

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7158500号
(P7158500)

(45)発行日 令和4年10月21日(2022.10.21)

(24)登録日 令和4年10月13日(2022.10.13)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 C 311/08 (2006.01)	C 0 7 C 311/08
C 0 7 C 311/21 (2006.01)	C 0 7 C 311/21
C 0 7 C 311/29 (2006.01)	C 0 7 C 311/29
C 0 7 C 317/14 (2006.01)	C 0 7 C 317/14
C 0 7 C 317/12 (2006.01)	C 0 7 C 317/12

C S P

請求項の数 47 (全243頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-565357(P2020-565357)
 (86)(22)出願日 令和1年5月17日(2019.5.17)
 (65)公表番号 特表2021-524856(P2021-524856
 A)
 (43)公表日 令和3年9月16日(2021.9.16)
 (86)国際出願番号 PCT/US2019/032925
 (87)国際公開番号 WO2019/226490
 (87)国際公開日 令和1年11月28日(2019.11.28)
 審査請求日 令和3年1月18日(2021.1.18)
 (31)優先権主張番号 62/674,981
 (32)優先日 平成30年5月22日(2018.5.22)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)

(73)特許権者 522292530
 ザ リバー カンパニー インコーポレイ
 テッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 943
 03, パロ アルト, マーシャル ドラ
 イブ 2671
 (74)代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74)代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74)代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74)代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔
 (74)代理人 230113332

最終頁に続く

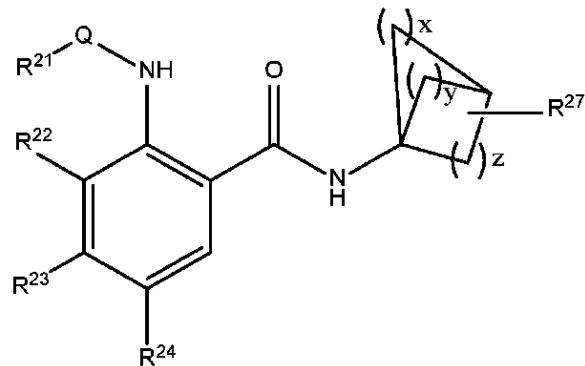
(54)【発明の名称】 スルフィニルアミノベンズアミドおよびスルホニルアミノベンズアミド誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I I :

【化257】



II

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログであって、式 I I において：

x、y、およびzは独立して、1、2、3、または4であり、

Qは、-S(O)2-、-S(O)-、-S(O)(NH)-、-S(O)(NR²⁸)

- からなる群より選択され；

R^{21} は、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 - $NR^{33}R^3$ 3、 6 品～10 品アリール、 5 品～10 品ヘテロアリール、 $C_{3\sim 12}$ シクロアルキル、 および 4 品～12 品ヘテロシクリルからなる群より選択され、 ここで $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 6 品～10 品アリール、 5 品～10 品ヘテロアリール、 $C_{3\sim 12}$ シクロアルキル、 および 4 品～12 品ヘテロシクリルの各々は、 1 個またはそれより多くの R^{31} 基で必要に応じてさらに置換されており；

R^{31} は、 ヒドロキシリル、 オキソ、 ハロ、 - CN 、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、 3 品～12 品シクロアルキル、 4 品～12 品ヘテロシクリル、 6 品～10 品アリール、 5 品～10 品ヘテロアリール、 - $P(O)R^{34}R^{34}$ 、 - $S(O)(NH)R^{34}$ 、 - $S(O)(NR^{28})R^{34}$ 、 - $S(O)(NH)NR^{33}R^{33}$ 、 - $S(O)(NR^{28})NR^{33}R^{33}$ 、 - SH 、 - $S(O)_{0\sim 2}R^{34}$ 、 - $S(O)_{1\sim 2}NR^{33}R^{33}$ 、 - SF_5 、 - NO_2 、 - $NR^{33}R^{33}$ 、 - $NR^{33}SO_2R^{34}$ 、 - $OS(O)_2R^{34}$ 、 - $C(O)OR^{34}$ 、 - $C(O)R^{34}$ 、 - $NR^{33}C(O)OR^{34}$ 、 - $NR^{33}C(O)NR^{33}R^{33}$ 、 - $NR^{33}S(O)_2NR^{33}R^{33}$ 、 および - $C(O)NR^{33}R^{33}$ からなる群より選択され、 ここで $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、 3 品～12 品シクロアルキル、 4 品～12 品ヘテロシクリル、 6 品～10 品アリール、 5 品～10 品ヘテロアリールの各々は、 1 個またはそれより多くの R^{29} 基で必要に応じて置換されており；

各 R^{29} は独立して、 - H 、 オキソ、 - OH 、 - CN 、 ハロ、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、 3 品～12 品シクロアルキル、 4 品～12 品ヘテロシクリル、 6 品～10 品アリール、 5 品～10 品ヘテロアリール、 - $NR^{33}R^{33}$ 、 - $NR^{33}C(O)OR^{34}$ 、 - $OS(O)_2R^{34}$ 、 - $C(O)OR^{34}$ 、 - $S(O)(NH)R^{34}$ 、 - $S(O)(NR^{28})R^{34}$ 、 - $S(O)(NH)NR^{33}R^{33}$ 、 - $S(O)(NR^{28})NR^{33}R^{33}$ 、 - $S(O)_{0\sim 2}R^{34}$ 、 - $S(O)_{1\sim 2}NR^{33}R^{33}$ 、 - $C(O)NR^{33}R^{33}$ 、 - $NR^{33}SO_2R^{34}$ 、 - $C(O)R^{34}$ 、 - $NR^{33}C(O)NR^{33}R^{33}$ 、 - $NR^{33}S(O)_2NR^{33}R^{33}$ 、 - SF_5 、 - NO_2 からなる群より選択され、 ここで $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、 3 品～12 品シクロアルキル、 4 品～12 品ヘテロシクリル、 6 品～10 品アリール、 5 品～10 品ヘテロアリールの各々は、 1 個またはそれより多くの R^{36} で必要に応じて置換されており；

各 R^{33} は独立して、 - H 、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 6 品～10 品アリール、 4 品～12 品ヘテロシクリルおよび 5 品～10 品ヘテロアリールからなる群より選択され、 ここで該 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、 3 品～6 品シクロアルキル、 4 品～12 品ヘテロシクリル、 6 品～10 品アリールおよび 5 品～10 品ヘテロアリールは、 1 個またはそれより多くの R^{35} 基で必要に応じて置換されており；

各 R^{34} は独立して、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 6 品～10 品アリール、 4 品～12 品ヘテロシクリルおよび 5 品～10 品ヘテロアリールからなる群より選択され、 ここで該 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、 3 品～6 品シクロアルキル、 4 品～12 品ヘテロシクリル、 6 品～10 品アリールおよび 5 品～10 品ヘテロアリールは、 1 個またはそれより多くの R^{35} 基で必要に応じて置換されており；

各 R^{35} は独立して、 - H 、 ハロ、 - CN 、 - OH 、 オキソ、 - NO_2 、 - SF_5 、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、 3 品～12 品シクロアルキル、 4 品～12 品ヘテロシクリル、 6 品～10 品アリール、 5 品～10 品ヘテロアリール、 - $S(O)(NH)R^{36}$ 、 - $S(O)(NR^{28})R^{36}$ 、 - $S(O)(NH)NR^{36}R^{36}$ 、

10

20

30

40

50

- S (O) (NR²8) NR³6 R³6、 - S (O)_{0~2} R³6、 - S (O)₂ NH₂、 - NH₂、 - S (O)₂ NR³6 R³6、 C (O) R³6、 - C (O) NR³6 R³6 および C (O) OR³6 から選択され、ここで 3 員 ~ 6 員シクロアルキル、4 員 ~ 12 員ヘテロシクリル、6 員 ~ 10 員アリール、5 員 ~ 10 員ヘテロアリールは、1 個またはそれより多くの R³6 基で必要に応じて置換されており；

各 R³6 は独立して、ハロ、- CN、- OH、- NH₂、オキソ、- NO₂、- SF₅、C_{1~3}アルキル、C_{1~3}ハロアルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ハロアルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、チオハロアルキル、スルホニルアルキル、スルホニルハロアルキル、スルホニルシクロアルキル、3 員 ~ 6 員シクロアルキル、- C (O) NH₂ および - S (O)₂ NH₂ から選択され；

R²2 は、- H、- CN、- F、- Cl、C_{1~3}アルキル、C_{1~3}ハロアルキル、C_{1~3}ヘテロアルキル、C_{1~3}アルコキシおよび C_{1~3}ハロアルコキシからなる群より選択され；

R²3 および R²4 の各々は独立して、- H、ハロ、- OH、- CN、C_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3 員 ~ 12 員シクロアルキル、4 員 ~ 12 員ヘテロシクリル、6 員 ~ 10 員アリール、5 員 ~ 10 員ヘテロアリール、- SF₅、- S (O)_{0~2} R³4、- S (O) (NH) R³4、- S (O) (NR²8) R³4、- S (O) (NH) NR³3 R³3、- S (O) (NR²8) NR³3 R³3、- SH、- NR³3 R³3、- NR³3 SO₂ R³4、- NR³3 S (O)₂ NR³3 R³3、- NR³3 C (O) NR³3 R³3、- NR³3 C (O) OR³4、トリ - C_{1~4}アルキルシリル、- C (O) R³4、- C (O) OR³4、- C (O) NR³3 R³3、- NO₂ からなる群より選択され、ここで C_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3 員 ~ 12 員シクロアルキル、4 員 ~ 12 員ヘテロシクリル、6 員 ~ 10 員アリール、5 員 ~ 10 員ヘテロアリールは、1 個またはそれより多くの R²9 基で必要に応じてさらに置換されており；

ここで R²2 と R²3、または R²3 と R²4 は、これらが結合している原子と一緒に必要に応じて結合して、5 員 ~ 6 員シクロアルキル、5 員 ~ 6 員ヘテロシクリル、フェニル、または 5 員 ~ 6 員ヘテロアリールを形成し得、各このような環式基はそれぞれ、これらが結合しているフェニルに縮合しており、そして各々が、1 個またはそれより多くの R²9 基で必要に応じて置換されており；

R²7 は、- H、ハロ、- CN、オキソ、- OH、C_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、トリ - C_{1~4}アルキルシリル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3 員 ~ 12 員シクロアルキル、- S (O)_{0~2} R³4、- S (O) (NH) R³4、- S (O) (NR²8) R³4、- S (O) (NH) NR³3 R³3、- S (O) (NR²8) NR³3 R³3、- NR³3 R³3、- P (O) R³4 R³4、- C (O) OH、- C (O) OR³4、- C (O) NR³3 R³3、- S (O)₂ NR³3 R³3、- C (O) R³4、6 員 ~ 10 員アリール、5 員 ~ 10 員ヘテロアリール、4 員 ~ 12 員ヘテロシクリルからなる群より選択され；ここで該 4 員 ~ 12 員ヘテロシクリル、6 員 ~ 10 員アリール、5 員 ~ 10 員ヘテロアリール、C_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、トリ - C_{1~4}アルキルシリル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、および 3 員 ~ 12 員シクロアルキルの各々は、1 個またはそれより多くの R³5 で必要に応じて置換されており；

R²8 は、C_{1~6}アルキル、- C (O) R³4、3 員 ~ 12 員シクロアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、6 員 ~ 10 員アリール、5 員 ~ 10 員ヘテロアリール、4 員 ~ 12 員ヘテロシクリル、- C (O) OR³4、- C (O) NR³3 R³3、- SO₂ R³4 であり、ここで C_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルキルカルボニル、3 員 ~ 12 員シクロアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、6 員 ~ 10 員アリール、5 員 ~ 10 員ヘテロアリール、4 員 ~ 12 員ヘテロシクリルの各々は、ハロ、- CN、オキソ、ヒドロキシリル、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルコキシ、- S (O)_{1~2} R³4、- S (O)₂ NR³3 R³3、- NO₂、- S

10

20

30

40

50

F₅、C_{1~6}ハロアルキル、C_{1~6}ハロアルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、-NR³³R³³、-C(O)OR³⁴、C_{1~6}ヘテロアルキル、1個またはそれより多くのR³⁶で必要に応じて置換された3員~6員シクロアルキル、1個またはそれより多くのR³⁶で必要に応じて置換された4員~12員ヘテロシクリル、1個またはそれより多くのR³⁶で必要に応じて置換された6員~10員アリール、1個またはそれより多くのR³⁶で必要に応じて置換された5員~10員ヘテロアリールで必要に応じて置換されており；

ただし：

(i) x + y + z が 6 ~ 10 であり、そして R²³ と R²⁷ の両方が H である場合、R²⁴ は、C_{7~12}シクロアルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、4員ヘテロシクリル、7員ヘテロシクリル、7員~12員単環式ヘテロシクリル、-SF₅、-NR³³R³³、-NR³³C(O)OR³⁴、-NR³³SO₂R³⁴、-NR³³S(O)₂NR³³R³³、-NR³³C(O)NR³³R³³、トリ-C_{1~4}アルキルシリル、-C(O)R³⁴、-C(O)OR³⁴、-C(O)NR³³R³³、-S(O)O~2R³⁴、-S(O)(NH)R³⁴、-S(O)(NR²⁸)R³⁴、-S(O)(NH)NR³³R³³、-S(O)(NR²⁸)NR³³R³³、-SH および -NO₂ からなる群より選択され、ここで C_{7~12}シクロアルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、4員ヘテロシクリル、7員ヘテロシクリルおよび 7員~12員単環式ヘテロシクリルは、1個またはそれより多くのR²⁹で必要に応じて置換されており；5員~6員ヘテロシクリルは、R³⁷で必要に応じて置換されており；そして 8員~10員二環式ヘテロシクリルは、1個またはそれより多くのR³⁸で必要に応じて置換されており；そして

(ii) x + y + z が 4 または 5 であり、そして R²⁷ が -H またはメチルである場合、R²³ は、ハロ、-CN、C_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員~12員シクロアルキル、4員~12員ヘテロシクリル、6員~10員アリール、5員~10員ヘテロアリール、-SF₅、-S(O)O~2R³⁴、-S(O)(NH)R³⁴、-S(O)(NR²⁸)R³⁴、-S(O)(NH)NR³³R³³、-S(O)(NR²⁸)NR³³R³³、-SH、-NR³³R³³、-NR³³SO₂R³⁴、-NR³³S(O)₂NR³³R³³、-NR³³C(O)NR³³R³³、-NR³³C(O)OR³⁴、トリ-C_{1~4}アルキルシリル、-C(O)R³⁴、-C(O)OR³⁴、-C(O)NR³³R³³、-NO₂ からなる群より選択され、ここで C_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員~12員シクロアルキル、4員~12員ヘテロシクリル、6員~10員アリール、5員~10員アリール、5員~10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR²⁹基で必要に応じてさらに置換されており；

ここで R³⁷ は、-OH、オキソ、-CN、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員~12員シクロアルキル、4員~12員ヘテロシクリル、6員~10員アリール、5員~10員ヘテロアリール、-S(O)O~2R³⁴、-NR³³SO₂R³⁴、-NR³³S(O)₂NR³³R³³、-NR³³C(O)NR³³R³³、-NR³³C(O)OR³⁴、-C(O)R³⁴、-C(O)OR³⁴ および -C(O)NR³³R³³ から選択され；

そして R³⁸ は、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ハロアルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員~12員シクロアルキル、4員~12員ヘテロシクリル、6員~10員アリール、5員~10員ヘテロアリール、-S(O)O~2R³⁴、-NR³³R³³、-NR³³SO₂R³⁴、-NR³³S(O)₂NR³³R³³、-NR³³C(O)NR³³R³³、-NR³³C(O)OR³⁴、-C(O)R³⁴、-C(O)OR³⁴ および -C(O)NR³³R³³ から選択され；

10

20

30

40

50

ここで、 $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキルは、1個～6個の炭素原子および1個～3個のヘテロ原子基を含み、そしてここで、 $C_{1\sim 3}$ ヘテロアルキルは、1個～3個の炭素原子および1個～3個のヘテロ原子基を含み、ここで、該ヘテロ原子基は、-NR-、-O-、-S-、-S(O)-、および-S(O)₂-から選択され、ここで、Rは、H、アルキル、アリール、シクロアルキル、1個～10個の炭素原子および1個～3個のヘテロ原子基を含むヘテロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである。

化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。

【請求項2】

R^Q は、-S(O)₂-、-S(O)-、および-S(O)(NR^{2,8})-からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。 10

【請求項3】

$R^{2,1}$ は、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、-NR^{3,3}R^{3,3}、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、 $C_{3\sim 12}$ シクロアルキル、および4員～12員ヘテロシクリルからなる群より選択され、ここで $C_{1\sim 6}$ アルキル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、 $C_{3\sim 12}$ シクロアルキル、および4員～12員ヘテロシクリルの各々は、1個またはそれより多くの $R^{3,1}$ 基でさらに置換されている、請求項1または2に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。 20

【請求項4】

$R^{2,2}$ は、-H、-CN、-F、メチル、 C_1 ハロアルキル、 $C_{1\sim 3}$ ヘテロアルキル、メトキシおよび C_1 ハロアルコキシからなる群より選択される、請求項1～3のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。

【請求項5】

$R^{2,2}$ は、-H、-CN、-F、およびメチルからなる群より選択される、請求項4に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。

【請求項6】

$R^{2,4}$ は、-H、ハロ、-OH、-CN、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、-SF₅、-S(O)_{0～2}R^{3,4}、-S(O)(NH)R^{3,4}、-S(O)(NR^{2,8})R^{3,4}、-S(O)(NH)NR^{3,3}R^{3,3}、-S(O)(NR^{2,8})NR^{3,3}R^{3,3}、-NR^{3,3}R^{3,3}、-NR^{3,3}SO₂R^{3,4}、-NR^{3,3}S(O)₂NR^{3,3}R^{3,3}、-NR^{3,3}C(O)NR^{3,3}R^{3,3}、-NR^{3,3}C(O)OR^{3,4}、-C(O)R^{3,4}、-C(O)OR^{3,4}、-C(O)NR^{3,3}R^{3,3}、-NO₂からなる群より選択され、ここで $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキルは、1個またはそれより多くの $R^{2,9}$ 基でさらに置換されている、請求項2～5のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。 30

【請求項7】

$R^{2,4}$ は、-H、-F、-Cl、-OH、-CN、S(O)_{0～2}R^{3,4}、-C(O)R^{3,4}、-NO₂、-SF₅、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、および $C_{1\sim 6}$ アルコキシからなる群より選択され、そしてここで該 $C_{1\sim 6}$ アルキルまたは $C_{1\sim 6}$ アルコキシは、1個またはそれより多くの-Fで必要に応じて置換されており、そしてR^{3,4}は、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキルからなる群より選択され、ここで該 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヒドロキシアルキル、および $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキルは、1個またはそれより多くのR^{3,6}基で必要に応じて置換されており、そしてR^{3,6}は独立して、ハロ、-CNおよび-OHから選択される、請求項6に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体 40

の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。

【請求項 8】

R^{2~4}は、-H、-F、-C₁、-OH、-CN、-SR^{3~4}、-SF₅、C_{1~6}アルキル、およびC_{1~6}アルコキシからなる群より選択され、そしてここで該C_{1~6}アルキルまたはC_{1~6}アルコキシは、1個またはそれより多くの-Fで必要に応じて置換されており、そしてR^{3~4}は、C_{1~3}ハロアルキルからなる群より選択される、請求項7に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。

【請求項 9】

R^{2~3}は、-H、ハロ、-OH、-CN、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルコキシ、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、4員～12員ヘテロシクリル、3員～12員シクロアルキル、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、-S(O)_{0~2}R^{3~4}、-NO₂および-SF₅からなる群より選択され、ここで該C_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、4員～12員ヘテロシクリル、および3員～12員シクロアルキルは、1個またはそれより多くのR^{3~6}基で必要に応じてさらに置換されている、請求項2~8のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。

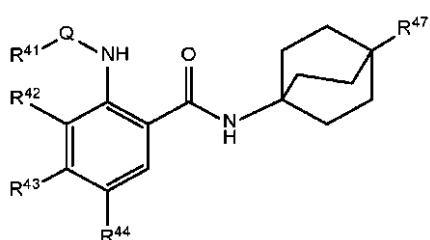
【請求項 10】

R^{2~3}は、-H、-F、-C₁、-OH、-CN、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、-SR^{3~4}、および-SF₅からなる群より選択され、ここで該C_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、およびC_{1~6}ヘテロアルキルは、1個またはそれより多くのR^{3~6}基でさらに置換されており、そしてR^{3~4}はC_{1~3}ハロアルキルである、請求項9に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。

【請求項 11】

式I II :

【化 2 5 8】



III

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログであって、式I IIにおいて：

Qは、-S(O)₂-、-S(O)-、-S(O)(NH)-、-S(O)(NR^{4~8})-からなる群より選択され、

R^{4~1}は、C_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、-NR^{5~3}R^{5~3}、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、C_{3~12}シクロアルキル、および4員～12員ヘテロシクリルからなる群より選択され、ここでC_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、C_{3~12}シクロアルキル、および4員～12員ヘテロシクリルの各々は、1個またはそれより多くのR^{5~1}基で必要に応じてさらに置換されており；

R^{5~1}は、ヒドロキシリル、オキソ、ハロ、-CN、C_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテ

10

20

30

40

50

ロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-P(O)R⁵₄R⁵₄、-S(O)(NH)R⁵₄、-S(O)(NR⁴₈)R⁵₄、-S(O)(NH)NR⁵₃R⁵₃、-S(O)(NR⁴₈)NR⁵₃R⁵₃、-S(O)_{0~2}R⁵₄、-S(O)_{1~2}NR⁵₃R⁵₃、-SF₅、-NO₂、-NR⁵₃R⁵₃、-NR⁵₃SO₂R⁵₄、-OS(O)₂R⁵₄、-C(O)OR⁵₄、-C(O)R⁵₄、-NR⁵₃C(O)OR⁵₄、-NR⁵₃C(O)NR⁵₃R⁵₃、-NR⁵₃S(O)₂NR⁵₃R⁵₃、および-C(O)NR⁵₃R⁵₃からなる群より選択され、ここでC_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-NR⁵₃R⁵₃、-NR⁵₃C(O)OR⁵₄、-OS(O)₂R⁵₄、-C(O)OR⁵₄、-S(O)(NH)R⁵₄、-S(O)(NR⁴₈)R⁵₄、-S(O)(NH)NR⁵₃R⁵₃、-S(O)(NR⁴₈)NR⁵₃R⁵₃、-S(O)_{0~2}R⁵₄、-S(O)_{1~2}NR⁵₃R⁵₃、-C(O)NR⁵₃R⁵₃、-NR⁵₃SO₂R⁵₄、-C(O)R⁵₄、-NR⁵₃C(O)NR⁵₃R⁵₃、-NR⁵₃S(O)₂NR⁵₃R⁵₃、-SF₅、-NO₂からなる群より選択され、ここでC_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリールの各々は、1個またはそれより多くのR⁴₉基で必要に応じて置換されており；

各R⁴₉は独立して、-H、オキソ、-OH、-CN、ハロ、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-NR⁵₃R⁵₃、-NR⁵₃C(O)OR⁵₄、-OS(O)₂R⁵₄、-C(O)OR⁵₄、-S(O)(NH)R⁵₄、-S(O)(NR⁴₈)R⁵₄、-S(O)(NH)NR⁵₃R⁵₃、-S(O)(NR⁴₈)NR⁵₃R⁵₃、-S(O)_{0~2}R⁵₄、-S(O)_{1~2}NR⁵₃R⁵₃、-C(O)NR⁵₃R⁵₃、-NR⁵₃SO₂R⁵₄、-C(O)R⁵₄、-NR⁵₃C(O)NR⁵₃R⁵₃、-NR⁵₃S(O)₂NR⁵₃R⁵₃、-SF₅、-NO₂からなる群より選択され、ここでC_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリールの各々は、R⁵₆で必要に応じて置換されており；

各R⁵₃は独立して、-H、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、C_{3~6}シクロアルキル、6員～10員アリール、4員～12員ヘテロシクリルおよび5員～10員ヘテロアリールからなる群より選択され、ここで該C_{1~6}アルキル、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員～6員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリールおよび5員～10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR⁵₅基で必要に応じて置換されており；

各R⁵₄は独立して、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、C_{3~6}シクロアルキル、6員～10員アリール、4員～12員ヘテロシクリルおよび5員～10員ヘテロアリールからなる群より選択され、ここで該C_{1~6}アルキル、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員～6員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリールおよび5員～10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR⁵₅基で必要に応じて置換されており；

各R⁵₅は独立して、-H、ハロ、-CN、-OH、オキソ、-NO₂、-SF₅、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}ハロアルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ハロアルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-S(O)(NH)R⁵₆、-S(O)(NR⁴₈)R⁵₆、-S(O)(NH)NR⁵₆R⁵₆、-S(O)(NR⁴₈)NR⁵₆R⁵₆、-S(O)_{0~2}R⁵₆、-S(O)₂NH₂、-NH₂、-S(O)₂NR⁵₆R⁵₆、C(O)R⁵₆、-C(O)NR⁵₆R⁵₆およびC(O)OR⁵₆から選択され、ここで3員～6員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR⁵₆基で必要に応じて置換されており；

各R⁵₆は独立して、ハロ、-CN、-OH、-NH₂、オキソ、-NO₂、-SF₅、C_{1~3}アルキル、C_{1~3}ハロアルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ハロアルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、チオハロアルキル、スルホニルアルキル、スルホニルハロアルキル、スルホニルシクロアルキル、3員～6員シクロアルキル、-C(O)NH₂およ

10

20

30

40

50

び - S (O) ₂ NH ₂ から選択され；

R ⁴ ₂ は、 - H、 - CN、 - F、 - Cl、 C ₁ ~ ₃ アルキル、 C ₁ ~ ₃ ハロアルキル、 C ₁ ~ ₃ ヘテロアルキル、 C ₁ ~ ₃ アルコキシおよび C ₁ ~ ₃ ハロアルコキシからなる群より選択され；

R ⁴ ₃ および R ⁴ ₄ の各々は独立して、 - H、ハロ、 - OH、 - CN、 C ₁ ~ ₆ アルキル、 C ₂ ~ ₆ アルケニル、 C ₂ ~ ₆ アルキニル、 C ₁ ~ ₆ アルコキシ、 C ₁ ~ ₆ ヒドロキシアルキル、 C ₁ ~ ₆ ヘテロアルキル、 3 員 ~ 12 員シクロアルキル、 4 員 ~ 12 員ヘテロシクリル、 6 員 ~ 10 員アリール、 5 員 ~ 10 員ヘテロアリール、 - SF ₅、 - S (O) ₀ ~ ₂ R ₅ ⁴、 - S (O) (NH) R ₅ ⁴、 - S (O) (NR ₄ ⁸) R ₅ ⁴、 - S (O) (NH) NR ₅ ³ R ₅ ³、 - S (O) (NR ₄ ⁸) NR ₅ ³ R ₅ ³、 - SH、 - S (O) ₁ ~ ₂ NR ₅ ³ R ₅ ³、 - NR ₅ ³ R ₅ ³、 - NR ₅ ³ SO ₂ R ₅ ⁴、 - NR ₅ ³ S (O) ₂ NR ₅ ³ R ₃ ~ ₅ 3、 - NR ₅ ³ C (O) NR ₅ ³ R ₅ ³、 - NR ₅ ³ C (O) OR ₅ ⁴、トリ - C ₁ ~ ₄ アルキルシリル、 - C (O) R ₅ ⁴、 - C (O) OR ₅ ⁴、 - C (O) NR ₅ ³ R ₅ ³、 - NO ₂ からなる群より選択され、ここで C ₁ ~ ₆ アルキル、 C ₂ ~ ₆ アルケニル、 C ₂ ~ ₆ アルキニル、 C ₁ ~ ₆ アルコキシ、 C ₁ ~ ₆ ヒドロキシアルキル、 C ₁ ~ ₆ ヘテロアルキル、 3 員 ~ 12 員シクロアルキル、 4 員 ~ 12 員ヘテロシクリル、 6 員 ~ 10 員アリール、 5 員 ~ 10 員ヘテロアリールは、 1 個またはそれより多くの R ⁴ ₉ 基で必要に応じてさらに置換されており；

ここで R ⁴ ₂ と R ⁴ ₃、または R ⁴ ₃ と R ⁴ ₄ は、これらが結合している原子と一緒に必要に応じて結合して、 5 員 ~ 6 員シクロアルキル、 5 員 ~ 6 員ヘテロシクリル、フェニル、または 5 員 ~ 6 員ヘテロアリールを形成し得、各このような環式基はそれぞれ、これらが結合しているフェニルに縮合しており、そして各々が、 1 個またはそれより多くの R ⁴ ₉ 基で必要に応じて置換されており；

R ⁴ ₇ は、 - H、ハロ、 - CN、 - OH、 C ₁ ~ ₆ アルキル、 C ₂ ~ ₆ アルケニル、 C ₂ ~ ₆ アルキニル、トリ - C ₁ ~ ₄ アルキルシリル、 C ₁ ~ ₆ アルコキシ、 C ₁ ~ ₆ ヒドロキシアルキル、 C ₁ ~ ₆ ヘテロアルキル、 3 員 ~ 12 員シクロアルキル、 - S (O) ₀ ~ ₂ R ₅ ⁴、 - S (O) (NH) R ₅ ⁴、 - S (O) (NR ₄ ⁸) R ₅ ⁴、 - S (O) (NH) NR ₅ ³ R ₅ ³、 - S (O) (NR ₄ ⁸) NR ₅ ³ R ₅ ³、 - SH、 - NR ₅ ³ R ₅ ³、 - P (O) R ₅ ⁴ R ₅ ⁴、 - C (O) OH、 - C (O) OR ₅ ⁴、 - C (O) NR ₅ ³ R ₅ ³、 - S (O) ₂ NR ₅ ³ R ₅ ³、 - C (O) R ₅ ⁴、 6 員 ~ 10 員アリール、 5 員 ~ 10 員ヘテロアリール、 4 員 ~ 12 員ヘテロシクリルからなる群より選択され；ここで該 4 員 ~ 12 員ヘテロシクリル、 6 員 ~ 10 員アリール、 5 員 ~ 10 員ヘテロアリール、 C ₁ ~ ₆ アルキル、 C ₂ ~ ₆ アルケニル、 C ₂ ~ ₆ アルキニル、トリ - C ₁ ~ ₄ アルキルシリル、 C ₁ ~ ₆ アルコキシ、 C ₁ ~ ₆ ヒドロキシアルキル、 C ₁ ~ ₆ ヘテロアルキル、および 3 員 ~ 12 員シクロアルキルの各々は、 1 個またはそれより多くの R ⁵ ₅ で必要に応じて置換されており；

R ⁴ ₈ は、 C ₁ ~ ₆ アルキル、 - C (O) R ₅ ⁴、 3 員 ~ 12 員シクロアルキル、 C ₁ ~ ₆ ヘテロアルキル、 6 員 ~ 10 員アリール、 5 員 ~ 10 員ヘテロアリール、 4 員 ~ 12 員ヘテロシクリル、 C (O) OR ₅ ⁴、 C (O) NR ₅ ³ R ₅ ³、および SO ₂ R ₅ ⁴ であり、ここで C ₁ ~ ₆ アルキル、 C ₁ ~ ₆ アルキルカルボニル、 3 員 ~ 12 員シクロアルキル、 C ₁ ~ ₆ ヘテロアルキル、 6 員 ~ 10 員アリール、 5 員 ~ 10 員ヘテロアリール、および 4 員 ~ 12 員ヘテロシクリルの各々は、ハロ、 - CN、オキソ、ヒドロキシル、 C ₁ ~ ₆ アルキル、 C ₁ ~ ₆ アルコキシ、 - S (O) ₁ ~ ₂ R ₅ ⁴、 - S (O) ₂ NR ₅ ³ R ₅ ³、 - NO ₂ 、 - SF ₅、 C ₁ ~ ₆ ハロアルキル、 C ₁ ~ ₆ ハロアルコキシ、 C ₁ ~ ₆ ヒドロキシアルキル、 - NR ₅ ³ R ₅ ³、 - C (O) OR ₅ ⁴、 C ₁ ~ ₆ ヘテロアルキル、 R ₅ ⁶ で必要に応じて置換された 3 員 ~ 6 員シクロアルキル、 1 個またはそれより多くの R ⁵ ₆ で必要に応じて置換された 4 員 ~ 12 員ヘテロシクリル、 1 個またはそれより多くの R ⁵ ₆ で必要に応じて置換された 6 員 ~ 10 員アリール、および 1 個またはそれより多くの R ⁵ ₆ で必要に応じて置換された 5 員 ~ 10 員ヘテロアリールで必要に応じて置換されており；

ただし：

R ⁴ ₃ と R ⁴ ₇ との両方が H である場合、 R ⁴ ₄ は、 C ₇ ~ ₁₂ シクロアルキル、 C ₂ ~

10

20

30

40

50

6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ヒドロキシアルキル、C₁～6 ヘテロアルキル、4員ヘテロシクリル、7員ヘテロシクリル、7員～12員单環式ヘテロシクリル、-SF₅、-NR₅³R₅³、-NR₅³C(O)OR⁵⁴、-NR₅³SO₂R₅⁴、-NR₅³S(O)₂NR₅³R₅³、-NR₅³C(O)NR₅³R₅³、トリ-C₁～4アルキルシリル、-C(O)R⁵⁴、-C(O)OR⁵⁴、-C(O)NR₅³R₅³、-S(O)₀～2R⁵⁴、-S(O)(NH)R⁵⁴、-S(O)(NR⁸)R⁵⁴、-S(O)(NH)NR₅³R₅³、-S(O)(NR⁸)NR₅³R₅³、-SHおよび-NO₂からなる群より選択され、ここでC₇～12シクロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、4員ヘテロシクリル、7員ヘテロシクリルおよび7員～12員单環式ヘテロシクリルは、1個またはそれより多くのR⁴⁹で必要に応じて置換されており；5員～6員ヘテロシクリルは、R⁵⁷で必要に応じて置換されており；そして8員～10員二環式ヘテロシクリルは、1個またはそれより多くのR⁵⁸で必要に応じて置換されており；

ここでR⁵⁷は、-OH、オキソ、-CN、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-S(O)₀～2R⁵⁴、-NR₅³SO₂R⁵⁴、-NR₅³S(O)₂NR₅³R₅³、-NR₅³C(O)NR₅³R₅³、-NR₅³C(O)OR⁵⁴、-C(O)R⁵⁴、-C(O)OR⁵⁴および-C(O)NR₅³R₅³から選択され、

そしてR⁵⁸は、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-S(O)₀～2R⁵⁴、-NR₅³R₅³、-NR₅³SO₂R⁵⁴、-NR₅³S(O)₂NR₅³R₅³、-NR₅³C(O)NR₅³R₅³、-NR₅³C(O)OR⁵⁴、-C(O)R⁵⁴、-C(O)OR⁵⁴および-C(O)NR₅³R₅³から選択され；

ここで、C₁～6ヘテロアルキルは、1個～6個の炭素原子および1個～3個のヘテロ原子基を含み、そしてここで、C₁～3ヘテロアルキルは、1個～3個の炭素原子および1個～3個のヘテロ原子基を含み、ここで、該ヘテロ原子基は、-NR-、-O-、-S-、-S(O)-、および-S(O)₂-から選択され、ここで、Rは、H、アルキル、アリール、シクロアルキル、1個～10個の炭素原子および1個～3個のヘテロ原子基を含むヘテロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。

【請求項12】

R⁴⁷は、-H、ハロ、-CN、-OH、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、-S(O)₀～2R⁵⁴、-S(O)(NH)R⁵⁴、-S(O)(NR⁴⁸)R⁵⁴、-S(O)(NH)NR₅³R₅³、-S(O)(NR⁴⁸)NR₅³R₅³、-NR₅³R₅³、-C(O)OH、-C(O)OR⁵⁴、-C(O)NR₅³R₅³、-S(O)₂NR₅³R₅³、-C(O)R⁵⁴、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、および4員～12員ヘテロシクリルからなる群より選択され；ここで該4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、および3員～12員シクロアルキルの各々は、1個またはそれより多くのR⁵⁵で必要に応じて置換されている、請求項11に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。

【請求項13】

R⁴⁷は、-H、ハロ、-CN、-OH、C₁～6アルキル、C₂～6アルキニル、C₁～

10

20

30

40

50

6 アルコキシ、C₁～6 ヒドロキシアルキル、C₁～6 ヘテロアルキル、3員～6員シクロアルキル、-S(O)_{0～2}R^{5～6}、-C(O)OH、-C(O)OR^{5～6}、-C(O)NR^{5～6}R^{5～6}、-S(O)₂NR^{5～6}R^{5～6}、-C(O)R^{5～6}、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、4員～12員ヘテロシクリルからなる群より選択され；ここで該4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、C₁～6 アルキル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 アルコキシ、C₁～6 ヒドロキシアルキル、C₁～6 ヘテロアルキル、および3員～6員シクロアルキルの各々は、1個またはそれより多くのR^{5～6}で必要に応じて置換されている、請求項1～1または1～2に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。

10

【請求項14】

R^{4～7}は、-H、ハロ、-CN、-OH、C₁～3 アルキル、C₁～3 アルコキシ、C₁～3 ヒドロキシアルキル、C₁～6 ヘテロアルキル、および6員～10員アリールからなる群より選択され、ここで該6員～10員アリール、C₁～3 アルキル、C₁～3 アルコキシ、C₁～3 ヒドロキシアルキル、およびC₁～6 ヘテロアルキルの各々は、1個またはそれより多くのR^{5～6}で必要に応じて置換されており、ここでR^{5～6}は、ハロ、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁～3 アルキル、C₁～3 ハロアルキル、C₁～6 アルコキシ、C₁～6 ハロアルコキシ、チオハロアルキル、スルホニルアルキル、スルホニルハロアルキル、スルホニルシクロアルキルから選択される、請求項1～1～1～3のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。

20

【請求項15】

Qは、-S(O)₂-、-S(O)-、および-S(O)(NR^{4～8})-からなる群より選択される、請求項1～1～1～4のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。

【請求項16】

R^{4～1}は、C₁～6 アルキル、-NR^{5～3}R^{5～3}、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、C₃～12 シクロアルキル、および4員～12員ヘテロシクリルからなる群より選択され、ここでC₁～6 アルキル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、C₃～12 シクロアルキル、および4員～12員ヘテロシクリルの各々はさらに、1個またはそれより多くのR^{5～1}基で必要に応じて置換されている、請求項1～1～1～5のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。

30

【請求項17】

R^{5～1}は、ヒドロキシル、オキソ、ハロ、-CN、C₁～6 アルキル、C₁～6 アルコキシ、C₁～6 ヒドロキシアルキル、C₁～6 ヘテロアルキル、3員～6員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-S(O)(NH)R^{5～4}、-S(O)(NR^{4～8})R^{5～4}、-S(O)(NH)NR^{5～3}R^{5～3}、-S(O)(NR^{4～8})NR^{5～3}R^{5～3}、-S(O)_{0～2}R^{5～4}、-S(O)_{1～2}NR^{5～3}R^{5～3}、-SF₅、-NO₂、-NR^{5～3}R^{5～3}、-NR^{5～3}SO₂R^{5～4}、-C(O)OR^{5～4}、-C(O)R^{5～4}、-NR^{5～3}C(O)OR^{5～4}、および-C(O)NR^{5～3}R^{5～3}からなる群より選択され、ここでC₁～6 アルキル、C₁～6 アルコキシ、C₁～6 ヒドロキシアルキル、C₁～6 ヘテロアルキル、3員～6員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、および5員～10員ヘテロアリールの各々は、1個またはそれより多くのR^{4～9}基で必要に応じて置換されている、請求項1～1～1～6のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。

40

【請求項18】

各R^{4～9}は独立して、-H、オキソ、-OH、-CN、ハロ、C₁～3 アルキル、C₁～3 アルコキシ、C₁～6 ヒドロキシアルキル、C₁～6 ヘテロアルキル、3員～6員シクロ

50

アルキル、 $-NR^{5\sim 3}R^{5\sim 3}$ 、 $-C(O)OR^{5\sim 4}$ 、 $-S(O)_{0\sim 2}R^{5\sim 4}$ 、 $-S(O)_1$
 $\sim_2 NR^{5\sim 3}R^{5\sim 3}$ 、 $-C(O)NR^{5\sim 3}R^{5\sim 3}$ 、 $-NR^{5\sim 3}SO_2R^{5\sim 4}$ 、 $-C(O)R^{5\sim 4}$
 $-SF_5$ 、および $-NO_2$ からなる群より選択され、ここで $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{1\sim 3}$
アルコキシ、3員～6員シクロアルキルの各々は、 $-CN$ 、1個もしくはそれより多くの
ハロ、または $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキルで必要に応じて置換されている、請求項11～17の
いづれかに記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。

【請求項19】

$R^{4\sim 2}$ は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、メチル、 C_1 ハロアルキル、 $C_{1\sim 3}$ ヘテロアルキル、
メトキシおよび C_1 ハロアルコキシからなる群より選択される、請求項11～18のいづれかに記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。
10

【請求項20】

$R^{4\sim 2}$ は、 $-H$ および $-F$ からなる群より選択される、請求項11～19のいづれかに記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。

【請求項21】

$R^{4\sim 4}$ は、 $-H$ 、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、 $-SF_5$ 、 $-S(O)_{0\sim 2}R^{5\sim 4}$ 、 $-S(O)(NH)R^{5\sim 4}$ 、 $-S(O)(NR^{4\sim 8})R^{5\sim 4}$ 、 $-S(O)(NH)NR^{5\sim 3}R^{5\sim 3}$ 、 $-S(O)(NR^{4\sim 8})NR^{5\sim 3}R^{5\sim 3}$ 、 $-NR^{5\sim 3}R^{5\sim 3}$ 、 $-NR^{5\sim 3}SO_2R^{5\sim 4}$ 、 $-NR^{5\sim 3}S(O)_2NR^{5\sim 3}R^{5\sim 3}$ 、 $-NR^{5\sim 3}C(O)NR^{5\sim 3}R^{5\sim 3}$ 、 $-NR^{5\sim 3}C(O)OR^{5\sim 4}$ 、 $-C(O)R^{5\sim 4}$ 、 $-C(O)OR^{5\sim 4}$ 、 $-C(O)NR^{5\sim 3}R^{5\sim 3}$ 、 $-NO_2$ からなる群より選択され、ここで $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキルは、1個またはそれより多くの $R^{4\sim 9}$ 基でさらに置換されている、請求項11～20のいづれかに記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。
20

【請求項22】

$R^{4\sim 4}$ は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-C_1$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0\sim 2}R^{5\sim 4}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、および $C_{1\sim 6}$ アルコキシからなる群より選択され、そしてここで該 $C_{1\sim 6}$ アルキルまたは $C_{1\sim 6}$ アルコキシは、1個またはそれより多くの $-F$ で必要に応じて置換されており、そして $R^{5\sim 4}$ は、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキルからなる群より選択され、ここで該 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヒドロキシアルキル、および $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキルは、1個またはそれより多くの $R^{5\sim 5}$ 基で必要に応じて置換されており、そして $R^{5\sim 5}$ は独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソから選択される、請求項11～21のいづれかに記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。
30

【請求項23】

$R^{4\sim 4}$ は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-C_1$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{5\sim 4}$ 、 $-SF_5$ 、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、および $C_{1\sim 6}$ アルコキシからなる群より選択され、そしてここで該 $C_{1\sim 6}$ アルキルまたは $C_{1\sim 6}$ アルコキシは、1個またはそれより多くの $-F$ で必要に応じて置換されており、そして $R^{5\sim 4}$ は $C_{1\sim 3}$ ハロアルキルである、請求項11～22のいづれかに記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。
40

【請求項24】

$R^{4\sim 3}$ は、 $-H$ 、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、 $C_{3\sim 12}$ シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、 $-SF_5$ 、 $-S(O)_{0\sim 2}R^{5\sim 4}$ 、 $-S(O)(NH)R^{5\sim 4}$ 、 $-S(O)(NR^{4\sim 8})R^{5\sim 4}$ 、 $-S($
50

O) (NH)NR₅³R₅³、-S(O)(NR₄⁸)NR₅³R₅³、-NR₅³R₅³、-NR₅³SO₂R₅⁴、-NR₅³S(O)₂NR₅³R₅³、-NR₅³C(O)NR₅³R₅³、-NR₅³C(O)OR₅⁴、-C(O)R₅⁴、-C(O)OR₅⁴、-C(O)NR₅³R₅³、および-NO₂からなる群より選択され、ここでC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ヒドロキシアルキル、C₁~6ヘテロアルキル、C₃~12シクロアルキル、4員~12員ヘテロシクリル、6員~10員アリール、および5員~10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR⁴⁹基でさらに置換されている、請求項1_1~2_3のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。

【請求項25】

R⁴⁹は、-H、オキソ、-OH、-CN、ハロ、C₁~3アルキル、C₁~3アルコキシ、C₁~6ヒドロキシアルキル、C₁~6ヘテロアルキル、3員~6員シクロアルキル、-NR₅³R₅³、-C(O)OR₅⁴、-S(O)_{0~2}R₅⁴、-S(O)_{1~2}NR₅³R₅³、-C(O)NR₅³R₅³、-C(O)R₅⁴からなる群より選択され、ここでC₁~3アルキル、C₁~3アルコキシ、C₁~6ヒドロキシアルキル、C₁~6ヘテロアルキル、および3員~6員シクロアルキルの各々は、-CNまたは1個もしくはそれより多くのハロで必要に応じて置換されている、請求項1_1~2_4のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。

【請求項26】

R⁴³は、-H、ハロ、-CN、C₁~3アルキル、C₁~3アルコキシ、C₁~3ヒドロキシアルキル、C₁~6ヘテロアルキル、C₃~6シクロアルキル、4員~6員ヘテロシクリル、5員~10員ヘテロアリール、-SF₅、-S(O)_{0~2}R₅⁴、および-NO₂からなる群より選択され、ここでC₁~3アルキル、C₁~3アルコキシ、C₁~3ヒドロキシアルキル、C₁~6ヘテロアルキル、C₃~6シクロアルキル、4員~6員ヘテロシクリル、および5員~10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR⁴⁹基でさらに置換されている、請求項1_1~2_5のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。

【請求項27】

R⁴⁹は、-H、オキソ、-OH、-CN、ハロ、C₁~3アルキル、C₁~3アルコキシ、C₁~3ヒドロキシアルキル、C₁~6ヘテロアルキル、3員~6員シクロアルキル、-C(O)OR₅⁴、-S(O)_{0~2}R₅⁴、-S(O)_{1~2}NR₅³R₅³、-C(O)R₅⁴からなる群より選択され、ここでC₁~3アルキル、C₁~3アルコキシ、C₁~3ヒドロキシアルキル、C₁~6ヘテロアルキル、および3員~6員シクロアルキルの各々は、-CNまたは1個もしくはそれより多くのハロで必要に応じて置換されている、請求項2_6に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。

【請求項28】

式IV：

10

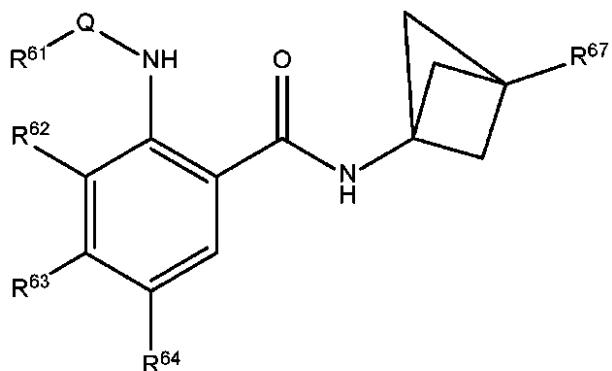
20

30

40

50

【化259】



IV

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログであって、式IVにおいて：

Qは、-S(=O)₂-、-S(=O)-、-S(=O)(NH)-、-S(=O)(NR⁶⁸)-からなる群より選択され；

R⁶¹は、C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、-NR⁷³R⁷₃、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、C₃～₁₂シクロアルキル、および4員～12員ヘテロシクリルからなる群より選択され、ここでC₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、C₃～₁₂シクロアルキル、および4員～12員ヘテロシクリルの各々は、1個またはそれより多くのR⁷¹基で必要に応じてさらに置換されており；

R⁷¹は、ヒドロキシリル、オキソ、ハロ、-CN、C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₁～₆アルコキシ、C₁～₆ヒドロキシアルキル、C₁～₆ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-P(O)R⁷⁴R⁷⁴、-S(=O)(NH)R⁷⁴、-S(=O)(NR⁶⁸)R⁷⁴、-S(=O)(NH)NR⁷³R⁷³、-S(=O)(NR⁶⁸)NR⁷³R⁷³、-SH、-S(=O)₀～₂R⁷⁴、-S(=O)₁～₂NR⁷³R⁷³、-SF₅、-NO₂、-NR⁷³R⁷³、-NR⁷³SO₂R⁷⁴、-OS(O)₂R⁷⁴、-C(O)OR⁷⁴、-C(O)R⁷⁴、-NR⁷³C(O)OR⁷⁴、-NR⁷³C(O)NR⁷³R⁷³、-NR⁷³S(O)₂NR⁷³R⁷³、および-C(O)NR⁷³R⁷³からなる群より選択され、ここでC₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₁～₆アルコキシ、C₁～₆ヒドロキシアルキル、C₁～₆ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリールの各々は、1個またはそれより多くのR⁶⁹基で必要に応じて置換されており；

