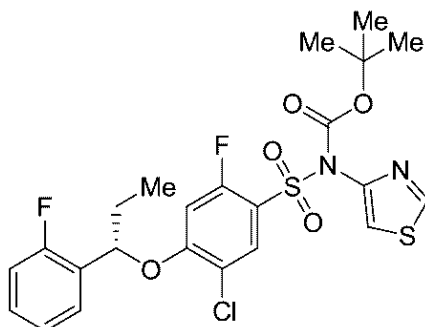


20

【2026】

工程1。(S)-((5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(2-フルオロフェニル)プロポキシ)フェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化1011】



30

【2027】

(S)-1-(2-フルオロフェニル)プロパン-1-オール(0.070g, 0.45mmol)および(5-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.22g, 0.54mmol)の無水ジメチルスルホキシド(3mL)中の混合物に、炭酸セシウム(0.30g, 0.91mmol)を添加した。この混合物を周囲温度で4時間攪拌し、次いで氷水(30mL)上に注いだ。この混合物を酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を黄色油状物として得た(0.30g, 定量的収率): MS (ES+) m/z 545.2 (M + 1)。

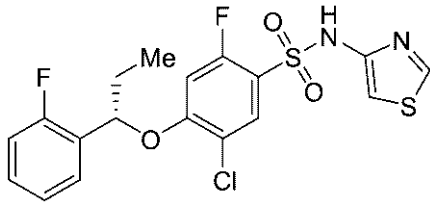
40

50

【2028】

工程2。(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(2-フルオロフェニル)プロポキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化1012】



10

【2029】

実施例145の工程5に記載されたような手順に従って、(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)(4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(ピリミジン-2-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロフェニル)カルバミン酸tert-ブチルを(S)-((5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(2-フルオロフェニル)プロポキシ)フェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えるための重大ではない変更を行って、水(0.225%のギ酸を含む)中のアセトニトリルの勾配を使用する分取逆相HPLCでの精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.069g, 30%の収率): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.33 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 5.46 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.16 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.01 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 445.1 ($M + 1$).

20

【2030】

生物学的アッセイ

本発明の化合物の活性を試験するため、または公知の薬学的に受容可能な添加剤中でのその溶解度を求めるため、様々な技法が当技術分野で公知である。本明細書中に記述されている本発明をより完全に理解するため、以下の生物学的アッセイを記載する。これらの実施例は、単に例示を目的とするもので、いかなる方法によっても、本発明を制限すると解釈されてはならないことを理解されたい。

30

【2031】

生物学的実施例1

電気生理学的アッセイ(インビトロアッセイ)

パッチ電圧クランプ電気生理学は、電位開口型ナトリウムチャネル(Na_v)の遮断の直接的な測定および定量を可能にし、そして遮断の時間依存および電圧依存の決定を可能にする。これは、ナトリウムチャネルの休止状態、開口状態、および不活性化状態への差示的な結合と解釈されている(Hille, B., Journal of General Physiology (1977), 69:497-515)。

40

【2032】

以下のパッチ電圧クランプ電気生理学研究を、本発明の代表的な化合物に対して、所望のヒトナトリウムチャネル α -サブユニットをコードする全長cDNAを含む発現ベクターで永続的にトランスフェクトされ、10%のFBS、1%のPSG、および0.5mg/mLのG418を含む培養培地中で37°Cで5%の CO_2 で増殖された、ヒト胚性腎臓細胞(HEK)を使用して実施した。電気生理学(EP)記録のために使用したHEK細胞は、全ての研究について40未満の継代回数を有し、そしてプレーティングの時点から3日以内に使用した。 $\text{Na}_v1.1$ 、 $\text{Na}_v1.5$ および $\text{Na}_v1.6$ cDNA(それぞれ、NM_001165964(SCN1A)、NM_000335(SCN5A)およびNM_014191(SCN8A))をHEK-293細胞内で安定的に発現させた。

50

【2033】

ナトリウム電流を、パッチクランプ技術を使用して、ホールセル構成で、PatchXpress自動電圧クランプを使用して、または手動でAxopatch 200B (Axon Instruments) もしくはModel 2400 (A-M systems) 増幅器を使用してのいずれかで測定した。手動電圧クランププロトコルは、以下の通りであった：ハウケイ酸ガラスマイクロピペットを火造りして、作業溶液中で2～4 Mohmの抵抗を与える先端直径にした。このピペットに、5mMのNaCl、10mMのCsCl、120mMのCsF、0.1mMのCaCl₂、2mMのMgCl₂、10mMのHEPES、10mMのEGTAからなり、CsOHでpH7.2に調整した溶液を満たした。外部溶液は、以下の組成を有し：140mMのNaCl、5mMのKCl、2mMのCaCl₂、1mMのMgCl₂、10mMのHEPES；そしてNaOHでpH7.4に調整した。いくつかの研究において、この外部溶液を、当モル量のコリンで置き換えることにより還元した。CsF内部溶液およびNaCl外部溶液の容量オスモル濃度を、グルコースを用いて、それぞれ300mOsm/kgおよび310mOsm/kgに調整した。全ての記録を、周囲温度で、150μLの体積のバッチチャンバ内で実施した。コントロールナトリウム電流を、0.5%のDMSO中で測定した。コントロール化合物および本発明の代表的な化合物を、ALA Scientific Instrumentsにより製造される4ピンチまたは8ピンチのバルブバッチ灌流システムを通して記録チャンバに入れた。

10

【2034】

電流を、40kHzのサンプリング周波数で記録し、5Hzでフィルタリングし、そしてpClampソフトウェア (Axon Instruments) を備えるDigidata-1322Aアナログ／デジタルインターフェースを使用して格納した。直流抵抗補償を適用した(60～80%)。電流が(段階的活性化中のIV関係により判断して)不十分な電圧制御を示した場合、細胞を除いた。この研究における全ての統計学を、平均±SDとして与える。

20

【2035】

膜電位を、チャンネルの不活性化が完了した電圧に維持した。次いで、この電圧を非常に負である(Vhold=-150mV)電圧に20ms段階的に戻し、次いで試験パルスを印加して、化合物の遮断を定量する。20msの短時間の再分極は、化合物なしのチャンネルが急激な不活性化から完全に回復するために十分に長かったが、化合物が結合したチャンネルは、よりゆっくりと回復したので、この間隔の間に無視できる回復が起こり得る。化合物の洗浄後のナトリウム電流の減少の百分率を、ナトリウムチャンネルの遮断の百分率とみなした。

30

【2036】

本発明の代表的な化合物は、このアッセイで試験した場合、以下の表1に示されるとおりのIC₅₀を示した。

【2037】

生物学の実施例2

ナトリウム流入アッセイ (インビトロアッセイ)

このナトリウム流入アッセイは、ナトリウムチャンネル調節因子の使用によって開いた状態に維持されるナトリウムチャンネルを通したナトリウムイオンの流入を定量するために、細胞透過性のナトリウム感受性色素ANG2の使用を採用する。このハイスループットナトリウム流入アッセイは、ナトリウムチャンネル遮断剤の迅速なプロファイリングと特徴付けとを可能にする。

40

【2038】

概して、Trex HEK293細胞に、所望のヒトナトリウムチャンネルα-サブユニットをコードする全長cDNAを含む誘導性発現ベクターと、β1-サブユニットをコードする全長cDNAを含む発現ベクターとを安定的にトランスフェクトさせた。ナトリウムチャンネルを発現する細胞株を、テトラサイクリン(1μg/mL)で誘導し、培養培地(

50

10% FBSおよび1% L-グルタミンを含有するDMEM)中25K~30K細胞/ウェルの密度にて384ウェルPDLコーティングしたプレート上にプレATINGした。一晩のインキュベーション(37℃、5% CO₂)の後、培養培地を除去し、細胞に、バッファー1(155mM NMDG、5mM KCl、2mM CaCl₂、1mM MgCl₂、10mM HEPES、10mM グルコース、TrisでpH7.4に調整)中で1~1.5hにわたり、5μM ANG2色素をローディングした。Access色素を除去し、細胞を、ナトリウムチャンネル調節因子を含むバッファー1中、室温にて1hrにわたり試験化合物とともにインキュベートした。浜松FDSS μCellを用いて、Na/Kチャレンジバッファー(140mM NaCl、20mM HEPES、1mM CaCl₂、15mM KCl、1mM MgCl₂、10mMグルコース、TrisでpH7.4に調整)の1:1添加を行い、同時に、530nmの励起波長、そして、558nmに設定した発光波長にてプレートを読んだ。ナトリウムイオン流入の阻害パーセントを、各試験濃度の各試験化合物について計算し、IC₅₀値を決定した。