各R⁶⁹は独立して、-H、オキソ、-OH、-CN、ハロ、C₁～₆アルキル、C₁～₆アルコキシ、C₁～₆ヒドロキシアルキル、C₁～₆ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-NR⁷³R⁷³、-NR⁷³C(O)OR⁷⁴、-OS(O)₂R⁷⁴、-C(O)OR⁷⁴、-S(=O)(NH)R⁷⁴、-S(=O)(NR⁶⁸)R⁷⁴、-S(=O)(NH)NR⁷³R⁷³、-S(=O)(NR⁶⁸)NR⁷³R⁷³、-SH、-S(=O)₀～₂R⁷⁴、-S(=O)₁～₂NR⁷³R⁷³、-C(O)NR⁷³R⁷³、-NR⁷³SO₂R⁷⁴、-C(O)R⁷⁴、-NR⁷³C(O)NR⁷³R⁷³、-NR⁷³S(O)₂NR⁷³R⁷³、-SF₅、-NO₂からなる群より選択され、ここでC₁～₆アルキル、C₁～₆アルコキシ、C₁～₆ヒドロキシアルキル、C₁～₆ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリールの各々は、1個またはそれより多くのR⁷⁶基で必要に応じて置換されており；

各R⁷³は独立して、-H、C₁～₆アルキル、C₁～₆ヒドロキシアルキル、C₁～₆ヘテ

テロアルキル、C₃～6シクロアルキル、6員～10員アリール、4員～12員ヘテロシクリルおよび5員～10員ヘテロアリールからなる群より選択され、ここで該C₁～6アルキル、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～6員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリールおよび5員～10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR⁷₅基で必要に応じて置換されており；

各R⁷₄は独立して、C₁～6アルキル、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、C₃～6シクロアルキル、6員～10員アリール、4員～12員ヘテロシクリルおよび5員～10員ヘテロアリールからなる群より選択され、ここで該C₁～6アルキル、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～6員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリールおよび5員～10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR⁷₅基で必要に応じて置換されており；

各R⁷₅は独立して、-H、ハロ、-CN、-OH、オキソ、-NO₂、-SF₅、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-S(O)(NH)R⁶₆、-S(O)(NR⁶₈)R⁶₆、-S(O)(NH)NR⁶₆R⁶₆、-S(O)(NR⁶₈)NR⁶₆R⁶₆、-SH、-S(O)_{0～2}R⁶₆、-S(O)₂NH₂、-NH₂、-S(O)₂NR⁶₆R⁶₆、C(O)R⁶₆、-C(O)NR⁶₆R⁶₆およびC(O)OR⁶₆から選択され、ここで3員～6員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR⁷₆基で必要に応じて置換されており；

各R⁷₆は独立して、ハロ、-CN、-OH、-NH₂、オキソ、-NO₂、-SF₅、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、C₁～6ヒドロキシアルキル、チオアルキル、チオハロアルキル、チオシクロアルキル、スルホニルアルキル、スルホニルハロアルキル、スルホニルシクロアルキル、3員～6員シクロアルキル、-C(O)NH₂および-S(O)₂NH₂から選択され；

R⁶₂は、-H、-CN、-F、-Cl、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、C₁～3ヘテロアルキル、C₁～3アルコキシおよびC₁～3ハロアルコキシからなる群より選択され；

R⁶₃およびR⁶₄の各々は独立して、-H、ハロ、-OH、-CN、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-SF₅、-S(O)_{0～2}R⁷₄、-S(O)(NH)R⁷₄、-S(O)(NR⁶₈)R⁷₄、-S(O)(NH)NR⁷₃R⁷₃、-S(O)(NR⁶₈)NR⁷₃R⁷₃、-SH、-NR⁷₃R⁷₃、-NR⁷₃SO₂R⁷₄、-NR⁷₃S(O)₂NR⁷₃R⁷₃、-NR⁷₃C(O)NR⁷₃R⁷₃、-NR⁷₃C(O)OR⁷₄、トリ-C₁～4アルキルシリル、-C(O)R⁷₄、-C(O)OR⁷₄、-C(O)NR⁷₃R⁷₃および-NO₂からなる群より選択され、ここでC₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR⁶₉基で必要に応じてさらに置換されており；

ここでR⁶₂とR⁶₃、またはR⁶₃とR⁶₄は、これらが結合している原子と一緒に必要に応じて結合して、5員～6員シクロアルキル、5員～6員ヘテロシクリル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリールを形成し得、各このような環式基はそれぞれ、これらが結合しているフェニルに縮合しており、そして各々が、1個またはそれより多くのR⁶₉基で必要に応じて置換されており；

R⁶₇は、-H、ハロ、-CN、-OH、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、トリ-C₁～4アルキルシリル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、-S(O)_{0～2}R⁷₇

10

20

30

40

50

4、 $-S(O)(NH)R^{74}$ 、 $-S(O)(NR^{68})R^{74}$ 、 $-S(O)(NH)NR^{73}R^{73}$ 、 $-S(O)(NR^{68})NR^{73}R^{73}$ 、 $-SH$ 、 $-NR^{73}R^{73}$ 、 $-P(O)R^{74}R^{74}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{74}$ 、 $-C(O)NR^{73}R^{73}$ 、 $-S(O)_2NR^{73}R^{73}$ 、 $-C(O)R^{74}$ 、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリールおよび4員～12員ヘテロシクリルからなる群より選択され；ここで該4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、トリ- $C_{1\sim 4}$ アルキルシリル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、および3員～12員シクロアルキルの各々は、1個またはそれより多くの R^{75} で必要に応じて置換されており；

R^{68} は、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C(O)R^{74}$ 、3員～12員シクロアルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、4員～12員ヘテロシクリル、 $-C(O)OR^{74}$ 、 $-C(O)NR^{73}R^{73}$ 、 $-SO_2R^{74}$ であり、ここで $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルキルカルボニル、3員～12員シクロアルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、および4員～12員ヘテロシクリルの各々は、ハロ、 $-CN$ 、オキソ、ヒドロキシル、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $-S(O)_{1\sim 2}R^{74}$ 、 $-S(O)_2NR^{73}R^{73}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ ヒドロキシアルキル、 $NR^{73}R^{73}$ 、 $-C(O)OR^{74}$ 、 $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、 R^{76} で必要に応じて置換された3員～6員シクロアルキル、1個またはそれより多くの R^{76} で必要に応じて置換された4員～12員ヘテロシクリル、1個またはそれより多くの R^{76} で必要に応じて置換された6員～10員アリール、および1個またはそれより多くの R^{76} で必要に応じて置換された5員～10員ヘテロアリールで必要に応じて置換されており；

ここで、 $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキルは、1個～6個の炭素原子および1個～3個のヘテロ原子基を含み、そしてここで、 $C_{1\sim 3}$ ヘテロアルキルは、1個～3個の炭素原子および1個～3個のヘテロ原子基を含み、ここで、該ヘテロ原子基は、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、および $-S(O)_2-$ から選択され、ここで、Rは、H、アルキル、アリール、シクロアルキル、1個～10個の炭素原子および1個～3個のヘテロ原子基を含むヘテロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである。

化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。

【請求項29】

Qは、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、および $-S(O)(NR^{68})-$ からなる群より選択される、請求項28に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。

【請求項30】

R^{61} は、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-NR^{73}R^{73}$ 、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、 $C_{3\sim 12}$ シクロアルキル、および4員～12員ヘテロシクリルからなる群より選択され、ここで $C_{1\sim 6}$ アルキル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、 $C_{3\sim 12}$ シクロアルキル、および4員～12員ヘテロシクリルの各々は、1個またはそれより多くの R^{71} 基でさらに置換されている、請求項28または29に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。

【請求項31】

R^{62} は、-H、 $-CN$ 、-F、メチル、 C_1 ハロアルキル、 $C_{1\sim 3}$ ヘテロアルキル、メトキシおよび C_1 ハロアルコキシからなる群より選択される、請求項28～30のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。

【請求項32】

R^{62} は、-H、および-Fからなる群より選択される、請求項31に記載の化合物ま

10

20

30

40

50

たはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。

【請求項 3 3】

R^{6-4} は、 - H、ハロ、 - OH、 - CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 - SF₅、 - S(O)₀₋₂R⁷⁻⁴、 - S(O)(NH)R⁷⁻⁴、 - S(O)(NR⁶⁻⁸)R⁷⁻⁴、 - S(O)(NH)NR⁷⁻³R⁷⁻³、 - S(O)(NR⁶⁻⁸)NR⁷⁻³R⁷⁻³、 - NR⁷⁻³R⁷⁻³、 - NR⁷⁻³SO₂R⁷⁻⁴、 - NR⁷⁻³S(O)₂NR⁷⁻³R⁷⁻³、 - NR⁷⁻³C(O)NR⁷⁻³R⁷⁻³、 - NR⁷⁻³C(O)OR⁷⁻⁴、 - C(O)OR⁷⁻⁴、 - C(O)NR⁷⁻³R⁷⁻³、 - NO₂ からなる群より選択され、ここで C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキルは、1個またはそれより多くの R^{6-9} 基でさらに置換されている、請求項 2-8 ~ 3-2 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。
10

【請求項 3 4】

R^{6-4} は、 - H、 - F、 - Cl、 - OH、 - CN、 - S(O)₀₋₂R⁷⁻⁴、 - SF₅、 - NO₂、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルコキシからなる群より選択され、そしてここで該 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシは、1個またはそれより多くの - F で必要に応じて置換されており、そして R⁷⁻⁴ は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキルからなる群より選択され、ここで該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、および C_{1-6} ヘテロアルキルは、1個またはそれより多くの R⁷⁻⁵ 基で必要に応じて置換されており、そして R⁷⁻⁵ は独立して、ハロ、 - CN、 - OH、オキソから選択される、請求項 3-3 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。
20

【請求項 3 5】

R^{6-4} は、 - H、 - F、 - Cl、 - OH、 - CN、 SR⁷⁻⁴、 - SF₅、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルコキシからなる群より選択され、そしてここで該 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシは、1個またはそれより多くの - F で必要に応じて置換されており、そして R⁷⁻⁴ は C_{1-3} ハロアルキルである、請求項 3-4 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。
30

【請求項 3 6】

R^{6-3} は、 - H、ハロ、 - OH、 - CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、4員~12員ヘテロシクリル、6員~10員アリール、5員~10員ヘテロアリール、 - SF₅、 - S(O)₀₋₂R⁷⁻⁴、 - S(O)(NH)R⁷⁻⁴、 - S(O)(NR⁶⁻⁸)R⁷⁻⁴、 - S(O)(NH)NR⁷⁻³R⁷⁻³、 - S(O)(NR⁴⁻⁸)NR⁷⁻³R⁷⁻³、 - NR⁷⁻³SO₂R⁷⁻⁴、 - NR⁷⁻³S(O)₂NR⁷⁻³R⁷⁻³、 - NR⁷⁻³C(O)NR⁷⁻³R⁷⁻³、 - NR⁷⁻³C(O)OR⁷⁻⁴、 - C(O)R⁷⁻⁴、 - C(O)OR⁷⁻⁴、 - C(O)NR⁷⁻³R⁷⁻³、および - NO₂ からなる群より選択され、ここで C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、4員~12員ヘテロシクリル、6員~10員アリール、および5員~10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くの R^{6-9} 基でさらに置換されている、請求項 2-8 ~ 3-5 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。
40

【請求項 3 7】

R^{6-9} は、 - H、オキソ、 - OH、 - CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3員~6員シクロアルキル、 - NR⁷⁻³R⁷⁻³、 - C(O)OR⁷⁻⁴、 - S(O)₀₋₂R⁷⁻⁴、 - S(O)₁₋₂NR⁷⁻³R⁷⁻³、 - C(O)NR⁷⁻³R⁷⁻³、 - C(O)R⁷⁻⁴ からなる群より選択され、ここで C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキ
50

ル、および3員～6員シクロアルキルの各々は、-CNまたは1個もしくはそれより多くのハロで必要に応じて置換されている、請求項2_8～3_6のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。

【請求項38】

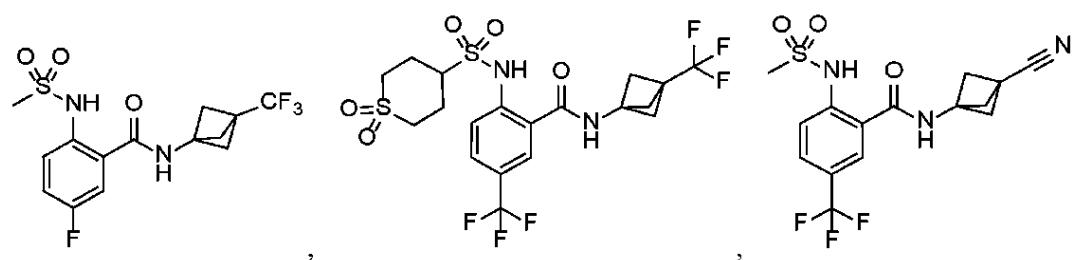
R^{6_3}は、-H、ハロ、-CN、C_{1～3}アルキル、C_{1～3}アルコキシ、C_{1～3}ヒドロキシアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキル、C_{3～6}シクロアルキル、4員～6員ヘテロシクリル、5員～10員ヘテロアリール、-SF₅、-S(O)_{0～2}R^{7_4}、および-NO₂からなる群より選択され、ここでC_{1～3}アルキル、C_{1～3}アルコキシ、C_{1～3}ヒドロキシアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキル、C_{3～6}シクロアルキル、4員～6員ヘテロシクリル、および5員～10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR^{6_9}基でさらに置換されている、請求項3_6または3_7に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。

【請求項39】

R^{6_9}は、-H、オキソ、-OH、-CN、ハロ、C_{1～3}アルキル、C_{1～3}アルコキシ、C_{1～3}ヒドロキシアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキル、3員～6員シクロアルキル、-C(O)OR^{7_4}、-S(O)_{0～2}R^{7_4}、-S(O)_{1～2}NR^{7_3}R^{7_3}、-C(O)R^{7_4}からなる群より選択され、ここでC_{1～3}アルキル、C_{1～3}アルコキシ、C_{1～3}ヒドロキシアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキル、および3員～6員シクロアルキルの各々は、-CNまたは1個もしくはそれより多くのハロで必要に応じて置換されている、請求項3_7または3_8に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。

【請求項40】

【化260】



10

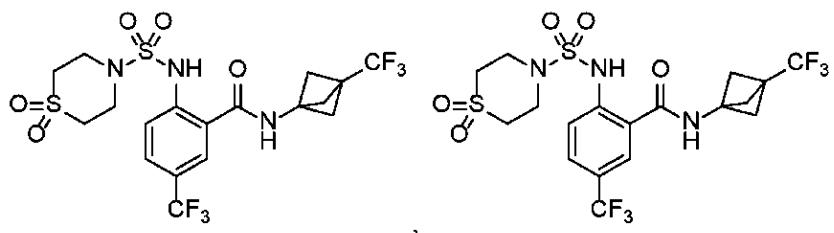
20

30

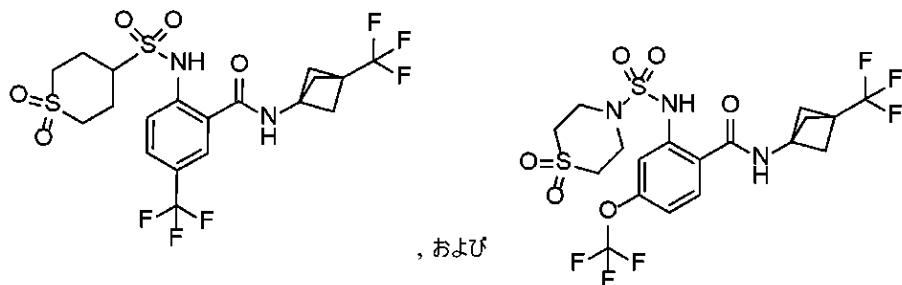
40

50

【化 2 6 1】



10

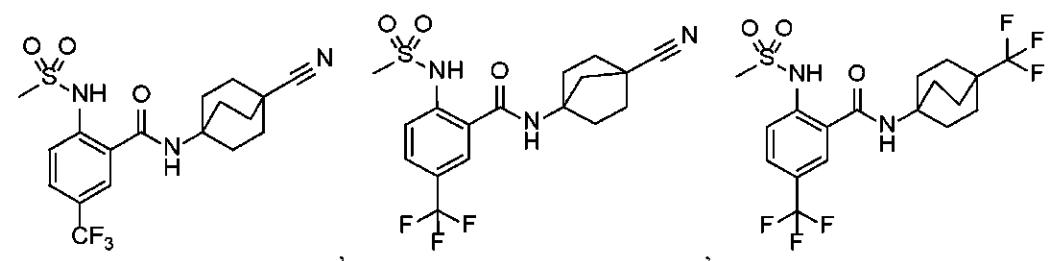


20

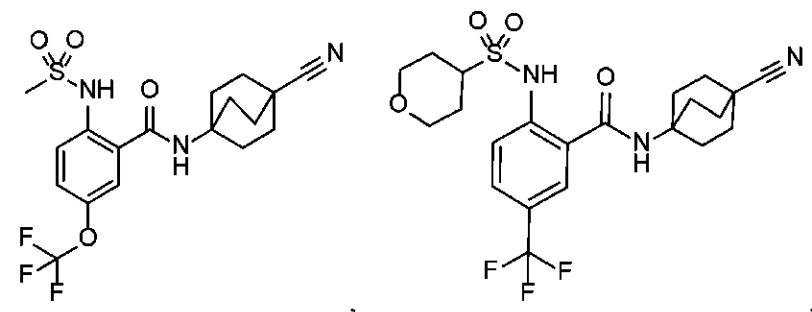
からなる群より選択される化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。

【請求項 4 1】

【化 2 6 2】



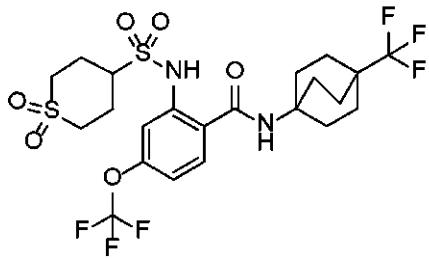
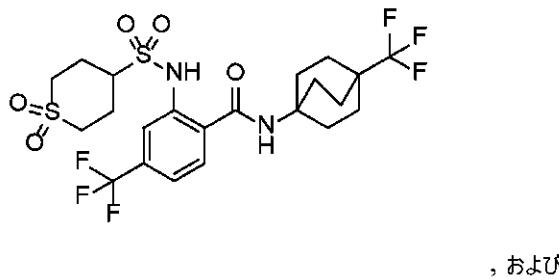
30



40

50

【化 2 6 3】



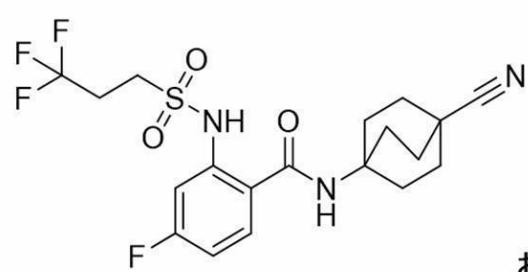
, および

10

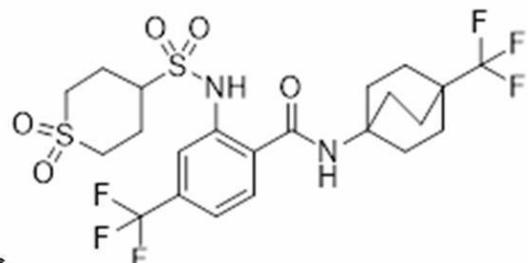
からなる群より選択される化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。

【請求項 4 2】

【化 2 6 3】



および



20

からなる群より選択される化合物。

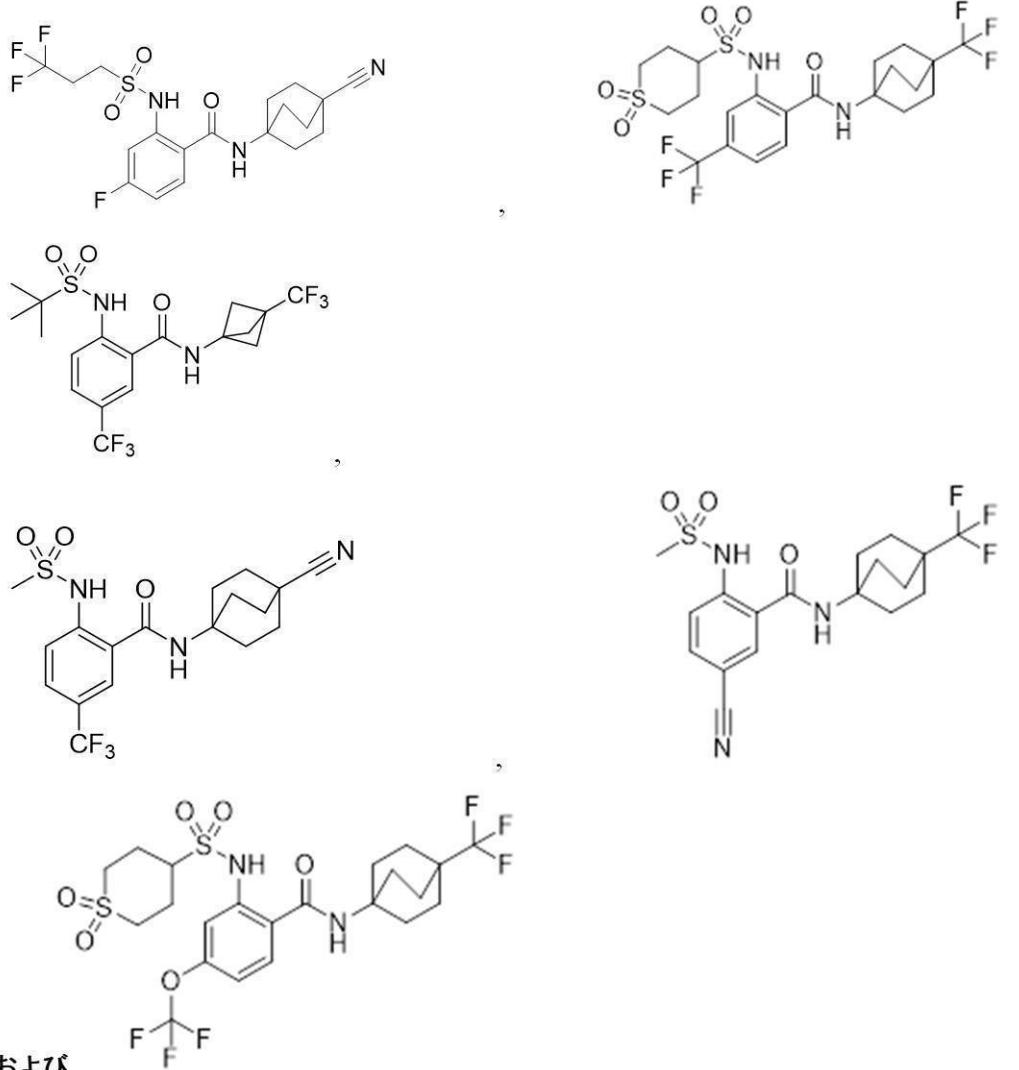
【請求項 4 3】

30

40

50

【化 2 6 3】



からなる群より選択される化合物。

【請求項 4 4】

請求項 1 ~ 4 3 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログを、薬学的に受容可能な賦形剤と一緒に含有する薬学的組成物。

【請求項 4 5】

代謝障害を処置するための、請求項 1 ~ 4 3 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログを含む組成物。

【請求項 4 6】

前記代謝障害が、I型およびII型糖尿病を含む糖尿病、代謝症候群、脂質異常症、肥満症、インスリン抵抗性、高血圧症、血清コレステロール高値、および高トリグリセリドからなる群から選択される、請求項 4 5 に記載の組成物。

【請求項 4 7】

N A F L D、N A S H、A S H または脂肪異常症を処置するための、請求項 1 ~ 4 3 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログを含む組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

分野

本開示は、ミトコンドリアの酸化的リン酸化を脱共役することが可能な新規化合物に関する。本開示はまた、これらの化合物を調製するための方法、このような化合物を含有する薬学的組成物、ならびにこれらの化合物または薬学的組成物を治療処置において使用する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

背景

ミトコンドリアは、真核細胞 (eukaryotic cell) がエネルギーに富む分子から ATP を產生するための効率的な経路を提供する二重膜細胞小器官である。酸化性基質からの電子が、一連のレドックス反応を介して酸素に移動されて、水を生成する。このプロセスにおいて、プロトンは、そのマトリックスからミトコンドリア内膜を横切って、呼吸複合体 I、III、および IV を通して汲み上げられる。プロトンがその電気化学的勾配に沿ってミトコンドリアマトリックスに戻るときに、ATP が複合体 V (ATP シンターゼ) によって合成される。

10

【0003】

ミトコンドリア機能障害 (Mitochondrial dysfunction) は、他の状態のうちでもとりわけ、神経変性疾患およびがん (de Moura et al., Environmental and Molecular Mutagenesis 51 : 391 - 405 (2010))、インスリン抵抗性、2型糖尿病、高血圧症および脂質異常症 (Kim et al., Circ Res. 2008 February 29 ; 102 (4) : 401 - 414)、アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪肝疾患および非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) に結び付けられている。

20

【0004】

主要な肝臓の障害である非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) は、全世界の人口の 25 パーセントより多く、そして米国人の 3 人に 1 人を苦しめていると最近推定された (Younossi et al., Hepatology, 2016 ; 64 : 73 - 84 ; (Shulman, 2000, J. Clin. Invest. 106 : 171 - 176)。処置されなければ、NAFLD はしばしば NASH に進行し、そして線維症、肝硬変症、または肝細胞癌 (HCC)、あるいはこれらの 3 つのうちのいずれかまたは全てをもたらし得る。

30

【0005】

NAFLD、NASH、および少なくとも部分的にミトコンドリア機能障害により媒介される他の疾患を処置するために提唱されている 1 つの治療は、ミトコンドリア脱共役因子の使用である。プロトノフォア (すなわちプロトン転座剤) を使用することが、ミトコンドリアのエネルギー輸送機構を「脱共役」させるために提唱されている 1 つの方法である。この脱共役は、エネルギーに富む化合物、例えば脂質および脂肪酸のプロセシング (分解) をもたらす。さらに、ミトコンドリア脱共役は、活性酸素種 (ROS) の発生を減少させると考えられている。ROS は、インビオでは DNA 損傷およびタンパク質の変化を担い、従って、細胞機能障害またはプログラムされた細胞死 (アポトーシス) を引き起こし得る。数種のミトコンドリア脱共役化合物が提唱されている (例えば、L. Santos et al., Small Molecule Mitochondrial Uncouplers and Their Therapeutic Potential, J. Med. Chem. Nov. 2017, DOI : 10.1021/acs.jmedchem.7b01182 を参照のこと)。

40

【0006】

体温を有意には上昇させずに、ミトコンドリアにより媒介される疾患または状態を処置する脱共役化合物を提供することが、必要とされている。

【先行技術文献】

50

【非特許文献】

【0007】

【文献】de Moura et al., Environmental and Molecular Mutagenesis 51: 391 - 405 (2010)

Kim et al., Circ Res. 2008 February 29; 102(4): 401 - 414

Younosi et al., Hepatology, 2016; 64: 73 - 84

Shulman, 2000, J. Clin. Invest. 106: 171 - 176

L. Santos et al., Small Molecule Mitochondrial Uncouplers and Their Therapeutic Potential, J. Med. Chem. Nov. 2017, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b01182

10

【発明の概要】

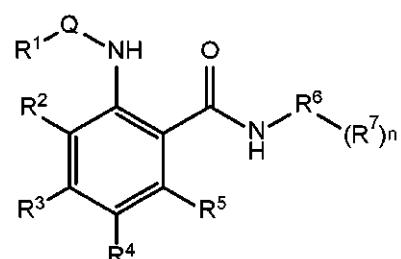
【課題を解決するための手段】

【0008】

発明の要旨

本開示の1つの実施形態において、式I:

【化1】



20

I

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログが提供され、式Iにおいて:

30

Qは、-S(O)₂-、-S(O)-、-S(O)(NH)-、-S(O)(NR⁸)-からなる群より選択される。

R¹は、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、-NR¹₃R¹₃、6員~10員アリール、5員~10員ヘテロアリール、C₃~12シクロアルキル、および4員~12員ヘテロシクリルからなる群より選択され、ここでC₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、6員~10員アリール、5員~10員ヘテロアリール、C₃~12シクロアルキル、および4員~12員ヘテロシクリルの各々は、1個またはそれより多くのR¹基で必要に応じてさらに置換されており；

R¹は、ヒドロキシリル、オキソ、ハロ、-CN、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ヒドロキシアルキル、C₁~6ヘテロアルキル、3員~12員シクロアルキル、4員~12員ヘテロシクリル、6員~10員アリール、5員~10員ヘテロアリール、-P(O)R¹₄R¹₄、-S(O)(NH)R¹₄、-S(O)(NR⁸)R¹₄、-S(O)(NH)NR¹₃R¹₃、-S(O)(NR⁸)NR¹₃R¹₃、-SH、-S(O)_{0~2}R¹₄、-S(O)_{1~2}NR¹₃R¹₃、-SF₅、-NO₂、-NR¹₃R¹₃、-NR¹₃SO₂R¹₄、-OS(O)₂R¹₄、-C(O)OR¹₄、-C(O)R¹₄、-NR¹₃C(O)OR¹₄、-NR¹₃C(O)NR¹₃R¹₃、-NR¹₃S(O)₂NR¹₃R¹₃、および-C(O)NR¹₃R¹₃からなる群より選択され、ここでC₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ヒドロキシアルキル、C₁~6ヘテロアルキル、3員~12員シクロアルキル、4員~12員ヘテロシクリル、6員~10員アリール、および

40

50

5員～10員ヘテロアリールの各々は、1個またはそれより多くのR⁹基で必要に応じて置換されており；

各 R⁹ は独立して、 - H、 オキソ、 - OH、 - CN、 ハロ、 C_{1～6} アルキル、 C_{1～6} アルコキシ、 C_{1～6} ヒドロキシアルキル、 C_{1～6} ヘテロアルキル、 3 員～12 員シクロアルキル、 4 員～12 員ヘテロシクリル、 6 員～10 員アリール、 5 員～10 員ヘテロアリール、 - NR¹³R¹³、 - NR¹³C(O)OR¹⁴、 - OS(O)₂R¹⁴、 - C(O)OR¹⁴、 - S(O)(NH)R¹⁴、 - S(O)(NR⁸)R¹⁴、 - S(O)(NH)NR¹³R¹³、 - S(O)(NR⁸)NR¹³R¹³、 - S(O)_{0～2}R¹⁴、 - S(O)_{1～2}NR¹³R¹³、 - C(O)NR¹³R¹³、 - NR¹³SO₂R¹⁴、 - C(O)R¹⁴、 - NR¹³C(O)NR¹³R¹³、 - NR¹³S(O)₂NR¹³R¹³、 SF₅ および - NO₂ からなる群より選択され、ここで C_{1～6} アルキル、 C_{1～6} アルコキシ、 C_{1～6} ヒドロキシアルキル、 C_{1～6} ヘテロアルキル、 3 員～12 員シクロアルキル、 4 員～12 員ヘテロシクリル、 6 員～10 員アリール、 および 5 員～10 員ヘテロアリールの各々は、1 個またはそれより多くの R¹⁶ 基で必要に応じて置換されており；

各 R^1 は独立して、-H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、6員～10員アリール、4員～12員ヘテロシクリルおよび5員～10員ヘテロアリールからなる群より選択され、ここでこの $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、3員～6員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリールおよび5員～10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くの R^1 基で必要に応じて置換されている。

各 R^{1-4} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、6員～10員アリール、4員～12員ヘテロシクリルおよび5員～10員ヘテロアリールからなる群より選択され、ここでこの C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3員～6員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリールおよび5員～10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くの R^{1-5} 基で必要に応じて置換されている。

各 R^{1~5} は独立して、 - H、 ハロ、 - CN、 - OH、 オキソ、 - NO₂、 - SF₅、 C_{1~6} アルキル、 C_{1~6} ハロアルキル、 C_{1~6} アルコキシ、 C_{1~6} ハロアルコキシ、 C_{1~6} ヒドロキシアルキル、 C_{1~6} ヘテロアルキル、 3員～12員シクロアルキル、 4員～12員ヘテロシクリル、 6員～10員アリール、 5員～10員ヘテロアリール、 - S(O)(NH)R^{1~6}、 - S(O)(NR⁸)R^{1~6}、 - S(O)(NH)NR^{1~6}R^{1~6}、 - S(O)(NR⁸)NR^{1~6}R^{1~6}、 - S(O)_{0~2}R^{1~6}、 - S(O)₂NH₂、 - NH₂、 - S(O)₂NR^{1~6}R^{1~6}、 C(O)R^{1~6}、 - C(O)NR^{1~6}R^{1~6} および C(O)OR^{1~6} から選択され、ここで3員～6員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、および5員～10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くの R^{1~6} 基で必要に応じて置換されている。

各 R^1 は独立して、ハロ、-CN、-OH、-NH₂、オキソ、-NO₂、-SF₅、C_{1~3}アルキル、C_{1~3}ハロアルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ハロアルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、チオハロアルキル、スルホニルアルキル、スルホニルハロアルキル、スルホニルシクロアルキル、3員~6員シクロアルキル、-C(O)NH₂および-S(O)₂NH₂から選択される。

R^2 は、 - H、 - CN、 - F、 - Cl、 $C_{1~3}$ アルキル、 $C_{1~3}$ ハロアルキル、 $C_{1~3}$ ヘテロアルキル、 $C_{1~3}$ アルコキシおよび $C_{1~3}$ ハロアルコキシからなる群より選択され；

R³ および R⁴ の各々は独立して、-H、ハロ、-OH、-CN、C_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員~12員シクロアルキル、4員~12員ヘテロシクリル、6員~10員アリール、5員~10員ヘテロアリール、-SF₅、-S(O)_{0~2}R^{1~4}、-S(O)(NH)R^{1~4}、-S(O)(NR⁸)R^{1~4}、-S(O)(NH)NR^{1~3}R^{1~3}、-S(O)(NR⁸)NR^{1~3}R^{1~3}、-SH、-NR^{1~3}R^{1~3}、-NR^{1~3}SO

R^2 R^{14} 、 $-NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $-NR^{13}C(O)OR^{14}$ 、トリ- C_{1-4} アルキルシリル、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{13}$ 、および $-NO_2$ からなる群より選択され、ここで C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3員~12員シクロアルキル、4員~12員ヘテロシクリル、6員~10員アリール、および5員~10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くの R^9 基で必要に応じてさらに置換されており；

R^5 は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} ヘテロアルキル、 C_{1-3} アルコキシおよび C_{1-3} ハロアルコキシからなる群より選択され；

ここで R^2 と R^3 、または R^3 と R^4 、または R^4 と R^5 は、これらが結合している原子と一緒に必要に応じて結合して、5員~6員シクロアルキル、5員~6員ヘテロシクリル、フェニル、または5員~6員ヘテロアリールを形成し得、各このような環式基はそれぞれ、これらが結合しているフェニルに縮合しており、そして各々が、1個またはそれより多くの R^9 基で必要に応じて置換されており；

R^6 は、5員~10員炭素二環式環、8員~10員三環式環、6員~12員複素二環式環、および8員~12員多環式環からなる群より選択され、ここでこの5員~10員炭素二環式環、この8員~10員三環式環、この8員~12員多環式環、またはこの6員~12員複素二環式環は、縮合していても、架橋していても、スピロであってもよく、そしてこの5員~10員炭素二環式環、この8員~10員三環式環、この6員~12員複素二環式およびこの8員~12員多環式環は、1個またはそれより多くの R^7 で置換されており；

R^7 は、 $-H$ 、ハロ、 $-CN$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、トリ- C_{1-4} アルキルシリル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3員~12員シクロアルキル、 $-S(O)_0R^{14}$ 、 $-S(O)(NH)R^{14}$ 、 $-S(O)(NR^8)R^{14}$ 、 $-S(O)(NH)NR^{13}R^{13}$ 、 $-S(O)(NR^8)NR^{13}R^{13}$ 、 $-SH$ 、 $-NR^{13}R^{13}$ 、 $-P(O)R^{14}R^{14}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $-S(O)_2NR^{13}R^{13}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、6員~10員アリール、5員~10員ヘテロアリール、4員~12員ヘテロシクリルからなる群より選択され；ここでこの4員~12員ヘテロシクリル、6員~10員アリール、5員~10員ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、トリ- C_{1-4} アルキルシリル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および3員~12員シクロアルキルの各々は、1個またはそれより多くの R^{15} で必要に応じて置換されており；そしてnは、1、2、または3であり；

R^8 は、 C_{1-6} アルキル、 $-C(O)R^{14}$ 、3員~12員シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、6員~10員アリール、5員~10員ヘテロアリール、4員~12員ヘテロシクリル、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{13}$ および $-SO_2R^{14}$ であり、ここで C_{1-6} アルキル、 $-C(O)R^{14}$ 、3員~12員シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、6員~10員アリール、5員~10員ヘテロアリール、4員~12員ヘテロシクリルの各々は、ハロ、 $-CN$ 、オキソ、ヒドロキシリル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-S(O)_1R^{14}$ 、 $-S(O)_2NR^{13}R^{13}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 $-NR^1R^3R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 C_{1-6} ヘテロアルキル、1個またはそれより多くの R^{16} で必要に応じて置換された3員~6員シクロアルキル、1個またはそれより多くの R^{16} で必要に応じて置換された4員~12員ヘテロシクリル、1個またはそれより多くの R^{16} で必要に応じて置換された6員~10員アリール、1個またはそれより多くの R^{16} で必要に応じて置換された5員~10員ヘテロアリールで必要に応じて置換されており；

ただし：

R^6 が C_{8-12} 炭素二環式環であり、そして R^3 と R^7 との両方がHである場合、

R^4 は、 C_{7-12} シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6}

10

20

30

40

50

6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、4員ヘテロシクリル、7員ヘテロシクリル、7員～12員单環式ヘテロシクリル、-SF₅、-NR¹³R¹³、-NR¹³C(O)OR¹⁴、-NR¹³SO₂R¹⁴、-NR¹³S(O)₂NR¹³R¹³、-NR¹³C(O)NR¹³R¹³、トリ-C₁～4アルキルシリル、-C(O)R¹⁴、-C(O)OR¹⁴、-C(O)NR¹³R¹³、-S(O)₀～2R¹⁴、-S(O)(NH)R¹⁴、-S(O)(NR⁸)R¹⁴、-S(O)(NH)NR¹³R¹³、-S(O)(NR⁸)NR¹³R¹³、-SHおよび-NO₂からなる群より選択され、ここでC₇～12シクロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、4員ヘテロシクリル、7員ヘテロシクリルおよび7員～12員单環式ヘテロシクリルは、1個またはそれより多くのR⁹で必要に応じて置換されており；5員～6員ヘテロシクリルは、R¹⁷で必要に応じて置換されており；そして8員～10員二環式ヘテロシクリルは、1個またはそれより多くのR¹⁸で必要に応じて置換されており；

R⁶が8員～10員複素二環式環であり、R³がHであり、そしてR⁷が、-H、ハロ、シアノ、オキソ、-OH、C₁～4アルコキシ、C₁～4アルキルまたはC₁～4ハロアルキルである場合、

R⁴は、C₇～12シクロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、4員ヘテロシクリル、7員ヘテロシクリル、7員～12員单環式ヘテロシクリル、-SF₅、-NR¹³R¹³、-NR¹³C(O)OR¹⁴、-NR¹³SO₂R¹⁴、-NR¹³S(O)₂NR¹³R¹³、-NR¹³C(O)NR¹³R¹³、トリ-C₁～4アルキルシリル、-C(O)R¹⁴、-C(O)OR¹⁴、-C(O)NR¹³R¹³、-S(O)₀～2R¹⁴、-S(O)(NH)R¹⁴、-S(O)(NR⁸)R¹⁴、-S(O)(NH)NR¹³R¹³、-S(O)(NR⁸)NR¹³R¹³、-SH、および-NO₂からなる群より選択され、ここでC₇～12シクロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、4員ヘテロシクリル、7員ヘテロシクリルおよび7員～12員单環式ヘテロシクリルは、1個またはそれより多くのR⁹で必要に応じて置換されており；5員～6員ヘテロシクリルは、R¹⁷で必要に応じて置換されており、そして8員～10員二環式ヘテロシクリルは、1個またはそれより多くのR¹⁸で必要に応じて置換されており；

R⁶がC₆～C₇炭素二環式環であり、そしてR⁷がHまたはメチルである場合、

R³は、ハロ、-CN、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-SF₅、-S(O)₀～2R¹⁴、-S(O)(NH)R¹⁴、-S(O)(NR⁸)R¹⁴、-S(O)(NH)NR¹³R¹³、-S(O)(NR⁸)NR¹³R¹³、-SH、-NR¹³R¹³、-NR¹³SO₂R¹⁴、-NR¹³S(O)₂NR¹³R¹³、-NR¹³C(O)NR¹³R¹³、-NR¹³C(O)OR¹⁴、トリ-C₁～4アルキルシリル、-C(O)R¹⁴、-C(O)OR¹⁴、-C(O)NR¹³R¹³、および-NO₂からなる群より選択され、ここでC₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、および5員～10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR⁹基で必要に応じてさらに置換されており；

ここでR¹⁷は、-OH、オキソ、-CN、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-S(O)₀～2R¹⁴、-NR¹³SO₂R¹⁴、-NR¹³S(O)₂NR¹³R¹³、-NR¹³C(O)NR¹³R¹³、-NR¹³C(O)OR¹⁴、-C(O)R¹⁴、-C(O)OR¹⁴および-C(O)NR¹³R¹³から選択される。

そしてR¹⁸は、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR⁹基で必要に応じてさらに置換されており；

10

20

30

40

50

員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-S(O)_{0～2}R¹⁴、-NR¹³R¹³、-NR¹³SO₂R¹⁴、-NR¹³S(O)₂NR¹³R¹³、-NR¹³C(O)NR¹³R¹³、-NR¹³C(O)OR¹⁴、-C(O)R¹⁴、-C(O)OR¹⁴および-C(O)NR¹³R¹³から選択される。

【0009】

別の実施形態において、R⁶は、5員～10員炭素二環式環、6員～12員複素二環式環、および8員～10員三環式環からなる群より選択され、ここでこの5員～10員炭素二環式環、8員～10員三環式環、またはこの6員～12員複素二環式環は、縮合しても、架橋しても、スピロであってもよく、そしてこの5員～10員炭素二環式環、この6員～12員複素二環式環およびこの8員～10員三環式環は、1個またはそれより多くのR⁷で置換されている。10

【0010】

別の実施形態において、R⁶は、5員～10員炭素二環式環、8員～10員三環式環、および6員～12員複素二環式環からなる群より選択され、ここでこの5員～10員炭素二環式環、この8員～10員三環式環、またはこの6員～12員複素二環式環は架橋しており、そしてこの5員～10員炭素二環式環、この8員～10員三環式環、およびこの6員～12員複素二環式は、1個またはそれより多くのR⁷で置換されている。

【0011】

別の実施形態において、R⁶は、5員～10員炭素二環式環、および6員～12員複素二環式環からなる群より選択され、ここでこの5員～10員炭素二環式環、またはこの6員～12員複素二環式環は架橋しており、そしてこの5員～10員炭素二環式環、およびこの6員～12員複素二環式は、1個のR⁷で置換されている。20

【0012】

いくつかの実施形態において、Qは、-S(O)₂-、-S(O)-、および-S(O)(NR⁸)-からなる群より選択される。

【0013】

いくつかの実施形態において、R¹は、C_{1～6}アルキル、-NR¹³R¹³、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、C_{3～12}シクロアルキル、および4員～12員ヘテロシクリルからなる群より選択され、ここでC_{1～6}アルキル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、C_{3～12}シクロアルキル、および4員～12員ヘテロシクリルの各々は、1個またはそれより多くのR¹¹基でさらに置換されている。30

【0014】

いくつかの実施形態において、R²は、-H、-CN、-F、メチル、メトキシおよびC₁ハロアルコキシからなる群より選択される。

【0015】

別の実施形態において、R²は、-Hおよび-Fからなる群より選択される。

【0016】

いくつかの実施形態において、R⁴は、-H、ハロ、-OH、-CN、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}ヒドロキシアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキル、-SF₅、-S(O)_{0～2}R¹⁴、-S(O)(NH)R¹⁴、-S(O)(NR⁸)R¹⁴、-S(O)(NH)NR¹³R¹³、-S(O)(NR⁸)NR¹³R¹³、-NR¹³SO₂R¹⁴、-NR¹³S(O)₂NR¹³R¹³、-NR¹³C(O)NR¹³R¹³、-NR¹³C(O)OR¹⁴、-C(O)R¹⁴、-C(O)OR¹⁴、-C(O)NR¹³R¹³、-NO₂からなる群より選択され、ここでC_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}ヒドロキシアルキル、およびC_{1～6}ヘテロアルキルは、1個またはそれより多くのR⁹基でさらに置換されている。40

【0017】

いくつかの実施形態において、R⁴は、-H、-F、-Cl、-OH、-CN、-S(O)_{0～2}R¹⁴、-C(O)R¹⁴、-SF₅、-NO₂、C_{1～6}アルキル、およびC₁

10

20

30

40

50

~6アルコキシからなる群より選択され、そしてここでこのC₁~6アルキルまたはC₁~6アルコキシは、1個またはそれより多くの-Fで必要に応じて置換されており、そしてR¹⁴は、C₁~6アルキル、C₃~6シクロアルキル、C₁~6ヒドロキシアルキル、C₁~6ヘテロアルキルからなる群より選択され、ここでこのC₁~6アルキル、C₃~6シクロアルキル、C₁~6ヒドロキシアルキル、およびC₁~6ヘテロアルキルは、1個またはそれより多くのR¹⁶基で必要に応じて置換されており、そしてR¹⁶は独立して、ハロ、-CN、-OHから選択される。

【0018】

いくつかの実施形態において、R⁴は、-H、-F、-Cl、-OH、-CN、-SR¹⁴、-SF₅、C₁~6アルキル、およびC₁~6アルコキシからなる群より選択され、そしてここでこのC₁~6アルキルまたはC₁~6アルコキシは、1個またはそれより多くの-Fで必要に応じて置換されており、そしてR¹⁴は、C₁~3ハロアルキルからなる群より選択される。10

【0019】

いくつかの実施形態において、R³は、-H、ハロ、-OH、-CN、C₁~6アルキル、6員~10員アリール、4員~12員ヘテロシクリル、5員~10員ヘテロアリール、C₃~12シクロアルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ヒドロキシアルキル、C₁~6ヘテロアルキル、-S(O)_{0~2}R¹⁴、-NO₂、および-SF₅からなる群より選択され、ここでこのC₁~6アルキル、6員~10員アリール、4員~12員ヘテロシクリル、5員~10員ヘテロアリール、C₃~12シクロアルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ヒドロキシアルキル、およびC₁~6ヘテロアルキルは、1個またはそれより多くのR⁹基で必要に応じてさらに置換されている。20

【0020】

いくつかの実施形態において、R³は、-H、-F、-Cl、-OH、-CN、C₁~6アルキル、4員~12員ヘテロシクリル、5員~10員ヘテロアリール、C₃~12シクロアルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ヒドロキシアルキル、C₁~6ヘテロアルキル、-SR¹⁴、および-SF₅からなる群より選択され、ここでこのC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、C₃~12シクロアルキル、4員~12員ヘテロシクリル、および5員~10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR¹⁶で必要に応じて置換されており、そしてR¹⁴はC₁~3ハロアルキルである。30

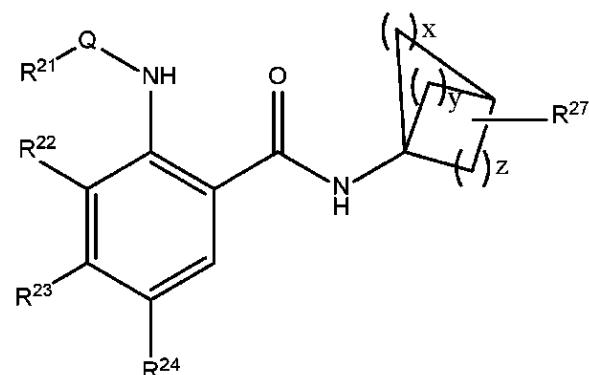
【0021】

いくつかの実施形態において、R⁵は、-H、-Fおよびメチルからなる群より選択される。

【0022】

本開示の別の実施形態において、式II:

【化2】



II

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性

10

20

30

40

50

体、もしくは重水素化アナログが提供され、式 I Iにおいて：

x、y、およびzは独立して、1、2、3、または4であり、

Qは、-S(O)₂-、-S(O)-、-S(O)(NH)-、-S(O)(NR²⁸)-からなる群より選択され；

R²¹は、C_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、-NR³³R³₃、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、C_{3~12}シクロアルキル、および4員～12員ヘテロシクリルからなる群より選択され、ここでC_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、C_{3~12}シクロアルキル、および4員～12員ヘテロシクリルの各々は、1個またはそれより多くのR³¹基で必要に応じてさらに置換されており；

R³¹は、ヒドロキシル、オキソ、ハロ、-CN、C_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-P(O)R³⁴R³⁴、-S(O)(NH)R³⁴、-S(O)(NR²⁸)R³⁴、-S(O)(NH)NR³³R³³、-S(O)(NR²⁸)NR³³R³³、-SH、-S(O)_{0~2}R³⁴、-S(O)_{1~2}NR³³R³³、-SF₅、-NO₂、-NR³³R³³、-NR³³SO₂R³⁴、-OS(O)₂R³⁴、-C(O)OR³⁴、-C(O)R³⁴、-NR³³C(O)OR³⁴、-NR³³C(O)NR³³R³³、-NR³³S(O)₂NR³³R³³、および-C(O)NR³³R³³からなる群より選択され、ここでC_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリールの各々は、1個またはそれより多くのR²⁹基で必要に応じて置換されており；

各R²⁹は独立して、-H、オキソ、-OH、-CN、ハロ、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-NR³³R³³、-NR³³C(O)OR³⁴、-OS(O)₂R³⁴、-C(O)OR³⁴、-S(O)(NH)R³⁴、-S(O)(NR⁸)R³⁴、-S(O)(NH)NR³³R³³、-S(O)(NR²⁸)NR³³R³³、-S(O)_{0~2}R³⁴、-S(O)_{1~2}NR³³R³³、-C(O)NR³³R³³、-NR³³SO₂R³⁴、-C(O)R³⁴、-NR³³C(O)NR³³R³³、-NR³³S(O)₂NR³³R³³、-SF₅、-NO₂からなる群より選択され、ここでC_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリールの各々は、1個またはそれより多くのR³⁶で必要に応じて置換されており；

各R³³は独立して、-H、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、C_{3~6}シクロアルキル、6員～10員アリール、4員～12員ヘテロシクリルおよび5員～10員ヘテロアリールからなる群より選択され、ここでこのC_{1~6}アルキル、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員～6員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリールおよび5員～10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR³⁵基で必要に応じて置換されており；

各R³⁴は独立して、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、C_{3~6}シクロアルキル、6員～10員アリール、4員～12員ヘテロシクリルおよび5員～10員ヘテロアリールからなる群より選択され、ここでこのC_{1~6}アルキル、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員～6員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリールおよび5員～10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR³⁵基で必要に応じて置換されており；

各R³⁵は独立して、-H、ハロ、-CN、-OH、オキソ、-NO₂、-SF₅、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}ハロアルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ハロアルコキシ、C_{1~6}

10

20

30

40

50

~ 6 ヒドロキシアルキル、C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、3員 ~ 12員シクロアルキル、4員 ~ 12員ヘテロシクリル、6員 ~ 10員アリール、5員 ~ 10員ヘテロアリール、-S(O)(NH)R³6、-S(O)(NR²8)R³6、-S(O)(NH)NR³6R³6、-S(O)(NR²8)NR³6R³6、-S(O)_{0~2}R³6、-S(O)₂NH₂、-NH₂、-S(O)₂NR³6R³6、C(O)R³6、-C(O)NR³6R³6およびC(O)OR³6から選択され、ここで3員 ~ 6員シクロアルキル、4員 ~ 12員ヘテロシクリル、6員 ~ 10員アリール、5員 ~ 10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR³6基で必要に応じて置換されており；

各R³6は独立して、ハロ、-CN、-OH、-NH₂、オキソ、-NO₂、-SF₅、C₁ ~ 3アルキル、C₁ ~ 3ハロアルキル、C₁ ~ 6アルコキシ、C₁ ~ 6ハロアルコキシ、C₁ ~ 6ヒドロキシアルキル、チオハロアルキル、スルホニルアルキル、スルホニルハロアルキル、スルホニルシクロアルキル、3員 ~ 6員シクロアルキル、-C(O)NH₂および-S(O)₂NH₂から選択され；

R²2は、-H、-CN、-F、-Cl、C₁ ~ 3アルキル、C₁ ~ 3ハロアルキル、C₁ ~ 3ヘテロアルキル、C₁ ~ 3アルコキシおよびC₁ ~ 3ハロアルコキシからなる群より選択され；

R²3およびR²4の各々は独立して、-H、ハロ、-OH、-CN、C₁ ~ 6アルキル、C₂ ~ 6アルケニル、C₂ ~ 6アルキニル、C₁ ~ 6アルコキシ、C₁ ~ 6ヒドロキシアルキル、C₁ ~ 6ヘテロアルキル、3員 ~ 12員シクロアルキル、4員 ~ 12員ヘテロシクリル、6員 ~ 10員アリール、5員 ~ 10員ヘテロアリール、-SF₅、-S(O)_{0~2}R³4、-S(O)(NH)R³4、-S(O)(NR²8)R³4、-S(O)(NH)NR³3R³3、-S(O)(NR²8)NR³3R³3、-SH、-NR³3R³3、-NR³3SO₂R³4、-NR³3S(O)₂NR³3R³3、-NR³3C(O)NR³3R³3、-NR³3C(O)OR³4、トリ-C₁ ~ 4アルキルシリル、-C(O)R³4、-C(O)OR³4、-C(O)NR³3R³3、-NO₂からなる群より選択され、ここでC₁ ~ 6アルキル、C₂ ~ 6アルケニル、C₂ ~ 6アルキニル、C₁ ~ 6アルコキシ、C₁ ~ 6ヒドロキシアルキル、C₁ ~ 6ヘテロアルキル、3員 ~ 12員シクロアルキル、4員 ~ 12員ヘテロシクリル、6員 ~ 10員アリール、5員 ~ 10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR²9基で必要に応じてさらに置換されており；

ここでR²2とR²3、またはR²3とR²4は、これらが結合している原子と一緒に必要に応じて結合して、5員 ~ 6員シクロアルキル、5員 ~ 6員ヘテロシクリル、フェニル、または5員 ~ 6員ヘテロアリールを形成し得、各このような環式基はそれぞれ、これらが結合しているフェニルに縮合しており、そして各々が、1個またはそれより多くのR²9基で必要に応じて置換されており；

R²7は、-H、ハロ、-CN、オキソ、-OH、C₁ ~ 6アルキル、C₂ ~ 6アルケニル、C₂ ~ 6アルキニル、トリ-C₁ ~ 4アルキルシリル、C₁ ~ 6アルコキシ、C₁ ~ 6ヒドロキシアルキル、C₁ ~ 6ヘテロアルキル、3員 ~ 12員シクロアルキル、-S(O)_{0~2}R³4、-S(O)(NH)R³4、-S(O)(NR²8)R³4、-S(O)(NH)NR³3R³3、-S(O)(NR²8)NR³3R³3、-NR³3R³3、-P(O)R³4R³4、-C(O)OH、-C(O)OR³4、-C(O)NR³3R³3、-S(O)₂NR³3R³3、-C(O)R³4、6員 ~ 10員アリール、5員 ~ 10員ヘテロアリール、4員 ~ 12員ヘテロシクリルからなる群より選択され；ここでこの4員 ~ 12員ヘテロシクリル、6員 ~ 10員アリール、5員 ~ 10員ヘテロアリール、C₁ ~ 6アルキル、C₂ ~ 6アルケニル、C₂ ~ 6アルキニル、トリ-C₁ ~ 4アルキルシリル、C₁ ~ 6アルコキシ、C₁ ~ 6ヒドロキシアルキル、C₁ ~ 6ヘテロアルキル、および3員 ~ 12員シクロアルキルの各々は、1個またはそれより多くのR³5で必要に応じて置換されており；

R²8は、C₁ ~ 6アルキル、-C(O)R³4、3員 ~ 12員シクロアルキル、C₁ ~ 6ヘテロアルキル、6員 ~ 10員アリール、5員 ~ 10員ヘテロアリール、4員 ~ 12員ヘテロシクリル、-C(O)OR³4、-C(O)NR³3R³3、-SO₂R³4であり、ここでC₁ ~ 6アルキル、C₁ ~ 6アルキルカルボニル、3員 ~ 12員シクロアルキル、C

10

20

30

40

50

1～6ヘテロアルキル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、4員～12員ヘテロシクリルの各々は、ハロ、-CN、オキソ、ヒドロキシリル、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルコキシ、-S(O)_{1～2}R^{3～4}、-S(O)₂NR^{3～3}R^{3～3}、-NO₂、-SF₅、C_{1～6}ハロアルキル、C_{1～6}ハロアルコキシ、C_{1～6}ヒドロキシリアルキル、-NR^{3～3}R^{3～3}、-C(O)OR^{3～4}、C_{1～6}ヘテロアルキル、1個またはそれより多くのR^{3～6}で必要に応じて置換された3員～6員シクロアルキル、1個またはそれより多くのR^{3～6}で必要に応じて置換された4員～12員ヘテロシクリル、1個またはそれより多くのR^{3～6}で必要に応じて置換された6員～10員アリール、1個またはそれより多くのR^{3～6}で必要に応じて置換された5員～10員ヘテロアリールで必要に応じて置換されており；

10

ただし：

x+y+zが6～10であり、そしてR^{2～3}とR^{2～7}との両方がHである場合、R^{2～4}は、C_{7～12}シクロアルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、C_{1～6}ヒドロキシリアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキル、4員ヘテロシクリル、7員ヘテロシクリル、7員～12員単環式ヘテロシクリル、-SF₅、-NR^{3～3}R^{3～3}、-NR^{3～3}C(O)OR^{3～4}、-NR^{3～3}SO₂R^{3～4}、-NR^{3～3}S(O)₂NR^{3～3}R^{3～3}、-NR^{3～3}C(O)NR^{3～3}R^{3～3}、トリ-C_{1～4}アルキルシリル、-C(O)R^{3～4}、-C(O)OR^{3～4}、-C(O)NR^{3～3}R^{3～3}、-S(O)_{0～2}R^{3～4}、-S(O)(NH)R^{3～4}、-S(O)(NR^{2～8})R^{3～4}、-S(O)(NH)NR^{3～3}R^{3～3}、-S(O)(NR^{2～8})NR^{3～3}R^{3～3}、-SHおよび-NO₂からなる群より選択され、ここでC_{7～12}シクロアルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、C_{1～6}ヒドロキシリアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキル、4員ヘテロシクリル、7員ヘテロシクリルおよび7員～12員単環式ヘテロシクリルは、1個またはそれより多くのR^{2～9}で必要に応じて置換されており；5員～6員ヘテロシクリルは、R^{3～7}で必要に応じて置換されており；そして8員～10員二環式ヘテロシクリルは、1個またはそれより多くのR^{3～8}で必要に応じて置換されており；そして

20

x+y+zが4または5であり、そしてR^{2～7}が-Hまたはメチルである場合、R^{2～3}は、ハロ、-CN、C_{1～6}アルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、C_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}ヒドロキシリアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-SF₅、-S(O)_{0～2}R^{3～4}、-S(O)(NH)R^{3～4}、-S(O)(NR^{2～8})R^{3～4}、-S(O)(NH)NR^{3～3}R^{3～3}、-S(O)(NR^{2～8})NR^{3～3}R^{3～3}、-SH、-NR^{3～3}R^{3～3}、-NR^{3～3}SO₂R^{3～4}、-NR^{3～3}S(O)₂NR^{3～3}R^{3～3}、-NR^{3～3}C(O)NR^{3～3}R^{3～3}、-NR^{3～3}C(O)OR^{3～4}、トリ-C_{1～4}アルキルシリル、-C(O)R^{3～4}、-C(O)OR^{3～4}、-C(O)NR^{3～3}R^{3～3}、-NO₂からなる群より選択され、ここでC_{1～6}アルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、C_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}ヒドロキシリアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR^{2～9}基で必要に応じてさらに置換されており；

30

ここでR^{3～7}は、-OH、オキソ、-CN、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、C_{1～6}ヒドロキシリアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-S(O)_{0～2}R^{3～4}、-NR^{3～3}SO₂R^{3～4}、-NR^{3～3}S(O)₂NR^{3～3}R^{3～3}、-NR^{3～3}C(O)NR^{3～3}R^{3～3}、-NR^{3～3}C(O)OR^{3～4}、-C(O)R^{3～4}、-C(O)OR^{3～4}および-C(O)NR^{3～3}R^{3～3}から選択され；

40

そしてR^{3～8}は、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、C_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}ハロアルコキシ、C_{1～6}ヒドロキシリアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-S(O)_{0～2}R^{3～4}、-NR^{3～3}R^{3～3}、-NR^{3～3}SO₂R^{3～4}、-NR^{3～3}S(O)₂NR^{3～3}R^{3～3}、-NR^{3～3}C(O)NR^{3～3}R^{3～3}、-NR^{3～3}C(O)

50

) OR^{3 4}、 - C(O)R^{3 4}、 - C(O)OR^{3 4}および - C(O)NR^{3 3}R^{3 3}から選択される。

【0023】

いくつかの実施形態において、Qは、-S(O)₂-、-S(O)-、および-S(O)(NR^{2 8})-からなる群より選択される。

【0024】

いくつかの実施形態において、R^{2 1}は、C_{1~6}アルキル、-NR^{3 3}R^{3 3}、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、C_{3~12}シクロアルキル、および4員～12員ヘテロシクリルからなる群より選択され、ここでC_{1~6}アルキル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、C_{3~12}シクロアルキル、および4員～12員ヘテロシクリルの各々は、1個またはそれより多くのR^{3 1}基でさらに置換されている。
10

【0025】

いくつかの実施形態において、R^{2 2}は、-H、-CN、-F、メチル、C₁ハロアルキル、C_{1~3}ヘテロアルキル、メトキシおよびC₁ハロアルコキシからなる群より選択される。

【0026】

いくつかの実施形態において、R^{2 2}は、-H、-CN、-F、-およびメチルからなる群より選択される。

【0027】

いくつかの実施形態において、R^{2 4}は、-H、ハロ、-OH、-CN、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、-SF₅、-S(O)_{0~2}R^{3 4}、-S(O)(NH)R^{3 4}、-S(O)(NR^{2 8})R^{3 4}、-S(O)(NH)NR^{3 3}R^{3 3}、-S(O)(NR^{2 8})NR^{3 3}R^{3 3}、-NR^{3 3}R^{3 3}、-NR^{3 3}SO₂R^{3 4}、-NR^{3 3}S(O)₂NR^{3 3}R^{3 3}、-NR^{3 3}C(O)NR^{3 3}R^{3 3}、-NR^{3 3}C(O)OR^{3 4}、-C(O)R^{3 4}、-C(O)OR^{3 4}、-C(O)NR^{3 3}R^{3 3}、-NO₂からなる群より選択され、ここでC_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキルは、1個またはそれより多くのR^{2 9}基でさらに置換されている。
20

【0028】

いくつかの実施形態において、R^{2 4}は、-H、-F、-C1、-OH、-CN、S(O)_{0~2}R^{3 4}、-C(O)R^{3 4}、-NO₂、-SF₅、C_{1~6}アルキル、およびC_{1~6}アルコキシからなる群より選択され、そしてここでこのC_{1~6}アルキルまたはC_{1~6}アルコキシは、1個またはそれより多くの-Fで必要に応じて置換されており、そしてR^{3 4}は、C_{1~6}アルキル、C_{3~6}シクロアルキル、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキルからなる群より選択され、ここでこのC_{1~6}アルキル、C_{3~6}シクロアルキル、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、およびC_{1~6}ヘテロアルキルは、1個またはそれより多くのR^{3 6}基で必要に応じて置換されており、そしてR^{3 6}は独立して、ハロ、-CNおよび-OHから選択される。
30

【0029】

いくつかの実施形態において、R^{2 4}は、-H、-F、-C1、-OH、-CN、-SR^{3 4}、-SF₅、C_{1~6}アルキル、およびC_{1~6}アルコキシからなる群より選択され、そしてここでこのC_{1~6}アルキルまたはC_{1~6}アルコキシは、1個またはそれより多くの-Fで必要に応じて置換されており、そしてR^{3 4}は、C_{1~3}ハロアルキルからなる群より選択される。
40

【0030】

いくつかの実施形態において、R^{2 3}は、-H、ハロ、-OH、-CN、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルコキシ、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、4員～12員ヘテロシクリル、3員～12員シクロアルキル、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、-S(O)_{0~2}R^{3 4}、-NO₂および-SF₅からなる群より選択され、ここでこのC_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C
50

1～6ヘテロアルキル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、4員～12員ヘテロシクリル、および3員～12員シクロアルキルは、1個またはそれより多くのR³⁶基で必要に応じてさらに置換されている。

【0031】

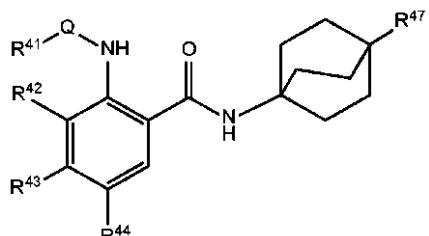
いくつかの実施形態において、R²³は、-H、-F、-Cl、-OH、-CN、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、-SR³⁴、および-SF₅からなる群より選択され、ここでこのC₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ヒドロキシアルキル、およびC₁～6ヘテロアルキルは、1個またはそれより多くのR³⁶基でさらに置換されており、そしてR³⁴はC₁～3ハロアルキルである。

10

【0032】

本開示の別の実施形態において、式III：

【化3】



III

20

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログが提供され、式IIIにおいて：

Qは、-S(O)₂-、-S(O)-、-S(O)(NH)-、-S(O)(NR⁴⁸)-からなる群より選択される。

R⁴¹は、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、-NR⁵³R⁵₃、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、C₃～12シクロアルキル、および4員～12員ヘテロシクリルからなる群より選択され、ここでC₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、C₃～12シクロアルキル、および4員～12員ヘテロシクリルの各々は、1個またはそれより多くのR⁵¹基で必要に応じてさらに置換されており；

30

R⁵¹は、ヒドロキシリル、オキソ、ハロ、-CN、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-P(O)R⁵⁴R⁵⁴、-S(O)(NH)R⁵⁴、-S(O)(NR⁴⁸)R⁵⁴、-S(O)(NH)NR⁵³R⁵³、-S(O)(NR⁴⁸)NR⁵³R⁵³、-S(O)₀～₂R⁵⁴、-S(O)₁～₂NR⁵³R⁵³、-SF₅、-NO₂、-NR⁵³R⁵³、-NR⁵³SO₂R⁵⁴、-OS(O)₂R⁵⁴、-C(O)OR⁵⁴、-C(O)R⁵⁴、-NR⁵³C(O)OR⁵⁴、-NR⁵³C(O)NR⁵³R⁵³、-NR⁵³S(O)₂NR⁵³R⁵³、および-C(O)NR⁵³R⁵³からなる群より選択され、ここでC₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリールの各々は、1個またはそれより多くのR⁴⁹基で必要に応じて置換されており；

40

各R⁴⁹は独立して、-H、オキソ、-OH、-CN、ハロ、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-NR⁵³R⁵³、-NR⁵³C(O)OR⁵⁴、-OS(O)₂R⁵⁴、-C(O)

50

O) OR^{5 4}、 - S(O)(NH)R^{5 4}、 - S(O)(NR^{4 8})R^{5 4}、 - S(O)(NH)NR^{5 3}R^{5 3}、 - S(O)(NR^{4 8})NR^{5 3}R^{5 3}、 - S(O)_{0~2}R^{5 4}、 - S(O)_{1~2}NR^{5 3}R^{5 3}、 - C(O)NR^{5 3}R^{5 3}、 - NR^{5 3}SO₂R^{5 4}、 - C(O)R^{5 4}、 - NR^{5 3}C(O)NR^{5 3}R^{5 3}、 - NR^{5 3}S(O)₂NR^{5 3}R^{5 3}、 - SF₅、 - NO₂からなる群より選択され、ここでC_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリールの各々は、R^{5 6}で必要に応じて置換されており；

各R^{5 3}は独立して、-H、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、C_{3~6}シクロアルキル、6員～10員アリール、4員～12員ヘテロシクリルおよび5員～10員ヘテロアリールからなる群より選択され、ここでこのC_{1~6}アルキル、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員～6員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリールおよび5員～10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR^{5 5}基で必要に応じて置換されており；

各R^{5 4}は独立して、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、C_{3~6}シクロアルキル、6員～10員アリール、4員～12員ヘテロシクリルおよび5員～10員ヘテロアリールからなる群より選択され、ここでこのC_{1~6}アルキル、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員～6員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリールおよび5員～10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR^{5 5}基で必要に応じて置換されており；

各R^{5 5}は独立して、-H、ハロ、-CN、-OH、オキソ、-NO₂、-SF₅、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}ハロアルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ハロアルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-S(O)(NH)R^{5 6}、-S(O)(NR^{4 8})R^{5 6}、-S(O)(NH)NR^{5 6}R^{5 6}、-S(O)(NR^{4 8})NR^{5 6}R^{5 6}、-S(O)_{0~2}R^{5 6}、-S(O)₂NH₂、-NH₂、-S(O)₂NR^{5 6}R^{5 6}、C(O)R^{5 6}、-C(O)NR^{5 6}R^{5 6}およびC(O)OR^{5 6}から選択され、ここで3員～6員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR^{5 6}基で必要に応じて置換されており；

各R^{5 6}は独立して、ハロ、-CN、-OH、-NH₂、オキソ、-NO₂、-SF₅、C_{1~3}アルキル、C_{1~3}ハロアルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ハロアルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、チオハロアルキル、スルホニルアルキル、スルホニルハロアルキル、スルホニルシクロアルキル、3員～6員シクロアルキル、-C(O)NH₂および-S(O)₂NH₂から選択され；

R^{4 2}は、-H、-CN、-F、-Cl、C_{1~3}アルキル、C_{1~3}ハロアルキル、C_{1~3}ヘテロアルキル、C_{1~3}アルコキシおよびC_{1~3}ハロアルコキシからなる群より選択され；

R^{4 3}およびR^{4 4}の各々は独立して、-H、ハロ、-OH、-CN、C_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-SF₅、-S(O)_{0~2}R^{5 4}、-S(O)(NH)R^{5 4}、-S(O)(NR^{4 8})R^{5 4}、-S(O)(NH)NR^{5 3}R^{5 3}、-S(O)(NR^{4 8})NR^{5 3}R^{5 3}、-SH、-S(O)_{1~2}NR^{5 3}R^{5 3}、-NR^{5 3}R^{5 3}、-NR^{5 3}SO₂R^{5 4}、-NR^{5 3}S(O)₂NR^{5 3}R^{3~5 3}、-NR^{5 3}C(O)NR^{5 3}R^{5 3}、-NR^{5 3}C(O)OR^{5 4}、トリ-C_{1~4}アルキルシリル、-C(O)R^{5 4}、-C(O)OR^{5 4}、-C(O)NR^{5 3}R^{5 3}、-NO₂からなる群より選択され、ここでC_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～

10

20

30

40

50

10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR⁴⁹基で必要に応じてさらに置換されており；

ここでR⁴²とR⁴³、またはR⁴³とR⁴⁴は、これらが結合している原子と一緒に必要に応じて結合して、5員～6員シクロアルキル、5員～6員ヘテロシクリル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリールを形成し得、各このような環式基はそれぞれ、これらが結合しているフェニルに縮合しており、そして各々が、1個またはそれより多くのR⁴⁹基で必要に応じて置換されており；

R⁴⁷は、-H、ハロ、-CN、-OH、C_{1～6}アルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、トリ-C_{1～4}アルキルシリル、C_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}ヒドロキシアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、-S(O)_{0～2}R⁵⁴、-S(O)(NH)R⁵⁴、-S(O)(NR⁴⁸)R⁵⁴、-S(O)(NH)NR⁵³R⁵³、-S(O)(NR⁴⁸)NR⁵³R⁵³、-SH、-NR⁵³R⁵³、-P(O)R⁵⁴R⁵⁴、-C(O)OH、-C(O)OR⁵⁴、-C(O)NR⁵³R⁵³、-S(O)₂NR⁵³R⁵³、-C(O)R⁵⁴、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、4員～12員ヘテロシクリルからなる群より選択され；ここでこの4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、C_{1～6}アルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、トリ-C_{1～4}アルキルシリル、C_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}ヒドロキシアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキル、および3員～12員シクロアルキルの各々は、1個またはそれより多くのR⁵⁵で必要に応じて置換されており；

R⁴⁸は、C_{1～6}アルキル、-C(O)R⁵⁴、3員～12員シクロアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、4員～12員ヘテロシクリル、C(O)OR⁵⁴、C(O)NR⁵³R⁵³、およびSO₂R⁵⁴であり、ここでC_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルキルカルボニル、3員～12員シクロアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、および4員～12員ヘテロシクリルの各々は、ハロ、-CN、オキソ、ヒドロキシリル、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルコキシ、-S(O)_{1～2}R⁵⁴、-S(O)₂NR⁵³R⁵³、-NO₂、-SF₅、C_{1～6}ハロアルキル、C_{1～6}ハロアルコキシ、C_{1～6}ヒドロキシアルキル、-NR⁵³R⁵³、-C(O)OR⁵⁴、C_{1～6}ヘテロアルキル、R⁵⁶で必要に応じて置換された3員～6員シクロアルキル、1個またはそれより多くのR⁵⁶で必要に応じて置換された4員～12員ヘテロシクリル、1個またはそれより多くのR⁵⁶で必要に応じて置換された6員～10員アリール、および1個またはそれより多くのR⁵⁶で必要に応じて置換された5員～10員ヘテロアリールで必要に応じて置換されており；

ただし：

R⁴³とR⁴⁷との両方がHである場合、R⁴⁴は、C_{7～12}シクロアルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、C_{1～6}ヒドロキシアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキル、4員ヘテロシクリル、7員ヘテロシクリル、7員～12員单環式ヘテロシクリル、-SF₅、-NR⁵³R⁵³、-NR⁵³C(O)OR⁵⁴、-NR⁵³SO₂R⁵⁴、-NR⁵³S(O)₂NR⁵³R⁵³、-NR⁵³C(O)NR⁵³R⁵³、トリ-C_{1～4}アルキルシリル、-C(O)R⁵⁴、-C(O)OR⁵⁴、-C(O)NR⁵³R⁵³、-S(O)_{0～2}R⁵⁴、-S(O)(NH)R⁵⁴、-S(O)(NR⁸)R⁵⁴、-S(O)(NH)NR⁵³R⁵³、-S(O)(NR⁸)NR⁵³R⁵³、-SHおよび-NO₂からなる群より選択され、ここでC_{7～12}シクロアルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、C_{1～6}ヒドロキシアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキル、4員ヘテロシクリル、7員ヘテロシクリルおよび7員～12員单環式ヘテロシクリルは、1個またはそれより多くのR⁴⁹で必要に応じて置換されており；5員～6員ヘテロシクリルは、R⁵⁷で必要に応じて置換されており；そして8員～10員二環式ヘテロシクリルは、1個またはそれより多くのR⁵⁸で必要に応じて置換されており；

ここでR⁵⁷は、-OH、オキソ、-CN、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、C_{1～6}ヒドロキシアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-

10

20

30

40

50

$S(O)_{0 \sim 2}R^{5 \sim 4}$ 、 $-NR^{5 \sim 3}SO_2R^{5 \sim 4}$ 、 $-NR^{5 \sim 3}S(O)_2NR^{5 \sim 3}R^{5 \sim 3}$ 、 $-NR^{5 \sim 3}C(O)NR^{5 \sim 3}R^{5 \sim 3}$ 、 $-NR^{5 \sim 3}C(O)OR^{5 \sim 4}$ 、 $-C(O)R^{5 \sim 4}$ 、 $-C(O)OR^{5 \sim 4}$ および $-C(O)NR^{5 \sim 3}R^{5 \sim 3}$ から選択される。

そして $R^{5 \sim 8}$ は、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 6}$ ハロアルコキシ、 $C_{1 \sim 6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1 \sim 6}$ ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、 $-S(O)_{0 \sim 2}R^{5 \sim 4}$ 、 $-NR^{5 \sim 3}R^{5 \sim 3}$ 、 $-NR^{5 \sim 3}SO_2R^{5 \sim 4}$ 、 $-NR^{5 \sim 3}S(O)_2NR^{5 \sim 3}R^{5 \sim 3}$ 、 $-NR^{5 \sim 3}C(O)NR^{5 \sim 3}R^{5 \sim 3}$ 、 $-NR^{5 \sim 3}C(O)OR^{5 \sim 4}$ 、 $-C(O)R^{5 \sim 4}$ 、 $-C(O)OR^{5 \sim 4}$ および $-C(O)NR^{5 \sim 3}R^{5 \sim 3}$ から選択される。

10

【0033】

いくつかの実施形態において、 $R^{4 \sim 7}$ は、 $-H$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1 \sim 6}$ ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、 $-S(O)_{0 \sim 2}R^{5 \sim 4}$ 、 $-S(O)(NH)R^{5 \sim 4}$ 、 $-S(O)(NR^{4 \sim 8})R^{5 \sim 4}$ 、 $-S(O)(NH)NR^{5 \sim 3}R^{5 \sim 3}$ 、 $-S(O)(NR^{4 \sim 8})NR^{5 \sim 3}R^{5 \sim 3}$ 、 $-NR^{5 \sim 3}R^{5 \sim 3}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{5 \sim 4}$ 、 $-C(O)NR^{5 \sim 3}R^{5 \sim 3}$ 、 $-S(O)_2NR^{5 \sim 3}R^{5 \sim 3}$ 、 $-C(O)R^{5 \sim 4}$ 、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、および4員～12員ヘテロシクリルからなる群より選択され；ここでこの4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1 \sim 6}$ ヘテロアルキル、および3員～12員シクロアルキルの各々は、1個またはそれより多くの $R^{5 \sim 5}$ で必要に応じて置換されている。

20

【0034】

いくつかの実施形態において、 $R^{4 \sim 7}$ は、 $-H$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1 \sim 6}$ ヘテロアルキル、3員～6員シクロアルキル、 $-S(O)_{0 \sim 2}R^{5 \sim 4}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{5 \sim 4}$ 、 $-C(O)NR^{5 \sim 3}R^{5 \sim 3}$ 、 $-S(O)_2NR^{5 \sim 3}R^{5 \sim 3}$ 、 $-C(O)R^{5 \sim 4}$ 、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、4員～12員ヘテロシクリルからなる群より選択され；ここでこの4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1 \sim 6}$ ヘテロアルキル、および3員～6員シクロアルキルの各々は、1個またはそれより多くの $R^{5 \sim 6}$ で必要に応じて置換されている。

30

【0035】

いくつかの実施形態において、 $R^{4 \sim 7}$ は、 $-H$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル、 $C_{1 \sim 3}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 3}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1 \sim 6}$ ヘテロアルキル、および6員～10員アリールからなる群より選択され、ここでこの6員～10員アリール、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル、 $C_{1 \sim 3}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 3}$ ヒドロキシアルキル、および $C_{1 \sim 6}$ ヘテロアルキルの各々は、1個またはそれより多くの $R^{5 \sim 6}$ で必要に応じて置換されており、ここで $R^{5 \sim 6}$ は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル、 $C_{1 \sim 3}$ ハロアルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 6}$ ハロアルコキシ、チオハロアルキル、スルホニルアルキル、スルホニルハロアルキル、スルホニルシクロアルキルから選択され；

40

いくつかの実施形態において、Qは、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、および $-S(O)(NR^{4 \sim 8})-$ からなる群より選択される。

【0036】

いくつかの実施形態において、 $R^{4 \sim 1}$ は、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-NR^{5 \sim 3}R^{5 \sim 3}$ 、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、 $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキル、および4員～12員ヘテロシクリルからなる群より選択され、ここで $C_{1 \sim 6}$ アルキル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、 $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキル、および4員～12員ヘテロシクリルの各々はさらに、1個またはそれより多くの $R^{5 \sim 1}$ 基で必要に応じて置換さ

50

れている。

【0037】

いくつかの実施形態において、R⁵¹は、ヒドロキシル、オキソ、ハロ、-CN、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～6員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-S(O)(NH)R⁵⁴、-S(O)(NR⁴⁸)R⁵⁴、-S(O)(NH)NR⁵³R⁵³、-S(O)(NR⁴⁸)NR⁵³R⁵³、-S(O)_{0～2}R⁵⁴、-S(O)_{1～2}NR⁵³R⁵³、-SF₅、-NO₂、-NR⁵³R⁵³、-NR⁵³SO₂R⁵⁴、-C(O)OR⁵⁴、-C(O)R⁵⁴、-NR⁵³C(O)OR⁵⁴、および-C(O)NR⁵³R⁵³からなる群より選択され、ここでC₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～6員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、および5員～10員ヘテロアリールの各々は、1個またはそれより多くのR⁴⁹基で必要に応じて置換されている。10

【0038】

いくつかの実施形態において、各R⁴⁹は独立して、-H、オキソ、-OH、-CN、ハロ、C₁～3アルキル、C₁～3アルコキシ、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～6員シクロアルキル、-NR⁵³R⁵³、-C(O)OR⁵⁴、-S(O)_{0～2}R⁵⁴、-S(O)_{1～2}NR⁵³R⁵³、-C(O)NR⁵³R⁵³、-NR⁵³SO₂R⁵⁴、-C(O)R⁵⁴、-SF₅、および-NO₂からなる群より選択され、ここでC₁～3アルキル、C₁～3アルコキシ、3員～6員シクロアルキルの各々は、-CN、1個もしくはそれより多くのハロ、またはC₁～6ヘテロアルキルで必要に応じて置換されている。20

【0039】

いくつかの実施形態において、R⁴²は、-H、-CN、-F、メチル、C₁ハロアルキル、C₁～3ヘテロアルキル、メトキシおよびC₁ハロアルコキシからなる群より選択される。

【0040】

いくつかの実施形態において、R⁴²は、-Hおよび-Fからなる群より選択される。

【0041】

いくつかの実施形態において、R⁴⁴は、-H、ハロ、-OH、-CN、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、-SF₅、-S(O)_{0～2}R⁵⁴、-S(O)(NH)R⁵⁴、-S(O)(NR⁴⁸)R⁵⁴、-S(O)(NH)NR⁵³R⁵³、-S(O)(NR⁴⁸)NR⁵³R⁵³、-NR⁵³R⁵³、-NR⁵³SO₂R⁵⁴、-NR⁵³S(O)₂NR⁵³R⁵³、-NR⁵³C(O)NR⁵³R⁵³、-NR⁵³C(O)OR⁵⁴、-C(O)R⁵⁴、-C(O)OR⁵⁴、-C(O)NR⁵³R⁵³、-NO₂からなる群より選択され、ここでC₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキルは、1個またはそれより多くのR⁴⁹基でさらに置換されている。30

【0042】

いくつかの実施形態において、R⁴⁴は、-H、-F、-Cl、-OH、-CN、-S(O)_{0～2}R⁵⁴、-NO₂、-SF₅、C₁～6アルキル、およびC₁～6アルコキシからなる群より選択され、そしてここでこのC₁～6アルキルまたはC₁～6アルコキシは、1個またはそれより多くの-Fで必要に応じて置換されており、そしてR⁵⁴は、C₁～6アルキル、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキルからなる群より選択され、ここでこのC₁～6アルキル、C₁～6ヒドロキシアルキル、およびC₁～6ヘテロアルキルは、1個またはそれより多くのR⁵⁵基で必要に応じて置換されており、そしてR⁵⁵は独立して、ハロ、-CN、-OH、オキソから選択される。40

【0043】

いくつかの実施形態において、R⁴⁴は、-H、-F、-Cl、-OH、-CN、-SR

50

5^4 、-SF₅、C_{1~6}アルキル、およびC_{1~6}アルコキシからなる群より選択され、そしてここでこのC_{1~6}アルキルまたはC_{1~6}アルコキシは、1個またはそれより多くの-Fで必要に応じて置換されており、そしてR⁵⁴はC_{1~3}ハロアルキルである。

【0044】

いくつかの実施形態において、R⁴³は、-H、ハロ、-OH、-CN、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、C_{3~12}シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-SF₅、-S(O)_{0~2}R⁵⁴、-S(O)(NH)R⁵⁴、-S(O)(NR⁴⁸)R⁵⁴、-S(O)(NH)NR⁵³R⁵³、-S(O)(NR⁴⁸)NR⁵³R⁵³、-NR⁵³R⁵³、-NR⁵³SO₂R⁵⁴、-NR⁵³S(O)₂NR⁵³R⁵³、-NR⁵³C(O)NR⁵³R⁵³、-NR⁵³C(O)OR⁵⁴、-C(O)R⁵⁴、-C(O)OR⁵⁴、-C(O)NR⁵³R⁵³、および-NO₂からなる群より選択され、ここでC_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、C_{3~12}シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、および5員～10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR⁴⁹基でさらに置換されている。10

【0045】

いくつかの実施形態において、R⁴⁹は、-H、オキソ、-OH、-CN、ハロ、C_{1~3}アルキル、C_{1~3}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員～6員シクロアルキル、-NR⁵³R⁵³、-C(O)OR⁵⁴、-S(O)_{0~2}R⁵⁴、-S(O)_{1~2}NR⁵³R⁵³、-C(O)NR⁵³R⁵³、-C(O)R⁵⁴からなる群より選択され、ここでC_{1~3}アルキル、C_{1~3}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、および3員～6員シクロアルキルの各々は、-CNまたは1個もしくはそれより多くのハロで必要に応じて置換されている。20

【0046】

いくつかの実施形態において、R⁴³は、-H、ハロ、-CN、C_{1~3}アルキル、C_{1~3}アルコキシ、C_{1~3}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、C_{3~6}シクロアルキル、4員～6員ヘテロシクリル、5員～10員ヘテロアリール、-SF₅、-S(O)_{0~2}R⁵⁴、および-NO₂からなる群より選択され、ここでC_{1~3}アルキル、C_{1~3}アルコキシ、C_{1~3}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、C_{3~6}シクロアルキル、4員～6員ヘテロシクリル、および5員～10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR⁴⁹基でさらに置換されている。30

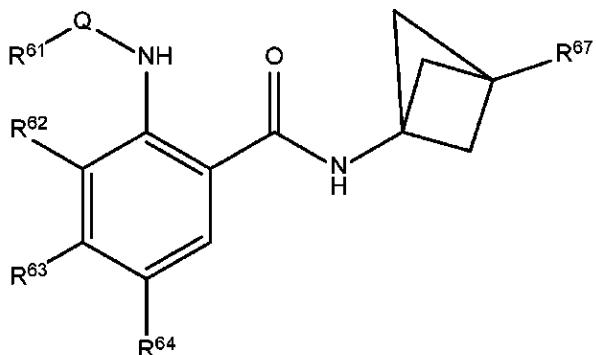
【0047】

いくつかの実施形態において、R⁴⁹は、-H、オキソ、-OH、-CN、ハロ、C_{1~3}アルキル、C_{1~3}アルコキシ、C_{1~3}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員～6員シクロアルキル、-C(O)OR⁵⁴、-S(O)_{0~2}R⁵⁴、-S(O)_{1~2}NR⁵³R⁵³、-C(O)R⁵⁴からなる群より選択され、ここでC_{1~3}アルキル、C_{1~3}アルコキシ、C_{1~3}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、および3員～6員シクロアルキルの各々は、-CNまたは1個もしくはそれより多くのハロで必要に応じて置換されている。40

【0048】

本開示の別の実施形態において、式IV：

【化4】



IV

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログが提供され、式IVにおいて：

Qは、-S(O)₂-、-S(O)-、-S(O)(NH)-、-S(O)(NR⁶⁸)-からなる群より選択され；

R⁶¹は、C_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、-NR⁷³R⁷₃、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、C_{3~12}シクロアルキル、および4員～12員ヘテロシクリルからなる群より選択され、ここでC_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、C_{3~12}シクロアルキル、および4員～12員ヘテロシクリルの各々は、1個またはそれより多くのR⁷¹基で必要に応じてさらに置換されており；

R⁷¹は、ヒドロキシリル、オキソ、ハロ、-CN、C_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-P(O)R⁷⁴R⁷⁴、-S(O)(NH)R⁷⁴、-S(O)(NR⁶⁸)R⁷⁴、-S(O)(NH)NR⁷³R⁷³、-S(O)(NR⁶⁸)NR⁷³R⁷³、-SH、-S(O)_{0~2}R⁷⁴、-S(O)_{1~2}NR⁷³R⁷³、-SF₅、-NO₂、-NR⁷³R⁷³、-NR⁷³SO₂R⁷⁴、-OS(O)₂R⁷⁴、-C(O)OR⁷⁴、-C(O)R⁷⁴、-NR⁷³C(O)OR⁷⁴、-NR⁷³C(O)NR⁷³R⁷³、-NR⁷³S(O)₂NR⁷³R⁷³、および-C(O)NR⁷³R⁷³からなる群より選択され、ここでC_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリールの各々は、1個またはそれより多くのR⁶⁹基で必要に応じて置換されており；

各R⁶⁹は独立して、-H、オキソ、-OH、-CN、ハロ、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-NR⁷³R⁷³、-NR⁷³C(O)OR⁷⁴、-OS(O)₂R⁷⁴、-C(O)OR⁷⁴、-S(O)(NH)R⁷⁴、-S(O)(NR⁶⁸)R⁷⁴、-S(O)(NH)NR⁷³R⁷³、-S(O)(NR⁶⁸)NR⁷³R⁷³、-SH、-S(O)_{0~2}R⁷⁴、-S(O)_{1~2}NR⁷³R⁷³、-C(O)NR⁷³R⁷³、-NR⁷³SO₂R⁷⁴、-C(O)R⁷⁴、-NR⁷³C(O)NR⁷³R⁷³、-NR⁷³S(O)₂NR⁷³R⁷³、-SF₅、-NO₂からなる群より選択され、ここでC_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリールの各々は、1個またはそれより多くのR⁷⁶基で必要に応じて置換されており；

各R⁷³は独立して、-H、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテ

10

20

30

40

50

テロアルキル、C₃～6シクロアルキル、6員～10員アリール、4員～12員ヘテロシクリルおよび5員～10員ヘテロアリールからなる群より選択され、ここでこのC₁～6アルキル、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～6員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリールおよび5員～10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR⁷₅基で必要に応じて置換されており；

各R⁷₄は独立して、C₁～6アルキル、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、C₃～6シクロアルキル、6員～10員アリール、4員～12員ヘテロシクリルおよび5員～10員ヘテロアリールからなる群より選択され、ここでこのC₁～6アルキル、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～6員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリールおよび5員～10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR⁷₅基で必要に応じて置換されており；

各R⁷₅は独立して、-H、ハロ、-CN、-OH、オキソ、-NO₂、-SF₅、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-S(O)(NH)R⁶₆、-S(O)(NR⁶₈)R⁶₆、-S(O)(NH)NR⁶₆R⁶₆、-S(O)(NR⁶₈)NR⁶₆R⁶₆、-SH、-S(O)_{0～2}R⁶₆、-S(O)₂NH₂、-NH₂、-S(O)₂NR⁶₆R⁶₆、C(O)R⁶₆、-C(O)NR⁶₆R⁶₆およびC(O)OR⁶₆から選択され、ここで3員～6員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR⁷₆基で必要に応じて置換されており；

各R⁷₆は独立して、ハロ、-CN、-OH、-NH₂、オキソ、-NO₂、-SF₅、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、C₁～6ヒドロキシアルキル、チオアルキル、チオハロアルキル、チオシクロアルキル、スルホニルアルキル、スルホニルハロアルキル、スルホニルシクロアルキル、3員～6員シクロアルキル、-C(O)NH₂および-S(O)₂NH₂から選択され；

R⁶₂は、-H、-CN、-F、-Cl、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、C₁～3ヘテロアルキル、C₁～3アルコキシおよびC₁～3ハロアルコキシからなる群より選択され；

R⁶₃およびR⁶₄の各々は独立して、-H、ハロ、-OH、-CN、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-SF₅、-S(O)_{0～2}R⁷₄、-S(O)(NH)R⁷₄、-S(O)(NR⁶₈)R⁷₄、-S(O)(NH)NR⁷₃R⁷₃、-S(O)(NR⁶₈)NR⁷₃R⁷₃、-SH、-NR⁷₃R⁷₃、-NR⁷₃SO₂R⁷₄、-NR⁷₃S(O)₂NR⁷₃R⁷₃、-NR⁷₃C(O)NR⁷₃R⁷₃、-NR⁷₃C(O)OR⁷₄、トリ-C₁～4アルキルシリル、-C(O)R⁷₄、-C(O)OR⁷₄、-C(O)NR⁷₃R⁷₃および-NO₂からなる群より選択され、ここでC₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR⁶₉基で必要に応じてさらに置換されており；

ここでR⁶₂とR⁶₃、またはR⁶₃とR⁶₄は、これらが結合している原子と一緒に必要に応じて結合して、5員～6員シクロアルキル、5員～6員ヘテロシクリル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリールを形成し得、各このような環式基はそれぞれ、これらが結合しているフェニルに縮合しており、そして各々が、1個またはそれより多くのR⁶₉基で必要に応じて置換されており；

R⁶₇は、-H、ハロ、-CN、-OH、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、トリ-C₁～4アルキルシリル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、-S(O)_{0～2}R⁷

10

20

30

40

50

4、 - S (O) (NH) R⁷₄、 - S (O) (NR⁶₈) R⁷₄、 - S (O) (NH) NR⁷₃ R⁷₃、 - S (O) (NR⁶₈) NR⁷₃ R⁷₃、 - SH、 - NR⁷₃ R⁷₃、 - P (O) R⁷₄ R⁷₄、 - C (O) OH、 - C (O) OR⁷₄、 - C (O) NR⁷₃ R⁷₃、 - S (O)₂ NR⁷₃ R⁷₃、 - C (O) R⁷₄、 6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリールおよび4員～12員ヘテロシクリルからなる群より選択され；ここでこの4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、C_{1～6}アルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、トリ-C_{1～4}アルキルシリル、C_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}ヒドロキシアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキル、および3員～12員シクロアルキルの各々は、1個またはそれより多くのR⁷₅で必要に応じて置換されており；

10

R⁶₈は、C_{1～6}アルキル、- C (O) R⁷₄、3員～12員シクロアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、4員～12員ヘテロシクリル、- C (O) OR⁷₄、- C (O) NR⁷₃ R⁷₃、- SO₂ R⁷₄であり、ここでC_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルキルカルボニル、3員～12員シクロアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、および4員～12員ヘテロシクリルの各々は、ハロ、- CN、オキソ、ヒドロキシル、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルコキシ、- S (O)_{1～2} R⁷₄、- S (O)₂ NR⁷₃ R⁷₃、- NO₂、- SF₅、C_{1～6}ハロアルキル、C_{1～6}ハロアルコキシ、C_{1～6}ヒドロキシアルキル、NR⁷₃ R⁷₃、- C (O) OR⁷₄、C_{1～6}ヘテロアルキル、R⁷₆で必要に応じて置換された3員～6員シクロアルキル、1個またはそれより多くのR⁷₆で必要に応じて置換された4員～12員ヘテロシクリル、1個またはそれより多くのR⁷₆で必要に応じて置換された6員～10員アリール、および1個またはそれより多くのR⁷₆で必要に応じて置換された5員～10員ヘテロアリールで必要に応じて置換されており；

20

【0049】

いくつかの実施形態において、Qは、- S (O)₂-、- S (O)-、および- S (O) (NR⁶₈) -からなる群より選択される。

【0050】

いくつかの実施形態において、R⁶₁は、C_{1～6}アルキル、- NR⁷₃ R⁷₃、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、C_{3～12}シクロアルキル、および4員～12員ヘテロシクリルからなる群より選択され、ここでC_{1～6}アルキル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、C_{3～12}シクロアルキル、および4員～12員ヘテロシクリルの各々は、1個またはそれより多くのR⁷₁基でさらに置換されている。

30

【0051】

いくつかの実施形態において、R⁶₂は、- H、- CN、- F、メチル、C₁ハロアルキル、C_{1～3}ヘテロアルキル、メトキシおよびC₁ハロアルコキシからなる群より選択される。

【0052】

いくつかの実施形態において、R⁶₂は、- H、および- Fからなる群より選択される。

【0053】

いくつかの実施形態において、R⁶₄は、- H、ハロ、- OH、- CN、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}ヒドロキシアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキル、- SF₅、- S (O)_{0～2} R⁷₄、- S (O) (NH) R⁷₄、- S (O) (NR⁶₈) R⁷₄、- S (O) (NH) NR⁷₃ R⁷₃、- S (O) (NR⁶₈) NR⁷₃ R⁷₃、- NR⁷₃ R⁷₃、- NR⁷₃ SO₂ R⁷₄、- NR⁷₃ S (O)₂ NR⁷₃ R⁷₃、- NR⁷₃ C (O) NR⁷₃ R⁷₃、- NR⁷₃ C (O) OR⁷₄、- C (O) R⁷₄、- C (O) OR⁷₄、- C (O) NR⁷₃ R⁷₃、- NO₂からなる群より選択され、ここでC_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}ヒドロキシアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキルは、1個またはそれより多くのR⁶₉基でさらに置換されている。

40

【0054】

いくつかの実施形態において、R⁶₄は、- H、- F、- Cl、- OH、- CN、- S

50

(O) $0 \sim 2 R^{74}$ 、-SF₅、-NO₂、C_{1~6}アルキル、およびC_{1~6}アルコキシからなる群より選択され、そしてここでこのC_{1~6}アルキルまたはC_{1~6}アルコキシは、1個またはそれより多くの-Fで必要に応じて置換されている。そしてR⁷⁴は、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキルからなる群より選択され、ここでこのC_{1~6}アルキル、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、およびC_{1~6}ヘテロアルキルは、1個またはそれより多くのR⁷⁵基で必要に応じて置換されており、そしてR⁷⁵は独立して、ハロ、-CN、-OH、オキソから選択される。

【0055】

いくつかの実施形態において、R⁶⁴は、-H、-F、-Cl、-OH、-CN、SR⁷⁴、-SF₅、C_{1~6}アルキル、およびC_{1~6}アルコキシからなる群より選択され、そしてここでこのC_{1~6}アルキルまたはC_{1~6}アルコキシは、1個またはそれより多くの-Fで必要に応じて置換されており、そしてR⁷⁴はC_{1~3}ハロアルキルである。10

【0056】

いくつかの実施形態において、R⁶³は、-H、ハロ、-OH、-CN、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、C_{3~12}シクロアルキル、4員~12員ヘテロシクリル、6員~10員アリール、5員~10員ヘテロアリール、-SF₅、-S(O)_{0~2}R⁷⁴、-S(O)(NH)R⁷⁴、-S(O)(NR⁶⁸)R⁷⁴、-S(O)(NH)NR⁷³R⁷³、-S(O)(NR⁴⁸)NR⁷³R⁷³、-NR⁷³R⁷³、-NR⁷³SO₂R⁷⁴、-NR⁷³S(O)₂NR⁷³R⁷³、-NR⁷³C(O)NR⁷³R⁷³、-NR⁷³C(O)OR⁷⁴、-C(O)R⁷⁴、-C(O)OR⁷⁴、-C(O)NR⁷³R⁷³、および-NO₂からなる群より選択され、ここでC_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、C_{3~12}シクロアルキル、4員~12員ヘテロシクリル、6員~10員アリール、および5員~10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR⁶⁹基でさらに置換されている。20