【2039】

本発明の代表的な化合物は、このモデルで試験した場合、以下の表1に示されるとおりのNa_v1.6、Na_v1.5およびNa_v1.1の不活性化状態に対する親和性を示した。表1に提供される実施例番号は、本明細書の実施例に対応しており、「流入」はナトリウム流入アッセイを指し、そして、「EP」は、電気生理学的アッセイを指す。

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1: Nav1.1、Nav1.5、および Nav1.6 の阻害

実施例 番号	流動 Nav1.6 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.6 IC ₅₀ (μM)	流動 Nav1.5 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.5 IC ₅₀ (μM)	流動 Nav1.1 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.1 IC ₅₀ (μM)
1	0.120		8.916		0.784	
2	5.021		8.246		15.982	
3	0.679		5.254		3.379	
4	0.794	0.041	7.010		3.401	5.306
5	0.785	0.152	5.311	10.000	4.831	10.000
6	3.377		5.516		3.758	
7	0.376		9.682		2.995	
8	0.137	0.010	5.366		1.626	0.420
9	0.181	0.026	4.222		2.363	4.335
10	0.461	0.128	2.349		1.630	5.474
11	0.255	0.034	30.000		30.000	10.000
12	1.980		30.000		30.000	
13	5.888		30.000		30.000	
14	1.790		14.431		4.651	
15	7.149		23.642		9.409	
16	0.029	0.004	23.462		5.408	2.189
17	0.308		8.459		0.494	
18	3.351		11.888		8.373	
19	0.425	0.130	18.511		11.669	10.000
20	2.052	1.177	30.000		30.000	10.000
21	3.668		2.888		3.631	
22	1.296	0.259	4.855		4.291	9.000
23	1.519		4.088		5.398	
24	4.092		8.325		5.851	
25	0.175	0.057	10.297		1.872	2.516

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

実施例 番号	流動 Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.6 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.5 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.5 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.1 IC ₅₀ (μM)
26	0.742	0.113	3.452		4.742	6.751
27	0.069	0.012	8.493		0.476	0.112
28	0.876	0.406	8.254		7.367	10.000
29	30.000		24.596		30.000	
30	1.441	0.652	12.661		10.848	10.000
31	0.917	0.118	16.934		6.168	10.000
32	0.092	0.023	12.788		1.056	
33	0.462		25.817		2.992	
34	1.271		4.910		0.840	
35	0.839		8.691		0.301	
36	1.398		5.117		1.341	
37	2.088		12.346		1.904	
38	0.341	0.024	9.892	10.000	2.645	0.994
39	0.791	0.285	6.806		2.350	1.846
40	0.123	0.024	7.898		0.637	0.182
41	0.070	0.010	11.777		0.364	0.031
42	3.026	0.305	14.441		5.646	6.768
43	0.191	0.028	11.122		2.139	4.103
44	0.347	0.130	30.000		1.271	2.091
45	0.108	0.013	6.259	5.151	1.176	0.539
46	1.662		7.040		0.999	
47	0.089	0.010	6.515		0.816	0.114
48	0.716	0.230	8.656		1.358	2.604
49	0.232	0.019	4.746		0.888	0.260
50	0.169		6.073		1.278	
51	10.850		20.603		4.274	

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

実施例 番号	流動 Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.6 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.5 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.5 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.1 IC ₅₀ (μM)
52	0.234	0.037	10.482		1.545	0.590
53	0.741		6.889		0.726	
54	0.265	0.025	13.516		3.244	1.025
55	20.715		21.253		16.083	
56	0.949	0.292	30.000		4.031	1.415
57	2.293		30.000		2.599	
58	0.152		7.086		2.529	
59	0.387	0.077	30.000		8.394	1.718
60	3.341		30.000		1.570	
61	0.021	0.004	8.910	10.000	1.129	0.283
62	0.138	0.052	30.000		17.251	3.098
63	0.392	0.066	30.000		14.147	10.000
64	0.197	0.085	30.000		14.476	10.000
65	1.019	0.087	30.000		2.230	10.000
66	1.012	1.113	30.000		0.908	10.000
67	0.426	0.119	30.000		10.568	10.000
68	1.808		25.284		5.148	
69	1.591		7.662		3.030	
70	0.181	0.036	30.000		30.000	10.000
71	30.000		30.000		30.000	
72	7.105	0.955	30.000		30.000	10.000
73	3.868	1.139	30.000		23.119	10.000
74	0.521	0.052	30.000		2.518	1.853
75	0.261		21.671		13.646	
76	0.397	0.126	10.276		3.971	10.000
77	8.079		26.085		7.975	

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

実施例 番号	流動 Nav1.6 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.6 IC ₅₀ (μM)	流動 Nav1.5 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.5 IC ₅₀ (μM)	流動 Nav1.1 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.1 IC ₅₀ (μM)
78	0.234	0.015	7.008		4.169	3.103
79	0.237	0.039	2.548		1.542	4.406
80	1.744	0.099	5.752		11.137	10.000
81	0.652	0.143	30.000		22.468	10.000
82	2.155		30.000		28.736	
83	12.338		30.000		11.013	
84	1.169	1.773	19.337		2.413	10.000
85	0.107	0.078	30.000		0.516	
86	4.060	0.558	12.743		16.643	
87	8.596		24.672		30.000	
88	1.041	0.184	18.215		30.000	10.000
89	0.948	0.239	9.090		3.851	10.000
90	3.062	1.411	0.969	3.822	4.046	2.012
91	0.927	0.341	30.000		10.672	10.000
92	2.533		4.431		7.454	
93	0.270		8.468		0.314	
94	0.423		8.620		0.142	
95	0.761		30.000		8.112	
96	0.239	0.098	15.981		12.647	10.000
97	2.974		30.000		4.966	
98	0.299		11.024		0.303	
99	0.373		9.270		1.938	
100	0.216		6.420		0.667	
101	0.814	0.462	4.655		9.568	10.000
102	1.667		5.971		0.941	
103	2.906	0.796	28.788		16.616	10.000

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

実施例 番号	流動 Nav1.6 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.6 IC ₅₀ (μM)	流動 Nav1.5 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.5 IC ₅₀ (μM)	流動 Nav1.1 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.1 IC ₅₀ (μM)
104	0.582	0.153	6.285		4.432	4.510
105	0.564	0.027	10.564		3.727	3.598
106	0.533		10.140		3.701	
107	0.656	0.138	7.403		10.295	8.617
108	14.534		22.353		21.084	
109	0.214		7.861		1.109	
110	1.030		3.152		3.837	
111	0.352		8.334		1.385	
112	0.821		16.079		3.108	
113	0.156	0.044	25.662		1.886	7.967
114	0.977	0.255	4.638		5.054	10.000
115	1.388	0.135	9.926		17.527	10.000
116	0.477	0.037	4.580	14.280	5.775	9.891
117	0.530	0.055	6.216		5.892	6.782
118	3.181		7.502		15.944	
119	0.310	0.023	1.825		5.719	8.942
120	1.392	0.717	2.416		24.283	10.000
121	2.324		2.154		3.378	
122	1.654	0.121	30.000		30.000	10.000
123	1.169	0.716	2.147		5.784	10.000
124	1.842		1.871		15.897	
125	1.733		3.353		3.257	
126	0.114		11.443		0.147	
127	0.515	0.229	30.000		30.000	10.000
128	0.208		6.715		5.368	
129	0.322	0.252	30.000		4.244	10.000

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

実施例 番号	流動 Nav1.6 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.6 IC ₅₀ (μM)	流動 Nav1.5 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.5 IC ₅₀ (μM)	流動 Nav1.1 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.1 IC ₅₀ (μM)
130	0.307	0.100	17.669		11.662	10.000
131	0.376	0.126	10.928		8.328	10.000
132	5.108		24.684		7.868	
133	0.418	0.122	9.210		6.357	10.000
134	0.643		15.038		10.786	
135	0.444		22.826		7.100	
136	0.384	0.041	23.699		19.574	10.000
137	0.588	0.353	30.000		30.000	10.000
138	0.151	0.043	9.847		5.758	10.000
139	0.107	0.038	12.879	30.000	1.292	
140	0.585	0.050	12.498		5.562	
141	0.479	0.031	21.015		3.331	0.277
142	0.187	0.106	21.247		3.227	10.000
143	0.528	0.027	7.011		2.492	0.159
144	0.214	0.034	9.674		2.545	0.907
145	0.467		30.000		30.000	
146	4.122		9.844		5.574	
147	3.310		2.723		3.430	
148	1.253		4.837		2.954	
149	0.780		6.386		3.358	
150	2.819		8.657		30.000	
151	2.095		30.000		20.505	
152	0.160		18.980		10.284	
153	0.016		30.000		17.465	
154	0.451		30.000		28.833	
155	0.250		30.000		30.000	