【0057】

いくつかの実施形態において、R⁶⁹は、-H、オキソ、-OH、-CN、ハロ、C_{1~3}アルキル、C_{1~3}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員~6員シクロアルキル、-NR⁷³R⁷³、-C(O)OR⁷⁴、-S(O)_{0~2}R⁷⁴、-S(O)_{1~2}NR⁷³R⁷³、-C(O)NR⁷³R⁷³、-C(O)R⁷⁴からなる群より選択され、ここでC_{1~3}アルキル、C_{1~3}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、および3員~6員シクロアルキルの各々は、-CNまたは1個もしくはそれより多くのハロで必要に応じて置換されている。30

【0058】

いくつかの実施形態において、R⁶³は、-H、ハロ、-CN、C_{1~3}アルキル、C_{1~3}アルコキシ、C_{1~3}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、C_{3~6}シクロアルキル、4員~6員ヘテロシクリル、5員~10員ヘテロアリール、-SF₅、-S(O)_{0~2}R⁷⁴、および-NO₂からなる群より選択され、ここでC_{1~3}アルキル、C_{1~3}アルコキシ、C_{1~3}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、C_{3~6}シクロアルキル、4員~6員ヘテロシクリル、および5員~10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR⁶⁹基でさらに置換されている。40

【0059】

いくつかの実施形態において、R⁶⁹は、-H、オキソ、-OH、-CN、ハロ、C_{1~3}アルキル、C_{1~3}アルコキシ、C_{1~3}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員~6員シクロアルキル、-C(O)OR⁷⁴、-S(O)_{0~2}R⁷⁴、-S(O)_{1~2}NR⁷³R⁷³、-C(O)R⁷⁴からなる群より選択され、ここでC_{1~3}アルキル、C_{1~3}アルコキシ、C_{1~3}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、および3員~6員シクロアルキルの各々は、-CNまたは1個もしくはそれより多くのハロで必要に応じて置換されている。

【0060】

10

20

30

40

50

式I、式II、式III、式IVの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログを、薬学的に受容可能な賦形剤と一緒に含有する薬学的組成物もまた提供される。

【0061】

N A F L D、N A S H、A S Hまたは脂肪異栄養症を処置する方法もまた提供され、この方法は、その必要がある患者に、有効量の式I、式II、式III、式IV、またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログの組成物を投与する工程を包含する。

【0062】

別の実施形態において、R⁷が、-H、ハロ、-CN、-OH、C_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、-S(O)_{0~2}R^{1~4}、-S(O)(NH)R^{1~4}、-S(O)(NR⁸)R^{1~4}、-S(O)(NH)NR^{1~3}R^{1~3}、-S(O)(NR⁸)NR^{1~3}R^{1~3}、-NR^{1~3}R^{1~3}、-C(O)OH、-C(O)OR^{1~4}、-C(O)NR^{1~3}R^{1~3}、-S(O)₂NR^{1~3}R^{1~3}、-C(O)R^{1~4}、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、および4員～12員ヘテロシクリルからなる群より選択され；ここでこの4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、C_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、および3員～12員シクロアルキルの各々は、1個またはそれより多くのR^{1~5}で必要に応じて置換されている、式Iの化合物が提供される。10

【0063】

別の実施形態において、R⁷が、-H、ハロ、-CN、-OH、C_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルキニル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員～6員シクロアルキル、-S(O)_{0~2}R^{1~4}、-C(O)OH、-C(O)OR^{1~4}、-C(O)NR^{1~3}R^{1~3}、-S(O)₂NR^{1~3}R^{1~3}、-C(O)R^{1~4}、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、4員～12員ヘテロシクリルからなる群より選択され；ここでこの4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、C_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルキニル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、および3員～6員シクロアルキルの各々は、1個またはそれより多くのR^{1~6}で必要に応じて置換されている、式Iの化合物が提供される。20

【0064】

別の実施形態において、R⁷が、-H、ハロ、-CN、-OH、C_{1~3}アルキル、C_{1~3}アルコキシ、C_{1~3}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、および6員～10員アリールからなる群より選択され、ここでこの6員～10員アリール、C_{1~3}アルキル、C_{1~3}アルコキシ、C_{1~3}ヒドロキシアルキル、およびC_{1~6}ヘテロアルキルの各々は、1個またはそれより多くのR^{1~6}で必要に応じて置換されており、ここでR^{1~6}は、ハロ、-CN、-NO₂、-SF₅、C_{1~3}アルキル、C_{1~3}ハロアルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ハロアルコキシ、チオハロアルキル、スルホニルアルキル、スルホニルハロアルキル、スルホニルシクロアルキルから選択される、式Iの化合物が提供される；30

【0065】

別の実施形態において、R⁸が、C_{1~6}アルキル、-C(O)R^{1~4}、3員～12員シクロアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、4員～12員ヘテロシクリル、-C(O)OR^{1~4}、-C(O)NR^{1~3}R^{1~3}、および-SO₂R^{1~4}からなる群より選択され、ここでC_{1~6}アルキル、3員～12員シクロアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、および4員～12員ヘテロシクリルの各々は、1個またはそれより多くのR^{1~6}で必要に応じて置換されている、式Iの化合物が提供される。40

【0066】

50

20

30

40

50

別の実施形態において、 R^{27} が、-H、ハロ、-CN、-OH、 $C_{1~6}$ アルキル、 $C_{2~6}$ アルケニル、 $C_{2~6}$ アルキニル、 $C_{1~6}$ アルコキシ、 $C_{1~6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1~6}$ ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、-S(O)_{0~2} R^{34} 、-S(O)(NH) R^{34} 、-S(O)(NR²⁸) R^{34} 、-S(O)(NH)NR³³ R^{33} 、-S(O)(NR²⁸)NR³³ R^{33} 、-NR³³ R^{33} 、-C(O)OH、-C(O)OR³⁴、-C(O)NR³³ R^{33} 、-S(O)₂NR³³ R^{33} 、-C(O)R³⁴、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、および4員～12員ヘテロシクリルからなる群より選択され；ここでこの4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、 $C_{1~6}$ アルキル、 $C_{2~6}$ アルケニル、 $C_{2~6}$ アルキニル、 $C_{1~6}$ アルコキシ、 $C_{1~6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1~6}$ ヘテロアルキル、および3員～12員シクロアルキルの各々は、1個またはそれより多くの R^{35} で必要に応じて置換されている、式IIの化合物が提供される；

【0067】

別の実施形態において、 R^{27} が、-H、ハロ、-CN、-OH、 $C_{1~6}$ アルキル、 $C_{2~6}$ アルキニル、 $C_{1~6}$ アルコキシ、 $C_{1~6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1~6}$ ヘテロアルキル、3員～6員シクロアルキル、-S(O)_{0~2} R^{34} 、-C(O)OH、-C(O)OR³⁴、-C(O)NR³³ R^{33} 、-S(O)₂NR³³ R^{33} 、-C(O)R³⁴、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、4員～12員ヘテロシクリルからなる群より選択され；ここでこの4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、 $C_{1~6}$ アルキル、 $C_{2~6}$ アルキニル、 $C_{1~6}$ アルコキシ、 $C_{1~6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1~6}$ ヘテロアルキル、および3員～6員シクロアルキルの各々は、1個またはそれより多くの R^{36} で必要に応じて置換されている、式IIの化合物が提供される。

【0068】

別の実施形態において、 R^{27} が、-H、ハロ、-CN、-OH、 $C_{1~3}$ アルキル、 $C_{1~3}$ アルコキシ、 $C_{1~3}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1~6}$ ヘテロアルキル、および6員～10員アリールからなる群より選択され、ここで6員～10員アリール、 $C_{1~3}$ アルキル、 $C_{1~3}$ アルコキシ、 $C_{1~3}$ ヒドロキシアルキル、および $C_{1~6}$ ヘテロアルキルの各々は、1個またはそれより多くの R^{36} で必要に応じて置換されており、ここで R^{36} は、ハロ、-CN、-NO₂、-SF₅、 $C_{1~3}$ アルキル、 $C_{1~3}$ ハロアルキル、 $C_{1~6}$ アルコキシ、 $C_{1~6}$ ハロアルコキシ、チオハロアルキル、スルホニルアルキル、スルホニルハロアルキル、スルホニルシクロアルキルから選択される、式IIの化合物が提供される；

【0069】

別の実施形態において、 R^{28} が、 $C_{1~6}$ アルキル、-C(O)R³⁴、3員～12員シクロアルキル、 $C_{1~6}$ ヘテロアルキル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、4員～12員ヘテロシクリル、-C(O)OR³⁴、-C(O)NR³³ R^{33} 、および-SO₂R³⁴からなる群より選択され、ここで $C_{1~6}$ アルキル、3員～12員シクロアルキル、 $C_{1~6}$ ヘテロアルキル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、および4員～12員ヘテロシクリルの各々は、1個またはそれより多くの R^{36} で必要に応じて置換されている、式IIの化合物が提供される；

【0070】

本発明の別の実施形態において、少なくとも部分的にミトコンドリア機能障害によって媒介される疾患または状態を処置することを必要とする患者において、その疾患または状態を処置する方法が提供され、この方法は、この患者に、有効量の、下で例示される各個々の化合物を含む本開示の薬学的組成物の化合物を投与する工程を包含する。

【0071】

本発明の別の実施形態において、ミトコンドリア脱共役により治療可能な疾患または状態を処置することを必要とする患者において、その疾患または状態を処置する方法が提供され、この方法は、この患者に、有効量の、下で例示される各個々の化合物を含む本開示の薬学的組成物の化合物を投与する工程を包含する。

10

20

30

40

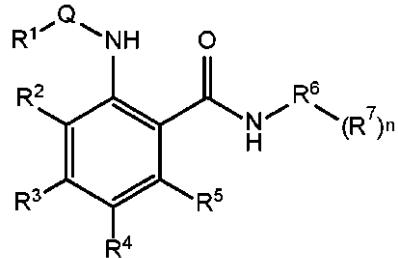
50

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

式I:

【化256】



I

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログであって、式Iにおいて：

Qは、-S(O)₂-、-S(O)-、-S(O)(NH)-、-S(O)(NR⁸)-からなる群より選択され、

R¹は、C_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、-NR^{1~3}R^{1~3}、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、C_{3~12}シクロアルキル、および4員～12員ヘテロシクリルからなる群より選択され、ここでC_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、C_{3~12}シクロアルキル、および4員～12員ヘテロシクリルの各々は、1個またはそれより多くのR^{1~1}基で必要に応じてさらに置換されており；

R^{1~1}は、ヒドロキシリル、オキソ、ハロ、-CN、C_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-P(O)R^{1~4}R^{1~4}、-S(O)(NH)R^{1~4}、-S(O)(NR⁸)R^{1~4}、-S(O)(NH)NR^{1~3}R^{1~3}、-S(O)(NR⁸)NR^{1~3}R^{1~3}、-SH、-S(O)_{0~2}R^{1~4}、-S(O)_{1~2}NR^{1~3}R^{1~3}、-SF₅、-NO₂、-NR^{1~3}R^{1~3}、-NR^{1~3}SO₂R^{1~4}、-OS(O)₂R^{1~4}、-C(O)OR^{1~4}、-C(O)R^{1~4}、-NR^{1~3}C(O)OR^{1~4}、-NR^{1~3}C(O)NR^{1~3}R^{1~3}、-NR^{1~3}S(O)₂NR^{1~3}R^{1~3}、および-C(O)NR^{1~3}R^{1~3}からなる群より選択され、ここでC_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、および5員～10員ヘテロアリールの各々は、1個またはそれより多くのR⁹基で必要に応じて置換されており；

各R⁹は独立して、-H、オキソ、-OH、-CN、ハロ、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-NR^{1~3}R^{1~3}、-NR^{1~3}C(O)OR^{1~4}、-OS(O)₂R^{1~4}、-C(O)OR^{1~4}、-S(O)(NH)R^{1~4}、-S(O)(NR⁸)R^{1~4}、-S(O)(NH)NR^{1~3}R^{1~3}、-S(O)(NR⁸)NR^{1~3}R^{1~3}、-S(O)_{0~2}R^{1~4}、-S(O)_{1~2}NR^{1~3}R^{1~3}、-C(O)NR^{1~3}R^{1~3}、-NR^{1~3}SO₂R^{1~4}、-C(O)R^{1~4}、-NR^{1~3}C(O)NR^{1~3}R^{1~3}、-NR^{1~3}S(O)₂NR^{1~3}R^{1~3}、SF₅および-NO₂からなる群より選択され、ここでC_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、および5員～10員ヘテロアリールの各々は、1個またはそれより多くのR^{1~6}基で必要に応じて置換されており；

10

20

30

40

50

各 R^{1~3} は独立して、 - H、 C_{1~6} アルキル、 C_{1~6} ヒドロキシアルキル、 C_{1~6} ヘテロアルキル、 C_{3~6} シクロアルキル、 6 品目～10 品目アリール、 4 品目～12 品目ヘテロシクリルおよび 5 品目～10 品目ヘテロアリールからなる群より選択され、ここで該 C_{1~6} アルキル、 C_{1~6} ヒドロキシアルキル、 C_{1~6} ヘテロアルキル、 3 品目～6 品目シクロアルキル、 4 品目～12 品目ヘテロシクリル、 6 品目～10 品目アリールおよび 5 品目～10 品目ヘテロアリールは、1 個またはそれより多くの R^{1~5} 基で必要に応じて置換されており、

各 R^{1~4} は独立して、 C_{1~6} アルキル、 C_{1~6} ヒドロキシアルキル、 C_{1~6} ヘテロアルキル、 C_{3~6} シクロアルキル、 6 品目～10 品目アリール、 4 品目～12 品目ヘテロシクリルおよび 5 品目～10 品目ヘテロアリールからなる群より選択され、ここで該 C_{1~6} アルキル、 C_{1~6} ヒドロキシアルキル、 C_{1~6} ヘテロアルキル、 3 品目～6 品目シクロアルキル、 4 品目～12 品目ヘテロシクリル、 6 品目～10 品目アリールおよび 5 品目～10 品目ヘテロアリールは、1 個またはそれより多くの R^{1~5} 基で必要に応じて置換されており、

各 R^{1~5} は独立して、 - H、 ハロ、 - CN、 - OH、 オキソ、 - NO₂、 - SF₅、 C_{1~6} アルキル、 C_{1~6} ハロアルキル、 C_{1~6} アルコキシ、 C_{1~6} ハロアルコキシ、 C_{1~6} ヒドロキシアルキル、 C_{1~6} ヘテロアルキル、 3 品目～12 品目シクロアルキル、 4 品目～12 品目ヘテロシクリル、 6 品目～10 品目アリール、 5 品目～10 品目ヘテロアリール、 - S(O)(NH)R^{1~6}、 - S(O)(NR⁸)R^{1~6}、 - S(O)(NH)NR^{1~6}R^{1~6}、 - S(O)(NR⁸)NR^{1~6}R^{1~6}、 - S(O)_{0~2}R^{1~6}、 - S(O)₂NH₂、 - NH₂、 - S(O)₂NR^{1~6}R^{1~6}、 C(O)R^{1~6}、 - C(O)NR^{1~6}R^{1~6} および C(O)OR^{1~6} から選択され、ここで 3 品目～6 品目シクロアルキル、 4 品目～12 品目ヘテロシクリル、 6 品目～10 品目アリール、 および 5 品目～10 品目ヘテロアリールは、1 個またはそれより多くの R^{1~6} 基で必要に応じて置換されており、

各 R^{1~6} は独立して、 ハロ、 - CN、 - OH、 - NH₂、 オキソ、 - NO₂、 - SF₅、 C_{1~3} アルキル、 C_{1~3} ハロアルキル、 C_{1~6} アルコキシ、 C_{1~6} ハロアルコキシ、 C_{1~6} ヒドロキシアルキル、 チオハロアルキル、 スルホニルアルキル、 スルホニルハロアルキル、 スルホニルシクロアルキル、 3 品目～6 品目シクロアルキル、 - C(O)NH₂ および - S(O)₂NH₂ から選択され、

R² は、 - H、 - CN、 - F、 - C_{1~3} アルキル、 C_{1~3} ハロアルキル、 C_{1~3} ヘテロアルキル、 C_{1~3} アルコキシおよび C_{1~3} ハロアルコキシからなる群より選択され；

R³ および R⁴ の各々は独立して、 - H、 ハロ、 - OH、 - CN、 C_{1~6} アルキル、 C_{2~6} アルケニル、 C_{2~6} アルキニル、 C_{1~6} アルコキシ、 C_{1~6} ヒドロキシアルキル、 C_{1~6} ヘテロアルキル、 3 品目～12 品目シクロアルキル、 4 品目～12 品目ヘテロシクリル、 6 品目～10 品目アリール、 5 品目～10 品目ヘテロアリール、 - SF₅、 - S(O)_{0~2}R^{1~4}、 - S(O)(NH)R^{1~4}、 - S(O)(NR⁸)R^{1~4}、 - S(O)(NH)NR^{1~3}R^{1~3}、 - S(O)(NR⁸)NR^{1~3}R^{1~3}、 - SH、 - NR^{1~3}R^{1~3}、 - NR^{1~3}SO₂R^{1~4}、 - NR^{1~3}S(O)₂NR^{1~3}R^{1~3}、 - NR^{1~3}C(O)NR^{1~3}R^{1~3}、 - NR^{1~3}C(O)OR^{1~4}、 トリ-C_{1~4} アルキルシリル、 - C(O)R^{1~4}、 - C(O)OR^{1~4}、 - C(O)NR^{1~3}R^{1~3}、 および - NO₂ からなる群より選択され、ここで C_{1~6} アルキル、 C_{2~6} アルケニル、 C_{2~6} アルキニル、 C_{1~6} アルコキシ、 C_{1~6} ヒドロキシアルキル、 C_{1~6} ヘテロアルキル、 3 品目～12 品目シクロアルキル、 4 品目～12 品目ヘテロシクリル、 6 品目～10 品目アリール、 および 5 品目～10 品目ヘテロアリールは、1 個またはそれより多くの R⁹ 基で必要に応じてさらに置換されており；

R⁵ は、 - H、 - CN、 - F、 - C_{1~3} アルキル、 C_{1~3} ハロアルキル、 C_{1~3} ヘテロアルキル、 C_{1~3} アルコキシおよび C_{1~3} ハロアルコキシからなる群より選択され；

ここで R² と R³、 または R³ と R⁴、 または R⁴ と R⁵ は、これらが結合している原子と一緒に必要に応じて結合して、 5 品目～6 品目シクロアルキル、 5 品目～6 品目ヘテロシクリル、 フェニル、 または 5 品目～6 品目ヘテロアリールを形成し得、 各このような環式基はそれぞれ、 これらが結合しているフェニルに縮合しており、 そして各々が、 1 個またはそれよ

り多くの R⁹ 基で必要に応じて置換されており；

R⁶は、5員～10員炭素二環式環、8員～10員三環式環、6員～12員複素二環式環、および8員～12員多環式環からなる群より選択され、ここで該5員～10員炭素二環式環、該8員～10員三環式環、該8員～12員多環式環、または該6員～12員複素二環式環は、縮合していても、架橋していても、スピロであってもよく、そして該5員～10員炭素二環式環、該8員～10員三環式環、該6員～12員複素二環式および該8員～12員多環式環は、1個またはそれより多くの R⁷ で置換されており；

R⁷は、-H、ハロ、-CN、オキソ、-OH、C_{1～6}アルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、トリ-C_{1～4}アルキルシリル、C_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}ヒドロキシアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、-S(O)_{0～2}R¹⁴、-S(O)(NH)R¹⁴、-S(O)(NR⁸)R¹⁴、-S(O)(NH)NR¹³R¹³、-S(O)(NR⁸)NR¹³R¹³、-SH、-NR¹³R¹³、-P(O)R¹⁴R¹⁴、-C(O)OH、-C(O)OR¹⁴、-C(O)NR¹³R¹³、-S(O)₂NR¹³R¹³、-C(O)R¹⁴、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、4員～12員ヘテロシクリルからなる群より選択され；ここで該4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、C_{1～6}アルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、トリ-C_{1～4}アルキルシリル、C_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}ヒドロキシアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキルの各々は、1個またはそれより多くの R¹⁵ で必要に応じて置換されており；そして n は、1、2、または 3 であり；

R⁸は、C_{1～6}アルキル、-C(O)R¹⁴、3員～12員シクロアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、4員～12員ヘテロシクリル、-C(O)OR¹⁴、-C(O)NR¹³R¹³、および-SO₂R¹⁴ であり、ここで C_{1～6}アルキル、-C(O)R¹⁴、3員～12員シクロアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、4員～12員ヘテロシクリルの各々は、ハロ、-CN、オキソ、ヒドロキシル、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルコキシ、-S(O)_{1～2}R¹⁴、-S(O)₂NR¹³R¹³、-NO₂、-SF₅、C_{1～6}ハロアルキル、C_{1～6}ハロアルコキシ、C_{1～6}ヒドロキシアルキル、-NR¹³R¹³、-C(O)OR¹⁴、C_{1～6}ヘテロアルキル、1個またはそれより多くの R¹⁶ で必要に応じて置換された 3 員～6 員シクロアルキル、1個またはそれより多くの R¹⁶ で必要に応じて置換された 4 員～12 員ヘテロシクリル、1個またはそれより多くの R¹⁶ で必要に応じて置換された 6 員～10 員アリール、1個またはそれより多くの R¹⁶ で必要に応じて置換された 5 員～10 員ヘテロアリールで必要に応じて置換されており；

ただし：

(i) R⁶が C_{8～12} 炭素二環式環であり、そして R³ と R⁷ との両方が H である場合、R⁴ は、C_{7～12} シクロアルキル、C_{2～6} アルケニル、C_{2～6} アルキニル、C_{1～6} ヒドロキシアルキル、C_{1～6} ヘテロアルキル、4 員ヘテロシクリル、7 員ヘテロシクリル、7 員～12 員単環式ヘテロシクリル、-SF₅、-NR¹³R¹³、-NR¹³C(O)OR¹⁴、-NR¹³SO₂R¹⁴、-NR¹³S(O)₂NR¹³R¹³、-NR¹³C(O)NR¹³R¹³、トリ-C_{1～4}アルキルシリル、-C(O)R¹⁴、-C(O)OR¹⁴、-C(O)NR¹³R¹³、-S(O)_{0～2}R¹⁴、-S(O)(NH)R¹⁴、-S(O)(NR⁸)R¹⁴、-S(O)(NH)NR¹³R¹³、-S(O)(NR⁸)NR¹³R¹³、-SH および-NO₂ からなる群より選択され、ここで C_{7～12} シクロアルキル、C_{2～6} アルケニル、C_{2～6} アルキニル、C_{1～6} ヒドロキシアルキル、C_{1～6} ヘテロアルキル、4 員ヘテロシクリル、7 員ヘテロシクリルおよび 7 員～12 員単環式ヘテロシクリルは、1 個またはそれより多くの R⁹ で必要に応じて置換されており；5 員～6 員ヘテロシクリルは、R¹⁷ で必要に応じて置換されており；そして 8 員～10 員二環式ヘテロシクリルは、1 個またはそれより多くの R¹⁸ で必要に応じて置換されており；

(ii) R⁶ が 8 員～10 員複素二環式環であり、R³ が H であり、そして R⁷ が、-H、ハロ、シアノ、オキソ、-OH、C_{1～4} アルコキシ、C_{1～4} アルキルまたは C_{1～4}

10

20

30

40

50

ハロアルキルである場合、

R^4 は、 $C_{7\sim12}$ シクロアルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim6}$ ヘテロアルキル、4員ヘテロシクリル、7員ヘテロシクリル、7員~12員单環式ヘテロシクリル、 $-SF_5$ 、 $-NR^{13}R^{13}$ 、 $-NR^{13}C(O)OR^{14}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(O)_{2NR^{13}R^{13}}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$ 、トリ- $C_{1\sim4}$ アルキルシリル、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $-S(O)_{0\sim2}R^{14}$ 、 $-S(O)(NH)R^{14}$ 、 $-S(O)(NR^8)R^{14}$ 、 $-S(O)(NH)NR^{13}R^{13}$ 、 $-S(O)(NR^8)NR^{13}R^{13}$ 、 $-SH$ 、および $-NO_2$ からなる群より選択され、ここで $C_{7\sim12}$ シクロアルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim6}$ ヘテロアルキル、4員ヘテロシクリル、7員ヘテロシクリルおよび7員~12員单環式ヘテロシクリルは、1個またはそれより多くの R^9 で必要に応じて置換されており；5員~6員ヘテロシクリルは、 R^{17} で必要に応じて置換されており、そして8員~10員二環式ヘテロシクリルは、1個またはそれより多くの R^{18} で必要に応じて置換されており； $(iii)R^6$ が $C_6\sim C_7$ 炭素二環式環であり、そして R^7 がHまたはメチルである場合、

R^3 は、ハロ、 $-CN$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim6}$ ヘテロアルキル、3員~12員シクロアルキル、4員~12員ヘテロシクリル、6員~10員アリール、5員~10員ヘテロアリール、 $-SF_5$ 、 $-S(O)_{0\sim2}R^{14}$ 、 $-S(O)(NH)R^{14}$ 、 $-S(O)(NR^8)R^{14}$ 、 $-S(O)(NH)NR^{13}R^{13}$ 、 $-S(O)(NR^8)NR^{13}R^{13}$ 、 $-SH$ 、 $-NR^{13}R^{13}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(O)_{2NR^{13}R^{13}}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $-NR^{13}C(O)OR^{14}$ 、トリ- $C_{1\sim4}$ アルキルシリル、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{13}$ 、および $-NO_2$ からなる群より選択され、ここで $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim6}$ ヘテロアルキル、3員~12員シクロアルキル、4員~12員ヘテロシクリル、6員~10員アリール、5員~10員ヘテロアリール、および5員~10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くの R^9 基で必要に応じてさらに置換されており；

ここで R^{17} は、 $-OH$ 、オキソ、 $-CN$ 、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim6}$ ヘテロアルキル、3員~12員シクロアルキル、4員~12員ヘテロシクリル、6員~10員アリール、5員~10員ヘテロアリール、 $-S(O)_{0\sim2}R^{14}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(O)_{2NR^{13}R^{13}}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $-NR^{13}C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ および $-C(O)NR^{13}R^{13}$ から選択され、

そして R^{18} は、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、 $C_{1\sim6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim6}$ ヘテロアルキル、3員~12員シクロアルキル、4員~12員ヘテロシクリル、6員~10員アリール、5員~10員ヘテロアリール、 $-S(O)_{0\sim2}R^{14}$ 、 $-NR^{13}R^{13}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(O)_{2NR^{13}R^{13}}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $-NR^{13}C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ および $-C(O)NR^{13}R^{13}$ 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、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。

(項目2)

R^6 は、5員~10員炭素二環式環、6員~12員複素二環式環、および8員~10員三環式環からなる群より選択され、ここで該5員~10員炭素二環式環、8員~10員三環式環、または該6員~12員複素二環式環は、縮合していくても、架橋していくても、スピロであってもよく、そして該5員~10員炭素二環式環、該6員~12員複素二環式環および該8員~10員三環式環は、1個またはそれより多くの R^7 で置換されている、項目

10

20

30

40

50

1に記載の化合物。

(項目3)

R⁶は、5員～10員炭素二環式環、8員～10員三環式環、および6員～12員複素二環式環からなる群より選択され、ここで該5員～10員炭素二環式環、該8員～10員三環式環、または該6員～12員複素二環式環は架橋しており、そして該5員～10員炭素二環式環、該8員～10員三環式環、および該6員～12員複素二環式は、1個またはそれより多くのR⁷で置換されている、項目2に記載の化合物。

(項目4)

R⁶は、5員～10員炭素二環式環、および6員～12員複素二環式環からなる群より選択され、ここで該5員～10員炭素二環式環、または該6員～12員複素二環式環は架橋しており、そして該5員～10員炭素二環式環、および該6員～12員複素二環式は、1個のR⁷で置換されている、項目3に記載の化合物。

10

(項目5)

Qは、-S(O)₂-、-S(O)-、および-S(O)(NR⁸)-からなる群より選択される、項目1～4のいずれかに記載の化合物。

(項目6)

R¹は、C_{1～6}アルキル、-NR¹³R¹³、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、C_{3～12}シクロアルキル、および4員～12員ヘテロシクリルからなる群より選択され、ここでC_{1～6}アルキル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、C_{3～12}シクロアルキル、および4員～12員ヘテロシクリルの各々は、1個またはそれより多くのR¹¹基でさらに置換されている、項目1～5のいずれかに記載の化合物。

20

(項目7)

R²は、-H、-CN、-F、メチル、メトキシおよびC₁ハロアルコキシからなる群より選択される、項目1～6のいずれかに記載の化合物。

(項目8)

R²は、-Hおよび-Fからなる群より選択される、項目7に記載の化合物。

(項目9)

R⁴は、-H、ハロ、-OH、-CN、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}ヒドロキシアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキル、-SF₅、-S(O)_{0～2}R¹⁴、-S(O)(NH)R¹⁴、-S(O)(NR⁸)R¹⁴、-S(O)(NH)NR¹³R¹³、-S(O)(NR⁸)NR¹³R¹³、-NR¹³R¹³、-NR¹³SO₂R¹⁴、-NR¹³S(O)₂NR¹³R¹³、-NR¹³C(O)NR¹³R¹³、-NR¹³C(O)OR¹⁴、-C(O)R¹⁴、-C(O)OR¹⁴、-C(O)NR¹³R¹³、-NO₂からなる群より選択され、ここでC_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}ヒドロキシアルキル、およびC_{1～6}ヘテロアルキルは、1個またはそれより多くのR⁹基でさらに置換されている、項目1～8のいずれかに記載の化合物。

30

(項目10)

R⁴は、-H、-F、-C₁、-OH、-CN、-S(O)_{0～2}R¹⁴、-C(O)R¹⁴、-SF₅、-NO₂、C_{1～6}アルキル、およびC_{1～6}アルコキシからなる群より選択され、そしてここで該C_{1～6}アルキルまたはC_{1～6}アルコキシは、1個またはそれより多くの-Fで必要に応じて置換されており、そしてR¹⁴は、C_{1～6}アルキル、C_{3～6}シクロアルキル、C_{1～6}ヒドロキシアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキルからなる群より選択され、ここで該C_{1～6}アルキル、C_{3～6}シクロアルキル、C_{1～6}ヒドロキシアルキル、およびC_{1～6}ヘテロアルキルは、1個またはそれより多くのR¹⁶基で必要に応じて置換されており、そしてR¹⁶は独立して、ハロ、-CN、-OHから選択される、項目9に記載の化合物。

40

(項目11)

R⁴は、-H、-F、-C₁、-OH、-CN、-SR¹⁴、-SF₅、C_{1～6}アルキル、およびC_{1～6}アルコキシからなる群より選択され、そしてここで該C_{1～6}アルキル

50

またはC₁~6アルコキシは、1個またはそれより多くの-Fで必要に応じて置換されており、そしてR^{1~4}は、C₁~3ハロアルキルからなる群より選択される、項目10に記載の化合物。

(項目12)

R³は、-H、ハロ、-OH、-CN、C₁~6アルキル、6員~10員アリール、4員~12員ヘテロシクリル、5員~10員ヘテロアリール、C₃~12シクロアルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ヒドロキシアルキル、C₁~6ヘテロアルキル、-S(O)_{0~2}R^{1~4}、-NO₂、および-SF₅からなる群より選択され、ここで該C₁~6アルキル、6員~10員アリール、4員~12員ヘテロシクリル、5員~10員ヘテロアリール、C₃~12シクロアルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ヒドロキシアルキル、およびC₁~6ヘテロアルキルは、1個またはそれより多くのR⁹基で必要に応じてさらに置換されている、項目1~11のいずれかに記載の化合物。

(項目13)

R³は、-H、-F、-Cl、-OH、-CN、C₁~6アルキル、4員~12員ヘテロシクリル、5員~10員ヘテロアリール、C₃~12シクロアルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ヒドロキシアルキル、C₁~6ヘテロアルキル、-SR^{1~4}、および-SF₅からなる群より選択され、ここで該C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、C₃~12シクロアルキル、4員~12員ヘテロシクリル、および5員~10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR^{1~6}で必要に応じて置換されており、そしてR^{1~4}はC₁~3ハロアルキルである、項目12に記載の化合物。

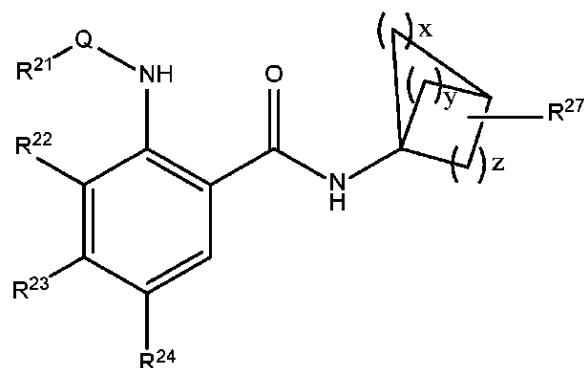
(項目14)

R⁵は、-H、-Fおよびメチルからなる群より選択される、項目1~13のいずれかに記載の化合物。

(項目15)

式II:

【化257】



II

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログであって、式IIにおいて：

x、y、およびzは独立して、1、2、3、または4であり、

Qは、-S(O)₂-、-S(O)-、-S(O)(NH)-、-S(O)(NR^{2~8})-からなる群より選択され；

R^{2~1}は、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、-NR^{3~3}R^{3~3}、6員~10員アリール、5員~10員ヘテロアリール、C₃~12シクロアルキル、および4員~12員ヘテロシクリルからなる群より選択され、ここでC₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、6員~10員アリール、5員~10員ヘテロアリール、C₃~12シクロアルキル、および4員~12員ヘテロシクリルの各々は、1個またはそれより多くのR^{3~1}基で必要に応じてさらに置換されており；

R^{3~1}は、ヒドロキシル、オキソ、ハロ、-CN、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニ

10

20

30

40

50

ル、C₂～6アルキニル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-P(O)R³⁴R³⁴、-S(O)(NH)R³⁴、-S(O)(NR²⁸)R³⁴、-S(O)(NH)NR³³R³³、-S(O)(NR²⁸)NR³³R³³、-SH、-S(O)₀～2R³⁴、-S(O)₁～2NR³³R³³、-SF₅、-NO₂、-NR³³R³³、-NR³³SO₂R³⁴、-OS(O)₂R³⁴、-C(O)OR³⁴、-C(O)R³⁴、-NR³³C(O)OR³⁴、-NR³³C(O)NR³³R³³、-NR³³S(O)₂NR³³R³³、および-C(O)NR³³R³³からなる群より選択され、ここでC₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリールの各々は、1個またはそれより多くのR²⁹基で必要に応じて置換されており；

各R²⁹は独立して、-H、オキソ、-OH、-CN、ハロ、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-NR³³R³³、-NR³³C(O)OR³⁴、-OS(O)₂R³⁴、-C(O)OR³⁴、-S(O)(NH)R³⁴、-S(O)(NR²⁸)R³⁴、-S(O)(NH)NR³³R³³、-S(O)(NR²⁸)NR³³R³³、-S(O)₀～2R³⁴、-S(O)₁～2NR³³R³³、-C(O)NR³³R³³、-NR³³SO₂R³⁴、-C(O)R³⁴、-NR³³C(O)NR³³R³³、-NR³³S(O)₂NR³³R³³、-SF₅、-NO₂からなる群より選択され、ここでC₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリールの各々は、1個またはそれより多くのR³⁶で必要に応じて置換されており；

各R³³は独立して、-H、C₁～6アルキル、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、C₃～6シクロアルキル、6員～10員アリール、4員～12員ヘテロシクリルおよび5員～10員ヘテロアリールからなる群より選択され、ここで該C₁～6アルキル、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～6員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリールおよび5員～10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR³⁵基で必要に応じて置換されており；

各R³⁴は独立して、C₁～6アルキル、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアリール、C₃～6シクロアルキル、6員～10員アリール、4員～12員ヘテロシクリルおよび5員～10員ヘテロアリールからなる群より選択され、ここで該C₁～6アルキル、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～6員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリールおよび5員～10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR³⁵基で必要に応じて置換されており；

各R³⁵は独立して、-H、ハロ、-CN、-OH、オキソ、-NO₂、-SF₅、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-S(O)(NH)R³⁶、-S(O)(NR²⁸)R³⁶、-S(O)(NH)NR³⁶R³⁶、-S(O)(NR²⁸)NR³⁶R³⁶、-S(O)₀～2R³⁶、-S(O)₂NH₂、-NH₂、-S(O)₂NR³⁶R³⁶、C(O)R³⁶、-C(O)NR³⁶R³⁶およびC(O)OR³⁶から選択され、ここで3員～6員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR³⁶基で必要に応じて置換されており；

各R³⁶は独立して、ハロ、-CN、-OH、-NH₂、オキソ、-NO₂、-SF₅、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、C₁～6ヒドロキシアルキル、チオハロアルキル、スルホニルアルキル、スルホニルハロア

ルキル、スルホニルシクロアルキル、3員～6員シクロアルキル、-C(O)NH₂および-S(O)₂NH₂から選択され；

R²²は、-H、-CN、-F、-Cl、C_{1～3}アルキル、C_{1～3}ハロアルキル、C_{1～3}ヘテロアルキル、C_{1～3}アルコキシおよびC_{1～3}ハロアルコキシからなる群より選択され；

R²³およびR²⁴の各々は独立して、-H、ハロ、-OH、-CN、C_{1～6}アルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、C_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}ヒドロキシアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-SF₅、-S(O)_{0～2}R₃₄、-S(O)(NH)R₃₄、-S(O)(NR²⁸)R₃₄、-S(O)(NH)NR₃₃R₃₃、-S(O)(NR²⁸)NR₃₃R₃₃、-SH、-NR₃₃R₃₃、-NR₃₃SO₂R₃₄、-NR₃₃S(O)₂NR₃₃R₃₃、-NR₃₃C(O)NR₃₃R₃₃、-NR₃₃C(O)OR₃₄、トリ-C_{1～4}アルキルシリル、-C(O)R₃₄、-C(O)OR₃₄、-C(O)NR₃₃R₃₃、-NO₂からなる群より選択され、ここでC_{1～6}アルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、C_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}ヒドロキシアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR²⁹基で必要に応じてさらに置換されており；

ここでR²²とR²³、またはR²³とR²⁴は、これらが結合している原子と一緒に必要に応じて結合して、5員～6員シクロアルキル、5員～6員ヘテロシクリル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリールを形成し得、各このような環式基はそれぞれ、これが結合しているフェニルに縮合しており、そして各々が、1個またはそれより多くのR²⁹基で必要に応じて置換されており；

R²⁷は、-H、ハロ、-CN、オキソ、-OH、C_{1～6}アルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、トリ-C_{1～4}アルキルシリル、C_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}ヒドロキシアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、-S(O)_{0～2}R₃₄、-S(O)(NH)R₃₄、-S(O)(NR²⁸)R₃₄、-S(O)(NH)NR₃₃R₃₃、-S(O)(NR²⁸)NR₃₃R₃₃、-NR₃₃R₃₃、-P(O)R₃₄R₃₄、-C(O)OH、-C(O)OR₃₄、-C(O)NR₃₃R₃₃、-S(O)₂NR₃₃R₃₃、-C(O)R₃₄、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、4員～12員ヘテロシクリルからなる群より選択され；ここで該4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、C_{1～6}アルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、トリ-C_{1～4}アルキルシリル、C_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}ヒドロキシアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキル、および3員～12員シクロアルキルの各々は、1個またはそれより多くのR³⁵で必要に応じて置換されており；

R²⁸は、C_{1～6}アルキル、-C(O)R₃₄、3員～12員シクロアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、4員～12員ヘテロシクリル、-C(O)OR₃₄、-C(O)NR₃₃R₃₃、-SO₂R₃₄であり、ここでC_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルキルカルボニル、3員～12員シクロアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、4員～12員ヘテロシクリルの各々は、ハロ、-CN、オキソ、ヒドロキシル、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルコキシ、-S(O)_{1～2}R₃₄、-S(O)₂NR₃₃R₃₃、-NO₂、-SF₅、C_{1～6}ハロアルキル、C_{1～6}ハロアルコキシ、C_{1～6}ヒドロキシアルキル、-NR₃₃R₃₃、-C(O)OR₃₄、C_{1～6}ヘテロアルキル、1個またはそれより多くのR³⁶で必要に応じて置換された3員～6員シクロアルキル、1個またはそれより多くのR³⁶で必要に応じて置換された4員～12員ヘテロシクリル、1個またはそれより多くのR³⁶で必要に応じて置換された6員～10員アリール、1個またはそれより多くのR³⁶で必要に応じて置換された5員～10員ヘテロアリールで必要に応じて置換されており；

ただし：

10

20

30

40

50

(i) $x + y + z$ が 6 ~ 10 であり、そして R^{23} と R^{27} の両方が H である場合、
 R^{24} は、C_{7~12}シクロアルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{1~6}
 ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、4員ヘテロシクリル、7員ヘテロシクリル
 ～7員～12員单環式ヘテロシクリル、-SF₅、-NR₃₃R₃₃、-NR₃₃C(O)
 OR₃₄、-NR₃₃SO₂R₃₄、-NR₃₃S(O)₂NR₃₃R₃₃、-NR₃₃C(O)
 NR₃₃R₃₃、トリ-C_{1~4}アルキルシリル、-C(O)R₃₄、-C(O)OR₃₄、
 -C(O)NR₃₃R₃₃、-S(O)_{0~2}R₃₄、-S(O)(NH)R₃₄、-S
 (O)(NR₂₈)R₃₄、-S(O)(NH)NR₃₃R₃₃、-S(O)(NR₂₈)
 NR₃₃R₃₃、-SH および -NO₂ からなる群より選択され、ここで C_{7~12}シクロ
 アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}
 ヘテロアルキル、4員ヘテロシクリル、7員ヘテロシクリルおよび 7員～12員单環式
 ヘテロシクリルは、1個またはそれより多くの R₂₉ で必要に応じて置換されており；5
 員～6員ヘテロシクリルは、R₃₇ で必要に応じて置換されており；そして 8員～10員
 二環式ヘテロシクリルは、1個またはそれより多くの R₃₈ で必要に応じて置換されてお
 り；そして

(ii) $x + y + z$ が 4 または 5 であり、そして R₂₇ が -H またはメチルである場合
 R^{23} は、ハロ、-CN、C_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、
 C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員～12
 員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員
 ヘテロアリール、-SF₅、-S(O)_{0~2}R₃₄、-S(O)(NH)R₃₄、-S
 (O)(NR₂₈)R₃₄、-S(O)(NH)NR₃₃R₃₃、-S(O)(NR₂₈)NR
 NR₃₃R₃₃、-SH、-NR₃₃R₃₃、-NR₃₃SO₂R₃₄、-NR₃₃S(O)₂NR
 NR₃₃R₃₃、-NR₃₃C(O)NR₃₃R₃₃、-NR₃₃C(O)OR₃₄、トリ-C_{1~4}
 アルキルシリル、-C(O)R₃₄、-C(O)OR₃₄、-C(O)NR₃₃R₃₃、
 -NO₂ からなる群より選択され、ここで C_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}
 アルキニル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキ
 尔、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール
 ～5員～10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くの R₂₉ 基で必要に応じてさ
 らに置換されており；

ここで R₃₇ は、-OH、オキソ、-CN、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル
 C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、
 4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、
 -S(O)_{0~2}R₃₄、-NR₃₃SO₂R₃₄、-NR₃₃S(O)₂NR₃₃R₃₃、
 -NR₃₃C(O)NR₃₃R₃₃、-NR₃₃C(O)OR₃₄、-C(O)R₃₄、-C(O)
 OR₃₄ および -C(O)NR₃₃R₃₃ から選択され；

そして R₃₈ は、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}
 ハロアルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員～1
 2員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10
 員ヘテロアリール、-S(O)_{0~2}R₃₄、-NR₃₃R₃₃、-NR₃₃SO₂R₃₄、
 -NR₃₃S(O)₂NR₃₃R₃₃、-NR₃₃C(O)NR₃₃R₃₃、-NR₃₃C(O)
 OR₃₄、-C(O)R₃₄、-C(O)OR₃₄ および -C(O)NR₃₃R₃₃ 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、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体
 もしくは重水素化アナログ。

(項目 16)

Q は、-S(O)₂-、-S(O)-、および -S(O)(NR₂₈)- からなる群より
 選択される、項目 15 に記載の化合物。

(項目 17)

R₂₁ は、C_{1~6}アルキル、-NR₃₃R₃₃、6員～10員アリール、5員～10員ヘ
 テロアリール、C_{3~12}シクロアルキル、および 4員～12員ヘテロシクリルからなる群

10

20

30

40

50

より選択され、ここで $C_{1\sim 6}$ アルキル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、 $C_{3\sim 12}$ シクロアルキル、および4員～12員ヘテロシクリルの各々は、1個またはそれより多くの $R^{3\sim 1}$ 基でさらに置換されている、項目15または16に記載の化合物。

(項目18)

$R^{2\sim 2}$ は、-H、-CN、-F、メチル、 C_1 ハロアルキル、 $C_{1\sim 3}$ ヘテロアルキル、メトキシおよび C_1 ハロアルコキシからなる群より選択される、項目15～17のいずれかに記載の化合物。

(項目19)

$R^{2\sim 2}$ は、-H、-CN、-F、-およびメチルからなる群より選択される、項目18に記載の化合物。

10

(項目20)

$R^{2\sim 4}$ は、-H、ハロ、-OH、-CN、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、-SF₅、-S(O)_{0~2}R^{3~4}、-S(O)(NH)R^{3~4}、-S(O)(NR^{2~8})R^{3~4}、-S(O)(NH)NR^{3~3}R^{3~3}、-S(O)(NR^{2~8})NR^{3~3}R^{3~3}、-NR^{3~3}R^{3~3}、-NR^{3~3}SO₂R^{3~4}、-NR^{3~3}S(O)₂NR^{3~3}R^{3~3}、-NR^{3~3}C(O)NR^{3~3}R^{3~3}、-NR^{3~3}C(O)OR^{3~4}、-C(O)R^{3~4}、-C(O)OR^{3~4}、-C(O)NR^{3~3}R^{3~3}、-NO₂ からなる群より選択され、ここで $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキルは、1個またはそれより多くの $R^{2\sim 9}$ 基でさらに置換されている、項目16～19のいずれかに記載の化合物。

20

(項目21)

$R^{2\sim 4}$ は、-H、-F、-Cl、-OH、-CN、S(O)_{0~2}R^{3~4}、-C(O)R^{3~4}、-NO₂、-SF₅、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、および $C_{1\sim 6}$ アルコキシからなる群より選択され、そしてここで該 $C_{1\sim 6}$ アルキルまたは $C_{1\sim 6}$ アルコキシは、1個またはそれより多くの -F で必要に応じて置換されており、そして $R^{3~4}$ は、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキルからなる群より選択され、ここで該 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヒドロキシアルキル、および $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキルは、1個またはそれより多くの $R^{3~6}$ 基で必要に応じて置換されており、そして $R^{3~6}$ は独立して、ハロ、-CN および -OH から選択される、項目20に記載の化合物。

30

(項目22)

$R^{2\sim 4}$ は、-H、-F、-Cl、-OH、-CN、-SR^{3~4}、-SF₅、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、および $C_{1\sim 6}$ アルコキシからなる群より選択され、そしてここで該 $C_{1\sim 6}$ アルキルまたは $C_{1\sim 6}$ アルコキシは、1個またはそれより多くの -F で必要に応じて置換されており、そして $R^{3~4}$ は、 $C_{1\sim 3}$ ハロアルキルからなる群より選択される、項目21に記載の化合物。

(項目23)

$R^{2\sim 3}$ は、-H、ハロ、-OH、-CN、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、4員～12員ヘテロシクリル、3員～12員シクロアルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、-S(O)_{0~2}R^{3~4}、-NO₂ および -SF₅ からなる群より選択され、ここで該 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、4員～12員ヘテロシクリル、および3員～12員シクロアルキルは、1個またはそれより多くの $R^{3~6}$ 基で必要に応じてさらに置換されている、項目16～22のいずれかに記載の化合物。

40

(項目24)

$R^{2\sim 3}$ は、-H、-F、-Cl、-OH、-CN、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、-SR^{3~4}、および -SF₅ からなる群より選択され、ここで該 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ ヒドロキシアルキル、および $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキルは、1個またはそれより多くの $R^{3~6}$ 基で

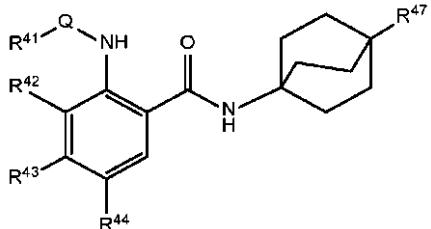
50

さらに置換されており、そして R³⁴ は C₁ ~ ₃ ハロアルキルである、項目 23 に記載の化合物。

(項目 25)

式 III :

【化 258】



III

10

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログであって、式 IIIにおいて：

Q は、 - S(O)₂-、 - S(O) -、 - S(O)(NH) -、 - S(O)(NR⁴⁸) - からなる群より選択され、

R⁴¹ は、 C₁ ~ ₆ アルキル、 C₂ ~ ₆ アルケニル、 C₂ ~ ₆ アルキニル、 - NR⁵³R⁵³ ~ ₆ 員 ~ ₁₀ 員アリール、 5 員 ~ ₁₀ 員ヘテロアリール、 C₃ ~ ₁₂ シクロアルキル、および 4 員 ~ ₁₂ 員ヘテロシクリルからなる群より選択され、ここで C₁ ~ ₆ アルキル、 C₂ ~ ₆ アルケニル、 C₂ ~ ₆ アルキニル、 6 員 ~ ₁₀ 員アリール、 5 員 ~ ₁₀ 員ヘテロアリール、 C₃ ~ ₁₂ シクロアルキル、および 4 員 ~ ₁₂ 員ヘテロシクリルの各々は、 1 個またはそれより多くの R⁵¹ 基で必要に応じてさらに置換されており；

R⁵¹ は、ヒドロキシリル、オキソ、ハロ、 - CN、 C₁ ~ ₆ アルキル、 C₂ ~ ₆ アルケニル、 C₂ ~ ₆ アルキニル、 C₁ ~ ₆ アルコキシ、 C₁ ~ ₆ ヒドロキシアルキル、 C₁ ~ ₆ ヘテロアルキル、 3 員 ~ ₁₂ 員シクロアルキル、 4 員 ~ ₁₂ 員ヘテロシクリル、 6 員 ~ ₁₀ 員アリール、 5 員 ~ ₁₀ 員ヘテロアリール、 - P(O)R⁵⁴R⁵⁴、 - S(O)(NH)R⁵⁴、 - S(O)(NR⁴⁸)R⁵⁴、 - S(O)(NH)NR⁵³R⁵³、 - S(O)(NR⁴⁸)NR⁵³R⁵³、 - S(O)_{0~2}R⁵⁴、 - S(O)_{1~2}NR⁵³R⁵³、 - SF₅、 - NO₂、 - NR⁵³R⁵³、 - NR⁵³SO₂R⁵⁴、 - OS(O)₂R⁵⁴、 - C(O)OR⁵⁴、 - C(O)R⁵⁴、 - NR⁵³C(O)OR⁵⁴、 - NR⁵³C(O)NR⁵³R⁵³、 - NR⁵³S(O)₂NR⁵³R⁵³、 および - C(O)NR⁵³R⁵³ からなる群より選択され、ここで C₁ ~ ₆ アルキル、 C₂ ~ ₆ アルケニル、 C₂ ~ ₆ アルキニル、 C₁ ~ ₆ アルコキシ、 C₁ ~ ₆ ヒドロキシアルキル、 C₁ ~ ₆ ヘテロアルキル、 3 員 ~ ₁₂ 員シクロアルキル、 4 員 ~ ₁₂ 員ヘテロシクリル、 6 員 ~ ₁₀ 員アリール、 5 員 ~ ₁₀ 員ヘテロアリールの各々は、 1 個またはそれより多くの R⁴⁹ 基で必要に応じて置換されており；

各 R⁴⁹ は独立して、 - H、オキソ、 - OH、 - CN、ハロ、 C₁ ~ ₆ アルキル、 C₁ ~ ₆ アルコキシ、 C₁ ~ ₆ ヒドロキシアルキル、 C₁ ~ ₆ ヘテロアルキル、 3 員 ~ ₁₂ 員シクロアルキル、 4 員 ~ ₁₂ 員ヘテロシクリル、 6 員 ~ ₁₀ 員アリール、 5 員 ~ ₁₀ 員ヘテロアリール、 - NR⁵³R⁵³、 - NR⁵³C(O)OR⁵⁴、 - OS(O)₂R⁵⁴、 - C(O)OR⁵⁴、 - S(O)(NH)R⁵⁴、 - S(O)(NR⁴⁸)R⁵⁴、 - S(O)(NH)NR⁵³R⁵³、 - S(O)(NR⁴⁸)NR⁵³R⁵³、 - S(O)_{0~2}R⁵⁴、 - S(O)_{1~2}NR⁵³R⁵³、 - C(O)NR⁵³R⁵³、 - NR⁵³SO₂R⁵⁴、 - C(O)R⁵⁴、 - NR⁵³C(O)NR⁵³R⁵³、 - NR⁵³S(O)₂NR⁵³R⁵³、 - SF₅、 - NO₂ からなる群より選択され、ここで C₁ ~ ₆ アルキル、 C₁ ~ ₆ アルコキシ、 C₁ ~ ₆ ヒドロキシアルキル、 C₁ ~ ₆ ヘテロアルキル、 3 員 ~ ₁₂ 員シクロアルキル、 4 員 ~ ₁₂ 員ヘテロシクリル、 6 員 ~ ₁₀ 員アリール、 5 員 ~ ₁₀ 員ヘテロアリールの各々は、 R⁵⁶ で必要に応じて置換されており；

10

20

30

40

50

各 R⁵₃ は独立して、 - H、 C₁ ~ 6 アルキル、 C₁ ~ 6 ヒドロキシアルキル、 C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、 C₃ ~ 6 シクロアルキル、 6 品目 ~ 10 品目アリール、 4 品目 ~ 12 品目ヘテロシクリルおよび 5 品目 ~ 10 品目ヘテロアリールからなる群より選択され、ここで該 C₁ ~ 6 アルキル、 C₁ ~ 6 ヒドロキシアルキル、 C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、 3 品目 ~ 6 品目シクロアルキル、 4 品目 ~ 12 品目ヘテロシクリル、 6 品目 ~ 10 品目アリールおよび 5 品目 ~ 10 品目ヘテロアリールは、1 個またはそれより多くの R⁵₅ 基で必要に応じて置換されており；

各 R⁵₄ は独立して、 C₁ ~ 6 アルキル、 C₁ ~ 6 ヒドロキシアルキル、 C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、 C₃ ~ 6 シクロアルキル、 6 品目 ~ 10 品目アリール、 4 品目 ~ 12 品目ヘテロシクリルおよび 5 品目 ~ 10 品目ヘテロアリールからなる群より選択され、ここで該 C₁ ~ 6 アルキル、 C₁ ~ 6 ヒドロキシアルキル、 C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、 3 品目 ~ 6 品目シクロアルキル、 4 品目 ~ 12 品目ヘテロシクリル、 6 品目 ~ 10 品目アリールおよび 5 品目 ~ 10 品目ヘテロアリールは、1 個またはそれより多くの R⁵₅ 基で必要に応じて置換されており；

各 R⁵₅ は独立して、 - H、 ハロ、 - CN、 - OH、 オキソ、 - NO₂、 - SF₅、 C₁ ~ 6 アルキル、 C₁ ~ 6 ハロアルキル、 C₁ ~ 6 アルコキシ、 C₁ ~ 6 ハロアルコキシ、 C₁ ~ 6 ヒドロキシアルキル、 C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、 3 品目 ~ 12 品目シクロアルキル、 4 品目 ~ 12 品目ヘテロシクリル、 6 品目 ~ 10 品目アリール、 5 品目 ~ 10 品目ヘテロアリール、 - S(O)(NH)R⁵₆、 - S(O)(NR⁴₈)R⁵₆、 - S(O)(NH)NR⁵₆R⁵₆、 - S(O)(NR⁴₈)NR⁵₆R⁵₆、 - S(O)₀ ~ 2 R⁵₆、 - S(O)₂NH₂、 - NH₂、 - S(O)₂NR⁵₆R⁵₆、 C(O)R⁵₆、 - C(O)NR⁵₆R⁵₆ および C(O)OR⁵₆ から選択され、ここで 3 品目 ~ 6 品目シクロアルキル、 4 品目 ~ 12 品目ヘテロシクリル、 6 品目 ~ 10 品目アリール、 5 品目 ~ 10 品目ヘテロアリールは、1 個またはそれより多くの R⁵₆ 基で必要に応じて置換されており；

各 R⁵₆ は独立して、 ハロ、 - CN、 - OH、 - NH₂、 オキソ、 - NO₂、 - SF₅、 C₁ ~ 3 アルキル、 C₁ ~ 3 ハロアルキル、 C₁ ~ 6 アルコキシ、 C₁ ~ 6 ハロアルコキシ、 C₁ ~ 6 ヒドロキシアルキル、 チオハロアルキル、 スルホニルアルキル、 スルホニルハロアルキル、 スルホニルシクロアルキル、 3 品目 ~ 6 品目シクロアルキル、 - C(O)NH₂ および - S(O)₂NH₂ から選択され；

R⁴₂ は、 - H、 - CN、 - F、 - Cl、 C₁ ~ 3 アルキル、 C₁ ~ 3 ハロアルキル、 C₁ ~ 3 ヘテロアルキル、 C₁ ~ 3 アルコキシおよび C₁ ~ 3 ハロアルコキシからなる群より選択され；

R⁴₃ および R⁴₄ の各々は独立して、 - H、 ハロ、 - OH、 - CN、 C₁ ~ 6 アルキル、 C₂ ~ 6 アルケニル、 C₂ ~ 6 アルキニル、 C₁ ~ 6 アルコキシ、 C₁ ~ 6 ヒドロキシアルキル、 C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、 3 品目 ~ 12 品目シクロアルキル、 4 品目 ~ 12 品目ヘテロシクリル、 6 品目 ~ 10 品目アリール、 5 品目 ~ 10 品目ヘテロアリール、 - SF₅、 - S(O)₀ ~ 2 R⁵₄、 - S(O)(NH)R⁵₄、 - S(O)(NR⁴₈)R⁵₄、 - S(O)(NH)NR⁵₃R⁵₃、 - S(O)(NR⁴₈)NR⁵₃R⁵₃、 - SH、 - S(O)₁ ~ 2 NR⁵₃R⁵₃、 - NR⁵₃R⁵₃、 - NR⁵₃SO₂R⁵₄、 - NR⁵₃S(O)₂NR⁵₃R³₅、 - NR⁵₃C(O)NR⁵₃R⁵₃、 - NR⁵₃C(O)OR⁵₄、 トリ - C₁ ~ 4 アルキルシリル、 - C(O)R⁵₄、 - C(O)OR⁵₄、 - C(O)NR⁵₃R⁵₃、 - NO₂ からなる群より選択され、ここで C₁ ~ 6 アルキル、 C₂ ~ 6 アルケニル、 C₂ ~ 6 アルキニル、 C₁ ~ 6 アルコキシ、 C₁ ~ 6 ヒドロキシアルキル、 C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、 3 品目 ~ 12 品目シクロアルキル、 4 品目 ~ 12 品目ヘテロシクリル、 6 品目 ~ 10 品目アリール、 5 品目 ~ 10 品目ヘテロアリールは、1 個またはそれより多くの R⁴₉ 基で必要に応じてさらに置換されており；

ここで R⁴₂ と R⁴₃、または R⁴₃ と R⁴₄ は、これらが結合している原子と一緒に必要に応じて結合して、5 品目 ~ 6 品目シクロアルキル、5 品目 ~ 6 品目ヘテロシクリル、フェニル、または 5 品目 ~ 6 品目ヘテロアリールを形成し得、各このような環式基はそれぞれ、これらが結合しているフェニルに縮合しており、そして各々が、1 個またはそれより多くの R⁴₉ 基で必要に応じて置換されており；

R⁴₇ は、 - H、 ハロ、 - CN、 - OH、 C₁ ~ 6 アルキル、 C₂ ~ 6 アルケニル、 C₂ ~

10

20

30

40

50

6 アルキニル、トリ - C₁ ~ 4 アルキルシリル、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₁ ~ 6 ヒドロキシアルキル、C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、3員 ~ 1 2 員シクロアルキル、- S (O) R_{0 ~ 2} R₅
 4、- S (O) (NH) R₅ 4、- S (O) (NR₄ 8) R₅ 4、- S (O) (NH) NR₅ 3 R₅ 3、- S (O) (NR₄ 8) NR₅ 3 R₅ 3、- SH、- NR₅ 3 R₅ 3、- P (O)
) R₅ 4 R₅ 4、- C (O) OH、- C (O) OR₅ 4、- C (O) NR₅ 3 R₅ 3、- S (O) NR₅ 3 R₅ 3、- C (O) R₅ 4、6 員 ~ 1 0 員アリール、5 員 ~ 1 0 員ヘテロアリール、4 員 ~ 1 2 員ヘテロシクリルからなる群より選択され；ここで該 4 員 ~ 1 2 員ヘテロシクリル、6 員 ~ 1 0 員アリール、5 員 ~ 1 0 員ヘテロアリール、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、トリ - C₁ ~ 4 アルキルシリル、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₁ ~ 6 ヒドロキシアルキル、C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、および 3 員 ~ 1 2 員シクロアルキルの各々は、1 個またはそれより多くの R₅ 5 で必要に応じて置換されており；R₄ 8 は、C₁ ~ 6 アルキル、- C (O) R₅ 4、3 員 ~ 1 2 員シクロアルキル、C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、6 員 ~ 1 0 員アリール、5 員 ~ 1 0 員ヘテロアリール、4 員 ~ 1 2 員ヘテロシクリル、C (O) OR₅ 4、C (O) NR₅ 3 R₅ 3、および SO₂ R₅ 4 であり、ここで C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルカルボニル、3 員 ~ 1 2 員シクロアルキル、C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、6 員 ~ 1 0 員アリール、5 員 ~ 1 0 員ヘテロアリール、および 4 員 ~ 1 2 員ヘテロシクリルの各々は、ハロ、- CN、オキソ、ヒドロキシリ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、- S (O) R_{1 ~ 2} R₅ 4、- S (O) NR₅ 3 R₅ 3、- NO₂、- SF₅、C₁ ~ 6 ハロアルキル、C₁ ~ 6 ハロアルコキシ、C₁ ~ 6 ヒドロキシアルキル、- NR₅ 3 R₅ 3、- C (O) OR₅ 4、C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、R₅ 6 で必要に応じて置換された 3 員 ~ 6 員シクロアルキル、1 個またはそれより多くの R₅ 6 で必要に応じて置換された 4 員 ~ 1 2 員ヘテロシクリル、1 個またはそれより多くの R₅ 6 で必要に応じて置換された 6 員 ~ 1 0 員アリール、および 1 個またはそれより多くの R₅ 6 で必要に応じて置換された 5 員 ~ 1 0 員ヘテロアリールで必要に応じて置換されており；

ただし：

R₄ 3 と R₄ 7 との両方が H である場合、R₄ 4 は、C₇ ~ 1 2 シクロアルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₁ ~ 6 ヒドロキシアルキル、C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、4 員ヘテロシクリル、7 員ヘテロシクリル、7 員 ~ 1 2 員单環式ヘテロシクリル、- SF₅、- NR₅ 3 R₅ 3、- NR₅ 3 C (O) OR₅ 4、- NR₅ 3 SO₂ R₅ 4、- NR₅ 3 S (O) NR₅ 3 R₅ 3、- NR₅ 3 R₅ 3 R₅ 3、- NR₅ 3 C (O) NR₅ 3 R₅ 3、トリ - C₁ ~ 4 アルキルシリル、- C (O) R₅ 4、- C (O) OR₅ 4、- C (O) NR₅ 3 R₅ 3、- S (O) R_{0 ~ 2} R₅ 4、- S (O) (NH) R₅ 4、- S (O) (NR₈) R₅ 4、- S (O) (NH) NR₅ 3 R₅ 3、- S (O) (NR₈) NR₅ 3 R₅ 3、- SH および - NO₂ からなる群より選択され、ここで C₇ ~ 1 2 シクロアルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₁ ~ 6 ヒドロキシアルキル、C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、4 員ヘテロシクリルおよび 7 員 ~ 1 2 員单環式ヘテロシクリルは、1 個またはそれより多くの R₄ 9 で必要に応じて置換されており；5 員 ~ 6 員ヘテロシクリルは、R₅ 7 で必要に応じて置換されており；そして 8 員 ~ 1 0 員二環式ヘテロシクリルは、1 個またはそれより多くの R₅ 8 で必要に応じて置換されており；

ここで R₅ 7 は、- OH、オキソ、- CN、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₁ ~ 6 ヒドロキシアルキル、C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、3 員 ~ 1 2 員シクロアルキル、4 員 ~ 1 2 員ヘテロシクリル、6 員 ~ 1 0 員アリール、5 員 ~ 1 0 員ヘテロアリール、- S (O) R_{0 ~ 2} R₅ 4、- NR₅ 3 SO₂ R₅ 4、- NR₅ 3 S (O) NR₅ 3 R₅ 3、- NR₅ 3 C (O) NR₅ 3 R₅ 3、- NR₅ 3 C (O) OR₅ 4、- C (O) R₅ 4、- C (O) OR₅ 4 および - C (O) NR₅ 3 R₅ 3 から選択され、

そして R₅ 8 は、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₁ ~ 6 ハロアルコキシ、C₁ ~ 6 ヒドロキシアルキル、C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、3 員 ~ 1 2 員シクロアルキル、4 員 ~ 1 2 員ヘテロシクリル、6 員 ~ 1 0 員アリール、5 員 ~ 1 0 員ヘテロアリール、- S (O) R_{0 ~ 2} R₅ 4、- NR₅ 3 R₅ 3、- NR₅ 3 SO₂ R₅ 4、- NR₅ 3 S (O) NR₅ 3 R₅ 3、- NR₅ 3 C (O) NR₅ 3 R₅ 3、- NR₅ 3 C (O)

10

20

30

40

50

) O R⁵4、- C(O)R⁵4、- C(O)OR⁵4 および - C(O)NR⁵3R⁵3 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、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。

(項目 26)

R⁴7は、- H、ハロ、- CN、- OH、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ヒドロキシアルキル、C₁~6ヘテロアルキル、3員~12員シクロアルキル、- S(O)_{0~2}R⁵4、- S(O)(NH)R⁵4、- S(O)(NR⁴8)R⁵4、- S(O)(NH)NR⁵3R⁵3、- S(O)(NR⁴8)NR⁵3R⁵3、- NR⁵3R⁵3、- C(O)OH、- C(O)OR⁵4、- C(O)NR⁵3R⁵3、- S(O)₂NR⁵3R⁵3、- C(O)R⁵4、6員~10員アリール、5員~10員ヘテロアリール、および4員~12員ヘテロシクリルからなる群より選択され；ここで該4員~12員ヘテロシクリル、6員~10員アリール、5員~10員ヘテロアリール、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ヒドロキシアルキル、C₁~6ヘテロアルキル、および3員~12員シクロアルキルの各々は、1個またはそれより多くのR⁵5で必要に応じて置換されている、項目25に記載の化合物。

10

(項目 27)

R⁴7は、- H、ハロ、- CN、- OH、C₁~6アルキル、C₂~6アルキニル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ヒドロキシアルキル、C₁~6ヘテロアルキル、3員~6員シクロアルキル、- S(O)_{0~2}R⁵4、- C(O)OH、- C(O)OR⁵4、- C(O)NR⁵3R⁵3、- S(O)₂NR⁵3R⁵3、- C(O)R⁵4、6員~10員アリール、5員~10員ヘテロアリール、4員~12員ヘテロシクリルからなる群より選択され；ここで該4員~12員ヘテロシクリル、6員~10員アリール、5員~10員ヘテロアリール、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ヒドロキシアルキル、C₁~6ヘテロアルキル、および3員~6員シクロアルキルの各々は、1個またはそれより多くのR⁵6で必要に応じて置換されている、項目25または26に記載の化合物。

20

(項目 28)

R⁴7は、- H、ハロ、- CN、- OH、C₁~3アルキル、C₁~3アルコキシ、C₁~3ヒドロキシアルキル、C₁~6ヘテロアルキル、および6員~10員アリールからなる群より選択され、ここで該6員~10員アリール、C₁~3アルキル、C₁~3アルコキシ、C₁~3ヒドロキシアルキル、およびC₁~6ヘテロアルキルの各々は、1個またはそれより多くのR⁵6で必要に応じて置換されており、ここでR⁵6は、ハロ、- CN、- NO₂、- SF₅、C₁~3アルキル、C₁~3ハロアルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルコキシ、チオハロアルキル、スルホニルアルキル、スルホニルハロアルキル、スルホニルシクロアルキルから選択される、項目25~27のいずれかに記載の化合物。

30

(項目 29)

Qは、- S(O)₂-、- S(O)-、および- S(O)(NR⁴8)-からなる群より選択される、項目25~28のいずれかに記載の化合物。

40

(項目 30)

R⁴1は、C₁~6アルキル、- NR⁵3R⁵3、6員~10員アリール、5員~10員ヘテロアリール、C₃~12シクロアルキル、および4員~12員ヘテロシクリルからなる群より選択され、ここでC₁~6アルキル、6員~10員アリール、5員~10員ヘテロアリール、C₃~12シクロアルキル、および4員~12員ヘテロシクリルの各々はさらに、1個またはそれより多くのR⁵1基で必要に応じて置換されている、項目25~29のいずれかに記載の化合物。

(項目 31)

R⁵1は、ヒドロキシル、オキソ、ハロ、- CN、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ヒドロキシアルキル、C₁~6ヘテロアルキル、3員~6員シクロアルキル、4員~12員ヘテロシクリル、6員~10員アリール、5員~10員ヘテロアリール、-

50

S (O) (NH) R⁵⁴、- S (O) (NR⁴⁸) R⁵⁴、- S (O) (NH) NR⁵³ R⁵³、- S (O) (NR⁴⁸) NR⁵³ R⁵³、- S (O) _{0~2} R⁵⁴、- S (O) _{1~2} NR⁵³ R⁵³、- SF₅、- NO₂、- NR⁵³ R⁵³、- NR⁵³ SO₂ R⁵⁴、- C (O) OR⁵⁴、- C (O) R⁵⁴、- NR⁵³ C (O) OR⁵⁴、および- C (O) NR⁵³ R⁵³からなる群より選択され、ここでC_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員～6員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、および5員～10員ヘテロアリールの各々は、1個またはそれより多くのR⁴⁹基で必要に応じて置換されている、項目25～30のいずれかに記載の化合物。

(項目32)

10

各R⁴⁹は独立して、- H、オキソ、- OH、- CN、ハロ、C_{1~3}アルキル、C_{1~3}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員～6員シクロアルキル、- NR⁵³ R⁵³、- C (O) OR⁵⁴、- S (O) _{0~2} R⁵⁴、- S (O) _{1~2} NR⁵³ R⁵³、- C (O) NR⁵³ R⁵³、- NR⁵³ SO₂ R⁵⁴、- C (O) R⁵⁴、- SF₅、および- NO₂からなる群より選択され、ここでC_{1~3}アルキル、C_{1~3}アルコキシ、3員～6員シクロアルキルの各々は、- CN、1個もしくはそれより多くのハロ、またはC_{1~6}ヘテロアルキルで必要に応じて置換されている、項目25～31のいずれかに記載の化合物。

(項目33)

R⁴²は、- H、- CN、- F、メチル、C₁ハロアルキル、C_{1~3}ヘテロアルキル、メトキシおよびC₁ハロアルコキシからなる群より選択される、項目25～32のいずれかに記載の化合物。

20

(項目34)

R⁴²は、- Hおよび- Fからなる群より選択される、項目25～33のいずれかに記載の化合物。

(項目35)

R⁴⁴は、- H、ハロ、- OH、- CN、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、- SF₅、- S (O) _{0~2} R⁵⁴、- S (O) (NH) R⁵⁴、- S (O) (NR⁴⁸) R⁵⁴、- S (O) (NH) NR⁵³ R⁵³、- S (O) (NR⁴⁸) NR⁵³ R⁵³、- NR⁵³ SO₂ R⁵⁴、- NR⁵³ S (O) ₂ NR⁵³ R⁵³、- NR⁵³ C (O) NR⁵³ R⁵³、- NR⁵³ C (O) OR⁵⁴、- C (O) R⁵⁴、- C (O) OR⁵⁴、- C (O) NR⁵³ R⁵³、- NO₂からなる群より選択され、ここでC_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキルは、1個またはそれより多くのR⁴⁹基でさらに置換されている、項目25～34のいずれかに記載の化合物。

30

(項目36)

R⁴⁴は、- H、- F、- C₁、- OH、- CN、- S (O) _{0~2} R⁵⁴、- NO₂、- SF₅、C_{1~6}アルキル、およびC_{1~6}アルコキシからなる群より選択され、そしてここで該C_{1~6}アルキルまたはC_{1~6}アルコキシは、1個またはそれより多くの- Fで必要に応じて置換されており、そしてR⁵⁴は、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキルからなる群より選択され、ここで該C_{1~6}アルキル、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、およびC_{1~6}ヘテロアルキルは、1個またはそれより多くのR⁵⁵基で必要に応じて置換されており、そしてR⁵⁵は独立して、ハロ、- CN、- OH、オキソから選択される、項目25～35のいずれかに記載の化合物。

40

(項目37)

R⁴⁴は、- H、- F、- C₁、- OH、- CN、- SR⁵⁴、- SF₅、C_{1~6}アルキル、およびC_{1~6}アルコキシからなる群より選択され、そしてここで該C_{1~6}アルキルまたはC_{1~6}アルコキシは、1個またはそれより多くの- Fで必要に応じて置換されており、そしてR⁵⁴はC_{1~3}ハロアルキルである、項目25～36のいずれかに記載の化合物。

50

(項目 3 8)

R^{4 3}は、 - H、ハロ、 - OH、 - CN、C_{1 ~ 6}アルキル、C_{1 ~ 6}アルコキシ、C_{1 ~ 6}ヒドロキシアルキル、C_{1 ~ 6}ヘテロアルキル、C_{3 ~ 12}シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、- SF₅、- S(O)_{0 ~ 2}R^{5 4}、- S(O)(NH)R^{5 4}、- S(O)(NR^{4 8})R^{5 4}、- S(O)(NH)NR^{5 3}R^{5 3}、- S(O)(NR^{4 8})NR^{5 3}R^{5 3}、- NR^{5 3}R^{5 3}、- NR^{5 3}SO₂R^{5 4}、- NR^{5 3}S(O)₂NR^{5 3}R^{5 3}、- NR^{5 3}C(O)NR^{5 3}R^{5 3}、- NR^{5 3}C(O)OR^{5 4}、- C(O)R^{5 4}、- C(O)OR^{5 4}、- C(O)NR^{5 3}R^{5 3}、および - NO₂からなる群より選択され、ここでC_{1 ~ 6}アルキル、C_{1 ~ 6}アルコキシ、C_{1 ~ 6}ヒドロキシアルキル、C_{1 ~ 6}ヘテロアルキル、C_{3 ~ 12}シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、および5員～10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR^{4 9}基でさらに置換されている、項目25～37のいずれかに記載の化合物。

(項目 3 9)

R^{4 9}は、 - H、オキソ、 - OH、 - CN、ハロ、C_{1 ~ 3}アルキル、C_{1 ~ 3}アルコキシ、C_{1 ~ 6}ヒドロキシアルキル、C_{1 ~ 6}ヘテロアルキル、3員～6員シクロアルキル、- NR^{5 3}R^{5 3}、- C(O)OR^{5 4}、- S(O)_{0 ~ 2}R^{5 4}、- S(O)_{1 ~ 2}NR^{5 3}R^{5 3}、- C(O)NR^{5 3}R^{5 3}、- C(O)R^{5 4}からなる群より選択され、ここでC_{1 ~ 3}アルキル、C_{1 ~ 3}アルコキシ、C_{1 ~ 6}ヒドロキシアルキル、C_{1 ~ 6}ヘテロアルキル、および3員～6員シクロアルキルの各々は、 - CNまたは1個もしくはそれより多くのハロで必要に応じて置換されている、項目25～38のいずれかに記載の化合物。

(項目 4 0)

R^{4 3}は、 - H、ハロ、 - CN、C_{1 ~ 3}アルキル、C_{1 ~ 3}アルコキシ、C_{1 ~ 3}ヒドロキシアルキル、C_{1 ~ 6}ヘテロアルキル、C_{3 ~ 6}シクロアルキル、4員～6員ヘテロシクリル、5員～10員ヘテロアリール、- SF₅、- S(O)_{0 ~ 2}R^{5 4}、および - NO₂からなる群より選択され、ここでC_{1 ~ 3}アルキル、C_{1 ~ 3}アルコキシ、C_{1 ~ 3}ヒドロキシアルキル、C_{1 ~ 6}ヘテロアルキル、C_{3 ~ 6}シクロアルキル、4員～6員ヘテロシクリル、および5員～10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR^{4 9}基でさらに置換されている、項目25～39のいずれかに記載の化合物。

(項目 4 1)

R^{4 9}は、 - H、オキソ、 - OH、 - CN、ハロ、C_{1 ~ 3}アルキル、C_{1 ~ 3}アルコキシ、C_{1 ~ 3}ヒドロキシアルキル、C_{1 ~ 6}ヘテロアルキル、3員～6員シクロアルキル、- C(O)OR^{5 4}、- S(O)_{0 ~ 2}R^{5 4}、- S(O)_{1 ~ 2}NR^{5 3}R^{5 3}、- C(O)R^{5 4}からなる群より選択され、ここでC_{1 ~ 3}アルキル、C_{1 ~ 3}アルコキシ、C_{1 ~ 3}ヒドロキシアルキル、C_{1 ~ 6}ヘテロアルキル、および3員～6員シクロアルキルの各々は、 - CNまたは1個もしくはそれより多くのハロで必要に応じて置換されている、項目40に記載の化合物。

(項目 4 2)

式IV：

10

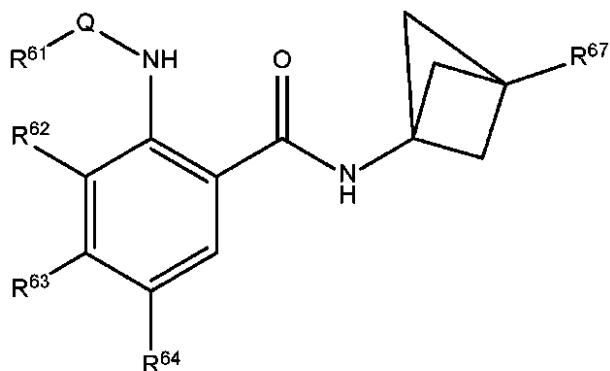
20

30

40

50

【化259】



10

IV

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログであって、式IVにおいて：

Qは、-S(O)₂-、-S(O)-、-S(O)(NH)-、-S(O)(NR⁶⁸)-からなる群より選択され；

R⁶¹は、C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、-NR⁷³R⁷³、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、C₃～₁₂シクロアルキル、および4員～12員ヘテロシクリルからなる群より選択され、ここでC₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、C₃～₁₂シクロアルキル、および4員～12員ヘテロシクリルの各々は、1個またはそれより多くのR⁷¹基で必要に応じてさらに置換されており；

R⁷¹は、ヒドロキシル、オキソ、ハロ、-CN、C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₁～₆アルコキシ、C₁～₆ヒドロキシアルキル、C₁～₆ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-P(O)R⁷⁴R⁷⁴、-S(O)(NH)R⁷⁴、-S(O)(NR⁶⁸)R⁷⁴、-S(O)(NH)NR⁷³R⁷³、-S(O)(NR⁶⁸)NR⁷³R⁷³、-SH、-S(O)₀～₂R⁷⁴、-S(O)₁～₂NR⁷³R⁷³、-SF₅、-NO₂、-NR⁷³R⁷³、-NR⁷³SO₂R⁷⁴、-OS(O)₂R⁷⁴、-C(O)OR⁷⁴、-C(O)R⁷⁴、-NR⁷³C(O)OR⁷⁴、-NR⁷³C(O)NR⁷³R⁷³、-NR⁷³S(O)₂NR⁷³R⁷³、および-C(O)NR⁷³R⁷³からなる群より選択され、ここでC₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₁～₆アルコキシ、C₁～₆ヒドロキシアルキル、C₁～₆ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリールの各々は、1個またはそれより多くのR⁶⁹基で必要に応じて置換されており；

各R⁶⁹は独立して、-H、オキソ、-OH、-CN、ハロ、C₁～₆アルキル、C₁～₆アルコキシ、C₁～₆ヒドロキシアルキル、C₁～₆ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-NR⁷³R⁷³、-NR⁷³C(O)OR⁷⁴、-OS(O)₂R⁷⁴、-C(O)OR⁷⁴、-S(O)(NH)R⁷⁴、-S(O)(NR⁶⁸)R⁷⁴、-S(O)(NH)NR⁷³R⁷³、-SH、-S(O)₀～₂R⁷⁴、-S(O)₁～₂NR⁷³R⁷³、-C(O)NR⁷³R⁷³、-NR⁷³SO₂R⁷⁴、-C(O)R⁷⁴、-NR⁷³C(O)NR⁷³R⁷³、-NR⁷³S(O)₂NR⁷³R⁷³、-SF₅、-NO₂からなる群より選択され、ここでC₁～₆アルキル、C₁～₆アルコキシ、C₁～₆ヒドロキシアルキル、C₁～₆ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリールの各々は、1個またはそれより多くのR⁷⁶基で必要に応じて置換されており；

各R⁷³は独立して、-H、C₁～₆アルキル、C₁～₆ヒドロキシアルキル、C₁～₆ヘ

20

30

40

50

テロアルキル、C₃～6シクロアルキル、6員～10員アリール、4員～12員ヘテロシクリルおよび5員～10員ヘテロアリールからなる群より選択され、ここで該C₁～6アルキル、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～6員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリールおよび5員～10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR₇⁵基で必要に応じて置換されており；

各R₇⁴は独立して、C₁～6アルキル、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、C₃～6シクロアルキル、6員～10員アリール、4員～12員ヘテロシクリルおよび5員～10員ヘテロアリールからなる群より選択され、ここで該C₁～6アルキル、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～6員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリールおよび5員～10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR₇⁵基で必要に応じて置換されており；

各R₇⁵は独立して、-H、ハロ、-CN、-OH、オキソ、-NO₂、-SF₅、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-S(O)(NH)R₆⁶、-S(O)(NR₆⁸)R₆⁶、-S(O)(NH)NR₆⁶R₆⁶、-S(O)(NR₆⁸)NR₆⁶R₆⁶、-SH、-S(O)₀～2R₆⁶、-S(O)₂NH₂、-NH₂、-S(O)₂NR₆⁶R₆⁶、C(O)R₆⁶、-C(O)NR₆⁶R₆⁶およびC(O)OR₆⁶から選択され、ここで3員～6員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR₇⁶基で必要に応じて置換されており；

各R₇⁶は独立して、ハロ、-CN、-OH、-NH₂、オキソ、-NO₂、-SF₅、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、C₁～6ヒドロキシアルキル、チオアルキル、チオハロアルキル、チオシクロアルキル、スルホニルアルキル、スルホニルハロアルキル、スルホニルシクロアルキル、3員～6員シクロアルキル、-C(O)NH₂および-S(O)₂NH₂から選択され；

R₆²は、-H、-CN、-F、-Cl、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、C₁～3ヘテロアルキル、C₁～3アルコキシおよびC₁～3ハロアルコキシからなる群より選択され；

R₆³およびR₆⁴の各々は独立して、-H、ハロ、-OH、-CN、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、-SF₅、-S(O)₀～2R₇⁴、-S(O)(NH)R₇⁴、-S(O)(NR₆⁸)R₇⁴、-S(O)(NH)NR₇³R₇³、-S(O)(NR₆⁸)NR₇³R₇³、-SH、-NR₇³R₇³、-NR₇³S(O)₂R₇⁴、-NR₇³S(O)₂NR₇³R₇³、-NR₇³C(O)NR₇³R₇³、-NR₇³C(O)OR₇⁴、トリ-C₁～4アルキルシリル、-C(O)R₇⁴、-C(O)OR₇⁴、-C(O)NR₇³R₇³および-NO₂からなる群より選択され、ここでC₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR₆⁹基で必要に応じてさらに置換されており；

ここでR₆²とR₆³、またはR₆³とR₆⁴は、これらが結合している原子と一緒に必要に応じて結合して、5員～6員シクロアルキル、5員～6員ヘテロシクリル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリールを形成し得、各このような環式基はそれぞれ、これらが結合しているフェニルに縮合しており、そして各々が、1個またはそれより多くのR₆⁹基で必要に応じて置換されており；

R₆⁷は、-H、ハロ、-CN、-OH、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、トリ-C₁～4アルキルシリル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、3員～12員シクロアルキル、-S(O)₀～2R₇⁷

10

20

30

40

50

4、- S (O) (NH) R₇4、- S (O) (NR₆8) R₇4、- S (O) (NH) NR₇3 R₇3、- S (O) (NR₆8) NR₇3 R₇3、- SH、- NR₇3 R₇3、- P (O) R₇4 R₇4、- C (O) OH、- C (O) OR₇4、- C (O) NR₇3 R₇3、- S (O)₂ NR₇3 R₇3、- C (O) R₇4、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリールおよび4員～12員ヘテロシクリルからなる群より選択され；ここで該4員～12員ヘテロシクリル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、C_{1～6}アルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、トリ-C_{1～4}アルキルシリル、C_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}ヒドロキシアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキル、および3員～12員シクロアルキルの各々は、1個またはそれより多くのR₇5で必要に応じて置換されており；

R₆8は、C_{1～6}アルキル、- C (O) R₇4、3員～12員シクロアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、4員～12員ヘテロシクリル、- C (O) OR₇4、- C (O) NR₇3 R₇3、- SO₂ R₇4であり、ここでC_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルキルカルボニル、3員～12員シクロアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、および4員～12員ヘテロシクリルの各々は、ハロ、- CN、オキソ、ヒドロキシル、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルコキシ、- S (O)_{1～2} R₇4、- S (O)₂ NR₇3 R₇3、- NO₂、- SF₅、C_{1～6}ハロアルキル、C_{1～6}ハロアルコキシ、C_{1～6}ヒドロキシアルキル、NR₇3 R₇3、- C (O) OR₇4、C_{1～6}ヘテロアルキル、R₇6で必要に応じて置換された3員～6員シクロアルキル、1個またはそれより多くのR₇6で必要に応じて置換された4員～12員ヘテロシクリル、1個またはそれより多くのR₇6で必要に応じて置換された6員～10員アリール、および1個またはそれより多くのR₇6で必要に応じて置換された5員～10員ヘテロアリールで必要に応じて置換されている、化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ。

(項目43)

Qは、- S (O)₂-、- S (O)-、および - S (O) (NR₆8) -からなる群より選択される、項目42に記載の化合物。

(項目44)

R₆1は、C_{1～6}アルキル、- NR₇3 R₇3、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、C_{3～12}シクロアルキル、および4員～12員ヘテロシクリルからなる群より選択され、ここでC_{1～6}アルキル、6員～10員アリール、5員～10員ヘテロアリール、C_{3～12}シクロアルキル、および4員～12員ヘテロシクリルの各々は、1個またはそれより多くのR₇1基でさらに置換されている、項目42または43に記載の化合物。

(項目45)

R₆2は、- H、- CN、- F、メチル、C₁ハロアルキル、C_{1～3}ヘテロアルキル、メトキシおよびC₁ハロアルコキシからなる群より選択される、項目42～44のいずれかに記載の化合物。

(項目46)

R₆2は、- H、および - Fからなる群より選択される、項目45に記載の化合物。

(項目47)

R₆4は、- H、ハロ、- OH、- CN、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}ヒドロキシアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキル、- SF₅、- S (O)_{0～2} R₇4、- S (O) (NH) R₇4、- S (O) (NR₆8) R₇4、- S (O) (NH) NR₇3 R₇3、- S (O) (NR₆8) NR₇3 R₇3、- NR₇3 R₇3、- NR₇3 SO₂ R₇4、- NR₇3 S (O)₂ NR₇3 R₇3、- NR₇3 C (O) NR₇3 R₇3、- NR₇3 C (O) OR₇4、- C (O) R₇4、- C (O) OR₇4、- C (O) NR₇3 R₇3、- NO₂からなる群より選択され、ここでC_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}ヒドロキシアルキル、C_{1～6}ヘテロアルキルは、1個またはそれより多くのR₆9基でさらに置換されている、項目42～46のいずれかに記載の化合物。

10

20

30

40

50

(項目48)

R⁶⁻⁴は、-H、-F、-C₁、-OH、-CN、-S(O)_{0~2}R⁷⁻⁴、-SF₅、-NO₂、C_{1~6}アルキル、およびC_{1~6}アルコキシからなる群より選択され、そしてここで該C_{1~6}アルキルまたはC_{1~6}アルコキシは、1個またはそれより多くの-Fで必要に応じて置換されており、そしてR⁷⁻⁴は、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキルからなる群より選択され、ここで該C_{1~6}アルキル、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、およびC_{1~6}ヘテロアルキルは、1個またはそれより多くのR⁷⁻⁵基で必要に応じて置換されており、そしてR⁷⁻⁵は独立して、ハロ、-CN、-OH、オキソから選択される、項目47に記載の化合物。

(項目49)

R⁶⁻⁴は、-H、-F、-C₁、-OH、-CN、SR⁷⁻⁴、-SF₅、C_{1~6}アルキル、およびC_{1~6}アルコキシからなる群より選択され、そしてここで該C_{1~6}アルキルまたはC_{1~6}アルコキシは、1個またはそれより多くの-Fで必要に応じて置換されており、そしてR⁷⁻⁴はC_{1~3}ハロアルキルである、項目48に記載の化合物。

10

(項目50)

R⁶⁻³は、-H、ハロ、-OH、-CN、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、C_{3~12}シクロアルキル、4員~12員ヘテロシクリル、6員~10員アリール、5員~10員ヘテロアリール、-SF₅、-S(O)_{0~2}R⁷⁻⁴、-S(O)(NH)R⁷⁻⁴、-S(O)(NR⁶⁻⁸)R⁷⁻⁴、-S(O)(NH)NR⁷⁻³R⁷⁻³、-S(O)(NR⁴⁻⁸)NR⁷⁻³R⁷⁻³、-NR⁷⁻³R⁷⁻³、-NR⁷⁻³SO₂R⁷⁻⁴、-NR⁷⁻³S(O)₂NR⁷⁻³R⁷⁻³、-NR⁷⁻³C(O)NR⁷⁻³R⁷⁻³、-NR⁷⁻³C(O)OR⁷⁻⁴、-C(O)R⁷⁻⁴、-C(O)OR⁷⁻⁴、-C(O)NR⁷⁻³R⁷⁻³、および-NO₂からなる群より選択され、ここでC_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、C_{3~12}シクロアルキル、4員~12員ヘテロシクリル、6員~10員アリール、および5員~10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR⁶⁻⁹基でさらに置換されている、項目42~49のいずれかに記載の化合物。

20

(項目51)

R⁶⁻⁹は、-H、オキソ、-OH、-CN、ハロ、C_{1~3}アルキル、C_{1~3}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員~6員シクロアルキル、-NR⁷⁻³R⁷⁻³、-C(O)OR⁷⁻⁴、-S(O)_{0~2}R⁷⁻⁴、-S(O)_{1~2}NR⁷⁻³R⁷⁻³、-C(O)NR⁷⁻³R⁷⁻³、-C(O)R⁷⁻⁴からなる群より選択され、ここでC_{1~3}アルキル、C_{1~3}アルコキシ、C_{1~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、および3員~6員シクロアルキルの各々は、-CNまたは1個もしくはそれより多くのハロで必要に応じて置換されている、項目42~50のいずれかに記載の化合物。

30

(項目52)

R⁶⁻³は、-H、ハロ、-CN、C_{1~3}アルキル、C_{1~3}アルコキシ、C_{1~3}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、C_{3~6}シクロアルキル、4員~6員ヘテロシクリル、5員~10員ヘテロアリール、-SF₅、-S(O)_{0~2}R⁷⁻⁴、および-NO₂からなる群より選択され、ここでC_{1~3}アルキル、C_{1~3}アルコキシ、C_{1~3}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、C_{3~6}シクロアルキル、4員~6員ヘテロシクリル、および5員~10員ヘテロアリールは、1個またはそれより多くのR⁶⁻⁹基でさらに置換されている、項目50または51に記載の化合物。

40

(項目53)

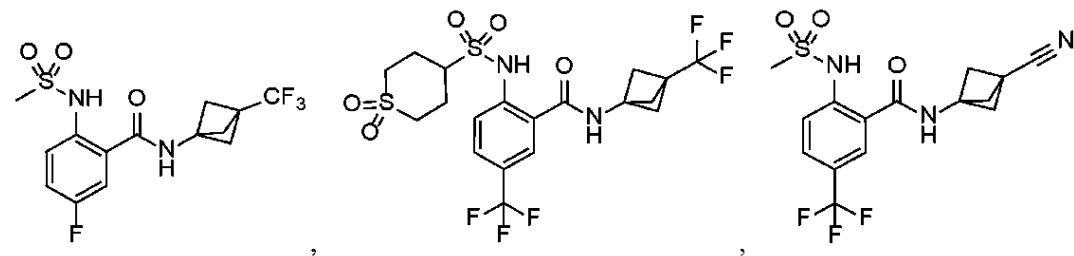
R⁶⁻⁹は、-H、オキソ、-OH、-CN、ハロ、C_{1~3}アルキル、C_{1~3}アルコキシ、C_{1~3}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、3員~6員シクロアルキル、-C(O)OR⁷⁻⁴、-S(O)_{0~2}R⁷⁻⁴、-S(O)_{1~2}NR⁷⁻³R⁷⁻³、-C(O)R⁷⁻⁴からなる群より選択され、ここでC_{1~3}アルキル、C_{1~3}アルコキシ、C_{1~3}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}ヘテロアルキル、および3員~6員シクロアルキルの各々は、-CNまたは1個もしくはそれより多くのハロで必要に応じて置換されている、項目5

50

1または5-2に記載の化合物。

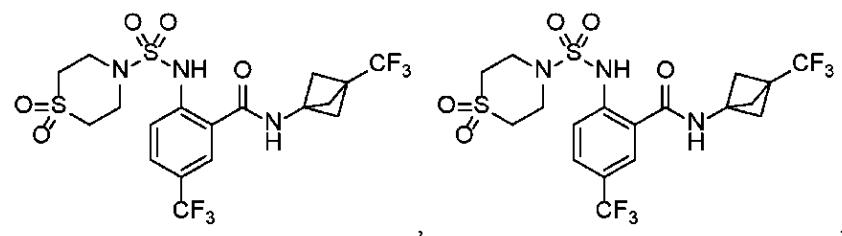
(項目5-4)

【化260】

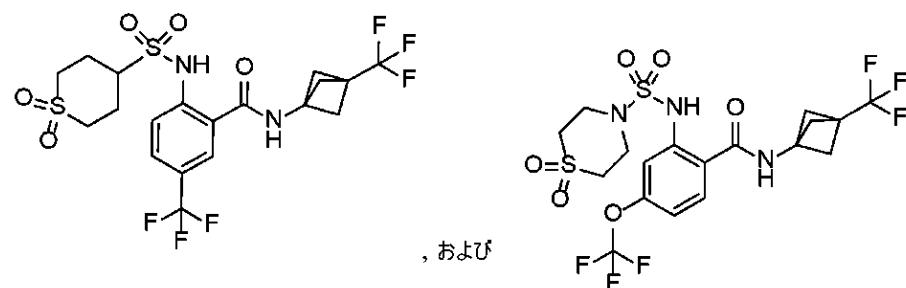


10

【化261】



20



30

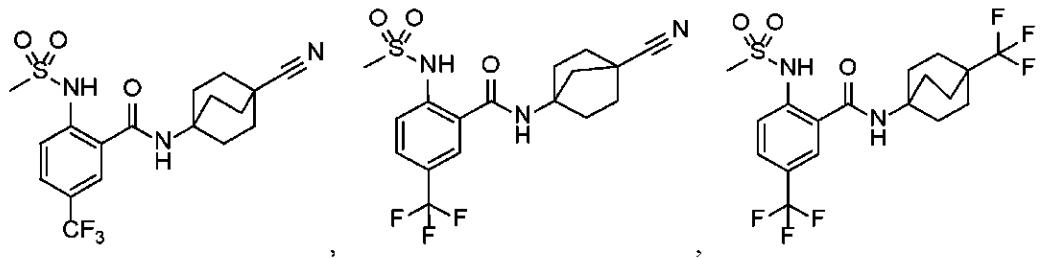
からなる群より選択される化合物。

(項目5-5)

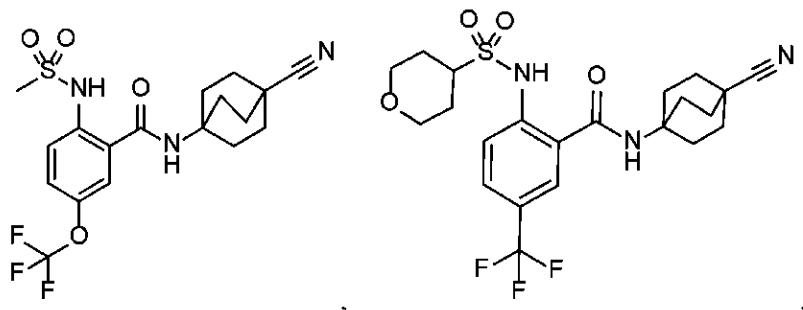
40

50

【化 2 6 2】

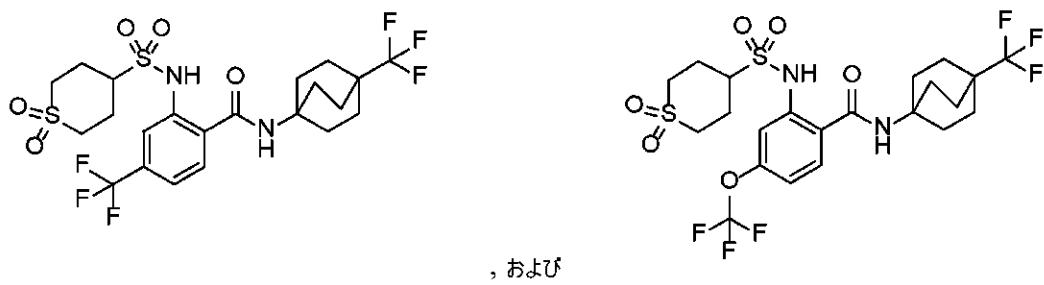


10



20

【化 2 6 3】



30

からなる群より選択される化合物。

(項目 5 6)

項目 1 ~ 5 5 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログを、薬学的に受容可能な賦形剤と一緒に含有する薬学的組成物。

(項目 5 7)

N A F L D、N A S H、A S H または脂肪異栄養症を処置する方法であって、その必要がある患者に、有効量の項目 5 4 または 5 5 に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

40

【発明を実施するための形態】

【0 0 7 2】

発明の詳細な説明

定義

以下の説明は、方法およびパラメータなどを記載する。しかし、このような説明は、本開示の範囲に対する限定としては意図されず、例示的な実施形態の説明として提供することを認識すべきである。

【0 0 7 3】

2 個の文字または記号の間にはないダッシュ（「 - 」）は、置換基についての付着点を示すために使用される。例えば、- C (O) N H ₂ は、炭素原子を介して付着している。