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

実施例 番号	流動 Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.6 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.5 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.5 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.1 IC ₅₀ (μM)
156	0.146	0.022	30.000		24.768	10.000
157	2.358		30.000		30.000	
158	0.126		30.000		30.000	
159	0.153		11.806		9.213	
160	0.064		23.003		6.514	
161	0.267		30.000		9.989	
162	0.461		11.035		30.000	
163	0.288		30.000		6.349	
164	0.084		20.313		22.789	
165	0.361		20.768		14.936	
166	0.015		15.174		12.688	
167	0.405		30.000		30.000	
168	0.120		21.667		17.736	
169	0.011		29.045		6.377	
170	0.176		15.153		24.693	
171	0.385		16.752		21.859	
172	0.078	0.023	30.000		25.815	
173	0.050		19.519		7.221	
174	0.035		30.000		30.000	
175	0.342		14.540		10.709	
176	0.680		16.876		5.747	
177	0.046		22.283		5.396	
178	0.265		30.000		13.433	
179	0.080		6.421		4.596	
180	0.166		24.246		22.075	
181	2.965		30.000		10.586	

10

20

30

40

50

【表 1 - 8】

実施例 番号	流動 Nav1.6 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.6 IC ₅₀ (μM)	流動 Nav1.5 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.5 IC ₅₀ (μM)	流動 Nav1.1 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.1 IC ₅₀ (μM)
182	0.492		22.760		11.922	
183	0.036		27.964		30.000	
184	0.332		30.000		30.000	
185	0.092		30.000		30.000	
186	0.019		9.119		15.548	
187	0.065		30.000		12.353	
188	0.025	0.012	30.000		9.200	
189	0.522		30.000		30.000	
190	0.571	0.055	25.833	30.000	13.360	9.705
191	0.244	0.112	20.003		18.160	10.000
192	0.072	0.015	8.511		16.180	10.000
193	7.488		26.713		8.853	
194	0.227	0.043	30.000		8.539	10.000
195	0.688		30.000		27.223	
196	0.187		30.000		25.903	
197	0.023		27.621		11.951	
198	0.391		30.000		25.843	
199	0.213		30.000		4.077	
200	0.496		15.362		4.428	
201	0.561		30.000		30.000	
202	0.534		30.000		30.000	
203	0.225		28.282		26.596	
204	0.187	0.081	23.107		30.000	
205	0.650	0.064	22.345		3.638	10.000
206	0.448	0.076	30.000		7.048	10.000
207	0.413	0.121	9.573		4.376	8.127

10

20

30

40

50

【表 1 - 9】

実施例 番号	流動 Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.6 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.5 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.5 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.1 IC ₅₀ (μM)
208	0.593		30.000		9.892	
209	0.317	0.076	30.000		27.304	10.000
210	0.416		26.841		3.748	
211	1.757		19.247		3.380	
212	0.226	0.041	30.000	10.000	30.000	10.000
213	0.156	0.021	30.000		30.000	
214	0.326		16.170		13.362	
215	0.021	0.003	21.538		10.337	
216	3.120		30.000		30.000	
217	0.701		11.573		15.301	
218	3.207		20.885		28.398	
219	0.280		30.000		30.000	
220	0.193		3.170		2.115	
221	4.663		19.032		25.374	
222	1.925		8.350		3.987	
223	4.228		12.217		3.736	
224	5.074		30.000		7.757	
225	2.000	0.742	4.473		9.823	10.000
226	8.188		11.318		19.865	
227	1.246		8.602		8.778	
228	1.944		27.494		13.155	
229	0.961		30.000		30.000	
230	0.909		28.707		10.727	
231	4.215		30.000		17.500	
232	1.750		11.221		21.169	
233	0.787		12.433		3.084	

10

20

30

40

50

【表 1 - 10】

実施例 番号	流動 Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.6 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.5 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.5 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.1 IC ₅₀ (μM)
234	0.669		8.666		4.615	
235	3.018		30.000		22.352	
236	3.015		30.000		30.000	
237	3.535		30.000		12.523	
238	0.354		30.000		6.448	
239	1.654		28.886		27.045	
240	3.172		30.000		30.000	
241	2.363		30.000		26.793	
242	1.947		30.000		30.000	
243	8.679	6.249	30.000		30.000	10.000
244	4.277		22.155		30.000	
245	5.383		6.555		10.471	
246	0.200	0.033	30.000		30.000	10.000
247	6.162	0.409	30.000		25.313	10.000
248	0.431		26.490		21.442	
249	0.163		30.000		30.000	
250	9.058		30.000		23.588	
251	3.711		3.348		8.678	
252	0.036		12.569		9.965	
253	2.099		13.101		19.999	
254	9.438		3.617		14.070	
255	0.471		5.980		7.786	
256	1.219		6.972		8.817	
257	0.490		8.386		6.101	
258	3.694		30.000		30.000	
259	1.369		30.000		29.247	

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

実施例 番号	流動 Nav1.6 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.6 IC ₅₀ (μM)	流動 Nav1.5 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.5 IC ₅₀ (μM)	流動 Nav1.1 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.1 IC ₅₀ (μM)
260	1.877		30.000		30.000	
261	0.146		26.323		28.876	
262	1.423		7.321		8.292	
263	1.025		4.781		7.711	
264	30.000		30.000		30.000	
265	0.194	0.018	12.506		0.794	0.050
266	0.117	0.015	5.440		0.767	0.133
267	0.959		6.964		3.577	
268	0.035	0.010	3.682		0.388	0.332
269	0.584		6.718		2.777	
270	0.213	0.018	11.037		12.513	10.000
271	0.448		30.000		30.000	
272	0.163	0.031	30.000	30.000	20.668	10.000
273	0.896	0.122	30.000		30.000	10.000
274	0.754		4.603		5.251	
275	0.174	0.025	30.000		5.328	4.854
276	0.265		24.260		3.604	
277	0.380	0.043	9.392	10.000	3.775	5.592
278	0.187		30.000		14.165	
279	0.163		30.000		11.207	
280	1.389		23.926		8.733	
281	1.075		11.015		7.063	
282	0.409		6.580		9.779	
283	0.126	0.011	28.008	30.000	14.886	14.470
284	1.373		30.000		30.000	
285	0.625		26.611		5.891	

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

実施例 番号	流動 Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.6 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.5 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.5 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.1 IC ₅₀ (μM)
286	3.377		8.782		6.843	
287	1.531	0.470	30.000		25.150	10.000
288	0.180	0.036	17.948		11.760	10.000
289	0.556		30.000		4.266	
290	0.101	0.011	25.100		6.019	10.000
291	0.368		30.000		14.025	
292	0.624		8.402		2.719	
293	0.426	0.202	30.000		12.729	10.000
294	0.688		30.000		30.000	
295	0.383	0.042	30.000		12.052	10.000
296	1.308		30.000		16.890	
297	0.559	0.391	8.627		2.975	10.000
298	0.785		11.257		7.190	
299	3.609		21.644		0.684	
300	0.346	0.064	30.000		15.949	10.000
301	0.493		30.000		30.000	
302	0.049		23.919		9.665	
303	0.007		24.527		5.728	
304	0.008	0.002	21.180		5.297	
305	0.057		30.000		14.214	
306	0.241		8.104		18.134	
307	0.597	0.451	21.311		2.285	10.000
308	0.605		26.379		25.965	
309	0.085		27.568		6.344	
310	0.010	0.011	30.000		20.318	
311	0.219		30.000		26.406	

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

実施例 番号	流動 Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.6 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.5 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.5 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.1 IC ₅₀ (μM)
312	0.135		9.590		7.256	
313	0.014		14.313		3.746	
314	0.032		30.000		30.000	
315	0.270		30.000		30.000	
316	0.961	0.264	5.864		2.497	5.654
317	0.328	0.982	30.000		3.907	
318	6.026		17.287		20.408	
319	2.308		20.016		18.015	
320	0.055		17.906		6.505	
321	0.091		28.138		4.770	
322	0.114	0.047	30.000		7.753	
323	0.518		15.037		9.380	
324	0.647		30.000		18.892	
325	0.401		30.000		30.000	
326	0.125	0.090	12.727		7.864	10.000
327	0.003	0.001	30.000		4.443	
328	3.818	1.039	30.000		30.000	
329	0.214		28.413		8.116	
330	0.001	0.001	30.000		1.996	
331	0.724	0.099	11.269		7.883	10.000
332	0.275		7.239		0.831	
333	0.257	0.186	30.000		30.000	10.000
334	0.029	0.002	30.000		4.651	
335	0.385	0.085	21.221		4.795	10.000
336	0.524	0.119	7.682	20.000	5.115	10.000
337	0.266		30.000		14.328	