50

化学基の前または後ろにおけるダッシュは、便宜上のものである。化学基は、それらの通常の意味を失うことなしに、1つもしくは複数のダッシュを伴うかまたは伴わずに示し得る。構造において線を横切って描かれる波線は、基の付着点を示す。化学的または構造的に必要とされない限り、方向性は、化学基が記載または指名される順序によって示されも暗示されもしない。

【0074】

接頭語「C_{u~v}」は、下記の基がu~v個の炭素原子を有することを示す。例えば、「C_{1~6}アルキル」は、アルキル基が1から6個の炭素原子を有することを示す。

【0075】

本明細書において「約」の値またはパラメータへの言及は、その値またはパラメータそれ自体を対象とする実施形態を含む（かつ説明する）。ある特定の実施形態では、「約」という用語は、示された量±10%を含む。他の実施形態では、「約」という用語は、示された量±5%を含む。ある特定の他の実施形態では、「約」という用語は、示された量±1%を含む。また、「約X」という用語は、「X」の説明を含む。また、単数形「a」および「the」は、文脈によって明らかにそれ以外のことの指示がない限り複数の参照対照を含む。このように、例えば、「化合物」への言及は、複数種のこのような化合物を含み、「アッセイ」への言及は、当業者には公知の1つもしくは複数のアッセイおよびその同等物への言及を含む。

10

【0076】

「アシル」とは、基-C(=O)-をいう。

20

【0077】

「アルキルカルボニル」とは、基-C_{1~6}C(=O)-をいう。

【0078】

「アルキル」とは、直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素鎖をいう。本明細書中で使用される場合、アルキルは、1個~20個の炭素原子（すなわち、C_{1~20}アルキル）、1個~8個の炭素原子（すなわち、C_{1~8}アルキル）、1個~6個の炭素原子（すなわち、C_{1~6}アルキル）、または1個~4個の炭素原子（すなわち、C_{1~4}アルキル）を有する。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソ-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、および3-メチルペンチルが挙げられる。特定された数の炭素を有するアルキル残基が、化学名によって命名されるか、または分子式によって同定される場合、その数の炭素を有する全ての位置異性体が含まれ得る。従って、例えば、「ブチル」は、n-ブチル（すなわち、-(CH₂)₃CH₃）、sec-ブチル（すなわち、-CH(CH₃)CH₂CH₃）、イソブチル（すなわち、-CH₂CH(CH₃)₂）およびtert-ブチル（すなわち、-C(CH₃)₃）を包含し、そして「プロピル」は、n-プロピル（すなわち、-(CH₂)₂CH₃）およびイソプロピル（すなわち、-CH(CH₃)₂）を包含する。

30

【0079】

「アルケニル」とは、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含み、そして2個~20個の炭素原子（すなわち、C_{2~20}アルケニル）、2個~8個の炭素原子（すなわち、C_{2~8}アルケニル）、2個~6個の炭素原子（すなわち、C_{2~6}アルケニル）、または2個~4個の炭素原子（すなわち、C_{2~4}アルケニル）を有する、アルキル基をいう。アルケニル基の例としては、エテニル、プロペニル、ブタジエニル（1,2-ブタジエニルおよび1,3-ブタジエニルを含む）が挙げられる。

40

【0080】

「アルキニル」とは、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含み、そして2個~20個の炭素原子（すなわち、C_{2~20}アルキニル）、2個~8個の炭素原子（すなわち、C_{2~8}アルキニル）、2個~6個の炭素原子（すなわち、C_{2~6}アルキニル）、または2個~4個の炭素原子（すなわち、C_{2~4}アルキニル）を有する、アルキル基をいう。用語「アルキニル」はまた、1個の三重結合および1個の二重結合を有する基を包含する。

50

【0081】

「アルコキシ」とは、基「アルキル-O-」をいう。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソ-プロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ、sec-ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキソキシ、および1,2-ジメチルブトキシが挙げられる。本明細書中で使用される場合、アルコキシは、非環員の酸素を介して結合する環式炭化水素を包含する。例としては、シクロプロポキシおよびシクロブトキシが挙げられる。

【0082】

アルキル基、アルケニル基、またはアルキニル基が必要に応じて置換されている場合、得られる二価の（または二価より大きい）基は、アルキレン、アルケニレン、アルキニレンと命名され得ることが理解されるべきである。本明細書中で、簡単にするために、その部分が一価であれ、二価であれ、多価であれ、名称「アルキル、アルケニルおよびアルキニルが提示される。価数に基づいて異なる名称を有し得る本明細書中の全ての置換基について、同じことが言える。

10

【0083】

「ハロアルコキシ」とは、1個またはそれより多くの水素原子がハロゲンによって置き換えられている、上で定義されたアルコキシ基をいう。

【0084】

「チオアルキル」とは、基「アルキル-S-」をいう。

【0085】

「チオハロアルキル」とは、ハロゲン化アルキル-S-を意味する。

20

【0086】

「チオシクロアルキル」とは、基「C₃-6シクロアルキル-S-」を意味する。

【0087】

「スルホニルアルキル」とは、基「C₁-6アルキル-S(O)₂-」を意味する。

【0088】

「スルホニルハロアルキル」とは、ハロゲン化C₁-6アルキル-S(O)₂を意味する。

【0089】

「スルホニルシクロアルキル」とは、基「C₃-6シクロアルキル-S(O)₂-」を意味する。

30

【0090】

「アミノ」とは、基-NR_YR_Yをいい、ここで各R_Yは独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、シクロアルキルまたはヘテロアリールからなる群より選択され、これらの各々は、本明細書中で定義されるように、必要に応じて置換されている。

【0091】

「アリール」とは、单一の環（例えば、単環式）、または縮合系を含めた複数の環（例えば、二環式もしくは三環式）を有する、芳香族炭素環式基をいう。本明細書中で使用される場合、アリールは、6個～20個の環炭素原子（すなわち、C₆-20アリール）、6個～12個の炭素環原子（すなわち、C₆-12アリール）、または6個～10個の炭素環原子（すなわち、C₆-10アリール）を有する。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、フルオレニル、およびアントリルが挙げられる。しかし、アリールは、下で定義されるヘテロアリールを全く包含せず、またはそれと全く重複しない。1個またはそれより多くのアリール基がヘテロアリールと縮合している場合、得られる環系はヘテロアリールである。1個またはそれより多くのアリール基がヘテロシクリルと縮合している場合、得られる環系はヘテロシクリルである。

40

【0092】

「シアノ」とは、基-CNをいう。

【0093】

50

「ケト」または「オキソ」とは、基 = O をいう。

【0094】

「カルバモイル」とは、基 - O - C (O) N R^Y R^Z をいう「O - カルバモイル」基と、基 - N R^Y C (O) O R^Z をいう「N - カルバモイル」基との両方をいい、ここで R^Y および R^Z は独立して、水素、アルキル、アリール、ハロアルキル、またはヘテロアリールからなる群より選択され、これらの各々は、必要に応じて置換され得る。

【0095】

「カルボキシル」とは、- C (O) OH をいう。

【0096】

「エステル」とは、- OC (O) R と - C (O) OR との両方をいい、ここで R は置換基であり、これらの各々は、本明細書中で定義されるように、必要に応じて置換され得る。

10

【0097】

「シクロアルキル」とは、単一の環、または縮合環系、架橋環系、およびスピロ環系を含めた複数の環を有する、飽和または部分不飽和の環式アルキル基をいい、炭化水素または置換炭化水素のみを含む二環式環の場合には、本明細書中で「炭素二環式」環系とも呼ばれる。用語「シクロアルキル」は、シクロアルケニル基（すなわち、少なくとも 1 個の二重結合を有する環式基）を包含する。本明細書中で使用される場合、シクロアルキルは、3 個～20 個の環炭素原子（すなわち、C₃～20 シクロアルキル）、3 個～12 個の環炭素原子（すなわち、C₃～12 シクロアルキル）、または 3 個～6 個の環炭素原子（すなわち、C₃～6 シクロアルキル）を有する。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが挙げられる。

20

【0098】

二環式炭化水素環系（または炭素二環式環系）置換基としては、縮合環、架橋環およびスピロ環などが挙げられ、例えば、オクタヒドロ-1H-インデニル、ナフタレンイル、ビシクロ[1.1.1]ペンタニル、ビシクロ[2.2.2]オクタニル、ビシクロ[2.1.1]ヘキサニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル (bicyclic [2.2.1]heptanyl)；スピロ[5.2]オクタニル、スピロ[4.3]オクタニル、およびスピロ[5.4]デカニルなどであるが、これらに限定されない。

【0099】

三環式基は、3 つの縮合しているか、架橋しているか、またはスピロである環系を含み、そして例えば、限定ではなく、アダマンタニル（IUPAC 体系名：トリシクロ[3.3.1.1_{3,7}]デカニル）などを含む。

30

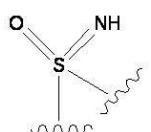
【0100】

多環式炭化水素環系置換基は、3つより多くの環の系を含み、そして例えば、キュバニル（IUPAC 体系名：ペンタシクロ[4.2.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]オクタニル）を含む。

【0101】

- S (O) (NH) - との表現は、式：

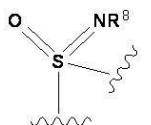
【化5】



40

によって表される。- S (O) (NR⁸) - との表現は、式：

【化6】



によって表され、ここで R⁸ は本明細書中で定義されている。

50

【0102】

- S (O) _{0~2}との表現は、この酸素が存在しないかまたは存在することを意味し、そして存在する場合には、1個または2個の酸素原子が存在し得ることを意味する。例えば、S (O) ₀ R ^{1~4}は、SR ^{1~4}と同義である。

【0103】

「ハロゲン」または「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを含む。「ハロアルキル」とは、1個またはそれより多くの水素原子がハロゲンによって置き換えられている、上で定義された非分枝または分枝状のアルキル基をいう。例えば、残基が1個より多くのハロゲンで置換されている場合、これは、結合しているハロゲン部分の数に対応する接頭辞を使用することによって言及され得る。ジハロアルキルおよびトリハロアルキルは、2個（「ジ」）または3個（「トリ」）のハロ基で置換されているアルキルをいい、これらのハロ基は、同じハロゲンであってもよいが、必ずしも同じでなくてもよい。ハロアルキルの例としては、ジフルオロメチル（-CHF₂）およびトリフルオロメチル（-CF₃）が挙げられる。

10

【0104】

「ヘテロアルキル」とは、炭素原子のうちの1個またはそれより多く（および関連する任意の水素原子）が各々独立して、同じかまたは異なるヘテロ原子基で置き換えられている、アルキル基をいう。用語「ヘテロアルキル」は、炭素およびヘテロ原子を有する、非分枝または分枝状の飽和鎖を含む。例えば、1個、2個または3個の炭素原子が独立して、同じかまたは異なるヘテロ原子基で置き換えられ得る。ヘテロ原子基としては、-NR₂、-O-、-S-、-S(O)-、および-S(O)₂-などが挙げられるが、これらに限定されず、ここでRは、H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、これらの各々は、必要に応じて置換され得る。ヘテロアルキル基の例としては、-CH₂OCH₃、-CH₂SC₂H₅、-CH₂S(O)CH₃、および-CH₂S(O)₂CH₃が挙げられ、ここでRは、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、またはヘテロアリールであり、これらの各々は、必要に応じて置換され得る。本明細書中で使用される場合、ヘテロアルキルは、1個～10個の炭素原子、1個～8個の炭素原子、または1個～4個の炭素原子、および1個～3個のヘテロ原子、1個～2個のヘテロ原子、または1個のヘテロ原子を含む。

20

【0105】

「ヘテロアリール」とは、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1個またはそれより多くの環ヘテロ原子を有する、単一の環、複数の環、または複数の縮合した環を有する芳香族基をいう。本明細書中で使用される場合、ヘテロアリールは、1個～20個の環炭素原子（すなわち、C_{1~20}ヘテロアリール）、3個～12個の環炭素原子（すなわち、C_{3~12}ヘテロアリール）、または3個～8個の炭素環原子（すなわち、C_{3~8}ヘテロアリール）；ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1個～5個のヘテロ原子、1個～4個のヘテロ原子、1個～3個の環ヘテロ原子、1個～2個の環ヘテロ原子、または1個の環ヘテロ原子を含む。ヘテロアリール基の例としては、ピリミジニル、ブリニル、ピリジル、ピリダジニル、ベンゾチアゾリル、およびピラゾリルが挙げられる。縮合ヘテロアリール環の例としては、ベンゾ[d]チアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾ[b]チオフェニル、インダゾリル、ベンゾ[d]イミダゾリル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジニル、およびイミダゾ[1,5-a]ピリジニルが挙げられるが、これらに限定されず、ここでこのヘテロアリールは、この縮合した系のいずれの環を介して結合してもよい。単一の環または複数の縮合した環を有し、少なくとも1個のヘテロ原子を含む、任意の芳香環が、分子の残部への結合とは無関係に（すなわち、縮合した環のいずれか1つを介する）、ヘテロアリールとみなされる。ヘテロアリールは、上で定義されたアリールを包含せず、アリールと重複しない。

30

【0106】

「ヘテロシクリル」とは、独立してN、NO、O、S、S(O)、S(O)(NH)、S(O)(NR)およびS(O)₂から選択される1個またはそれより多くの環ヘテロ原

40

50

子を有する、飽和または不飽和の環式アルキル基をいう。用語「ヘテロシクリル」は、ヘテロシクロアルケニル基（すなわち、少なくとも1個の二重結合を有するヘテロシクリル基）、二環式ヘテロシクリル基、架橋ヘテロシクリル基、縮合ヘテロシクリル基、およびスピロヘテロシクリル基を包含する。ヘテロシクリルは、単一の環であっても複数の環であってもよく、ここで複数の環は、縮合していても、架橋していても、スピロであってもよい。少なくとも1個のヘテロ原子を含む任意の非芳香環が、その結合とは無関係に（すなわち、炭素原子を介して結合してもヘテロ原子を介して結合してもよい）、ヘテロシクリルとみなされる。さらに、用語ヘテロシクリルは、分子の残部への結合とは無関係に、少なくとも1個のヘテロ原子を含む任意の非芳香環を包含することが意図され、この環は、アリール環またはヘテロアリール環に縮合していてもよい。本明細書中で使用される場合、ヘテロシクリルは、

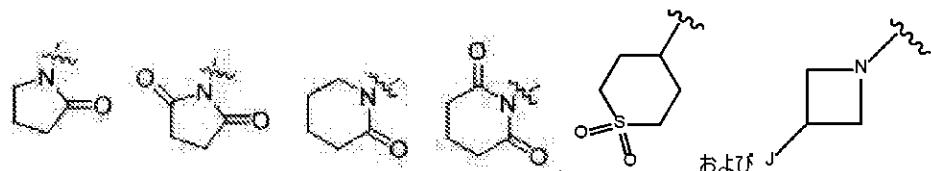
10

(0 1 0 7)

4個～20個の環原子（すなわち、4員～20員ヘテロシクリル）、4個～12個の環原子（すなわち、4員～12員ヘテロシクリル）、4個～10個の環原子（すなわち、4員～10員ヘテロシクリル）、4個～8個の環原子（すなわち、4員～8員ヘテロシクリル）、または4個～6個の環炭素原子（すなわち、4員～6員ヘテロシクリル）を有し；独立して窒素、硫黄もしくは酸素から選択される、1個～5個の環ヘテロ原子、1個～4個の環ヘテロ原子、1個～3個の環ヘテロ原子、1個～2個の環ヘテロ原子、または1個の環ヘテロ原子を有し、そして別の置換基への結合点は、炭素を介しても、妥当であればヘテロ原子を介してもよい。ヘテロシクリルは、1個またはそれより多くのオキソ基および/またはチオキソ基を含み得る。ヘテロシクリル基の例としては、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルオキセタニル、ジオキソラニル、アゼチジニル、アゼチジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、4員～7員スルタム、4員～7員環式カルバメート、4員～7員環式カーボネート、4員～7員環式スルフィド、

20

【化7】



30

(ここでJは必要に応じた置換基である)、およびモルホリニルが挙げられる。本明細書中で使用される場合、用語「架橋ヘテロシクリル」とは、ヘテロシクリルの2個の隣接していない原子で、少なくとも1個のヘテロ原子(ここで各ヘテロ原子は独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される)を有する1個またはそれより多く(例えば、1個または2個)の4員~10員環式部分と結合している、4員~10員環式部分をいう。本明細書中で使用される場合、架橋ヘテロシクリルは、二環式および三環式の環系を包含する。また、本明細書中で使用される場合、用語「スピロヘテロシクリル」とは、3員~10員ヘテロシクリルが1個またはそれより多くのさらなる環を有し、この1個またはそれより多くのさらなる環が、3員~10員シクロアルキルまたは3員~10員ヘテロシクリルであり、この1個またはそれより多くのさらなる環の1個の原子が、この3員~10員ヘテロシクリルの原子である、環系をいう。スピロヘテロシクリル環の非排他的な例としては、2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタニル、および6-オキサ-1-アザスピロ[3.3]ヘプタニルなどの、二環式および三環式の環系が挙げられる。縮合ヘテロシクリル環の例としては、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリニル、4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジニル、インドリニル、およびイソインドリニルが挙げられるが、これらに限定されず、ここでこのヘテロシクリルは、縮合系のいずれの環を介して結合してもよい。本明細書中で使用される場合、二環式ヘテロシクリル基とは、別の環式

40

50

基に 2 個の点で結合しているヘテロシクリル基であり、ここでこの別の環式基は、それ自体が、複素環式基であっても、炭素環式基であってもよい。

【 0 1 0 8 】

本明細書中で使用される場合、用語「窒素または硫黄含有ヘテロシクリル」とは、少なくとも 1 個の窒素原子または少なくとも 1 個の硫黄原子、あるいは窒素原子と硫黄原子との両方を、その環構造内に含む、ヘテロシクリル部分を意味する。酸素が挙げられる他のヘテロ原子が、この窒素、硫黄、またはこれらの組み合わせに加えて存在し得ることが、理解されるべきである。窒素または硫黄含有ヘテロシクリルの例としては、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリジノン、1,2ジチオリル、ピペリジニル、およびピペラジニルなどが挙げられる。

10

【 0 1 0 9 】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシリ」とは、基 - OH をいう。「ヒドロキシアルキル」とは、1 個またはそれより多くの水素原子がヒドロキシリによって置き換えられている、上で定義された非分枝または分枝鎖のアルキル基をいう。

【 0 1 1 0 】

「ニトロ」とは、基 - NO₂ をいう。

【 0 1 1 1 】

「スルホニル」とは、基 - S (O)₂ R をいい、ここで R は、置換基、または定義された基である。

【 0 1 1 2 】

20

「アルキルスルホニル」とは、基 - S (O)₂ R をいい、ここで R はアルキル基である。

【 0 1 1 3 】

「スルフィニル」とは、基 - S (O) R をいい、ここで R は、置換基、または定義された基である。

【 0 1 1 4 】

「アルキルスルフィニル」とは、基 - S (O) R をいい、ここで R はアルキル基である。

【 0 1 1 5 】

「多環式」とは、3 個より多くの環を含む環系をいう。

【 0 1 1 6 】

30

「チオシアネート」 - SCN。

【 0 1 1 7 】

「チオール」とは、基 - SH をいう。

【 0 1 1 8 】

「チオキソ」または「チオン」とは、基 (= S) または (S) をいう。

【 0 1 1 9 】

一般的に使用される特定の代替の化学名が使用され得る。例えば、二価「アルキル」基、二価「アリール」基などの二価の基は、それぞれ、「アルキレン」基または「アルキレニル」基、「アリーレン」基または「アリーレニル」基とも称され得る。また、そうではないことが明示的に示されない限り、基の組み合わせ物が本明細書中で 1 つの部分として称される場合（例えば、アリールアルキル）、最後に記載される基が、この部分がその分子の残部に結合する原子を含む。

40

【 0 1 2 0 】

「必要に応じた」または「必要に応じて」という用語は、それに統いて記載する事象または状況が起こっても起らなくてもよいこと、ならびにこの記載が、前記事象または状況が起こる場合、およびこれが起こらない場合を含むことを意味する。また、「必要に応じて置換されている」という用語は、指定した原子または基上の任意の 1 個または複数の水素原子が、水素以外の部分で置き換えられていても置き換えられていなくてもよいことを指す。「必要に応じて置換された」は、ゼロから、可能な置換の最大数まであり得、そして各存在は独立している。用語「置換（された）」が使用される場合、その置換は、示される置換基の置換可能な水素原子の位置で行われる必要がある。必要に応じた置換は

50

、（必要とされる）置換と同じであっても異なっていてもよい。

【0121】

ある部分が「必要に応じて置換されて」おり、そしてこの言及が、任意の「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「ハロアルキル」、「シクロアルキル」、「アリール」または「ヘテロアリール」などの一般的な用語に対してなされる場合、この一般的な用語は、(C_{1~3}アルキル)、(C_{4~6}アルキル)、-O(C_{1~4}アルキル)、(C_{3~10}シクロアルキル)、およびO-(C_{3~10}シクロアルキル)などの、これらを具体的に記載する任意の先行詞をいい得る。例えば、「任意のアリール」は、「アリール」と「-O(アリール)との両方、およびフェニルまたはナフチルなどの、アリールの例を包含する。また、用語「任意のヘテロシクリル」は、用語「ヘテロシクリル」とO-(ヘテロシクリル)との両方、ならびにオキセタニル、テトラヒドロピラニル、モルホリノ、およびピペリジニルなどの、ヘテロシクリルの例を包含する。同じ様式で、用語「任意のヘテロアリール」は、用語「ヘテロアリール」および「O-(ヘテロアリール)」ならびにピリジンなどの具体的なヘテロアリールを包含する。10

【0122】

化合物のうちのいくつかは、互変異性体として存在する。互変異性体は、互いに平衡状態にある。例えば、アミド含有化合物は、イミド酸互変異性体との平衡状態で存在し得る。どの互変異性体が示されているかとは無関係に、そして互変異性体間の平衡状態の性質とは無関係に、これらの化合物は、アミド互変異性体とイミド酸互変異性体との両方を包含する事が、当量者によって理解される。従って、アミド含有化合物は、それらのイミド酸互変異性体を包含すると理解される。同様に、イミド酸含有化合物は、それらのアミド互変異性体を包含すると理解される。20

【0123】

本明細書において与えられる任意の式または構造はまた、化合物の非標識形態および同位体標識形態を表すことを意図する。同位体標識化合物は、1個または複数の原子が、選択した原子質量または質量数を有する原子で置き換えられていることを除いて、本明細書において与えられる式によって示される構造を有する。本開示の化合物中に組み込むことができる同位体の例は、これらに限定されないが、²H(重水素、D)、³H(トリチウム)、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸F、³¹P、³²P、³⁵S、³⁶Clおよび¹²⁵Iなどの、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体を含む。本開示の様々な同位体標識化合物、例えば、放射性同位体、例えば、³H、¹³Cおよび¹⁴Cが組み込まれるもの。このような同位体標識化合物は、代謝研究、反応速度論研究、検出またはイメージング技術、例えば、薬物または基質組織分布アッセイを含めたポジトロン放出断層撮影(PET)または単光子放射型コンピューター断層撮影法(SPECT)において、あるいは患者の放射線治療において有用であり得る。30

【0124】

本開示はまた、炭素原子に付着している1~n個の水素が、重水素で置き換えられている、式Iの化合物の「重水素化類似体」を含み、ここで、nは、分子中の水素の数である。このような化合物は、代謝に対して増加した抵抗性を示し、したがって、哺乳動物、特にヒトに投与したとき、式Iの任意の化合物の半減期を増加させるのに有用である。例えば、Foster、「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」、Trends Pharmacol. Sci. 5巻(12号):524~527頁(1984年)を参照されたい。このような化合物は、当技術分野で周知の手段によって、例えば、1個または複数の水素が重水素で置き換えられている出発物質を利用することによって合成される。40

【0125】

本開示の重水素標識または重水素置換された治療化合物は、分布、代謝および排泄(ADME)に関して改善されたDMPK(薬物代謝および薬物動態)特性を有し得る。より重い同位体、例えば、重水素による置換は、より大きな代謝安定性、例えば、in vivoでの半減期の増加、投与必要量の低減および/または治療指數の改善からもたらされ50

る特定の治療上の利点を与え得る。¹⁸F 標識化合物は、PET または SPECT 研究のために有用であり得る。本開示の同位体標識化合物およびそのプロドラッグは一般に、同位体標識されていない試薬を容易に利用可能な同位体標識された試薬で置換することによって、スキームにおいてまたは下記の実施例および調製において開示されている手順を行うことによって調製することができる。この文脈において、ジュウテリウムは、式 I の化合物の置換基とみなされることが理解される。

【0126】

このようなより重い同位体、特に、重水素の濃度は、同位体濃縮係数によって定義し得る。本開示の化合物において、特定の同位体として特に指定されない任意の原子は、その原子の任意の安定的な同位体を表すことを意味する。他に記述しない限り、ある位置が「H」または「水素」と特に指定されるとき、その位置は、その天然存在度同位体組成において水素を有すると理解される。したがって、本開示の化合物において、重水素(D)として特に指定される任意の原子は、重水素を表すことを意味する。

10

【0127】

多くの場合、本開示の化合物は、アミノ基および/またはカルボキシル基あるいはこれらに類似の基の存在によって、酸塩および/または塩基塩を形成することができる。

【0128】

本明細書中に記載される化合物の、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、互変異性形態、多型、およびプロドラッグもまた提供される。「薬学的に受容可能な」または「生理学的に受容可能な」とは、獣医学またはヒトでの薬学的用途に適切な薬学的組成物を調製するのに有用である、化合物、塩、組成物、剤形および他の材料をいう。

20

【0129】

用語与えられる化合物の「薬学的に受容可能な塩」とは、与えられる化合物の生物学的有效性および性質を維持しており、そして生物学的にもその他の点でも望ましくないことがない、塩をいう。「薬学的に受容可能な塩」または「生理学的に受容可能な塩」としては、例えば、無機酸との塩、および有機酸との塩が挙げられる。さらに、本明細書中に記載される化合物が酸付加塩として得られる場合、その遊離塩基は、この酸塩の溶液を塩基化することにより得られ得る。逆に、その生成物が遊離塩基である場合、付加塩、特に、薬学的に受容可能な付加塩は、酸付加塩を塩基化合物から調製するための従来の手順に従って、この遊離塩基を適切な有機溶媒に溶解させ、そしてこの溶液を酸で処理することによって、生成され得る。当業者は、非毒性の薬学的に受容可能な付加塩を調製するために使用され得る種々の合成方法論を認識する。薬学的に受容可能な酸付加塩は、無機酸および有機酸から調製され得る。無機酸から誘導される塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、およびリン酸などが挙げられる。有機酸から誘導される塩としては、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエン-スルホン酸、およびサリチル酸などが挙げられる。同様に、薬学的に受容可能な塩基付加塩は、無機塩基および有機塩基から調製され得る。無機塩基から誘導される塩としては、例のみとして、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウムおよびマグネシウムの塩が挙げられる。有機塩基から誘導される塩としては、例えば、アルキルアミン(すなわち、NH₂(アルキル))、ジアルキルアミン(すなわち、HN(アルキル)₂)、トリアルキルアミン(すなわち、N(アルキル)₃)、置換アルキルアミン(すなわち、NH₂(置換アルキル))、ジ(置換アルキル)アミン(すなわち、HN(置換アルキル)₂)、トリ(置換アルキル)アミン(すなわち、N(置換アルキル)₃)、アルケニルアミン(すなわち、NH₂(アルケニル))、ジアルケニルアミン(すなわち、HN(アルケニル)₂)、トリアルケニルアミン(すなわち、N(アルケニル)₃)、置換アルケニルアミン(すなわち、NH₂(置換アルケニル))、ジ(置換アルケニル)アミン(すなわち、HN(置換アルケニル)₂)、トリ(置換アルケニル)アミン(すなわち、N(置換アルケニル)₃)、モノ-、ジ-もしくはトリ-シクロアルキルアミン(すなわち、NH₂(シクロアルキル))、HN(シク

30

40

50

ロアルキル) ₂、N(シクロアルキル) ₃)、モノ-、ジ-もしくはトリ-アリールアミン(すなわち、NH ₂(アリール)、HN(アリール) ₂、N(アリール) ₃)、または混合アミンなどの、第一級アミン、第二級アミンおよび第三級アミンの塩が挙げられるが、これらに限定されない。適切なアミンの具体例としては、例のみとして、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(イソ-プロピル)アミン、トリ(n-プロピル)アミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、およびN-エチルピペリジンなどが挙げられる。

【0130】

用語「置換(された)」とは、指定された原子または基の1個またはそれより多くの水素原子が、この指定された原子の通常の原子価を超えないことを条件として、水素以外の1個またはそれより多くの置換基で置き換えられていることを意味する。1個またはそれより多くの置換基としては、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシリ、アミノ、アミド、アミジノ、アリール、アジド、カルバモイル、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、グアニジノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ヒドラジノ、イミノ、オキソ、ニトロ、アルキルスルフィニル、スルホン酸、アルキルスルホニル、チオシアネート、チオール、チオン、またはこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。無制限に付加されるさらなる置換基を有する置換基を定義することにより達成する、ポリマーまたは類似の無限の構造(例えば、置換アルキルを有する置換アリールであって、この置換アルキル自体が置換アリール基で置換されており、この置換アリール基が置換ヘテロアルキル基でさらに置換されている、などのもの)は、本明細書中に含まれることを意図されない。他に記載されない限り、本明細書中に記載される化合物中の連続した置換の最大数は、3である。例えば、2個の他の置換アリール基を有する置換アリール基の連続した置換は、((置換アリール)置換アリール)置換アリールに限定される。同様に、上記定義は、認容できない置換パターン(例えば、5個のフッ素で置換されたメチルまたは2個の隣接する酸素環原子を有するヘテロアリール基)を含むことを意図されない。このような認容できない置換パターンは、当業者に周知である。化学基を修飾するために使用される場合、用語「置換(された)」とは、本明細書中で定義される他の化学基を記載し得る。他に特定されない限り、ある基が必要に応じて置換されていると記載される場合、その基の任意の置換基自体は、非置換である。例えば、いくつかの実施形態において、用語「置換アルキル」とは、ヒドロキシル、ハロ、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールが挙げられる1個またはそれより多くの置換基を有するアルキル基をいう。他の実施形態において、この1個またはそれより多くの置換基は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールでさらに置換され得、これらの各々は置換されている。他の実施形態において、これらの置換基は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールでさらに置換され得、これらの各々は、置換されていない。本明細書中の一般式の化合物の置換基および他の部分は、受容可能に安定な薬学的組成物に製剤化され得る、薬学的に有用な化合物を提供するために十分に安定な化合物を提供する目的で選択されるべきであることを、当業者は認識する。このような安定性を有する化合物は、本発明の範囲に入ることが想定される。上で記載された定義および置換基の任意の組み合わせは、実施不可能な種または化合物をもたらすべきではないことが、当業者によって理解されるべきである。

【0131】

本明細書中で使用される場合、「薬学的に受容可能なキャリア」または「薬学的に受容可能な賦形剤」は、任意の全ての溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などを包含する。薬学的に活性な物質のためのこのような媒体および薬剤の使用は、当該分野において周知である。任意の従来の媒体および薬剤が活性成分と非適合性である場合を除いて、治療用組成物におけるその使用が想定される。追加の

10

20

30

40

50

活性成分もまた、これらの組成物に組み込まれ得る。

【0132】

本明細書中で使用される場合、「薬学的に受容可能なキャリア」または「薬学的に受容可能な賦形剤」は、任意の全ての溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などを包含する。薬学的に活性な物質のためのこのような媒体および薬剤の使用は、当該分野において周知である。任意の従来の媒体および薬剤が活性成分と非適合性である場合を除いて、治療用組成物におけるその使用が想定される。追加の活性成分もまた、これらの組成物に組み込まれ得る。

【0133】

「溶媒和物」は、溶媒と化合物との相互作用によって形成される。本明細書中に記載される化合物の塩の溶媒和物もまた、提供される。本明細書中に記載される化合物の水和物もまた、提供される。

10

薬学的組成物

【0134】

活性成分が単独で投与されることが可能であるが、これらの活性成分を薬学的製剤（組成物）として提供することが好ましくあり得る。本発明の製剤は、獣医学のためヒトでの使用のためとの両方で、上で定義された少なくとも1つの活性成分を、そのための1つまたはそれより多くの受容可能なキャリア、および必要に応じて他の治療成分と一緒に含有する。このキャリア（単数または複数）は、その製剤の他の成分と適合性であるという意味で「受容可能」でなければならず、そしてそのレシピエントに生理学的に無害でなければならない。

20

【0135】

これらの製剤としては、上記投与経路に適した製剤が挙げられる。これらの製剤は、簡便なために、単位剤形で提供され得、そして薬学の分野において周知である方法のうちのいずれかによって調製され得る。技術および製剤は、一般に、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA) に見出される。このような方法は、活性成分を、1つまたはそれより多くの副次的な成分を構成する不活性成分（例えば、キャリア、薬学的賦形剤など）と合わせる工程を包含する。一般に、これらの製剤は、液体キャリアまたは微細に分割した固体キャリア、あるいはこれらの両方と、均一かつ密接に合わせ、次いで必要であれば、製品を成型することによって、調製される。

30

【0136】

特定の実施形態において、経口投与に適した製剤は、各々が所定の量の活性成分を含有する、カプセル剤、カシェ剤、または錠剤などの不連続な単位として提供される。

【0137】

特定の実施形態において、これらの薬学的製剤は、1つまたはそれより多くの本発明の化合物を、1つまたはそれより多くの薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤、および必要に応じて他の治療剤と一緒に含有する。活性成分を含有する薬学的製剤は、意図される投与方法に適した任意の形態であり得る。例えば、経口の使用で使用される場合、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性または油の懸濁剤、分散可能な粉末または顆粒、エマルジョン、硬カプセルまたは軟カプセル、シロップあるいはエリキシル剤が調製され得る。経口での使用を意図される組成物は、薬学的組成物の製造のため、当該分野において公知である任意の方法に従って調製され得、そしてこのような組成物は、口当たりのよい調製物を提供する目的で、甘味剤、矯味矯臭剤、着色剤、および防腐剤が挙げられる1つまたはそれより多くの薬剤を含有し得る。活性成分を、錠剤の製造に適した非毒性の薬学的に受容可能な賦形剤との混合物として含有する錠剤は、受容可能である。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤、例えば、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウム、ラクトース、ラクトースー水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；顆粒化剤および崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプン、またはアルギン酸；結合剤、例えば、セルロース、微結晶性セルロース、デンプン、ゼラチンまたは

40

50

アカシアガム；ならびに滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸または滑石であり得る。錠剤は、コーティングされていなくても、公知の技術によってコーティングされていてもよく、公知の技術としては、胃腸管内での崩壊および吸着を遅延させることによって、より長期間にわたり持続する作用を提供するための、マイクロカプセル化が挙げられる。例えば、時間遅延材料、例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルが、単独でかまたは蟻と一緒に、使用され得る。

【0138】

剤形を製造するために不活性成分と合わせられる活性成分の量は、処置される宿主および具体的な投与様式に依存して変わる。例えば、いくつかの実施形態において、ヒトへの経口投与のための剤形は、適切な簡便な量のキャリア材料（例えば、不活性成分または賦形剤材料）と配合された、およそ1～1000mgの活性材料を含有する。特定の実施形態において、このキャリア材料は、全組成物の約5から約95%まで（重量：重量）変わる。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される薬学的組成物は、約1～800mg、1～600mg、1～400mg、1～200mg、1～100mgまたは1～50mgの、式Iの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含有する。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される薬学的組成物は、約400mg以下の、式Iの化合物を含有する。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される薬学的組成物は、約100mgの、式Iの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含有する。

10

【0139】

上で具体的に言及された成分に加えて、本明細書中で開示される製剤は、問題の製剤の型に関して当該分野において慣用的である他の薬剤を含有し得ること、例えば、経口投与のために適したものとしては、矯味矯臭剤が挙げられ得ることが、理解されるべきである。

20

【0140】

上で定義された少なくとも1つの活性成分を獣医学的キャリアと一緒に含有する獣医学的組成物が、さらに提供される。

【0141】

獣医学的キャリアとは、組成物を投与する目的に有用な物質であり、固体、液体または気体の物質であり得、これらは、その他の点では不活性であるか、または獣医学分野で受容可能であり、そして活性成分と適合性である。これらの獣医学的組成物は、経口で、非経口で、または他の任意の所望の経路によって、投与され得る。

30

【0142】

活性成分の有効用量は、少なくとも、処置される状態の性質、毒性、その化合物が予防的に使用されるか否か（より低い用量）、送達の方法、および薬学的製剤に依存し、そして臨床医によって、慣用的な用量増大研究を使用して決定される。

投与経路

【0143】

1つまたはそれより多くの式Iの化合物（本明細書中で活性成分と称される）、あるいはその薬学的に受容可能な塩は、処置されるべき状態に適切な任意の経路により投与される。適切な経路としては、経口、直腸、経鼻、局所（頬および舌下が挙げられる）、膣および非経口（皮下、筋肉内、静脈内、真皮内、鞘内および硬膜外が挙げられる）などが挙げられる。好ましい経路は、例えば、レシピエントの状態により変わり得ることが理解される。本発明の化合物の1つの利点は、これらの化合物が経口で生体利用可能であり、経口投与され得ることである。従って、1つの実施形態において、本明細書中に記載される薬学的組成物は、経口剤形である。特定の実施形態において、本明細書中に記載される薬学的組成物経口固体剤形である。最終的に、処置されるべき特定の疾患または障害を有する特定の患者に適した、適切な用量および投与経路を決定することは、訓練された医師の裁量の範囲内である。

40

【0144】

製剤実施例 1

以下の成分を含有する硬ゼラチンカプセルを調製する：

50

成分	量
	(mg / カプセル)
活性成分	30.0
デンプン	305.0
ステアリン酸マグネシウム	5.0

上記成分を混合し、そして硬ゼラチンカプセルに充填する。

【0145】

製剤実施例2

錠剤製剤を、以下の成分を使用して調製する：

成分	量
	(mg / 錠剤)
活性成分	25.0
セルロース、微結晶性	200.0
コロイド状二酸化ケイ素	10.0
ステアリン酸	5.0

これらの成分をブレンドし、そして圧縮して、錠剤を形成する。

【0146】

製剤実施例3

以下の成分を含有する乾燥粉末吸入製剤を調製する：

成分	重量%
活性成分	5
ラクトース	95

活性成分をラクトースと混合し、そしてこの混合物を乾燥粉末吸入器具に添加する。

【0147】

製剤実施例4

各々が50mgの活性成分を含有する錠剤を、以下のように調製する：

成分	量
	(mg / 錠剤)
活性成分	50.0 mg
デンプン	45.0 mg
微結晶性セルロース	35.0 mg
ポリビニルピロリドン (滅菌水中10%溶液として)	4.0 mg
カルボキシメチルデンプンナトリウム	4.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
滑石	1.0 mg
合計	140 mg

【0148】

活性成分、デンプンおよびセルロースを、No.20メッシュのU.S.シーブに通し、そして徹底的に混合する。ポリビニルピロリドンの溶液を得られた粉末と混合し、次いでこれを16メッシュのU.S.シーブに通す。このように生成した顆粒を50~60で乾燥させ、そして16メッシュのU.S.シーブに通す。次いで、予めNo.30メッシュのU.S.シーブに通したカルボキシメチルデンプンナトリウム、ステアリン酸マグネシウムおよび滑石をこの顆粒に添加し、これを、混合した後に、打錠機で圧縮して、各々の重量が120mgである錠剤を得る。

【0149】

製剤実施例5

各々が25mgの活性成分を含有する坐剤を、以下のように作製する：

成分	量
	(mg)
活性成分	25 mg

10

20

30

40

50

飽和脂肪酸グリセリド 2,000 mg になるまで
活性成分を No. 60 メッシュの U.S. シーブに通し、そして必要とされる最小限の熱を使用して予め融解した飽和脂肪酸グリセリドに懸濁させる。次いで、この混合物を公称 2.0 g の容量の坐剤型に注ぎ、そして放冷する。

【0150】

製剤実施例 6

各々が 5.0 mL の用量あたり 50 mg の活性成分を含有する坐剤を、以下のように作製する：

成分	量	
活性成分	50.0 mg	10
キサンタンガム	4.0 mg	
カルボキシメチルセルロースナトリウム (11%)		
微結晶性セルロース (89%)	50.0 mg	
スクロース	1.75 g	
安息香酸ナトリウム	10.0 mg	
フレーバーおよび着色料	q.v.	
精製水	5.0 mL になるまで	

活性成分、スクロースおよびキサンタンガムをブレンドし、No. 10 メッシュの U.S. シーブに通し、次いで、予め作製した微結晶性セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムの水溶液と混合する。安息香酸ナトリウム、フレーバーおよび着色料をいくらかの水で希釈し、そして攪拌しながら添加する。次いで、必要とされる体積を生じるために十分な水を添加する。

【0151】

製剤実施例 7

皮下製剤を以下のように調製し得る：

成分	量
活性成分	5.0 mg
トウモロコシ油	1.0 mL

【0152】

製剤実施例 8

以下の組成を有する注射可能な製剤を調製する：

成分	量
活性成分	2.0 mg / mL
マンニトール, U.S.P.	50 mg / mL
グルコン酸, U.S.P.	q.s. (pH 5~6)
水 (蒸留、滅菌)	1.0 mLまでのq.s.
窒素ガス, N.F.	q.s.

【0153】

製剤実施例 9

以下の組成を有する局所調製物を調製する：

成分	グラム数	
活性成分	0.2~1.0	40
Span 60	2.0	
Tween 60	2.0	
鉱油	5.0	
ペトロラタム	0.10	
メチルパラベン	0.15	
プロピルパラベン	0.05	
BHA (ブチル化ヒドロキシアニソール)	0.01	
水	100までのq.s.	50

【0154】

上記成分の、水以外の全てを合わせ、そして攪拌しながら 60 ℃まで加熱する。次いで、十分な量の 60 g の水を、激しく攪拌しながら添加して、これらの成分を乳化し、次いで 100 g にするために十分な量の水を添加する。

【0155】

製剤実施例 10

徐放組成物

成分	重量 % の範囲	
活性成分	50 ~ 95	
微結晶性セルロース(充填剤)	1 ~ 35	10
メタクリル酸コポリマー	1 ~ 35	
水酸化ナトリウム	0.1 ~ 1.0	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.5 ~ 5.0	
ステアリン酸マグネシウム	0.5 ~ 5.0	

【0156】

本開示の徐放性剤を、以下のように調製し得る：化合物および pH 依存性結合剤および任意の必要に応じた賦形剤を密接に混合（乾式ブレンド）する。次いで、この乾式ブレンドした混合物を、強塩基の水溶液（これをブレンドした粉末に噴霧する）の存在下で顆粒化する。この顆粒を乾燥させ、ふるい分けし、必要に応じた滑沢剤（例えば、滑石またはステアリン酸マグネシウム）と混合し、そして錠剤に圧縮する。好ましい強塩基の水溶液は、アルカリ金属水酸化物、例えば、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム、好ましくは水酸化ナトリウムの、水（25%までの水混和性溶媒（例えば低級アルコール）を必要に応じて含有する）中の溶液である。

【0157】

得られた錠剤を、識別、味マスクの目的、および嚥下の容易さを改善するために、必要に応じたフィルム形成剤でコーティングし得る。このフィルム形成剤は代表的に、この錠剤の重量の 2% ~ 4% の範囲の量で存在する。適切なフィルム形成剤は、当該分野において周知であり、そしてヒドロキシプロピルメチルセルロース、陽イオン性メタクリレートコポリマー（メタクリル酸ジメチルアミノエチル / メチル - ブチルメタクリレートコポリマー - Eudragit (登録商標) E - Roehm . Pharma）などが挙げられる。これらのフィルム形成剤は、着色剤、可塑剤および他の補助成分を必要に応じて含有し得る。

【0158】

圧縮された錠剤は、好ましくは、8 Kp の圧縮に耐えるために十分な硬度を有する。錠剤のサイズは、主として、その錠剤中の化合物の量に依存する。これらの錠剤は、300 ~ 1100 mg の化合物遊離塩基を含有する。好ましくは、これらの錠剤は、400 ~ 600 mg、650 ~ 850 mg および 900 ~ 1100 mg の範囲の量の化合物遊離酸を含有する。

【0159】

溶解速度に影響を与える目的で、化合物を含有する粉末を湿式混合する時間が制御される。好ましくは、粉末混合の合計時間、すなわち、この粉末が水酸化ナトリウム溶液に曝露される時間は、1 分間から 10 分間までの範囲、好ましくは、2 分間から 5 分間までの範囲である。顆粒化後、粒子が顆粒化機から取り出され、そして乾燥のために約 60 ℃の流動床乾燥機に入れられる。

【0160】

製剤実施例 11

錠剤製剤を、以下の成分を使用して調製する：

成分	量 (mg / 錠剤)	
活性成分	300.0	50

セルロース，微結晶性	100.0
コロイド状二酸化ケイ素	10.0
ステアリン酸	5.0

これらの成分をブレンドし、そして圧縮して、錠剤を形成する。

【0161】

方法

本明細書中で、高脂質血症を処置および／または予防することを必要とする被験体において、高脂質血症を処置および／または予防するための方法が提供され、この方法は、この被験体に、治療有効量の式（I）の化合物を投与する工程を包含する。例えば、本明細書中の化合物は、原発性（遺伝性）脂質異常症（例えば、家族性高コレステロール血症、ウォルマン病、およびコレステリルエステル貯蔵病）、ならびに続発性（後天性）脂質異常症（例えば、真性糖尿病、上昇したコレステロール（特に、上昇したLDLコレステロール）、複合型高脂質血症／IIb型、上昇したトリグリセリド アルコール乱用、慢性腎臓疾患、甲状腺機能低下症、および原発性胆汁性肝硬変（Primary Biliary Cholangitis）に関連する高脂質血症）を処置するために使用され得る。

10

【0162】

本明細書中で、糖尿病（I型およびII型糖尿病を含む）、代謝症候群、脂質異常症、肥満症、インスリン抵抗性、高血圧症、血清コレステロール高値、ならびに高トリグリセリドが挙げられるがこれらに限定されない代謝障害を処置および／または予防することを必要とする被験体において、この代謝障害を処置および／または予防するための方法が提供され、この方法は、この被験体に、治療有効量の式（I）の化合物を投与する工程を包含する。

20

【0163】

本明細書中で、肝臓疾患を処置および／または予防することを必要とする患者において、肝臓疾患を処置および／または予防する方法もまた開示され、この方法は、この患者に、治療有効量の式（I）の化合物を投与する工程を包含する。活性な肝臓疾患の存在は、血液中の上昇した酵素レベルの存在によって検出され得る。具体的には、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の、臨床的に認容可能な正常範囲より高い血中レベルは、進行中の肝臓損傷の指標であることが公知である。肝臓疾患の患者の、ALTおよびASTの血中レベルについての毎日の監視が、医療処置中に、肝臓疾患の進行を測定するために臨床的に使用されている。上昇したALTおよびASTの、認容可能な正常範囲内への減少は、患者の進行中の肝臓損傷の重篤度の減少を反映する臨床エビデンスとして採用されている。

30

【0164】

特定の実施形態において、この肝臓疾患は慢性肝臓疾患である。慢性肝臓疾患は、肝臓の実質の進行性の破壊および再生を包含し、線維症および肝硬変症をもたらす。一般に、慢性肝臓疾患は、ウイルス（例えば、B型肝炎、C型肝炎、サイトメガロウイルス（CMV）、またはエプスタイン・バーワイルス（EBV））、毒性の薬剤または薬物（例えば、アルコール、メトトレキサート、またはニトロフラントイント）、代謝病（例えば、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、ヘモクロマトーシス、またはウィルソン病）、自己免疫疾患（例えば、自己免疫性慢性肝炎、原発性胆汁性肝硬変（Primary Biliary Cholangitis）（以前は原発性胆汁性肝硬変（Primary Biliary Cirrhosis）として公知）、または原発性硬化性胆管炎）、あるいは他の原因（例えば、右心不全）によって引き起こされ得る。

40

【0165】

1つの実施形態において、本明細書中で、肝硬変症のレベルを低下させるための方法が提供される。1つの実施形態において、肝硬変症は、線維症および結節状再生を伴う、正常な微視的な小葉のアーキテクチャの損失によって病理学的に特徴付けられる。肝硬変症の程度を測定するための方法は、当該分野において周知である。1つの実施形態において

50

、肝硬変症のレベルは、約 5 % ~ 約 1 0 0 % 低下する。1つの実施形態において、肝硬変症のレベルは、被験体において、少なくとも約 5 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 1 5 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 2 5 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 3 5 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 4 5 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 5 5 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 6 5 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、または約 1 0 0 % 低下する。

【 0 1 6 6 】

特定の実施形態において、この肝臓疾患は代謝性肝臓疾患である。1つの実施形態において、この肝臓疾患は非アルコール性脂肪肝疾患（N A F L D）である。N A F L D は、インスリン抵抗性および代謝症候群（肥満症、複合型高脂質血症、真性糖尿病（I I 型）および高血圧）と関連付けられる。N A F L D は、ある範囲の疾患活性を網羅すると考えられ、そして肝臓での脂肪蓄積（肝臓脂肪症）として開始する。

10

【 0 1 6 7 】

肥満症とインスリン抵抗性との両方が、おそらく、N A F L D の疾患プロセスにおいて強い役割を果たしていることが示されている。乏しい食事に加えて、N A F L D には、数個の他の公知の原因がある。例えば、N A F L D は、特定の医薬、例えば、アミオダロン、抗ウイルス薬（例えば、ヌクレオシドアナログ）、アスピリン（まれに小児におけるライ症候群の一部として）、コルチコステロイド、メトトレキサート、タモキシフェン、またはテトラサイクリンによって引き起こされ得る。N A F L D はまた、高フルクトースのコーンシロップの存在下でのソフトドリンクの消費と結び付けられており、これは、腹部での脂肪の蓄積の増大を引き起こし得るが、スクロースの消費が類似の効果を示す（おそらく、そのフルクトースへの分解に起因する）。遺伝的特徴もまた、役割を果たすことが公知であり、この感受性についての2つの遺伝的変異が同定されている。