【表 1 - 1 4】

実施例 番号	流動 Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.6 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.5 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.5 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)	EP Nav1.1 IC ₅₀ (μM)
338	1.619		2.653		5.710	

【2 0 4 0】

生物学的実施例 3

電気刺激発作アッセイ

【2041】

抗痙攣活性を持つ、すなわち、発作の閾値を引き起こす、化合物を同定するために、多くの電気刺激発作試験が使用されている。当該分野で頻繁に使用される電気刺激発作アッセイの2つの例は、6 Hz 精神運動発作アッセイ (6 Hz) と最大電気ショック発作 (MES) アッセイである。6 Hz アッセイは、ヒトで観察される部分発作のモデルと考えられる (Loeschner, W. および Schmidt, D., *Epilepsy Res.* (1988年), 第2巻, 145-81頁; Barton, M. E. ら, *Epilepsy Res.* (2001年), 第47巻, 217-27頁)。MES アッセイは、ヒトにおける全般強直間代発作のモデルであり、脳内の全神経回路が最も活発なときに発作の拡がりを防止する化合物の能力の指標を提供する。これらの発作は、再現性が高く、ヒトの発作と電気生理学的に一致している (Toman ら, 1946; Piredda ら, 1984; White ら, 1995)。実験は、健康な動物、または、遺伝性てんかん症候群をモデル化するように遺伝子改変された発作傾向のある動物を用いて実施され得る (Piredda, S. G. ら, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1985年), 第232巻, 741-5頁; Toman, J. E. ら, *J. Neurophysiol.* (1946年), 第9巻, 231-9頁; および White, H. S. ら, *Ital. J. Neurol. Sci.* (1995年), 第16 (1-2) 巻, 73-7頁)。

10

【2042】

試験を容易にするために、マウスは、電気ショックを適用する前に、試験化合物または適当なビヒクルで予備処置され得る。各処置群 ($n = 4 \sim 8$ マウス/群) を、化合物およびビヒクルの投与後の様々な時点における抗痙攣作用について調べる。まず、刺激の30分前に、各眼に一滴の Alcaine (プロパラカイン塩酸塩) 0.5% の局所適用によって、マウスの眼に麻酔をかける。次いで、眼に、角膜を横切る電流を送達する電極を配置することによって発作を誘発させる。

20

【2043】

6 Hz 精神運動発作試験:

予備処置後、各マウスを、いくつかの強度 ($12 \sim 44$ mA) にて角膜電極を通じて送達される低周波数 (6 Hz, 0.3 ms のパルス幅) の刺激で3秒間チャレンジする。動物は手で押さえ、刺激後直ちに解放し、発作活性の存在または非存在について観察する。典型的に、6 Hz の刺激は、最小の間代期と、それに続く、典型的な自動性の挙動 (触毛の攣縮および挙尾を含む) によって、または、全般強直間代発作によって特徴づけられる発作を生じる。電流適用後の発作の存在、種類および潜伏期間 (秒で) をモニターする。間代発作または全般強直間代発作を示さない動物は、「保護された」と考えられる。アッセイの終了時にはすべての動物を安楽死させる。血漿および脳のサンプルを回収する。

30

【2044】

最大電気ショック試験 (MES):

予備処置後、各マウスを、強度 ($44 \sim 55$ mA) にて角膜電極を通じて送達される交流 (60 Hz, $0.4 \sim 0.6$ ms のパルス幅) で $0.2 \sim 0.5$ 秒間チャレンジする。

【2045】

典型的に、MES の刺激は、全般強直発作と、それに続き得る、間代発作、自動性の挙動および挙尾を生じる。電流適用後の発作の存在、種類および潜伏期間 (秒で) をモニターする。動物は、痙攣の後肢強直性伸筋成分の廃止のときに、MES によって誘導される発作から「保護された」と考えられる。この痙攣の後、マウスは、1~4分以内で、正常な探求挙動を回復すると予測される。発作の潜伏期間を1分のカットオフで記録し、その後、すべての動物を安楽死させる。

40

【2046】

本明細書において参照された、すべての米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国の特許、外国の特許出願および非特許公開は、その全体が本明細書中に参照により組み込まれている。

50

【2047】

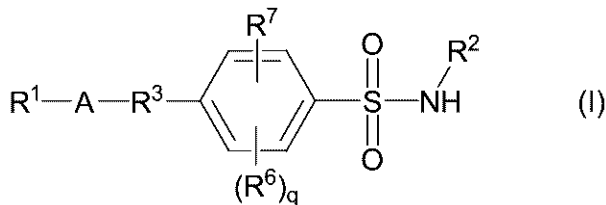
前述の発明は、容易に理解されるよういくらか詳細に記載されているが、ある特定の変更および改変が、添付の特許請求の範囲内で実施され得ることは明白である。したがって、記載されている実施形態は、例示的であり、限定的ではなく、本発明は、本明細書中に示されている詳細に限定されないものとし、添付の特許請求の範囲内および同等物の範囲内で改変され得る。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

式(I)：

【化1013】



の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、化合物；

あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグであって；

式(I)において：

Aは、直接結合または $-(CH_2)_m-C(R^4)(R^5)-(CH_2)_n-$ であり、ここでmおよびnは独立して、0、1、2、3または4であり；

qは、1、2または3であり；

R¹は、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換された単環式ヘテロアリールまたは必要に応じて置換された二環式ヘテロアリールであり；

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

R³は、 $-O-$ 、 $-N(R^8)-$ または $-S(O)_t-$ （ここでtは0、1もしくは2である）であり；

R⁴およびR⁵は各々独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキルアルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクリル、必要に応じて置換されたヘテロシクリルアルキル、必要に応じて置換されたヘテロアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールアルキル、 $-R^9-OR^{10}$ または $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ であるか；

あるいはR⁴とR⁵とは、これらが結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されたシクロアルキルまたは必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成し；

各R⁶は独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノまたは $-OR^{12}$ であり；

R⁷は、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、シアノまたは $-OR^{12}$ であり；

R⁸、R¹⁰、R¹¹およびR¹²の各々は独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキルアルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクリル、必要に応じて置換されたヘテロシクリルアルキルであり；そして

各R⁹は独立して、直接結合、または必要に応じて置換された直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖であり；

ただし：

(a) Aが直接結合である場合、R¹は、必要に応じて置換されたシクロアルキルではなく；

10

20

30

40

50

(b) Aが直接結合であり、かつR³が-O-または-S(O)_t-（ここでtは0、1もしくは2である）である場合、R¹は、必要に応じて置換されたフェニルではなく；

(c) Aが直接結合であり、かつR³が-N(R⁸)-である場合、R¹は、必要に応じて置換されたフェニルでも必要に応じて置換された2, 4, 5, 6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾリルでもなく；

(d) Aが-(CH₂)_m-C(R⁴)(R⁵)-(CH₂)_n-であり、ここでmとnとの両方が0であり、そしてR⁴とR⁵との両方が水素であり、かつR³が-O-である場合、R²は、必要に応じて置換されたチアジアゾリルではなく；そして

(e) Aが直接結合であり、かつR³が-N(R⁸)-である場合、R¹は、必要に応じて置換された単環式ヘテロアリールではない、

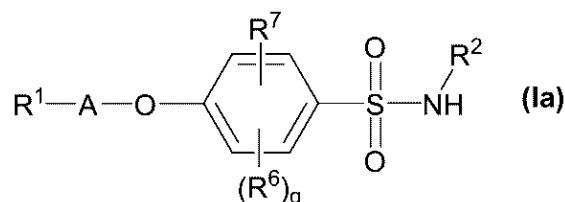
その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、化合物；

あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ。

(項目2)

R³が-O-であり、前記化合物が以下の式(Ia)：

【化1014】

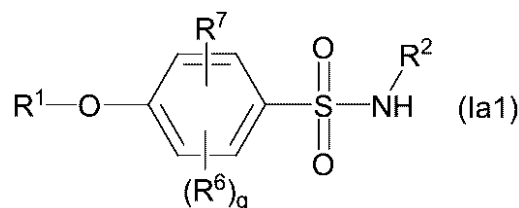


を有し、式(Ia)において、q、A、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁹、R¹⁰、R¹¹およびR¹²は、それぞれ、項目1において上で定義されたとおりである、項目1に記載の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ。