20

【 0 1 6 8 】

処置されなければ、N A F L D は、非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）に発展し得、これは、N A F L D の最も極端な形態であり、脂肪症が炎症および線維症と一緒にになった状態である。N A S H は、肝臓の肝硬変症の主要な原因であるとみなされている。従つて、本明細書中で、非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）を処置および／または予防することを必要とする患者において、非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）を処置および／または予防する方法が提供され、この方法は、この患者に、治療有効量の式（I）の化合物を投与する工程を包含する。

30

【 0 1 6 9 】

本明細書中で、肝線維症を処置および／または予防することを必要とする患者において、肝線維症を処置および／または予防する方法もまた提供され、この方法は、この患者に、治療有効量の式（I）の化合物を投与する工程を包含する。肝線維症とは、コラーゲンが挙げられる細胞外マトリックスタンパク質の過剰な蓄積であり、これは、ほとんどの種類の慢性肝臓疾患において発生する。特定の実施形態において、進行した肝線維症は、肝硬変症および肝不全をもたらす。線維症、小葉の肝炎、および門脈周囲の架橋壊死の程度の変化などの、肝臓の組織学を測定するための方法は、当該分野において周知である。1つの実施形態において、本明細書中に記載される処置は、患者の線維症をベースラインから改善し得、例えば、F 4 から F 3 に、F 3 から F 2 に、または F 2 から F 1 に、改善し得る。1つの実施形態において、患者の線維症スコアは、24週間の毎日の処置後に、1またはそれより大きく改善する。

40

【 0 1 7 0 】

1つの実施形態において、肝線維症（これは、線維組織、類線維または線維性変性の形成である）のレベルは、約 9 0 % より大きく低下する。1つの実施形態において、肝線維症（これは、線維組織、類線維または線維性変性の形成である）のレベルは、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも

50

約 10 %、少なくとも約 5 %または少なくとも約 2 %低下する。

【 0 1 7 1 】

1 つの実施形態において、本明細書中で提供される化合物は、肝臓における線維発生のレベルを低下させる。肝臓の線維発生は、線維症として公知である、過剰な肝臓の細胞外マトリックス成分の堆積をもたらすプロセスである。これは、例えば慢性ウイルス性 B 型肝炎および C 型肝炎、アルコール性肝疾患、薬物誘発性肝臓疾患、ヘモクロマトーシス、自己免疫性肝炎、ウィルソン病、原発性胆汁性肝硬変 (Primary Biliary Cholangitis) (以前は原発性胆汁性肝硬変 (Primary Biliary Cirrhosis) として公知)、硬化性胆管炎、ならびに肝臓の住血吸虫症などの多数の状態において観察される。1 つの実施形態において、線維発生のレベルは、約 90 % より大きく低下する。1 つの実施形態において、線維発生のレベルは、少なくとも約 90 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 10 %、少なくとも約 5 %または少なくとも 2 %低下する。10

【 0 1 7 2 】

なお他の実施形態において、本明細書中で、原発性硬化性胆管炎 (PSC) を処置および / または予防することを必要とする患者において、原発性硬化性胆管炎 (PSC) を処置および / または予防する方法が提供され、この方法は、この患者に、治療有効量の式 (I) の化合物を投与する工程を包含する。20

【 0 1 7 3 】

本明細書中で、心臓血管障害を処置または予防することを必要とする患者において、心臓血管障害を処置または予防する方法もまた開示され、この方法は、治療有効量の式 (I) の化合物を投与する工程を包含する。心臓血管疾患とは、例えば、心不全 (うつ血性心不全、拡張期心不全、収縮期心不全、駆出率が保存された心不全が挙げられる)、急性心不全、虚血、再発性虚血、心筋梗塞、不整脈、狭心症 (運動誘発性狭心症、異型狭心症、安定狭心症、不安定狭心症が挙げられる)、急性冠動脈症候群、糖尿病、間欠性跛行、および特発性肺線維症のうちのいずれか 1 つ、または 1 つより多くをいう。30

【 0 1 7 4 】

本明細書中で、酸化ストレスに関連する病理学的帰結または結果を改善することを必要とする患者において、酸化ストレスに関連する病理学的帰結または結果を改善する方法もまた提供され、この方法は、この患者に、治療有効量のミトコンドリア脱共役化合物を投与する工程を包含する。30

【 0 1 7 5 】

併用療法

本開示の化合物は、所望の併用製品において使用され得ることが想定される。このような製品は、化合物単独の形態であり得るが、2 つまたはそれより多くの化合物を单一の剤形に共製剤化することが時々好ましい。

【 0 1 7 6 】

本開示のミトコンドリア脱共役化合物の投与により処置される患者はしばしば、他の治療剤での処置から利益を得ることができる疾患または状態を示す。これらの疾患または状態は、神経変性の性質のものであり得るか、またはがん、代謝障害、肝臓疾患、および胃腸障害などに関連し得る。従って、本開示の 1 つの局面は、代謝に関連する疾患もしくは状態、または神経変性障害、肝臓の疾患もしくは状態、またはがんなどを処置する方法であり、この方法は、化合物を、このような疾患を処置するために有用な 1 つまたはそれより多くの化合物と組み合わせて、その必要がある被験体、特にヒト被験体に投与する工程を包含する。40

【 0 1 7 7 】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物は、1 つまたはそれより多くのさらなる活性成分と一緒に製剤化される。いくつかの実施形態において、他の活性成分は、およそ同時に、別の剤形で投与される。いくつかの実施形態において、他の活性成分は、逐次的

に投与され、そして本開示の化合物とは異なる時点で投与され得る。

【0178】

肝臓の疾患および状態のための組み合わせ物

一部の実施形態では、治療剤または複数の治療剤の組み合わせは、ACE阻害剤、アセチルCoAカルボキシラーゼ阻害剤、アデノシンA3受容体アゴニスト、アディポネクチン受容体アゴニスト、AKTタンパク質キナーゼ阻害剤、AMP活性化タンパク質キナーゼ(AMPK)、アミリン受容体アゴニスト、アンジオテンシンIIAT-1受容体アンタゴニスト、オートキシン阻害剤、生物活性脂質、カルシトニンアゴニスト、カスパーーゼ阻害剤、カスパーーゼ-3刺激物質、カテプシン阻害剤、カベオリン1阻害剤、CCR2ケモカインアンタゴニスト、CCR3ケモカインアンタゴニスト、CCR5ケモカインアンタゴニスト、クロライドチャネル刺激物質、CNR1阻害剤、サイクリンD1阻害剤、チトクロムP450 7A1阻害剤、DGAT1/2阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤、エンドシアリンモジュレーター、エオタキシンリガンド阻害剤、細胞外マトリックスタンパク質モジュレーター、ファルネソイドX受容体アゴニスト、脂肪酸シンターゼ阻害剤、FGF1受容体アゴニスト、線維芽細胞成長因子(FGF-15、FGF-19、FGF-21)リガンド、ガレクチン-3阻害剤、グルカゴン受容体アゴニスト、グルカゴン様ペプチド1アゴニスト、G-タンパク質共役胆汁酸受容体1アゴニスト、ヘッジホッグ(Hh)モジュレーター、C型肝炎ウイルスNS3プロテアーゼ阻害剤、肝細胞核因子4アルファモジュレーター(HNF4A)、肝細胞成長因子モジュレーター、HMG CoAレダクターゼ阻害剤、IL-10アゴニスト、IL-17アンタゴニスト、回腸ナトリウム胆汁酸共輸送体阻害剤、インスリン増感剤、インテグリンモジュレーター、インターロイキン(intereukin)-1受容体関連キナーゼ4(IRAK4)阻害剤、JAK2チロシンキナーゼ阻害剤、Klothoペータ刺激物質、5-リポキシゲナーゼ阻害剤、リポタンパク質リパーゼ阻害剤、肝臓X受容体、LPL遺伝子刺激物質、リゾホスファチジン酸-1受容体アンタゴニスト、リジルオキシダーゼ相同体2阻害剤、マトリックスマタロプロテアーゼ(MMP)阻害剤、MEKK-5タンパク質キナーゼ阻害剤、膜銅アミンオキシダーゼ(VAP-1)阻害剤、メチオニアミノペプチダーゼ-2阻害剤、メチルCpG結合タンパク質2モジュレーター、ミクロRNA-21(mir-21)阻害剤、ミエリン塩基性タンパク質刺激物質、NACHT LRR PYDドメインタンパク質3(NLRP3)阻害剤、NAD依存性デアセチラーゼサーチュイン刺激物質、NADPHオキシダーゼ阻害剤(NOX)、ニコチン酸受容体1アゴニスト、P2Y13プリン受容体刺激物質、PDE3阻害剤、PDE4阻害剤、PDE5阻害剤、PDGF受容体ベータモジュレーター、ホスホリバーゼC阻害剤、PPARアルファアゴニスト、PPARデルタアゴニスト、PPARガンマアゴニスト、PPARガンマモジュレーター、プロテアーゼ活性化受容体-2アンタゴニスト、タンパク質キナーゼモジュレーター、Rhο関連タンパク質キナーゼ阻害剤、ナトリウムグルコース輸送体-2阻害剤、SREBP転写因子阻害剤、STAT-1阻害剤、ステアロイルCoAデサチュラーゼ-1阻害剤、サイトカインシグナリング-1刺激物質のサプレッサー、サイトカインシグナリング-3刺激物質のサプレッサー、トランスフォーミング増殖因子(TGF-)、トランスフォーミング増殖因子活性化キナーゼ1(TAK1)、甲状腺ホルモン受容体ベータアゴニスト、TLR-4アンタゴニスト、トランスクルタミナーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ受容体モジュレーター、GPCRモジュレーター、核内ホルモン受容体モジュレーター、WNTモジュレーター、またはYAP/TAZモジュレーターである。

【0179】

治療剤および標的の非限定的な例としては、以下のものが挙げられる：

ACE阻害剤、例えば、エナラプリル；

アセチルCoAカルボキシラーゼ(ACC)阻害剤、例えば、DRM-01、NDI-010976(フィルソコstatt(firsocostat))、ゲムカベン(gemcabene)、PF-05175157、QLT-091382、PF-052213

04；

10

20

30

40

50

アデノシン受容体アゴニスト、例えば、C F - 1 0 2 (ナモデノソン (n a m o d e n o s o n))、C F - 1 0 1、C F - 5 0 2、C G S 2 1 6 8 0 ;
 アディポネクチン受容体アゴニスト、例えば、A D P - 3 5 5 ;
 アミリン / カルシトニン受容体アゴニスト、例えば、K B P - 0 4 2 ;
 A M P 活性化タンパク質キナーゼ刺激物質、例えば、O - 3 0 4 ;
 アンジオテンシン I I A T - 1 受容体アンタゴニスト、例えば、イルベサルタン ;
 オートタキシン阻害剤、例えば、P A T - 5 0 5、P A T - 0 4 8、G L P G - 1 6 9
 0、X - 1 6 5、P F - 8 3 8 0、A M - 0 6 3 ;
 生物活性脂質、例えば、D S - 1 0 2 ;
 カンナビノイド受容体タイプ1 (C N R 1) 阻害剤、例えば、ナマシズマブ (n a m a c i z u m a b)、G W P - 4 2 0 0 4 ;
 カスパーーゼ阻害剤、例えば、エムリカサン (e m r i c a s a n) ;
 全カテプシン (P a n c a t h e p s i n) B 阻害剤、例えば、V B Y - 3 7 6 ;
 全カテプシン阻害剤、例えば、V B Y - 8 2 5 ;
 C C R 2 / C C R 5 ケモカインアンタゴニスト、例えば、セニクリビロク (c e n i c r i v i r o c) ;
 C C R 2 ケモカインアンタゴニスト、例えば、プロパゲルマニウム ;
 C C R 3 ケモカインアンタゴニスト、例えば、ベルチリムマブ (b e r t i l i m u m a b) ;
 クロライドチャネル刺激物質、例えば、コビプロストン ;
 ジグリセリドアシルトランスフェラーゼ2 (D G A T 2) 阻害剤、例えば、I O N I S - D G A T 2 R x、P F - 0 6 8 6 5 5 7 1 ;
 ジグリセリドアシルトランスフェラーゼ1 (D G A T 1) 阻害剤、例えば、G S K - 3 0 0 8 3 5 6 ;
 ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤、例えば、リナグリプチン、エボグリプチン (e v o g l i p t i n) ;
 エオタキシンリガンド阻害剤、例えば、ベルチリムマブ ;
 細胞外マトリックスタンパク質モジュレーター、例えば、C N X - 0 2 4 ;
 ファルネソイド X 受容体 (F X R) アゴニスト、例えば、A G N - 2 4 2 2 6 6、A K N - 0 8 3、E D P - 3 0 5、G N F - 5 1 2 0、G S - 9 6 7 4、L J N - 4 5 2 (トロピフェキソール (t r o p i f e x o r))、L M B - 7 6 3、オベチコール酸、P x - 1 0 2、P x - 1 0 3、M 7 9 0、M 7 8 0、M 4 5 0、M 4 8 0、P X 2 0 6 0 6、E Y P - 0 0 1、I N T - 2 2 2 8 ;
 ファルネソイド X 受容体 (F X R) / G - タンパク質共役胆汁酸受容体 1 (T G R 5) アゴニスト、例えば、I N T - 7 6 7 ;
 脂肪酸シンターゼ阻害剤、例えば、T V B - 2 6 4 0 ;
 線維芽細胞成長因子 1 9 (r h F G F 1 9) / チトクロム P 4 5 0 (C Y P) 7 A 1 阻害剤、例えば、N G M - 2 8 2 ;
 線維芽細胞成長因子 2 1 (F G F - 2 1) リガンド、例えば、B M S - 9 8 6 1 7 1、B M S - 9 8 6 0 3 6 ;
 線維芽細胞成長因子 2 1 (F G F - 2 1) / グルカゴン様ペプチド 1 (G L P - 1) アゴニスト、例えば、Y H - 2 5 7 2 3 ;
 ガレクチン - 3 阻害剤、例えば、G R - M D - 0 2 ;
 グルカゴン様ペプチド 1 (G L P 1 R) アゴニスト、例えば、A C - 3 1 7 4、リラグルチド、セマグルチド ;
 G - タンパク質共役胆汁酸受容体 1 (T G R 5) アゴニスト、例えば、R D X - 0 0 9、I N T - 7 7 7 ;
 熱ショックタンパク質 4 7 (H S P 4 7) 阻害剤、例えば、N D - L 0 2 - s 0 2 0 1 ;
 H M G C o A レダクターーゼ阻害剤、例えば、アトルバスタチン、フルバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン ;

10

20

30

40

50

I L - 10 アゴニスト、例えば、ペギロデカキン (p e g - i l o d e c a k i n) ;
回腸ナトリウム胆汁酸共輸送体阻害剤、例えば、A - 4 2 5 0 、ボリキシバット (v o
l i x i b a t) カリウムエタノレート水和物 (S H P - 2 6 2) 、 G S K 2 3 3 0 6 7
2 ;

インスリン増感剤、例えば、K B P - 0 4 2 、 M S D C - 0 6 0 2 K 、 P x - 1 0 2 、
R G - 1 2 5 (A Z D 4 0 7 6) 、 V V P - 1 0 0 X ;

ベータKlotho (K L B) - F G F 1 c アゴニスト、例えば、N G M - 3 1 3 ;
5 - リポキシゲナーーゼ阻害剤、例えば、チペルカスト (t i p e l u k a s t) (M N
- 0 0 1) ;

リポタンパク質リパーゼ阻害剤、例えば、C A T - 2 0 0 3 ;

L P L 遺伝子刺激物質、例えば、アリポゲンチバルボベク (a l i p o g e n e t i
p a r v o v e c) ;

肝臓X受容体 (L X R) 阻害剤、例えば、P X - L 6 0 3 、 P X - L 4 9 3 、 B M S -
8 5 2 9 2 7 、 T - 0 9 0 1 3 1 7 、 G W - 3 9 6 5 、 S R - 9 2 3 8 ;

リゾホスファチジン酸 - 1 受容体アンタゴニスト、例えば、B M T - 0 5 3 0 1 1 、 U
D - 0 0 9 、 A R - 4 7 9 、 I T M N - 1 0 5 3 4 、 B M S - 9 8 6 0 2 0 、 K I - 1 6
1 9 8 ;

リジルオキシダーゼ相同体 2 阻害剤、例えば、シムツズマブ (s i m t u z u m a b) ;

M E K K - 5 プロテインキナーゼ (A S K - 1) 阻害剤、例えば、セロンセルチブ (s
e l o n s e r t i b) ;

セミカルバジド感受性アミンオキシダーゼ / 血管接着タンパク質 - 1 (S S A O / V A
P - 1) 阻害剤、例えば、P X S - 4 7 2 8 A ;

メチオニアミノペプチダーゼ - 2 阻害剤、例えば、Z G N - 8 3 9 ;

メチルC p G 結合タンパク質 2 モジュレーター、例えば、メルカプタミン ;

ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト (M C R A) 、例えば、M T - 3 9 9 5 ;

ミエリン塩基性タンパク質刺激物質、例えば、オレスキシム ;

ミエロペルオキシダーゼ 1 / 4 阻害剤、例えば、P F - 0 6 6 6 7 2 7 2 ;

N A D P H オキシダーゼ 1 / 4 阻害剤、例えば、G K T - 8 3 1 ;

ニコチン酸受容体 1 アゴニスト、例えば、A R I - 3 0 3 7 M O ;

N A C H T L R R P Y D ドメインタンパク質 3 (N L R P 3) 阻害剤、例えば、K D
D F - 2 0 1 4 0 6 - 0 3 、 N B C - 6 ;

核内受容体モジュレーター、例えば、D U R - 9 2 8 ;

P 2 Y 1 3 プリン受容体刺激物質、例えば、C E R - 2 0 9 ;

P D E 3 / 4 阻害剤、例えば、チペルカスト (M N - 0 0 1) ;

P D E 5 阻害剤、例えば、シルデナフィル ;

P D G F 受容体ベータモジュレーター、例えば、B O T - 1 9 1 、 B O T - 5 0 9 ;

P P A R アゴニスト、例えば、エラフィブラノール (e l a f i b r a n o r) (G F
T - 5 0 5) 、 M B X - 8 0 2 5 、重水素化ピオグリタゾン R - エナンチオマー、ピオグ
リタゾン、D R X - 0 6 5 、サログリタザル (s a r o g l i t a z a r) 、 I V A - 3
3 7 ;

プロテアーゼ活性化受容体 - 2 アンタゴニスト、例えば、P Z - 2 3 5 ;

タンパク質キナーゼモジュレーター、例えば、C N X - 0 1 4 ;

R h o 関連タンパク質キナーゼ (R O C K) 阻害剤、例えば、K D - 0 2 5 ;

ナトリウムグルコース輸送体 - 2 (S G L T 2) 阻害剤、例えば、イプラグリフロジン
、エタボン酸レモグリフロジン、エルツグリフロジン (e r t u g l i f l o z i n) 、
ダパグリフロジン、ソタグリフロジン (s o t a g l i f l o z i n) ;

S R E B P 転写因子阻害剤、例えば、C A T - 2 0 0 3 、 M D V - 4 4 6 3 ;

ステアロイルC o A デサチュラーゼ - 1 阻害剤、例えば、アラムコール (a r a m c h
o 1) ;

甲状腺ホルモン受容体ベータアゴニスト、例えば、M G L - 3 1 9 6 、 M G L - 3 7 4

10

20

30

40

50

5、V K - 2 8 0 9 ;

T L R - 4 アンタゴニスト、例えば、J K B - 1 2 1 ;

チロシンキナーゼ受容体モジュレーター、例えば、C N X - 0 2 5 ;

G P C R モジュレーター、例えば、C N X - 0 2 3 ;

核内ホルモン受容体モジュレーター、例えば、P x - 1 0 2 ;

いくつかの実施形態において、治療剤、または複数の治療剤の組み合わせ物は、A - 4
2 5 0 、 A C - 3 1 7 4 、アセチルサリチル酸、 A K - 2 0 、アリポゲンチバルボベク、
アラムコール、 A R I - 3 0 3 7 M O 、 A S P - 8 2 3 2 、ベルチリムマブ、無水ペタイ
ン、 B I - 1 4 6 7 3 3 5 、 B M S - 9 8 6 0 3 6 、 B M S - 9 8 6 1 7 1 、 B M T - 0
5 3 0 1 1 、 B O T - 1 9 1 、 B T T - 1 0 2 3 、 C A T - 2 0 0 3 、セニクリビロク、
C E R - 2 0 9 、 C F - 1 0 2 、 C G S 2 1 6 8 0 、 C N X - 0 1 4 、 C N X - 0 2 3 、
C N X - 0 2 4 、 C N X - 0 2 5 、コビプロストン、コレセベラム、ダパグリフロジン、
重水素化ピオグリタゾンR - エナンチオマー、2 , 4 - ジニトロフェノール、D R X - 0
6 5 、 D S - 1 0 2 、 D U R - 9 2 8 、 E D P - 3 0 5 、エラフィブラノール(G F T -
5 0 5) 、エムリカサン、エナラプリル、エルツグリフロジン、エボグリプチン(e v o
g l i p t i n) 、 F - 3 5 1 、 G K T - 8 3 1 、 G N F - 5 1 2 0 、 G R I - 0 6 2 1
、 G R - M D - 0 2 、セロンセルチブ、G S - 9 6 7 4 、ヒドロクロロチアジド、イコサ
ペントエチルエステル、I M M - 1 2 4 - E 、 I N T - 7 6 7 、 I O N I S - D G A T 2
R x 、イプラグリフロジン、イルベサルタ(I r b e s a r t a) 、プロパゲルマニウム
、 I V A - 3 3 7 、 J K B - 1 2 1 、 K B - G E - 0 0 1 、 K B P - 0 4 2 、 K D - 0 2
5 、 M 7 9 0 、 M 7 8 0 、 M 4 5 0 、メトホルミン、シルデナフィル、L C - 2 8 0 1 2
6 、リナグリプチン、リラグルチド、L J N - 4 5 2 、 L M B - 7 6 3 、 M B X - 8 0 2
5 、 M D V - 4 4 6 3 、メルカプタミン、M G L - 3 1 9 6 、M G L - 3 7 4 5 、M S D
C - 0 6 0 2 K 、ナマシズマブ、N C - 1 0 1 、N D I - 0 1 0 9 7 6 、N D - L 0 2 -
s 0 2 0 1 、N G M - 2 8 2 、N G M - 3 1 3 、N G M - 3 8 6 、N G M - 3 9 5 、ノル
ウルソデオキシコール酸、O - 3 0 4 、オベチコール酸、2 5 H C 3 S 、オレスキシム、
P A T - 5 0 5 、P A T - 0 4 8 、ペギロデカキン、ピオグリタゾン、ピルフェニドン、
P R I - 7 2 4 、P X 2 0 6 0 6 、P x - 1 0 2 、P X - L 6 0 3 、P X - L 4 9 3 、P
X S - 4 7 2 8 A 、P Z - 2 3 5 、R D X - 0 0 9 、エタボン酸レモグリフロジン、R G
- 1 2 5 (A Z D 4 0 7 6) 、サログリタザル、セマグルチド、シムツズマブ、ソリスロ
マイシン、ソタグリフロジン、スタチン(アトルバスタチン、フルバスタチン、ピタバ
スタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン)、T C M - 6 0 6 F 、T E
V - 4 5 4 7 8 、チペルカスト(M N - 0 0 1) 、T L Y - 0 1 2 、T R X - 3 1 8 、T
V B - 2 6 4 0 、U D - 0 0 9 、ウルソデオキシコール酸、V B Y - 3 7 6 、V B Y - 8
2 5 、V K - 2 8 0 9 、ビスマデギブ、ボリキシバットカリウムエタノレート水和物(S
H P - 6 2 6) 、V V P - 1 0 0 X 、W A V - 3 0 1 、W N T - 9 7 4 、またはZ G N -
8 3 9 である。

【 0 1 8 0 】

代謝の疾患または状態のための組み合わせ物

代謝障害の例としては、限定されないが、糖尿病(I 型および I I 型糖尿病を含む)、
代謝症候群、脂質異常症、肥満症、インスリン抵抗性、高血圧症、血清コレステロール高
値、および高トリグリセリドが挙げられる。

【 0 1 8 1 】

代謝障害を処置するために使用される治療剤の例としては、抗高血圧症剤および脂質低
下剤が挙げられる。代謝障害を処置するために使用されるさらなる治療剤としては、イン
スリン、スルホニル尿素、ビグアナイド、- グルコシダーゼ阻害剤、およびインクレチ
ン模倣物が挙げられる。従って、本開示の 1 つの局面は、代謝病を処置する方法であり、
この方法は、本開示の化合物を、代謝病を処置するために有用な 1 つまたはそれより多くの
の化合物と組み合わせて、その必要がある被験体、特にヒト被験体に投与する工程を包含
する。

10

20

30

40

50

【実施例】

【0182】

下記の実施例は、本開示の特定の実施形態を実証するために含まれる。下記の実施例において開示されている技術は、本開示の実施において良好に機能する技術を表し、したがって、その実施のための特定のモードを構成すると考えることができることを当業者は認識すべきである。しかし、当業者は、本開示に照らして、開示されている特定の実施形態において多くの変更を行うことができ、本開示の趣旨および範囲から逸脱することなくそれでもなお類似または同様の結果を得ることを認識すべきである。

略語および頭字語のリスト

略語	意味	10
A c	セ氏の度	
a q .	水性	
b r	幅広	
B S A	ウシ血清アルブミン	
d	二重線	
D C M	ジクロロメタン	
d d	二重線の二重線	
d d d	二重線の二重線の二重線	
D M A	ジメチルアセトアミド	20
D M F	ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
d t	二重線 - 三重線	
E C 5 0	最大有効濃度の半分	
E D C I	1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチル	
カルボジイミド		
E D T A	エチレンジアミン四酢酸	
E q または e q u i v .	当量	
E S I	エレクトロスプレーインターフェース	
E t	エチル	30
E t O A c	酢酸エチル	
E t O H	エタノール (エチルアルコール)	
F B S	ウシ胎仔血清	
g	グラム	
H A T U	1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 -	
トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート		
H E P E S	2 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] エ	
タンスルホン酸		
H C l	塩酸	
H O B T	1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール	40
H P L C	高圧液体クロマトグラフィー	
H r s	時間	
H z	ヘルツ	
i - p r	イソプロピル	
J	結合定数 (M H z)	
L C M S	液体クロマトグラフィー - 質量分析	
M	モル濃度	
m	多重線	
M +	質量ピーク	
M + H	質量ピーク + 水素	50

M - H	質量ピーク - 水素	
M e	メチル	
M e C N	アセトニトリル	
M e O H	メタノール(メチルアルコール)	
M g	ミリグラム	
M g S O 4	硫酸マグネシウム	
M H z	メガヘルツ	
M i n	分	
m l / m L	ミリリットル	
m M	ミリモル濃度	10
m m o l	ミリモル	
M S	質量分析	
μ w a v e	マイクロ波	
n -	ノルマル	
n B u / B u	n - ブチル(ノルマルブチル)	
n L	ナノリットル	
n m	ナノメートル	
N M P	1 - メチルピロリジン - 2 - オン	
N M R	核磁気共鳴	
N P - 4 0	ノニルフェノキシポリエトキシエタノール	20
P h	フェニル	
q	四重線	
q . s .	記載される機能を達成するのに十分な量	
R P	逆相	
R t	室温	
s	一重線	
t	三重線	
T 3 P	1 - プロパンホスホン酸無水物	
T B T U	O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テト	
ラメチルウロニウムテトラフルオロボレート		30
T H F	テトラヒドロフラン	

【0183】

化学物質の供給源

本明細書中で使用される中間体のうちのいくつかは、市販されている。供給源としては：

J & W Pharmalab, 3930 Nebraska Ave., Levittown, PA 19056 USA;

TCI America, 9211 North Harbogate Street, Portland, OR 97203, USA;

SpiroChem AG, Rosenthal area, WRO - 1047 - 3, Mattenstrasse 24, 4058 Basel, Switzerland;

Synnovator, Inc., 104 TW Alexander Dr, Durham, NC 27709; および

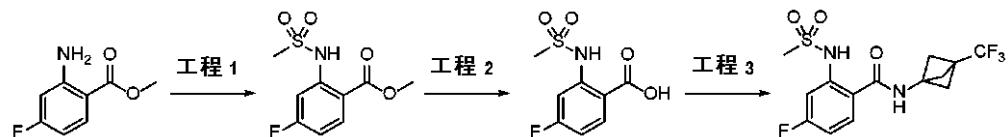
Ark Pharma, Inc., 3860 N. Ventura Drive, Arlington Heights, IL 60004, USA.

が挙げられる。

【0184】

一般合成 1

【化 8】



実施例 1 : 4 - フルオロ - 2 - (メチルスルホンアミド) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

【0185】

工程 1 : 2 - アミノ - 4 - フルオロ安息香酸メチル (1 . 64 g、9 . 71 mmol) およびメタンスルホニルクロリド (5 . 28 mL、115 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 中の溶液に、ピリジン (7 . 86 mL、97 . 1 mmol) を添加した。この溶液を室温で 18 時間攪拌した。この反応を 1 N の HCl でクエンチし、そして 5 分間攪拌した。この混合物を DCM で抽出した (3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、4 - フルオロ - 2 - (メチルスルホンアミド) 安息香酸メチルを得た。

10

【0186】

工程 2 : 4 - フルオロ - 2 - (メチルスルホンアミド) 安息香酸メチル (1 . 65 g、6 . 67 mmol) の THF / MeOH / 水 (1 : 1 : 1、66 . 0 mL) 中の溶液に、水酸化リチウム - 水和物 (1 . 40 g、33 . 4 mmol) を添加した。この混合物を室温で 18 時間攪拌した。この反応を 1 N の HCl でクエンチし、そして濃縮した。この粗生成物を水で希釈し、そして EtOAc で抽出した (3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、4 - フルオロ - 2 - (メチルスルホンアミド) 安息香酸を得、これをさらに精製せずに使用した。

20

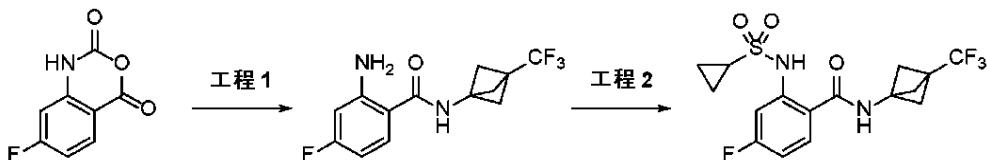
【0187】

工程 3 : 4 - フルオロ - 2 - (メチルスルホンアミド) 安息香酸 (650 mg、2 . 79 mmol)、3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩 (706 mg、3 . 76 mmol)、EDCI (801 mg、4 . 18 mmol) および HOBT (565 mg、4 . 18 mmol) の DMF (30 . 0 mL) 中の混合物を 5 分間攪拌した。N,N - デイソプロピルエチルアミン (2 . 43 mL、13 . 9 mmol) を添加し、そしてこの溶液を室温で 18 時間攪拌した。この溶液を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、そしてその pH を、1 N の HCl の添加により 3 に調整した。この混合物を EtOAc で抽出 (3 回)、そして合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー、その後結晶化により精製して、4 - フルオロ - 2 - (メチルスルホンアミド) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.47 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 9.0, 6.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 11.2, 2.6 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.35 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 367.07; found 367.01。

30

【0188】

【化 9】



実施例 2 : 2 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 4 - フルオロ - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

40

50

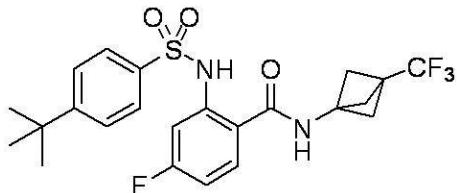
工程 1 : 7 - フルオロ - 2 H - ベンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 2 , 4 (1 H) - ジオン (50 . 0 m g 、 0 . 276 m m o l) 、 3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩 (51 . 8 m g 、 0 . 276 m m o l) および水酸化ナトリウム (20 . 0 m g 、 0 . 500 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (3 . 0 m L) 中の混合物を 105 度で 18 時間加熱した。この混合物を濾過し、そしてその濾液を濃縮した。この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2 - アミノ - 4 - フルオロ - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドを得た。LCMS-ESI⁺ (m / z) : [M + H]⁺ calcd 289 . 10 ; found 289 . 48.

【 0189 】

工程 2 : 2 - アミノ - 4 - フルオロ - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミド (32 . 0 m g 、 0 . 111 m m o l) 、メタンスルホニルクロリド (0 . 113 m L 、 1 . 11 m m o l) およびビリジン (0 . 135 m L 、 1 . 67 m m o l) の DCM (2 . 0 m L) 中の溶液を室温で 18 時間攪拌した。この反応物を濃縮し、そしてこの粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、2 - (シクロプロパンスルホニアミド) - 4 - フルオロ - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.42 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.9, 6.3 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 11.1, 2.6 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 2.89 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 2.36 (s, 6H), 1.03 - 0.99 (m, 4H)。LCMS-ESI⁺ (m / z) : [M + H]⁺ calcd 393.09 ; found 393.75.

【 0190 】

【 化 10 】

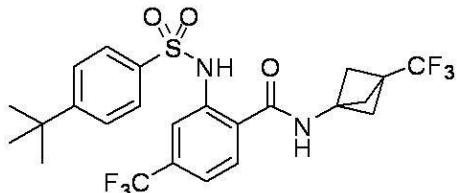


実施例 3 : 2 - ((4 - (t e r t - ブチル) フェニル) スルホニアミド) - 4 - フルオロ - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

一般合成 1 に従って、4 - t e r t - ブチルベンゼンスルホニルクロリド (1 . 5 当量) を工程 1 で使用し、そしてこの反応物を室温で 48 時間攪拌した。3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程 3 で使用して、2 - ((4 - (t e r t - ブチル) フェニル) スルホニアミド) - 4 - フルオロ - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドを逆相クロマトグラフィーによる精製後に得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.81 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 8.9, 6.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 10.9, 2.6 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 6H), 1.26 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m / z) : [M + H]⁺ calcd 485.15 ; found 485.09.

【 0191 】

【 化 11 】



10

20

30

40

50

実施例 4 : 2 - ((4 - (tert - ブチル)フェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドの調製

一般合成 1 に従って、2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル)安息香酸メチルおよび4 - tert - ブチルベンゼンスルホニルクロリド(1.2当量)を工程 1 で使用し、次いで3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程 3 で使用して、2 - ((4 - (tert - ブチル)フェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.28 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 3H), 7.62 - 7.53 (m, 3H), 2.33 (s, 6H), 1.25 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 535.15; found 535.08。

【0192】

【化12】



10

20

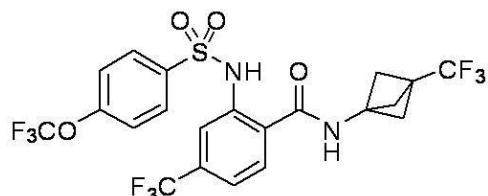
実施例 5 : 4 - フルオロ - 2 - ((4 - (メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドの調製

一般合成 1 に従って、4 - (メチルスルホニル)ベンゼンスルホニルクロリド(1.2当量)を工程 1 で使用し、そして3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程 3 で使用して、4 - フルオロ - 2 - ((4 - (メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.84 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.9, 6.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.16 - 7.06 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.31 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 507.07; found 507.04。

30

【0193】

【化13】



40

実施例 6 : 2 - ((4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドの調製

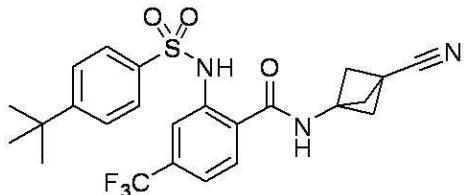
一般合成 1 に従って、2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル)安息香酸メチルおよび4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド(2 × 1.5当量)を工程 1 で室温で 36 時間使用し、次いで3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程 3 で使用して、2 - ((4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドを合成した。

50

メチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.22 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 3H), 7.66 - 7.54 (m, 4H), 2.31 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 563.07; found 563.05。

【0194】

【化14】



10

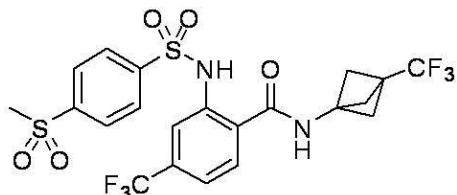
実施例7：2-((4-(tert-ブチル)フェニル)スルホンアミド)-N-(3-シアノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

一般合成1に従って、2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸メチルおよび4-tert-ブチルベンゼンスルホニルクロリド(1.2当量)を工程1で使用し、次いで3-アミノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボニトリルを工程3で使用して、2-((4-(tert-ブチル)フェニル)スルホンアミド)-N-(3-シアノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.23 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 3H), 7.62 - 7.53 (m, 3H), 2.58 (s, 6H), 1.26 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 492.16; found 492.10。

20

【0195】

【化15】



30

実施例8：2-((4-(メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの調製

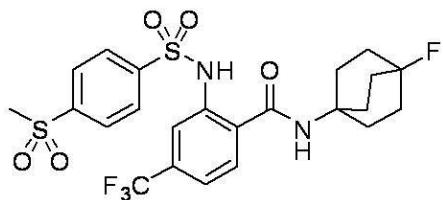
一般合成1に従って、2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸メチルおよび4-(メチルスルホニル)ベンゼンスルホニルクロリド(2.5当量)を工程1で室温で4.8時間使用し、次いで3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩を工程3で使用して、2-((4-(メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.28 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.30 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 577.06; found 577.06。

40

【0196】

50

【化16】

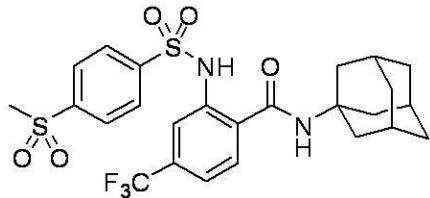


実施例9：N - (4 - フルオロビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル) - 2 - ((4 - (メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

一般合成1に従って、2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル)安息香酸メチルおよび4 - (メチルスルホニル)ベンゼンスルホニルクロリド(2.5当量)を工程1で室温で48時間使用し、次いで4 - フルオロビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - アミン塩酸塩を工程3で使用して、N - (4 - フルオロビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル) - 2 - ((4 - (メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.98 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 6H), 1.89 - 1.79 (m, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 549.11; found 549.12。

【0197】

【化17】

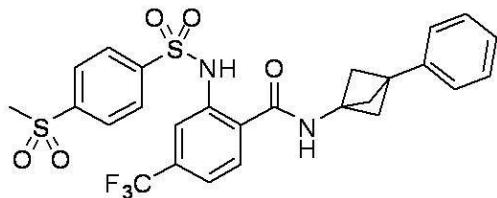


実施例10：N - ((3s, 5s, 7s) - アダマンタン - 1 - イル) - 2 - ((4 - (メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

一般合成1に従って、2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル)安息香酸メチルおよび4 - (メチルスルホニル)ベンゼンスルホニルクロリド(2.5当量)を工程1で室温で48時間使用し、次いで1 - アダマンチルアミンを工程3で使用して、N - ((3s, 5s, 7s) - アダマンタン - 1 - イル) - 2 - ((4 - (メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドを合成し、そして結晶化により精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.11 (s, 1H), 8.19 - 8.05 (m, 3H), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.04 (bs, 3H), 1.95 (d, J = 2.8 Hz, 6H), 1.64 (bs, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 557.14; found 557.11。

【0198】

【化18】



実施例11：2 - ((4 - (メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド) - N - (3 - フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチ

10

20

30

40

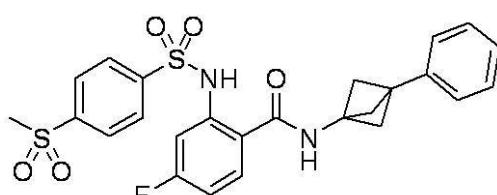
50

ル) ベンズアミドの調製

一般合成 1 に従って、2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチルおよび4 - (メチルスルホニル) ベンゼンスルホニルクロリド(2.5当量)を工程1で室温で48時間使用し、次いで3 - フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程3で使用して、2 - ((4 - (メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド) - N - (3 - フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドを合成し、そして結晶化により精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.58 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.00 - 7.94 (m, 2H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.32 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 565.11; found 565.02。

【0199】

【化19】

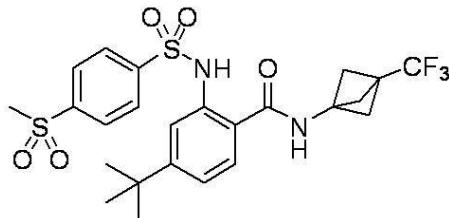


実施例12：4 - フルオロ - 2 - ((4 - (メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド) - N - (3 - フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドの調製

一般合成1に従って、4 - (メチルスルホニル)ベンゼンスルホニルクロリド(1.2当量)を工程1で使用し、そして3 - フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程3で使用して、4 - フルオロ - 2 - ((4 - (メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド) - N - (3 - フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.16 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.84 (dd, J = 8.9, 6.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.18 (m, 6H), 7.15 - 7.04 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.33 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 515.11; found 515.01。

【0200】

【化20】



実施例13：4 - (tert - ブチル) - 2 - ((4 - (メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドの調製

一般合成1に従って、2 - アミノ - 4 - (tert - ブチル) 安息香酸メチルおよび4 - (メチルスルホニル)ベンゼンスルホニルクロリド(1.5当量)を工程1で使用し、次いで3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程3で使用して、4 - (tert - ブチル) - 2 - ((4 - (メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.54 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.

10

20

30

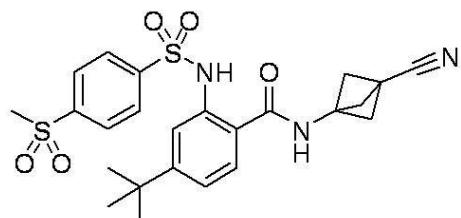
40

50

09 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 1.22 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 545.14; found 545.00。

【0201】

【化21】



10

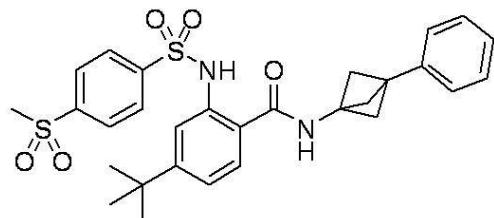
実施例14：4-(tert-ブチル)-N-(3-シアノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-((4-(メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド)ベンズアミドの調製

一般合成1に従って、2-アミノ-4-(tert-ブチル)安息香酸メチルおよび4-(メチルスルホニル)ベンゼンスルホニルクロリド(1.5当量)を工程1で使用し、次いで3-アミノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボニトリルを工程3で使用して、4-(tert-ブチル)-N-(3-シアノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-((4-(メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド)ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.48 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.55 (s, 6H), 1.21 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 502.15; found 501.99。

20

【0202】

【化22】



30

実施例15：4-(tert-ブチル)-2-((4-(メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド)-N-(3-フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの調製

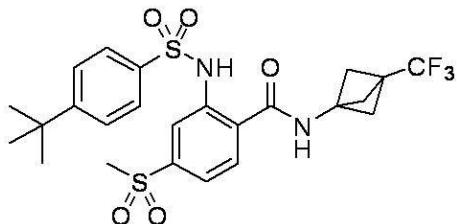
一般合成1に従って、2-アミノ-4-(tert-ブチル)安息香酸メチルおよび4-(メチルスルホニル)ベンゼンスルホニルクロリド(1.5当量)を工程1で使用し、次いで3-フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩を工程3で使用して、4-(tert-ブチル)-2-((4-(メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド)-N-(3-フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドを合成し、そして結晶化により精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.84 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.38 - 7.16 (m, 6H), 3.27 (s, 3H), 2.33 (s, 6H), 1.23 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 553.18; found 553.11。

40

【0203】

50

【化23】

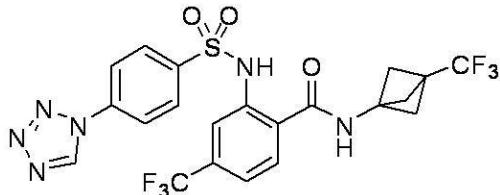


実施例16：2 - ((4 - (tert - プチル) フェニル) スルホンアミド) - 4 - (メチルスルホニル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

一般合成1に従って、2 - アミノ - 4 - (メチルスルホニル) 安息香酸メチルおよび4 - tert - プチルベンゼンスルホニルクロリド(1 . 5当量)を工程1で使用し、次いで3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程3で使用して、2 - ((4 - (tert - プチル) フェニル) スルホンアミド) - 4 - (メチルスルホニル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドを合成し、そして結晶化により精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.25 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.95 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.33 (s, 6H), 1.25 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 545.14 ; found 545.08。

【0204】

【化24】



実施例17：2 - ((4 - (1H - テトラゾール - 1 - イル) フェニル) スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

一般合成1に従って、2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチルおよび4 - (1H - テトラゾール - 1 - イル) ベンゼンスルホニルクロリド(1 . 5当量)を工程1で使用し、次いで3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程3で使用して、2 - ((4 - (1H - テトラゾール - 1 - イル) フェニル) スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.33 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 2.32 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 547.10 ; found 547.05。

【0205】

10

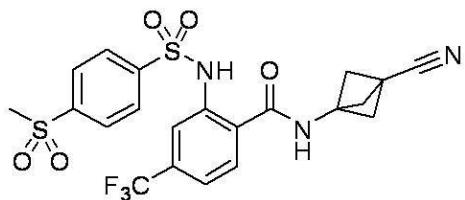
20

30

40

50

【化25】

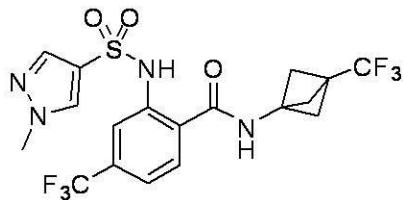


実施例18：N - (3 - シアノビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 2 - ((4 - (メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

一般合成1に従って、2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル)安息香酸メチルおよび4 - (メチルスルホニル)ベンゼンスルホニルクロリド(1 . 95当量)を工程1で室温で48時間使用し、次いで3 - アミノビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - カルボニトリルを工程3で使用して、N - (3 - シアノビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 2 - ((4 - (メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.23 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.69 - 7.57 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.54 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M + H]⁺ calcd 514.07; found 514.09。

【0206】

【化26】

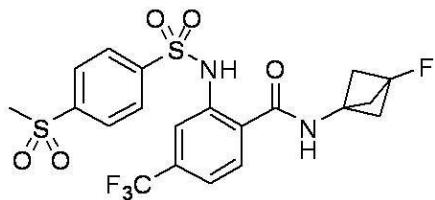


実施例19：2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール) - 4 - スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドの調製

一般合成1に従って、2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル)安息香酸メチルおよび1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - スルホニルクロリド(2 . 25当量)を工程1で室温で72時間使用し、次いで3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程3で使用して、2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール) - 4 - スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドを合成し、そして結晶化により精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.16 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.35 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M + H]⁺ calcd 483.09; found 483.1。

【0207】

【化27】



実施例20：N - (3 - フルオロビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 2

10

20

30

40

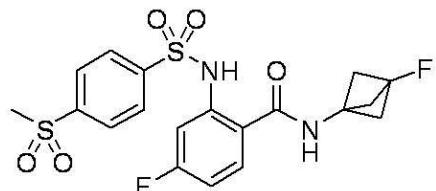
50

- ((4 - (メチルスルホニル) フェニル) スルホニアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの調製

一般合成 1 に従って、2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチルおよび 4 - (メチルスルホニル) ベンゼンスルホニルクロリド (1.95 当量) を工程 1 で室温で 48 時間使用し、次いで 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程 3 で使用して、N - (3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) - 2 - ((4 - (メチルスルホニル) フェニル) スルホニアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを合成し、そして結晶化により精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.27 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.38 (d, J = 2.2 Hz, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M + H]⁺ calcd 507.07; found 507.07。

[0 2 0 8]

【化 2 8】

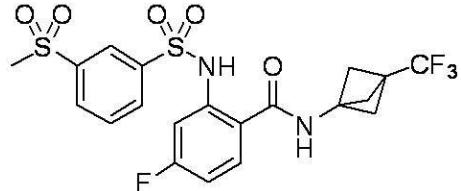


実施例 2 1 : 4 - フルオロ - N - (3 - フルオロビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 2 - ((4 - (メチルスルホニル) フェニル) スルホンアミド) ベンズアミドの調製

一般合成 1 に従って、4 - (メチルスルホニル)ベンゼンスルホニルクロリド (1.2 当量) を工程 1 で使用し、そして 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程 3 で使用して、4 - フルオロ - N - (3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) - 2 - ((4 - (メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド)ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.84 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.80 (dd, J = 8.9, 6.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.39 (d, J = 2.2 Hz, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 457.07; found 457.00。

【 0 2 0 9 】

【化 2 9】



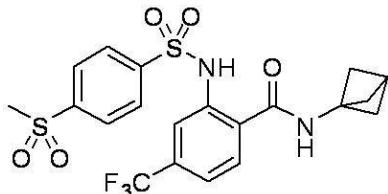
実施例 22 : 4 - フルオロ - 2 - ((3 - (メチルスルホニル) フェニル) スルホンアミド) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

一般合成 1 に従って、4 - (メチルスルホニル)ベンゼンスルホニルクロリド(1.2当量)を工程 1 で使用し、そして 3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩を工程 3 で使用して、4 - フルオロ - 2 - ((3 - (メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドを合成し、そして結晶化により精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.91 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.26 - 8.17 (m, 2H), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7

.80 (dd, $J = 8.9, 6.2$ Hz, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 1H), 7.16 - 7.02 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.31 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 507.0 7; found 507.02。

【0210】

【化30】



10

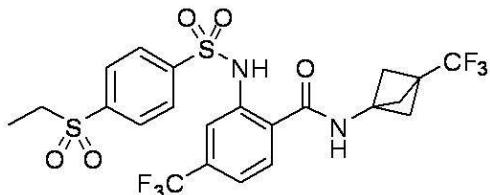
実施例23：N-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-((4-(メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

一般合成1に従って、2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸メチルおよび4-(メチルスルホニル)ベンゼンスルホニルクロリド(1.95当量)を工程1で室温で48時間使用し、次いでビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩を工程3で使用して、N-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-((4-(メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドを合成し、そして結晶化により精製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.11 - 8.03 (m, 2H), 7.95 - 7.88 (m, 3H), 7.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.48 (s, 1H), 2.13 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 489.08; found 489.06。

20

【0211】

【化31】



30

実施例24：2-((4-(エチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの調製

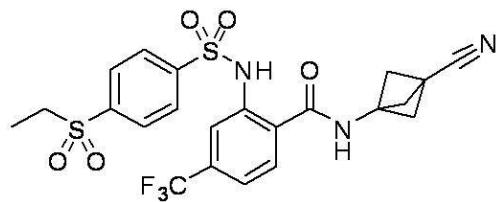
一般合成1に従って、2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸メチルおよび4-(エチルスルホニル)ベンゼンスルホニルクロリド(1.3当量)を工程1で室温で48時間使用し、次いで3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩を工程3で使用して、2-((4-(エチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドを合成し、そして結晶化により精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.26 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 3.36 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.30 (s, 6H), 1.06 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 571.08; found 571.14。

40

【0212】

50

【化 3 2】

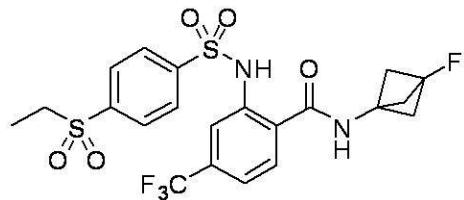


実施例 25 : N - (3 - シアノビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 2 - ((4 - (エチルスルホニル) フェニル) スルホニアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの調製

一般合成 1 に従って、2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチルおよび 4 - (エチルスルホニル) ベンゼンスルホニルクロリド (1.3 当量) を工程 1 で室温で 4.8 時間使用し、次いで 3 - アミノビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボニトリルを工程 3 で使用して、N - (3 - シアノビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) - 2 - ((4 - (エチルスルホニル) フェニル) スルホニアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.21 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 3.37 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.54 (s, 6H), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 528.09; found 528.13。

【 0 2 1 3 】

【化 3 3】

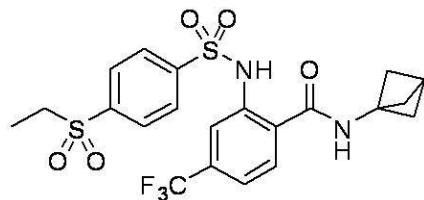


実施例 2 6 : 2 - ((4 - (エチルスルホニル) フェニル) スルホニアミド) - N - (3 - フルオロビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの調製

一般合成 1 に従って、2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチルおよび 4 - (エチルスルホニル) ベンゼンスルホニルクロリド (1.3 当量) を工程 1 で室温で 48 時間使用し、次いで 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程 3 で使用して、2 - ((4 - (エチルスルホニル) フェニル) スルホニアミド) - N - (3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.25 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 3.36 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.38 (d, J = 2.2 Hz, 6H), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 521.08; found 521.11。

【 0 2 1 4 】

【化 3 4】



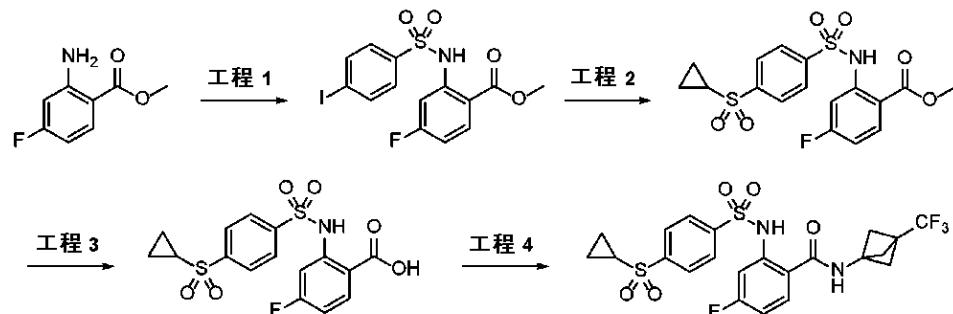
実施例 27：N - (ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) - 2 - ((4 - (エチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

一般合成 1 に従って、2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル)安息香酸メチルおよび4 - (エチルスルホニル)ベンゼンスルホニルクロリド(1.3当量)を工程 1 で室温で48時間使用し、次いでビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程 3 で使用して、N - (ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) - 2 - ((4 - (エチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドを合成し、そして結晶化により精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.58 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 3.35 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.06 (s, 6H), 1.06 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。LCM S-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calcd 503.09 ; found 503.06。

【0215】

実施例 28：2 - ((4 - (シクロプロピルスルホニル)フェニル)スルホンアミド) - 4 - フルオロ - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドの調製

【化35】



工程 1：一般合成 1 の工程 1 に従って、4 - ヨードベンゼンスルホニルクロリド(1.3当量)を室温で48時間使用して、4 - フルオロ - 2 - ((4 - ヨードフェニル)スルホンアミド)安息香酸メチルを合成し、そしてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [(M - CH₃OH) + H]⁺ calcd 403.93 ; found 404.04。

【0216】

工程 2：10 mL の容器に、4 - フルオロ - 2 - ((4 - ヨードフェニル)スルホンアミド)安息香酸メチル(100 mg, 0.230 mmol)、シクロプロパンスルフィン酸ナトリウム(58.9 mg, 0.460 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸銅トルエン錯体(119 mg, 0.230 mmol)およびDMSO(2.3 mL)を入れた。この混合物を窒素で10分間脱気した。trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(55.2 μL, 0.460 mmol)を添加し、そしてこの溶液を120 ℃で10時間加熱し、次いで室温で48時間攪拌した。この混合物を水で希釈し、そして EtOA_c で抽出した(3回)。合わせた有機層をブライントで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。この粗製混合物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2 - ((4 - (シクロプロピルスルホニル)フェニル)スルホンアミド) - 4 - フルオロ安息香酸メチルを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 11.04 (s, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 2H), 8.02 - 7.94 (m, 3H), 7.47 (dd, J = 10.7, 2.5 Hz, 1H), 6.78 (ddd, J = 8.9, 7.5, 2.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 1.40 - 1.33 (m, 2H), 1.12 - 1.05 (m, 2H)。

【0217】

工程 3 - 4：一般合成 1 に従って、3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ [1.1.