(項目3)

Aが直接結合であり、前記化合物が以下の式(Ia1)：

【化1015】



を有し、式(Ia1)において、q、R¹、R²、R⁶およびR⁷は、それぞれ、項目1において上で定義されたとおりである、項目2に記載の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ。

(項目4)

5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)-4-(4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)ベンゼンスルホンアミドである、項目3に記載の化合物。

(項目5)

Aが-(CH₂)_m-C(R⁴)(R⁵)-(CH₂)_n-であり、前記化合物が以下の式(Ia2)：

10

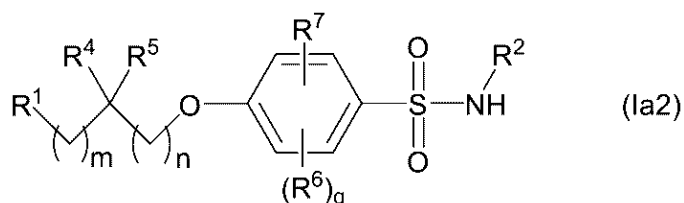
20

30

40

50

【化1016】



を有し、式（I a 2）において、 m 、 n 、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 は、それぞれ、項目1において上で定義されたとおりである、項目2に記載の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ。

（項目6）

4-（（2-（アゼチジン-1-イルメチル）-3,6-ジフルオロベンジル）オキシ）-5-クロロ-2-フルオロ-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド；
 （R）-3-クロロ-4-（1-フェニルエトキシ）-N-（1,2,4-チアジアゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド；
 （S）-3-クロロ-4-（1-フェニルエトキシ）-N-（1,2,4-チアジアゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド；
 （S）-3-クロロ-2-フルオロ-4-（1-（2-フルオロフェニル）エトキシ）-N-（チアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミド；
 5-クロロ-2-フルオロ-4-（イソキノリン-8-イルメトキシ）-N-（チアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミド；
 （S）-2,5-ジフルオロ-4-（1-（2-フルオロフェニル）エトキシ）-N-（チアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミド；
 （R）-5-クロロ-2-フルオロ-N-（チアゾール-2-イル）-4-（2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエトキシ）ベンゼンスルホンアミド；
 （S）-5-クロロ-4-（1-（5-クロロ-2-フルオロフェニル）エトキシ）-2-フルオロ-N-（チアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミド；
 （S）-5-クロロ-2-フルオロ-4-（1-（2-フルオロフェニル）エトキシ）-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド；
 （S）-5-クロロ-4-（1-（3,4-ジクロロフェニル）エトキシ）-2-フルオロ-N-（チアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミド；
 （S）-5-クロロ-2-フルオロ-4-（1-（3-フルオロフェニル）エトキシ）-N-（チアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミド；
 （S）-5-クロロ-2-フルオロ-4-（1-フェニルエトキシ）-N-（チアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミド；
 （S）-5-クロロ-2-フルオロ-4-（1-（2-フルオロフェニル）エトキシ）-N-（チアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミド；
 （S）-5-クロロ-4-（1-（2-クロロフェニル）エトキシ）-2-フルオロ-N-（チアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミド；
 （S）-5-クロロ-2-フルオロ-4-（1-（3-フルオロフェニル）エトキシ）-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド；
 （S）-5-クロロ-4-（1-（2,6-ジフルオロフェニル）エトキシ）-2-フルオロ-N-（チアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミド；
 （S）-5-クロロ-4-（1-（2,6-ジフルオロフェニル）エトキシ）-2-フルオロ-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド；
 （R）-5-クロロ-2-フルオロ-4-（1-（2-フルオロフェニル）エトキシ）-N-（チアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミド；
 5-クロロ-2-フルオロ-4-（（2-フルオロベンジル）オキシ）-N-（チアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 5 - クロロ - 4 - (1 - (2 - クロロフェニル) エトキシ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 4 - (1 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) エトキシ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) ベンジル) オキシ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (1 - (2 - フルオロフェニル) エトキシ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (1 - フェニルシクロプロポキシ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ; および

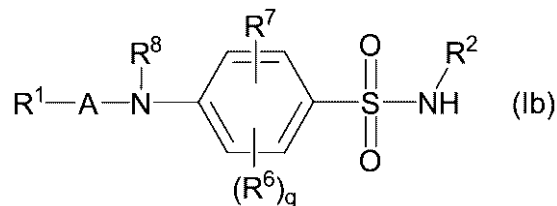
(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (1 - (2 - フルオロフェニル) プロポキシ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド

から選択される、項目 5 に記載の化合物。

(項目 7)

R³ が - N (R⁸) - であり、前記化合物が以下の式 (I b) :

【化 1 0 1 7】

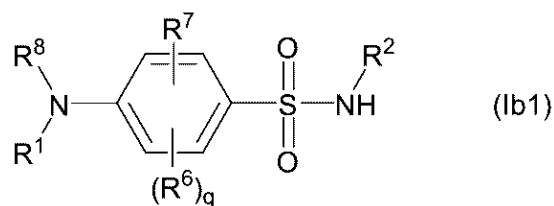


を有し、式 (I b) において、q、A、R¹、R²、R⁶、R⁷ および R⁸ は、それぞれ、項目 1 において上で定義されたとおりである、項目 1 に記載の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ。

(項目 8)

A が直接結合であり、前記化合物が以下の式 (I b 1) :

【化 1 0 1 8】



を有し、式 (I b 1) において、q、R¹、R²、R⁶、R⁷ および R⁸ は、それぞれ、項目 1 において上で定義されたとおりである、項目 7 に記載の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ。

(項目 9)

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (ピリジン - 3 - イル) プロパン - 2 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(R) - 3 - クロロ - 4 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ) - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 3 - クロロ - 4 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ) - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イルアミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(R) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イルアミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 3 - クロロ - 4 - ((5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイソキノリン - 8 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2 - トリフルオロアセテート;

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2 - トリフルオロアセテート;

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドギ酸塩

4 - ((1R, 3S) - 3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) アミノ - 2, 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

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

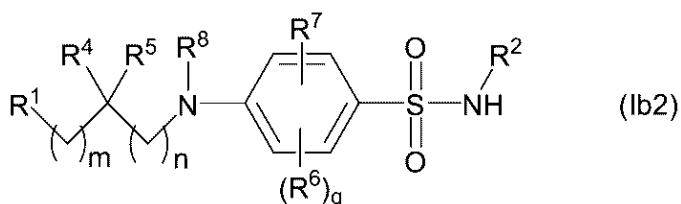
4 - ((1S, 3S) - 3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) アミノ - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドホルメート

から選択される、項目 8 に記載の化合物。

(項目 10)

A が $-(CH_2)_m-C(R^4)(R^5)-(CH_2)_n-$ であり、前記化合物が以下の式 (Ib2) :

【化 1019】



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

(項目 11)

R^2 が、必要に応じて置換された 5 員 N - ヘテロアリールである、項目 10 に記載の化合物。

(項目 12)

R^2 が、必要に応じて置換されたチアゾリル、必要に応じて置換されたチアジアゾリル、必要に応じて置換されたイソオキサゾリル、必要に応じて置換されたイソチアゾリルまたは必要に応じて置換されたオキサゾリルから選択される、項目 11 に記載の化合物。

(項目 13)

R^1 が、必要に応じて置換されたシクロアルキルであるか;

あるいは R^1 が、アリールであり、必要に応じて、ハロ、アルキル、ハロアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、シアノ、 $-R^9-OR^{12}$ 、 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^{10})-R^{13}-OR^{12}$ 、必要に応じて置換されたヘテロシクリルおよび必要に応じて置換されたヘテロアリールから選択される 1 個またはそれより

10

20

30

40

50

多くの置換基によって置換されており；

R 2 が、必要に応じて置換されたチアゾリルであり；そして

R 1 3 が、分枝鎖または直鎖のアルキレン鎖である、

項目 1 2 に記載の化合物。

(項目 1 4)

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - シクロヘキシルエチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

3 - クロロ - 4 - (1 - フェニルプロピルアミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

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

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

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

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

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (1 - (2 - フルオロフェニル) エチルアミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

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

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

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

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

5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) - 4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - フェニルプロピルアミノ) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 4 - (1 - フェニルプロピルアミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

5 - クロロ - 4 - (1 - (2 - クロロフェニル) エチルアミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (1 - (2 - フルオロフェニル) エチルアミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

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

3 - クロロ - 4 - (シクロプロピル (フェニル) メチルアミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

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

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (1 - (4 - フルオロフェニル) エチルアミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノ - 1 - フェニルエチルアミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

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

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

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (1 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン -

10

20

30

40

50

2-イル) プロピルアミノ) -N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 (R)-3-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチルアミノ)-N-(チ
 アゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 (S)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)-4-(1-オ
 トリルプロピルアミノ) ベンゼンスルホンアミド;
 (R)-4-(2-(アゼチジン-1-イル)-1-フェニルエチルアミノ)-5-ク
 ロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 (S)-5-クロロ-4-(1-(2-クロロフェニル)エチルアミノ)-2-フルオ
 ロ-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-フェニルシクロブチルアミノ)-N-(チアゾ
 ール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 5-クロロ-2-フルオロ-4-(3-メチル-1-フェニルブチルアミノ)-N-(
 チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 (S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(2-メトキシ-1-フェニルエチルアミノ
)-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 (R)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(2-メトキシ-1-フェニルエチルアミノ
)-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 3-クロロ-4-(1-フェニルシクロブチルアミノ)-N-(チアゾール-2-イル
) ベンゼンスルホンアミド;
 (S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-フェニルエチルアミノ)-N-(チア
 ザール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 3-クロロ-4-(3-フェニルオキセタン-3-イルアミノ)-N-(チアゾール-
 2-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 (S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(ナフタレン-1-イル)エチル)
 アミノ)-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 (S)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)-4-(1-(
 3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ) ベンゼンスルホンアミド;
 (R)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)-4-(2,2,2-トリフル
 オロ-1-フェニルエチル)アミノ) ベンゼンスルホンアミドギ酸塩;
 (S)-5-クロロ-4-(1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)ア
 ミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 (S)-5-クロロ-4-(1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)ア
 ミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 (S)-4-(1-(3-ブromoフェニル)エチル)アミノ)-5-クロロ-2-フ
 ルオロ-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 (S)-5-クロロ-4-(1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)ア
 ミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 (S)-3-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(2-フルオロフェニル)エチル)
 アミノ)-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 (S)-5-クロロ-4-(1-(4-クロロフェニル)エチル)アミノ)-2-フ
 ルオロ-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 (S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(ナフタレン-2-イル)エチル)
 アミノ)-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 5-クロロ-4-(2-シアノベンジル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾ
 ール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-フェニルシクロブチル)アミノ)-N-(チ
 アゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(
 チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 (S)-3,5-ジクロロ-4-(1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)

10

20

30

40

50

-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 (S)-3-クロロ-4-((1-フェニルエチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 (S)-2,5-ジフルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 (S)-2,6-ジフルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 (S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 (S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(3-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 (S)-5-クロロ-4-((1-(3-クロロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 (S)-5-クロロ-4-((1-(3,5-ジクロロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 (S)-5-クロロ-4-((1-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 (S)-5-クロロ-4-((1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 (S)-5-クロロ-4-((2-(ジメチルアミノ)-1-フェニルエチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート;
 (R)-5-クロロ-4-((2-(ジメチルアミノ)-1-フェニルエチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート;
 (S)-4-((2-(アゼチジン-1-イル)-1-フェニルエチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート;
 (S)-5-クロロ-4-((2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-1-フェニルエチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート;
 (S)-5-クロロ-4-((2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-1-フェニルエチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 (S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-フェニル-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 (R)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-フェニル-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 (S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-フェニル-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 (S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((2-モルホリノ-1-フェニルエチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート;
 (S)-3-クロロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 (S)-5-クロロ-4-((1-(2-クロロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 5-クロロ-4-((シクロプロピル(フェニル)メチル)アミノ)-2-フルオロ-

10

20

30

40

50

N - (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ;
5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(3-フルオロフェニル)シクロブチル)アミノ) - N - (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ;
5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)シクロブチル)アミノ) - N - (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ;
(S) - 5-クロロ-2-フルオロ-4-((3-メチル-1-フェニルブチル)アミノ) - N - (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ;
(R) - 5-クロロ-2-フルオロ-4-((3-メチル-1-フェニルブチル)アミノ) - N - (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ;
(S) - 5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-フェニルブチル)アミノ) - N - (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ;
(S) - 5-クロロ-4-((1-(2-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)エチル)アミノ) - 2-フルオロ-N - (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ;
(R) - 5-クロロ-4-((1-(2-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)エチル)アミノ) - 2-フルオロ-N - (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ;
4-((2-((tert-ブチル(メチル)アミノ)メチル)ベンジル)アミノ) - 2, 6-ジフルオロ-N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド ;
(R) - 2, 6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-(1-ヒドロキシエチル)ベンジル)アミノ) - N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド ;
4-((2-((tert-ブチル(メチル)アミノ)メチル) - 6-フルオロベンジル)アミノ) - 2, 3-ジフルオロ-N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド ;
2, 6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-((メチル(tert-ペンチル)アミノ)メチル)ベンジル)アミノ) - N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド ;
4-((2-((シクロプロピルメチル)(メチル)アミノ)メチル) - 6-フルオロベンジル)アミノ) - 2, 6-ジフルオロ-N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド ;
4-((2-((tert-ブチルアミノ)メチル) - 6-フルオロベンジル)アミノ) - 2, 6-ジフルオロ-N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド ;
4-((2-((シクロブチルアミノ)メチル) - 6-フルオロベンジル)アミノ) - 2, 6-ジフルオロ-N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド ;
2, 6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-((イソブチル(メチル)アミノ)メチル)ベンジル)アミノ) - N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド ;
2, 6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジル)アミノ) - N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド ;
4-((2-((シクロブチル(メチル)アミノ)メチル) - 6-フルオロベンジル)アミノ) - 2, 6-ジフルオロ-N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド ;
4-((2-((tert-ブチル(メチル)アミノ)メチル) - 6-フルオロベンジル)アミノ) - 2, 6-ジフルオロ-N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド ;
2, 6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-((メチル(オキセタン-3-イル)アミノ)メチル)ベンジル)アミノ) - N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド ;
2, 6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-((イソプロピル(メチル)アミノ)メチル)ベンジル)アミノ) - N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド ;
2, 6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-((1-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ)ベンジル)アミノ) - N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド ;
4-((2-((ジエチルアミノ)メチル) - 6-フルオロベンジル)アミノ) - 2,

10

20

30

40

50

6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2, 6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-(メチル(3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)アミノ)メチル)ベンジル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2, 6-ジフルオロ-4-((2-フルオロ-6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)メチル)ベンジル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

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

5-クロロ-2-フルオロ-4-((2-フルオロ-6-(メトキシメチル)ベンジル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-(オキセタン-3-イルメトキシ)フェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

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

(S)-5-クロロ-4-((1-(5-(2, 2-ジフルオロエチル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-(3-メチルオキセタン-3-イル)メトキシ)フェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-3-シアノ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-2, 6-ジフルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-4-((1-(5-シアノ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

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

(S)-4-((1-(2, 5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-4-((1-(5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2, 6-ジフルオロ-4-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(R)-5-クロロ-4-((1-(3-(ジメチルアミノ)メチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-(オキセタン-3-イルオキシ)フェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-2, 6-ジフルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-(メトキシメチル)フェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

5-クロロ-4-((2, 5-ジフルオロベンジル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-(メトキシメチル)フェニル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

10

20

30

40

50

(R) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 , 2 - ジフルオロエチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

5 - クロロ - 4 - ((3 , 6 - ジフルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) ベンジル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

5 - クロロ - 4 - ((2 - クロロ - 6 - メチルベンジル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

5 - クロロ - 4 - ((2 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (5 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (3 - ((ジメチルアミノ) メチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 3 - クロロ - 4 - ((1 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

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

(S) - 4 - ((1 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) エチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) アミノ) - 5 - エチル - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) シクロプロピル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド ;

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

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

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) - 4 - ((1 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) エチル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) シクロプロピル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

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

(R) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) - 4 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

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

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロフェニル) シクロプロピル)

10

20

30

40

50

アミノ) - N - (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;
(S) - 5-クロロ-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)
-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;
(S) - 5-クロロ-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)
-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;
(S) - 5-クロロ-N-(5-クロロチアゾール-2-イル) -2-フルオロ-4-
((1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ) ベンゼンスルホンアミド;
(S) - 5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)
アミノ) - N-(5-フルオロチアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;
(S) - 5-クロロ-2-フルオロ-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル) -4-
-((1-フェニルプロピル)アミノ) ベンゼンスルホンアミド;
(S) - 3-クロロ-4-((1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)エチル)ア
ミノ) -2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド; および
(S) - 5-クロロ-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)
-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド
 から選択される、項目13に記載の化合物。

(項目15)

R¹が、必要に応じて置換されたヘテロシクリルアルキルで置換されたアリールであり、
必要に応じて、ハロ、アルキル、ハロアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、
シアノ、-R⁹-OR¹²、-R⁹-N(R¹⁰)R¹¹、-R⁹-N(R¹⁰)-R¹³-OR¹²、必要に応じて置換されたヘテロシクリルおよび必要に応じて置換され
たヘテロアリールから選択される1個またはそれより多くの置換基によって置換されてお
り;

R²が、必要に応じて置換されたチアゾリルであり;そして

R¹³が、分枝鎖または直鎖のアルキレン鎖である、

項目12に記載の化合物。

(項目16)

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-
フルオロ-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフル
オロアセテート;

4-((2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-
フルオロ-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフル
オロアセテート;

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

4-((2-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-6-フル
オロベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル) ベ
ンゼンスルホンアミド;

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

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

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

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

10

20

30

40

50

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

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

2-フルオロ-4 - ((2-フルオロ-6 - ((3-フルオロアゼチジン-1-イル) メチル) ベンジル) アミノ) - 5-メチル-N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド; および

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

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

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

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

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

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

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

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

4 - ((2 - ((3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル) メチル) - 6-フルオロベンジル) アミノ) - 2, 6-ジフルオロ-N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

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

4 - ((2 - ((1-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-1-イル) メチル) - 6-フルオロベンジル) アミノ) - 2, 6-ジフルオロ-N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

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

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

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

4 - ((2 - ((5-アザスピロ [2. 3] ヘキサン-5-イル) メチル) - 6-フルオロベンジル) アミノ) - 2, 6-ジフルオロ-N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

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

10

20

30

40

50

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

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

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

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

10

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

4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 6 - シクロプロピルベンジル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

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

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

20

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

4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) ベンジル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) - 5 - ビニルベンゼンスルホンアミド;

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

4 - ((2 - ((2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル) メチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

30

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

4 - ((2 - ((1 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) メチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

4 - ((2 - ((1 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル) メチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

4 - ((2 - ((6 - オキサ - 1 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 1 - イル) メチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

40

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

4 - ((2 - ((6 - アザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) メチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

4 - ((2 - ((6, 6 - ジフルオロ - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - イル) メチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール

50

－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

４－（（２－（（１，１－ジフルオロ－５－アザスピロ〔２，３〕ヘキサ－５－イル）メチル）－６－フルオロベンジル）アミノ）－２，６－ジフルオロ－Ｎ－（チアゾール－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

４－（（５－（２－（アゼチジン－１－イル）エチル）－２－フルオロベンジル）アミノ）－５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（チアゾール－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

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

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

４－（（２－（２－（アゼチジン－１－イル）エチル）ベンジル）アミノ）－５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（チアゾール－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

（Ｓ）－４－（（１－（５－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－フルオロフェニル）エチル）アミノ）－５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（チアゾール－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

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

（Ｓ）－４－（（１－（５－（２－（アゼチジン－１－イル）エチル）－２－フルオロフェニル）エチル）アミノ）－５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（チアゾール－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

４－（（２－（（２－アザスピロ〔３，３〕ヘプタン－２－イル）メチル）－６－フルオロベンジル）アミノ）－２，６－ジフルオロ－Ｎ－（チアゾール－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

10

20

30

40

50

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

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

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

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

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

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

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

4 - ((2 - ((7 - オキサ - 2 - アザスピロ [3.5] ノナン - 2 - イル) メチル) - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

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

5 - クロロ - 4 - ((2 - クロロ - 6 - ((6 - メチル - 2 , 6 - ジアザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル) メチル) ベンジル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - ((2 - ((2 , 6 - ジアザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル) メチル) - 6 - クロロベンジル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((2 - フルオロ - 6 - (モルホリノメチル) ベンジル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

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

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

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((2 - フルオロ - 6 - ((3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メチル) ベンジル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - ((2 - ((2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル) メチル) - 6 - クロロベンジル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

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

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

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

4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

10

20

30

40

50

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

4 - ((2 - ((3, 3 - ジメチルアゼチジン - 1 - イル) メチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 2, 3 - ジフルオロ - 6 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2 - トリフルオロアセテート
から選択される、項目 13 に記載の化合物。

(項目 17)

R₁ は、アリアルであり、必要に応じて、ハロ、アルキル、ハロアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、シアノ、-R₉-OR₁₂、-R₉-N(R₁₀)R₁₁、-R₉-N(R₁₀)-R₁₃-OR₁₂、必要に応じて置換されたヘテロシクリル、必要に応じて置換されたヘテロシクリルアルキルおよび必要に応じて置換されたヘテロアリールから選択される 1 個またはそれより多くの置換基によって置換されており;

R₂ が、必要に応じて置換されたチアジアゾリル、必要に応じて置換されたイソチアゾリル、必要に応じて置換されたオキサゾリル、必要に応じて置換されたイソオキサゾリルであり;そして

R₁₃ が、分枝鎖または直鎖のアルキレン鎖である、
項目 12 に記載の化合物。

(項目 18)

3 - クロロ - 4 - (1 - フェニルプロピルアミノ) - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(R) - 3 - クロロ - 4 - (1 - フェニルプロピルアミノ) - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 3 - クロロ - 4 - (1 - フェニルプロピルアミノ) - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

3 - クロロ - 4 - (1 - フェニルエチルアミノ) - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

2, 5 - ジフルオロ - 4 - (1 - フェニルプロピルアミノ) - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

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

3 - クロロ - 4 - (2 - フェニルプロピルアミノ) - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

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

4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (イソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - メチルベンゼンスルホンアミド;

2, 6 - ジフルオロ - 4 - ((2 - フルオロ - 6 - ((イソプロピル (メチル) アミノ) メチル) ベンジル) アミノ) - N - (イソオキサゾール - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

2, 3 - ジフルオロ - 4 - ((2 - フルオロ - 6 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) ベンジル) アミノ) - N - (イソオキサゾール - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

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

4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 3, 6 - ジフルオロベンジル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

4 - ((2 - (tert - ブチル (メチル) アミノ) メチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (イソチアゾール - 3 - イル) ベンゼンスルホ

10

20

30

40

50

ンアミド；

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

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

4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) ベンジル) アミノ) - 3 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロ - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (イソオキサゾール - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

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

4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) ベンジル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (イソオキサゾール - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (イソオキサゾール - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (オキサゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド；および

4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - メチルベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2 - トリフルオロアセテート

から選択される、項目 17 に記載の化合物。

(項目 19)

R¹ が、必要に応じて置換されたアリールであり；そして

R² が、必要に応じて置換された 6 員 N - ヘテロアリールである、

項目 10 に記載の化合物。

(項目 20)

R² が、必要に応じて置換されたピリジニル、必要に応じて置換されたピリミジニル、必要に応じて置換されたピリダジニルおよび必要に応じて置換されたピラジニルから選択される、項目 19 に記載の化合物。

(項目 21)

5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 4 - (1 - フェニルプロピルアミノ) ベンゼンスルホンアミド；

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

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

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 4 - ((1 - フェニル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2 - トリフルオロアセテート；

4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 3, 6 - ジフルオロベンジル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (ピリミジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

4 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 2

10

20

30

40

50

, 6-ジフルオロ-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,
 6-ジフルオロ-N-(ピリダジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオ
 ロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオ
 ロ-3-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-2-フルオロ-N
 -(6-フルオロピリジン-2-イル)-5-メチルベンゼンスルホンアミド;
 4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2
 , 6-ジフルオロ-N-(ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2
 , 6-ジフルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオ
 ロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-5
 -クロロ-2-フルオロ-N-(ピリダジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 (S)-5-クロロ-4-(1-(2-クロロフェニル)エチル)アミノ)-2-フ
 ルオロ-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンア
 ミド;
 (S)-5-クロロ-4-(1-(2-クロロフェニル)エチル)アミノ)-2-フ
 ルオロ-N-(6-メチルピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 (S)-5-クロロ-4-(1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)ア
 ミノ)-2-フルオロ-N-(ピラジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 (R)-5-クロロ-4-(1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2, 2,
 2-トリフルオロエチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベン
 ゼンスルホンアミド;
 (S)-4-(1-(2, 5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-2, 6-ジ
 フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 (S)-4-(1-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)プロピル)アミノ)-2
 , 6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 (S)-4-(1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2,
 6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(2-フルオロフェニル)シクロプロピル)
 アミノ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 5-クロロ-4-(1-(2, 5-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ)
 -2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 (S)-3-クロロ-4-(1-(2-クロロフェニル)エチル)アミノ)-2-フ
 ルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 (S)-4-(1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-
 フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 (S)-4-(1-(2, 5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-N-(ピリ
 ミジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド;
 4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)ベンジル)アミノ)-5-クロロ-2-
 フルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 (S)-5-クロロ-4-(1-(2-クロロフェニル)プロピル)アミノ)-2-
 フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド; および
 (S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(2-フルオロフェニル)プロピル)
)アミノ)-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
 から選択される、項目20に記載の化合物。

10

20

30

40

50

(項目 2 2)

R¹が、必要に応じて置換された単環式ヘテロアリールまたは必要に応じて置換された二環式ヘテロアリールである、項目 1 0 に記載の化合物。

(項目 2 3)

5-クロロ-2-フルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)-4-((イソキノリン-8-イルメチル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド；

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

(R)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(イソキノリン-8-イル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

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

5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(ピリジン-3-イル)プロパン-2-イル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

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

5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(ピリジン-4-イル)プロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-((1-(ピリジン-2-イル)プロピル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

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

3-クロロ-4-((1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

5-クロロ-2-フルオロ-4-((イソキノリン-8-イルメチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテート；

(R)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(ピリジン-3-イル)エチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドギ酸塩；

5-クロロ-2-フルオロ-4-((6-フルオロ-1H-インドール-7-イル)メチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；および

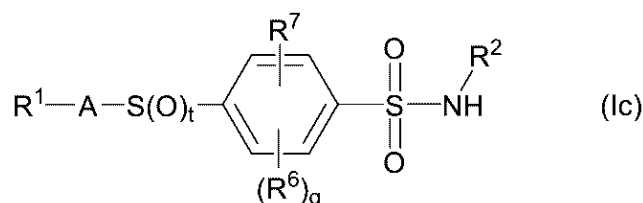
5-クロロ-2-フルオロ-4-((6-フルオロ-1H-インダゾール-7-イル)メチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

から選択される、項目 2 2 に記載の化合物。

(項目 2 4)

R³が-S(O)_t-（ここでtは0、1もしくは2である）であり、前記化合物が以下の式 (I c)：

【化 1 0 2 0】



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

(項目 2 5)

A が直接結合であり、前記化合物が以下の式 (I c 1)：

10

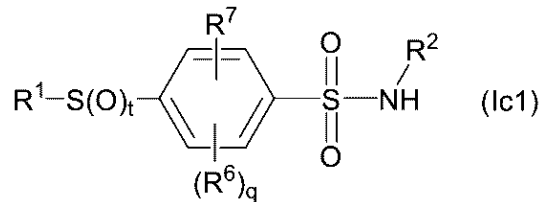
20

30

40

50

【化 1 0 2 1】



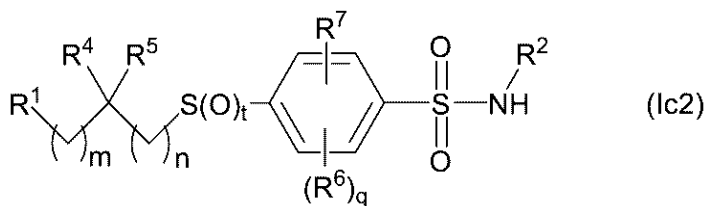
を有し、式（I c 1）において、 q 、 t 、 R^1 、 R^2 、 R^6 および R^7 は、それぞれ、項目 1 において上で定義されたとおりである、項目 2 4 に記載の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ。

10

（項目 2 6）

A が $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-C(R}^4\text{)(R}^5\text{)- (CH}_2\text{)}_n\text{-}$ であり、前記化合物が以下の式（I c 2）：

【化 1 0 2 2】



20

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

（項目 2 7）

（S）-5-クロロ-2-フルオロ-4-（（1-フェニルエチル）チオ）-N-（チアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミドである、項目 2 6 に記載の化合物。

（項目 2 8）

薬学的に受容可能な賦形剤、および項目 1～2 7 のいずれか 1 項に記載の、その立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグを含有する、薬学的組成物。

30

（項目 2 9）

哺乳動物において、 N a y 1.6 活性に関連する疾患または状態を処置する方法であって、該疾患または状態は、てんかんおよび／またはてんかん発作障害であり、そして該方法は、該処置の必要がある哺乳動物に、治療有効量の、項目 1～2 7 のいずれか 1 項に記載の、その立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグを投与する工程を包含する、方法。

40

（項目 3 0）

哺乳動物細胞において、 N a y 1.6 を通るイオン流動を減少させる方法であって、該方法は、該細胞を、項目 1～2 7 のいずれか 1 項に記載の、その立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグと接触させる工程を包含する、方法。

（項目 3 1）

哺乳動物において、第二の電位開口型ナトリウムチャンネルに優先して第一の電位開口型ナトリウムチャンネルを選択的に阻害する方法であって、該方法は、該哺乳動物に、調節量の、項目 1～2 7 のいずれか 1 項に記載の、その立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩

50

、溶媒和物またはプロドラッグを投与する工程を包含する、方法。

(項目 3 2)

前記第一の電位開口型ナトリウムチャネルは N a _v 1 . 6 である、項目 3 1 に記載の方法。

(項目 3 3)

前記第二の電位開口型ナトリウムチャネルは N a _v 1 . 5 である、項目 3 2 に記載の方法。

(項目 3 4)

前記第二の電位開口型ナトリウムチャネルは N a _v 1 . 1 である、項目 3 2 に記載の方法。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C O 7 D 417/12 (2006.01)	C O 7 D 417/12
A 6 1 K 31/42 (2006.01)	A 6 1 K 31/42
A 6 1 K 31/421 (2006.01)	A 6 1 K 31/421
A 6 1 K 31/425 (2006.01)	A 6 1 K 31/425
C O 7 D 413/12 (2006.01)	C O 7 D 413/12
C O 7 D 277/52 (2006.01)	C O 7 D 277/52

ー, ギルモア ウェイ 3 6 5 0 - 2 0 0

- (72)発明者 ボグツキ, デイビッド アール
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモア ウェイ 3 6 5 0 - 2 0 0
- (72)発明者 バーフォード, クリステン ニコル
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモア ウェイ 3 6 5 0 - 2 0 0
- (72)発明者 チョウドリー, スルタン
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモア ウェイ 3 6 5 0 - 2 0 0
- (72)発明者 コーエン, チャールズ ジェイ
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモア ウェイ 3 6 5 0 - 2 0 0
- (72)発明者 デッカー, シャノン マリー
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモア ウェイ 3 6 5 0 - 2 0 0
- (72)発明者 デーンハルト, クリストフ マーティン
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモア ウェイ 3 6 5 0 - 2 0 0
- (72)発明者 デヴィータ, ロバート ジョセフ
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモア ウェイ 3 6 5 0 - 2 0 0
- (72)発明者 エンプフィールド, ジェイムズ ロイ
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモア ウェイ 3 6 5 0 - 2 0 0
- (72)発明者 フォッケン, テーロ
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモア ウェイ 3 6 5 0 - 2 0 0
- (72)発明者 グリムウッド, マイケル エドワード
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモア ウェイ 3 6 5 0 - 2 0 0
- (72)発明者 ハサン, サイド アビド
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモア ウェイ 3 6 5 0 - 2 0 0
- (72)発明者 ジア, チー
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモア ウェイ 3 6 5 0 - 2 0 0
- (72)発明者 ジョンソン, ジェイムズ フィリップ ジュニア
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモア ウェイ 3 6 5 0 - 2 0 0
- (72)発明者 ウィルソン, マイケル スコット
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモア ウェイ 3 6 5 0 - 2 0 0

-
- (72)発明者 ゼノバ, アラ ユレブナ
 カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8 プリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモア ウ
 エイ 3650 - 200
- 審査官 伊佐地 公美
- (56)参考文献 特表2010-533652 (JP, A)
 米国特許出願公開第2014/0315933 (US, A1)
 米国特許出願公開第2014/0315878 (US, A1)
 国際公開第2016/177340 (WO, A1)
 特表2012-515156 (JP, A)
 特表2015-536917 (JP, A)
 特表2014-534213 (JP, A)
 国際公開第2015/099841 (WO, A1)
 FOCKEN, T. et al., ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 2016年03月10日, Vol. 7, pp.
 277-282
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
 C07D
 A61P
 A61K
 CAplus/REGISTRY (STN)