10

20

30

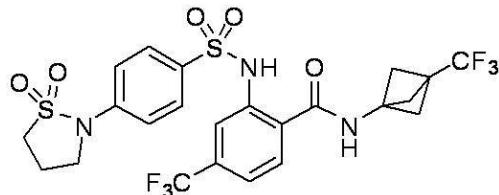
40

50

1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程 3 で使用して、2 - ((4 - (シクロプロピルスルホニル)フェニル)スルホンアミド) - 4 - フルオロ - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.84 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (dd, J = 8.9, 6.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 10.5, 2.5 Hz, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 1.18 - 1.02 (m, 4H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 533.08; found 533.07。

【0218】

【化36】

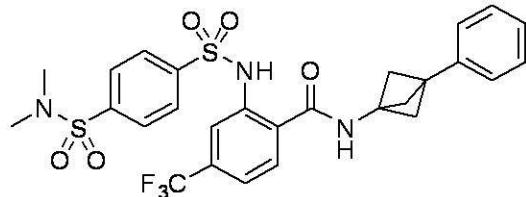


実施例 29 : 2 - ((4 - (1,1 - (ジオキシド)イソチアゾリジン - 2 - イル)フェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドの調製

一般合成 1 に従って、2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル)安息香酸メチルおよび 4 - (1,1 - (ジオキシド)イソチアゾリジン - 2 - イル)ベンゼンスルホニルクロリド (1 . 3 当量) を工程 1 で室温で 48 時間使用し、次いで 3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程 3 で使用して、2 - ((4 - (1,1 - (ジオキシド)イソチアゾリジン - 2 - イル)フェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドを合成し、そして結晶化により精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.25 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 3H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 2H), 3.77 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.45 - 2.37 (m, 2H), 2.34 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 598.09; found 598.16。

【0219】

【化37】



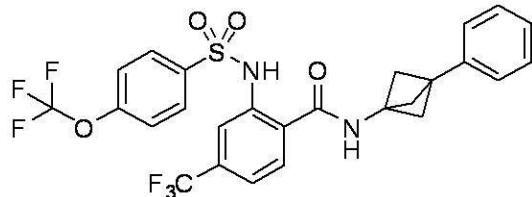
実施例 30 : 2 - ((4 - (N,N - ジメチルスルファモイル)フェニル)スルホンアミド) - N - (3 - フェニルビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

一般合成 1 に従って、2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル)安息香酸メチルおよび 4 - (N,N - ジメチルスルファモイル)ベンゼンスルホニルクロリド (1 . 3 当量) を工程 1 で還流させながら 48 時間使用し、次いで 3 - フェニルビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程 3 で使用して、2 - ((4 - (N,N - ジメチルスルファモイル)フェニル)スルホンアミド) - N - (3 - フェニルビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドを合成し、そして結晶化により精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.53 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.99 - 7.85 (m, 5H), 7.70-7.57 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.18 (m, 3H), 2.60 (s, 6H), 2.32 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 598.09; found 598.16.

$\text{H}]^+$ calcd 594.13 ; found 594.14。

【0220】

【化38】

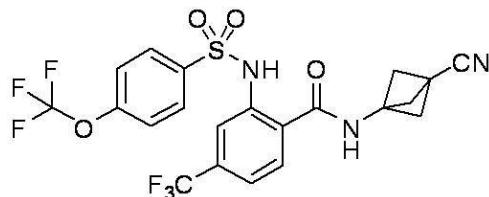


実施例31：N - (3 - フェニルビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 2 - ((4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの調製

一般合成1に従って、2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチルおよび4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニルクロリド(2 . 0当量)を工程1で室温で7日間使用し、次いで3 - フェニルビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程3で使用して、N - (3 - フェニルビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 2 - ((4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを合成し、そしてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.51 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 7.93 (bs, 1H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.71-7.43 (m, J = 34.0 Hz, 4H), 7.39 - 7.18 (m, 5H), 2.32 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 571.11 ; found 571.19。

【0221】

【化39】

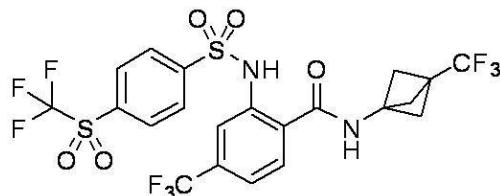


実施例32：N - (3 - シアノビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 2 - ((4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの調製

一般合成1に従って、2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチルおよび4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニルクロリド(2 . 0当量)を工程1で室温で7日間使用し、次いで3 - アミノビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - カルボニトリルを工程3で使用して、N - (3 - シアノビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 2 - ((4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.18 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.88-7.78 (m, 3H), 7.65-7.53 (m, 4H), 2.56 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 520.08 ; found 520.12。

【0222】

【化40】



10

20

30

40

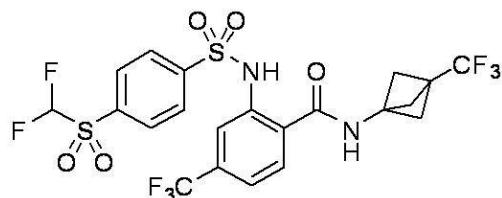
50

実施例 3 3 : 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 2 - ((4 - ((トリフルオロメチル) スルホニル) フェニル) スルホンアミド) ベンズアミドの調製

一般合成 1 に従って、2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチルおよび 4 - ((トリフルオロメチル)スルホニル)ベンゼンスルホニルクロリド(2.0当量)を工程 1 で室温で 36 時間使用し、次いで 3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩を工程 3 で使用して、4 - (トリフルオロメチル)-N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2 - ((4 - ((トリフルオロメチル)スルホニル)フェニル)スルホニアミド)ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.22 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.15 - 8.02 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (bs, 1H), 7.56 (s, 1H), 2.27 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 611.04; found 611.15。

[0 2 2 3]

【化 4 1】

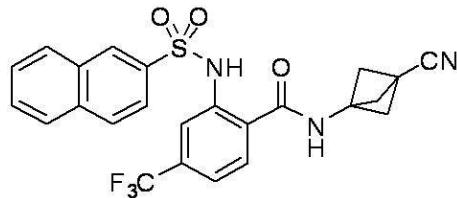


実施例34：2-((4-((ジフルオロメチル)スルホニル)フェニル)スルホニアミド)-4-(トリフルオロメチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの調製

一般合成 1 に従って、2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチルおよび 4 - ((ジフルオロメチル)スルホニル)ベンゼンスルホニルクロリド(2.0当量)を工程 1 で室温で 36 時間使用し、次いで 3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩を工程 3 で使用して、2 - ((4 - ((ジフルオロメチル)スルホニル)フェニル)スルホニアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.27 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.39 (t, J = 51.8 Hz, 1H), 2.28 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 593.05; found 593.16。

【 0 2 2 4 】

【化 4 2】



実施例 35： N - (3 - シアノビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) - 2 - (ナフタレン - 2 - スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの調製

一般合成 1 に従って、2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチルおよびナフタレン - 2 - スルホニルクロリド (1 . 2 当量) を工程 1 で室温で 36 時間使用し、次いで 3 - アミノビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - カルボニトリルを工程 3 で使用して、N - (3 - シアノビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 2 - (ナフタレン - 2 - スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを合成し、そして

10

20

30

40

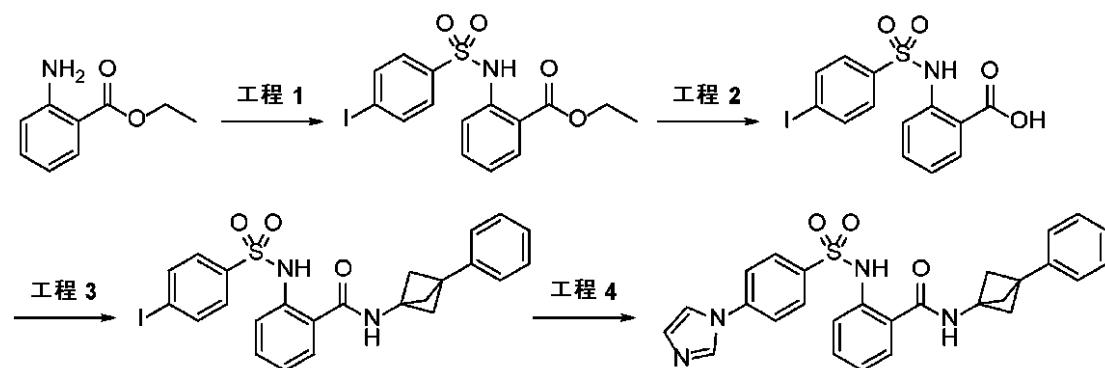
50

逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.31 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 16.7, 8.3 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.82 - 7.62 (m, 5H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.51 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 486.11; found 486.17。

【0225】

実施例36：2-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)スルホンアミド-N-(3-フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの調製

【化43】



10

20

工程1～3：一般合成1に従って、2-アミノ安息香酸エチルおよび4-ヨードベンゼンスルホニルクロリド(1.2当量)を工程1で室温で48時間使用し、次いで3-フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩を工程3で使用して、2-(4-ヨードフェニル)スルホンアミド)-N-(3-フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドを合成し、そしてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 545.04; found 545.07。

【0226】

工程4：10mLのマイクロ波バイアルに、2-(4-ヨードフェニル)スルホンアミド-N-(3-フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミド(100mg、0.184mmol)、イミダゾール(16.3mg、0.239mmol)、炭酸セシウム(150mg、0.459mmol)、酸化銅(I)(1.31mg、0.009mmol)、8-ヒドロキシキノリン(5.33mg、0.037mmol)、PEG3350(36.0mg)、および窒素で脱気した15:1のDMA/水(2.0mL)を入れた。その後、この混合物を窒素で10分間脱気し、次いで攪拌しながら110℃で18時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、濾過し、そしてその固体をEtOAcですすぎた。この溶液を濃縮し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製して、2-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)スルホンアミド)-N-(3-フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.74 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.13 (bs, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (s, 4H), 7.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 - 7.46 (m, 3H), 7.36 - 7.21 (m, 5H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 2.34 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 485.16; found 485.38。

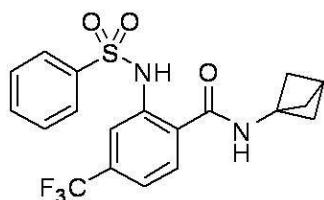
【0227】

30

40

50

【化44】

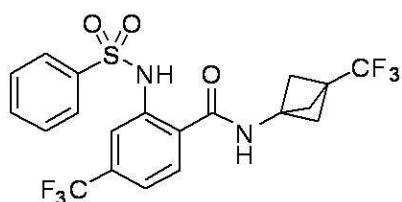


実施例37：N-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(フェニルスルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

一般合成1に従って、2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸メチルおよびベンゼンスルホニルクロリド(1.5当量)を工程1で室温で7日間使用し、次いでビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩を工程3で使用して、N-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(フェニルスルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.55 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.77 - 7.61 (m, 4H), 7.61 - 7.48 (m, 3H), 2.50 (s, 1H, DMSOピークで見えない), 2.09 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 411.10; found 411.17。

【0228】

【化45】

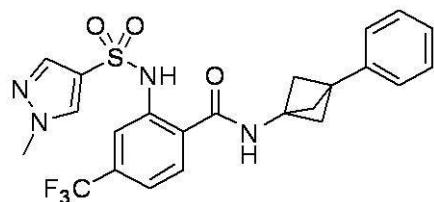


実施例38：2-(フェニルスルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの調製

一般合成1に従って、2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸メチルおよびベンゼンスルホニルクロリド(1.5当量)を工程1で室温で7日間使用し、次いで3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩を工程3で使用して、2-(フェニルスルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドを合成し、そして結晶化により精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.29 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 4H), 7.61 - 7.53 (m, 3H), 2.33 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 479.09; found 479.12。

【0229】

【化46】



実施例39：2-((1-メチル-1H-ピラゾール)-4-スルホンアミド)-N-(3-フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

一般合成1に従って、2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸メチルおよび

10

20

30

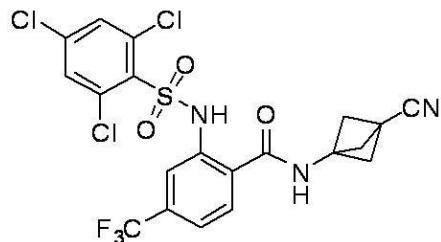
40

50

1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - スルホニルクロリド (2.25当量) を工程 1 で室温で 72 時間使用し、次いで 3 - フェニルビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程 3 で使用して、2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール) - 4 - スルホニアミド) - N - (3 - フェニルビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.44 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.20 (m, 5H), 3.83 (s, 3H), 2.37 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 491.14; found 491.20。

[0 2 3 0]

【化 4 7】

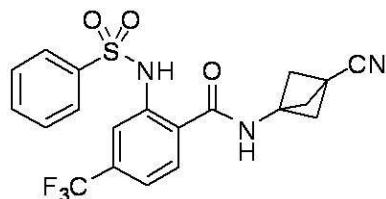


実施例40：N-(3-シアノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-((2,4,6-トリクロロフェニル)スルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

一般合成 1 に従って、2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチルおよび 2 , 4 , 6 - トリクロロベンゼンスルホニルクロリド (2 当量) を工程 1 で室温で 72 時間使用し、次いで 3 - アミノビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - カルボニトリルを工程 3 で使用して、N - (3 - シアノビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 2 - ((2 , 4 , 6 - トリクロロフェニル) スルホニアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.03 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.00-7.86 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 2.60 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 537.98, found 538.02。

【 0 2 3 1 】

【化 4 8】

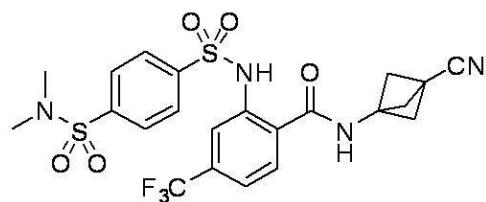


実施例 4-1 : N-(3-シアノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(フェニルスルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

一般合成 1 に従って、2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチルおよびベンゼンスルホニルクロリド (1.5 当量) を工程 1 で室温で 7 日間使用し、次いで 3 - アミノビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボニトリルを工程 3 で使用して、N - (3 - シアノビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) - 2 - (フェニルスルホニアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.22 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.62 (m, 4H), 7.62 - 7.53 (m, 3H), 2.57 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 436.09; found 436.13。

[0 2 3 2]

【化 4 9】

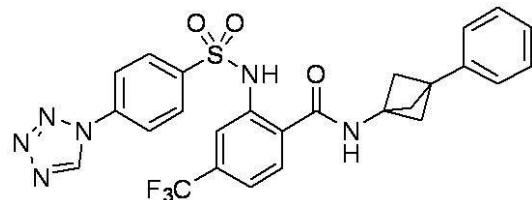


実施例 4-2 : N-(3-シアノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-((4-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニル)スルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

一般合成 1 に従って、2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチルおよび 4 - (N, N - ジメチルスルファモイル) ベンゼンスルホニルクロリド (1.3 当量) を工程 1 で還流させながら 3 日間使用し、次いで 3 - アミノビシクロ [1.1.1] ペンタノン - 1 - カルボニトリルを工程 3 で使用して、N - (3 - シアノビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) - 2 - ((4 - (N, N - ジメチルスルファモイル) フェニル) スルホニアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.18 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.92 (s, 4H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.54 (m, 2H), 2.60 (s, 6H), 2.54 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 543.10; found 543.17。

【 0 2 3 3 】

【化 5 0】

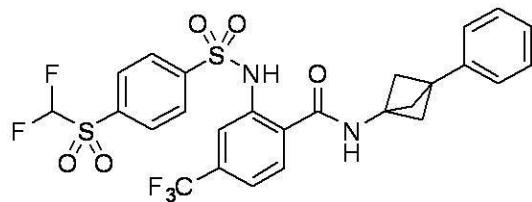


実施例 4-3 : 2 - ((4 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) フェニル) スルホニアミド) - N - (3 - フェニルビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの調製

一般合成 1 に従って、2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチルおよび 4 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) ベンゼンスルホニルクロリド (1.5 当量) を工程 1 で使用し、次いで 3 - フェニルビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程 3 で使用して、2 - ((4 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) フェニル) スルホニアミド) - N - (3 - フェニルビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを合成し、そして結晶化により精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.58 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66-7.57 (m, 1H), 7.40 - 7.17 (m, 5H), 2.33 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 555.14; found 555.08。

【 0 2 3 4 】

【化 5 1】



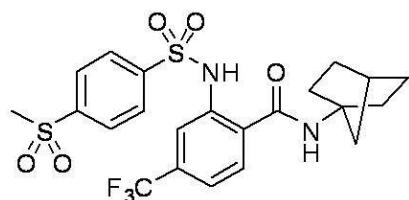
実施例 4-4 : 2-(4-[2-(ジフルオロメチル)スルホニル]フェニル)スルホン酸

アミド) - N - (3 - フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

一般合成1に従って、2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル)安息香酸メチルおよび4 - ((ジフルオロメチル)スルホニル)ベンゼンスルホニルクロリド(2.0当量)を工程1で室温で36時間使用し、次いで3 - フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程3で使用して、2 - ((4 - ((ジフルオロメチル)スルホニル)フェニル)スルホンアミド) - N - (3 - フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.57 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.56 - 7.18 (m, 6H), 2.30 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 601.09; found 601.18。

【0235】

【化52】



10

20

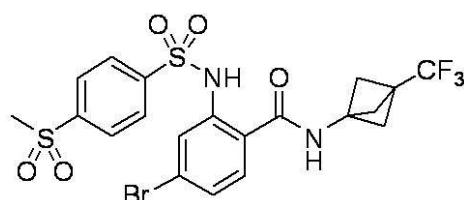
実施例45：N - (ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 1 - イル) - 2 - ((4 - (メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

一般合成1に従って、2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル)安息香酸メチルおよび4 - (メチルスルホニル)ベンゼンスルホニルクロリド(2.5当量)を工程1で室温で48時間使用し、次いで(1r, 4r) - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 1 - アミン塩酸塩を工程3で使用して、N - (ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 1 - イル) - 2 - ((4 - (メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドを合成し、そして結晶化により精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.45 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.00 - 7.85 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.13 (s, 1H), 1.76-1.57 (m, 8H), 1.41-1.29 (m, 2H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 517.11; found 517.31。

30

【0236】

【化53】



40

実施例46：4 - ブロモ - 2 - ((4 - (メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミド

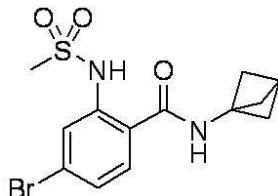
一般合成1に従って、2 - アミノ - 4 - ブロモ安息香酸メチルおよび4 - (メチルスルホニル)ベンゼンスルホニルクロリド(2.0当量)を工程1で室温で24時間使用し、次いで3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程3で使用して、4 - ブロモ - 2 - ((4 - (メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドを合成し、そしてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。¹H

50

NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.52 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.24-7.84 (m, 4H), 7.83-7.31 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.28 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 566.99; found 566.99。

【0237】

【化54】



10

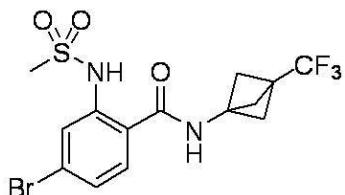
実施例47：N-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-4-ブロモ-2-(メチルスルホンアミド)ベンズアミドの調製

一般合成1に従って、2-アミノ-4-ブロモ安息香酸メチルおよびメタンスルホニルクロリド(7.0当量)を工程1で室温で48時間使用し、次いでビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩を工程3で使用して、N-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-4-ブロモ-2-(メチルスルホンアミド)ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.47 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.49 (s, 1H), 2.10 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 359.01; found 359.01。

20

【0238】

【化55】



実施例48：4-ブロモ-2-(メチルスルホンアミド)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの調製

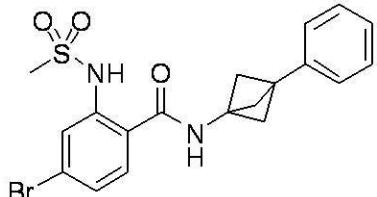
30

一般合成1に従って、2-アミノ-4-ブロモ安息香酸メチルおよびメタンスルホニルクロリド(7.0当量)を工程1で室温で48時間使用し、次いで3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩を工程3で使用して、4-ブロモ-2-(メチルスルホンアミド)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.23 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.35 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 426.99; found 426.97。

40

【0239】

【化56】



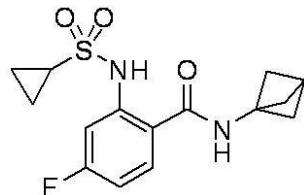
実施例49：4-ブロモ-2-(メチルスルホンアミド)-N-(3-フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの調製

50

一般合成 1 に従って、2 - アミノ - 4 - プロモ安息香酸メチルおよびメタンスルホニルクロリド（7.0 当量）を工程 1 で室温で 48 時間使用し、次いで 3 - フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程 3 で使用して、4 - プロモ - 2 - (メチルスルホニアミド) - N - (3 - フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドを合成し、そして結晶化により精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.49 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.20 (m, 5H), 3.22 (s, 3H), 2.37 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 435.04; found 435.08。

[0 2 4 0]

【化 5 7】

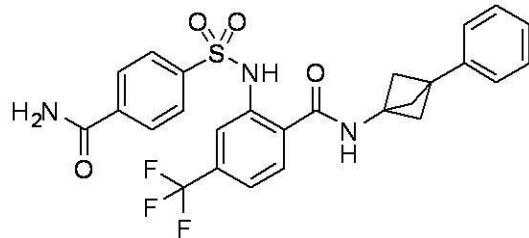


実施例 50： N-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(シクロブロパンスルホニアミド)-4-フルオロベンズアミドの調製

一般合成 1 に従って、シクロプロパンスルホニルクロリド (6.0 当量) を工程 1 で室温で 72 時間使用し、次いでビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程 3 で使用して、N - (ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) - 2 - (シクロプロパンスルホニアミド) - 4 - フルオロベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.62 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.9, 6.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 11.1, 2.6 Hz, 1H), 7.05 (ddd, J = 8.9, 8.1, 2.6 Hz, 1H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.11 (s, 6H), 1.04 - 0.96 (m, 4H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 325.10; found 325.03。

【 0 2 4 1 】

【化 5 8】

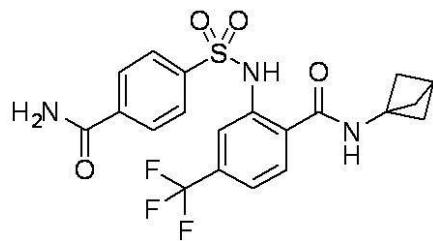


実施例 5-1 : 2 - ((4 - カルバモイルフェニル) スルホニアミド) - N - (3 - フェニルビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの調製

一般合成 1 に従って、4 - カルバモイルベンゼンスルホニルクロリド（2 . 5 当量）を工程 1 で 50 度 72 時間使用し、次いで 3 - フェニルビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程 3 で使用して、2 - ((4 - カルバモイルフェニル) スルホニアミド) - N - (3 - フェニルビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを合成し、そして結晶化により精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.52 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.68 - 7.54 (m, 2H), 7.39 - 7.19 (m, 5H), 2.34 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 530.14; found 529.95。

【 0 2 4 2 】

【化 5 9】

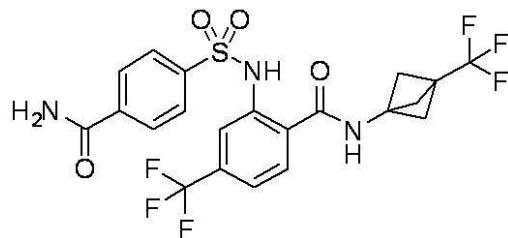


実施例 5 2 : N - (ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 2 - ((4 - カルバモイルフェニル) スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの調製

一般合成 1 に従って、4 - カルバモイルベンゼンスルホニルクロリド (2 . 5 当量) を工程 1 で 50 ℃ で 72 時間使用し、次いでビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程 3 で使用して、2 - ((4 - カルバモイルフェニル) スルホンアミド) - N - (3 - フェニルビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを合成し、そして結晶化により精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.53 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.66 - 7.51 (m, 2H), 2.49 (s, 1H, DMSO ピークの下に部分的に見える), 2.07 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 454.10 ; found 454.04.

【 0243 】

【化 6 0】



実施例 5 3 : 2 - ((4 - カルバモイルフェニル) スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

一般合成 1 に従って、4 - カルバモイルベンゼンスルホニルクロリド (2 . 5 当量) を工程 1 で 50 ℃ で 72 時間使用し、次いで 3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程 3 で使用して、2 - ((4 - カルバモイルフェニル) スルホンアミド) - N - (3 - フェニルビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを合成し、そして結晶化により精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.24 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 2.31 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 522.09 ; found 521.95.

【 0244 】

一般合成 2

10

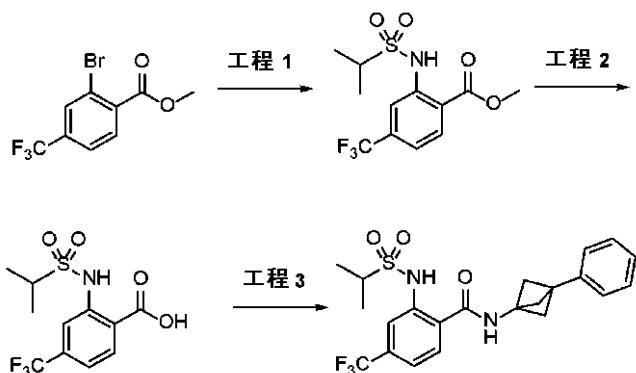
20

30

40

50

【化 6 1】



実施例 54：2 - ((1 - メチルエチル) スルホンアミド) - N - (3 - フェニルビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの調製

工程 1 : 20 mL のマイクロ波バイアルに、2 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチル (306 mg, 1.08 mmol)、プロパン - 2 - スルホンアミド (266 mg, 2.16 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) - クロロホルム付加体 (112 mg, 0.108 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 (188 mg, 0.324 mmol)、リン酸三カリウム (1.15 g, 5.41 mmol) およびトルエン (10.0 mL) を入れた。このバイアルを密封し、窒素で 5 分間バージし、次いで 100 °C で 18 時間加熱した。この反応物を室温まで冷却し、濃縮し、そして水で希釈した。この混合物を EtOAc で抽出し (3 回)、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2 - ((1 - メチルエチル) スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチルを得た。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M + H]⁺ calcd 326.07; found 326.00。

【0245】

工程 2 : 2 - ((1 - メチルエチル) スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチル (304 mg, 0.935 mmol) の THF / MeOH / 水 (1 : 1 : 1, 30.0 mL) 中の溶液に、水酸化リチウム - 水和物 (196 mg, 4.67 mmol) を添加した。この混合物を室温で 18 時間攪拌した。この反応を 1 N の HCl でクエンチし、そして濃縮した。この粗生成物を水で希釈し、そして EtOAc で抽出した (3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、2 - ((1 - メチルエチル) スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) 安息香酸を固体として得、これをさらに精製せずに使用した。

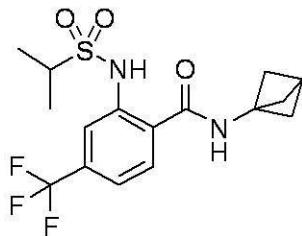
【0246】

工程 3 : 2 - ((1 - メチルエチル) スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (45.0 mg, 0.145 mmol)、3 - フェニルビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩 (34.0 mg, 0.173 mmol)、EDCI (33.7 mg, 0.217 mmol) および HOBT (29.3 mg, 0.217 mmol) の DMF (1.50 mL) 中の混合物を 5 分間攪拌した。N,N - デイソプロピルエチルアミン (126 μL, 0.723 mmol) を添加し、そしてこの溶液を室温で 1 時間攪拌した。この溶液を濃縮し、そしてこの粗生成物を結晶化により精製して、2 - ((1 - メチルエチル) スルホンアミド) - N - (3 - フェニルビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.21 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.19 (m, 5H), 3.51 - 3.38 (m, 1H), 2.39 (s, 6H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M + H]⁺ calcd 462.07; found 462.00。

z): $[M+H]^+$ calcd 453.15 ; found 453.00。

【0247】

【化62】



10

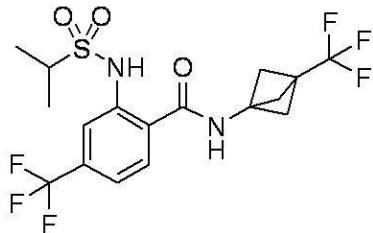
実施例55：N-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-((1-メチルエチル)スルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

一般合成2に従って、ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩を工程3で使用して、N-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-((1-メチルエチル)スルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.18 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 3.48-3.36 (m, 1H), 2.12 (s, 6H), 2.50 (s, 1H, DMSOピークの下に部分的に見える) 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 377.11 ; found 376.94。

20

【0248】

【化63】



実施例56：2-((1-メチルエチル)スルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの調製

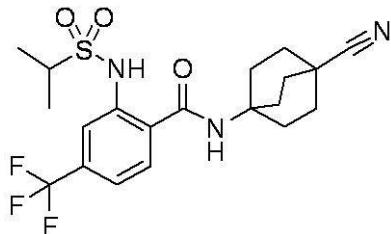
30

一般合成2に従って、3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩を工程3で使用して、2-((1-メチルエチル)スルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドを合成し、そして結晶化により精製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.00 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.57 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.45 (hept, J = 6.8 Hz, 1H), 2.37 (s, 6H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 445.10 ; found 444.90。

40

【0249】

【化64】



実施例57：N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-

50

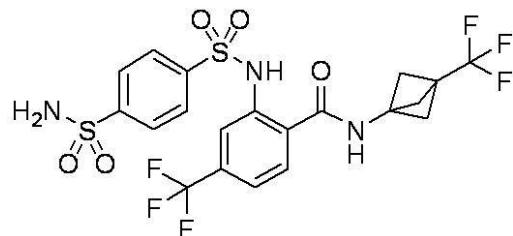
((1 - メチルエチル) スルホニアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの
調製

一般合成 2 に従って、4 - アミノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボニトリル塩酸塩を工程 3 で使用して、N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - ((1 - メチルエチル) スルホニアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを合成し、そして結晶化により精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

10.49 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.46 - 3.34 (m, 1H), 2.00 (s, 12H), 1.24 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 444.16; found 444.10.

[0 2 5 0]

【化 6 5】

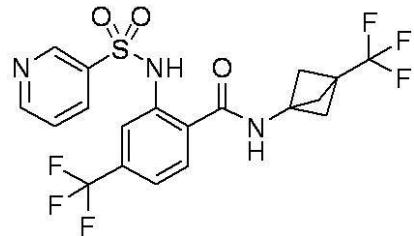


実施例 5 8 : 2 - ((4 - スルファモイルフェニル) スルホニアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

一般合成 1 に従って、4 - スルファモイルベンゼンスルホニルクロリド (1 . 5 当量) を工程 1 で 50 °C で 24 時間使用し、次いで 3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程 3 で使用して、2 - ((4 - スルファモイルフェニル) スルホニアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.37 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.02 - 7.83 (m, 5H), 7.69 (s, 1H), 7.66-7.57 (m, 3H), 2.32 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 558.06; found 557.95。

【 0 2 5 1 】

【化 6 6】

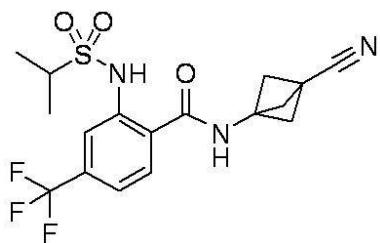


実施例 5 9 : 2 - (ピリジン-3-スルホニアミド) - 4 - (トリフルオロメチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの調製

一般合成 2 に従って、ピリジン - 3 - スルホンアミドを工程 1 で使用し、次いで 3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程 3 で使用して、2 - (ピリジン - 3 - スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドを合成し、そして結晶化により精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.22 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.88 - 8.76 (m, 2H), 8.11 (ddd, J = 8.1, 2.5, 1.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 - 7.51 (m, 3H), 2.31 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 480.08; found 480.09。

〔 0 2 5 2 〕

【化 6 7】

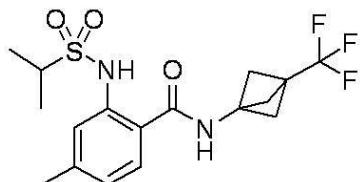


実施例 6 0 : N - (3 - シアノビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 2 -
((1 - メチルエチル) スルホニアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの
調製

一般合成 2 に従って、3 - アミノビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - カルボニトリルを工程 3 で使用して、N - (3 - シアノビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 2 - ((1 - メチルエチル) スルホニアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.95 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.46 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 2.61 (s, 6H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 402.11; found 402.01。

【 0 2 5 3 】

【化 6 8】

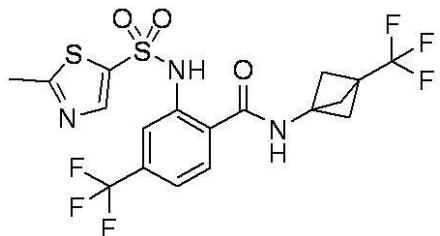


実施例 6-1： 4 - メチル - 2 - ((1 - メチルエチル) スルホニアミド) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの
調製

一般合成 1 の工程 3 に従って、2 - プロモ - 4 - メチル安息香酸および 3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を使用し、次いでプロパン - 2 - スルホンアミド (1.5 当量) を一般合成 8 で使用して、4 - メチル - 2 - (1 - メチルエチル)スルホンアミド) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.19 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.46 - 3.30 (m, 1H), 2.37-2.32 (m, J = 4.2 Hz, 9H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 391.13; found 391.06。

【 0 2 5 4 】

【化 6 9】



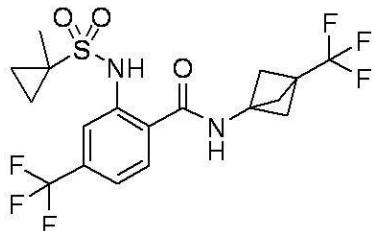
実施例 6-2 : 2 - ((2 - メチルチアゾール) - 5 - スルホニアミド) - 4 - (トリ

フルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

一般合成 2 に従って、2 - メチルチアゾール - 5 - スルホンアミドを工程 1 で使用し、次いで 3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程 3 で使用して、2 - ((2 - メチルチアゾール) - 5 - スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.38 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.71-7.61 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.34 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 500.05; found 500.07。

【0255】

【化70】



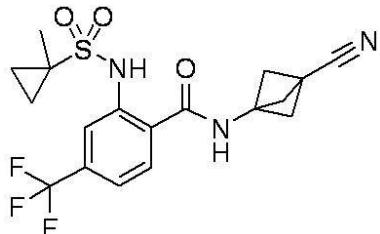
10

実施例 6 3 : 2 - ((1 - メチルシクロプロパン) - 1 - スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

一般合成 2 に従って、1 - メチルシクロプロパン - 1 - スルホンアミドを工程 1 で使用し、次いで 3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程 3 で使用して、2 - ((1 - メチルシクロプロパン) - 1 - スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドを合成し、そして結晶化により精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.97 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.38 (s, 6H), 1.35 (s, 3H), 1.17 - 1.08 (m, 2H), 0.87 (t, J = 3.2 Hz, 2H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 457.10; found 457.07。

【0256】

【化71】



30

実施例 6 4 : N - (3 - シアノビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 2 - ((1 - メチルシクロプロパン) - 1 - スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの調製

一般合成 2 に従って、1 - メチルシクロプロパン - 1 - スルホンアミドを工程 1 で使用し、次いで 3 - アミノビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - カルボニトリルを工程 3 で使用して、N - (3 - シアノビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 2 - ((1 - メチルシクロプロパン) - 1 - スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを合成し、そして結晶化により精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.92 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H),

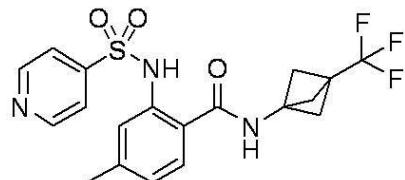
40

50

7.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.61 (s, 6H), 1.34 (s, 3H), 1.18 - 1.08 (m, 2H), 0.92 - 0.81 (m, 2H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 414.11; found 414.05。

【0257】

【化72】



10

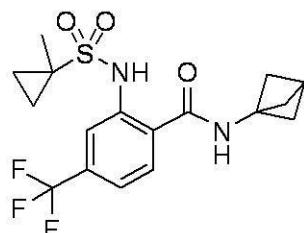
実施例 65 : 4 - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - スルホニアミド) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

一般合成 1 の工程 3 に従って、2 - プロモ - 4 - メチル安息香酸および 3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を使用し、次いでピリジン - 4 - スルホニアミド (1.5 当量) を一般合成 8 で使用して、4 - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - スルホニアミド) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.65 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.86 - 8.75 (m, 2H), 7.69 - 7.62 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 2.34-2.29 (m, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 426.11; found 426.11。

20

【0258】

【化73】



30

実施例 66 : N - (ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) - 2 - ((1 - メチルシクロプロパン) - 1 - スルホニアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの調製

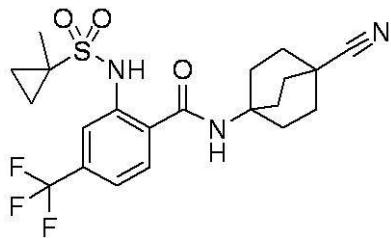
一般合成 2 に従って、1 - メチルシクロプロパン - 1 - スルホニアミドを工程 1 で使用し、次いでビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程 3 で使用して、N - (ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) - 2 - ((1 - メチルシクロプロパン) - 1 - スルホニアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを合成し、そして結晶化により精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.13 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.13 (s, 6H), 1.34 (s, 3H), 1.19 - 1.04 (m, 2H), 0.92 - 0.77 (m, 2H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 389.11; found 389.07。

40

【0259】

50

【化74】

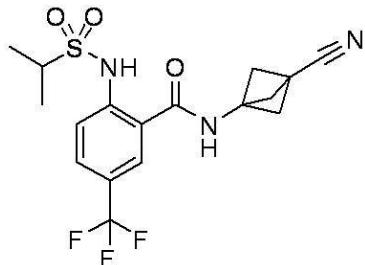


実施例 67 : N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - ((1 - メチルシクロプロパン) - 1 - スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの調製

一般合成 2 に従って、1 - メチルシクロプロパン - 1 - スルホンアミドを工程 1 で使用し、次いで 4 - アミノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボニトリル塩酸塩を工程 3 で使用して、N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - ((1 - メチルシクロプロパン) - 1 - スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.54 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 1H), 2.01 (s, 12H), 1.34 (s, 3H), 1.16 - 1.06 (m, 2H), 0.90 - 0.76 (m, 2H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 456.16 ; found 456.18。

【0260】

【化75】



実施例 68 : N - (3 - シアノビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 2 - ((1 - メチルエチル) スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの調製

一般合成 2 に従って、2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチルを工程 1 で使用し、次いで 3 - アミノビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - カルボニトリルを工程 3 で使用して、N - (3 - シアノビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 2 - ((1 - メチルエチル) スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.39 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.50 (hept, J = 7.0 Hz, 1H), 2.62 (s, 6H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 402.11 ; found 401.99。

【0261】

10

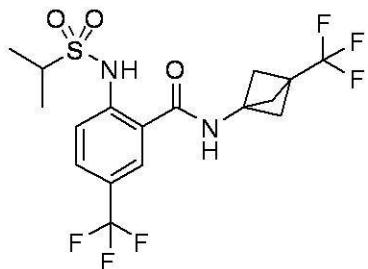
20

30

40

50

【化76】

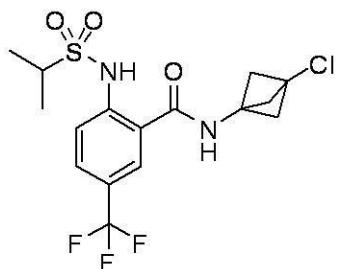


実施例 69 : 2 - ((1 - メチルエチル) スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

一般合成 2 に従って、2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチルを工程 1 で使用し、次いで 3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程 3 で使用して、2 - ((1 - メチルエチル) スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドを合成し、そして結晶化により精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.45 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.50 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 2.38 (s, 6H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 445.10; found 445.00。

【0262】

【化77】



実施例 70 : N - (3 - クロロビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 2 - ((1 - メチルエチル) スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの調製

一般合成 2 に従って、2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチルを工程 1 で使用し、次いで 3 - クロロビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程 3 で使用して、N - (3 - クロロビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 2 - ((1 - メチルエチル) スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.42 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.20 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.8, 1.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.50 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 2.52 (s, 6H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 411.08; found 411.05。

【0263】

10

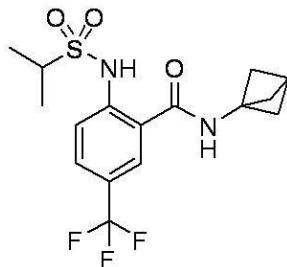
20

30

40

50

【化78】

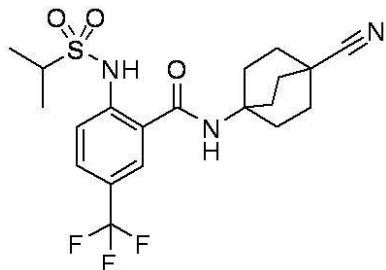


実施例71：N-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-((1-メチルエチル)スルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

一般合成2に従って、2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸メチルを工程1で使用し、次いでビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩を工程3で使用して、N-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-((1-メチルエチル)スルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.65 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.48 (hept, J = 7.0 Hz, 1H), 2.51 (DMSOピークの下, 1H), 2.13 (s, 6H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 377.11; found 377.04。

【0264】

【化79】



実施例72：N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-((1-メチルエチル)スルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

一般合成2に従って、2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸メチルを工程1で使用し、次いで4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボニトリル塩酸塩を工程3で使用して、N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-((1-メチルエチル)スルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.92 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.50-3.39 (m, 1H), 2.01 (s, 12H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 444.16; found 444.09。

【0265】

10

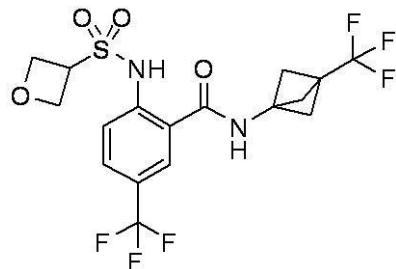
20

30

40

50

【化 8 0】

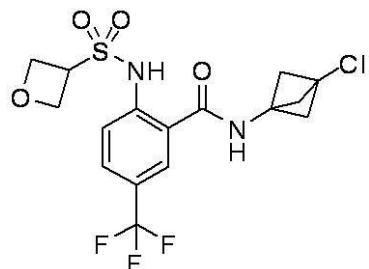


実施例 7 3 : 2 - (オキセタン - 3 - スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

一般合成 2 に従って、2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチルおよびオキセタン - 3 - スルホンアミドを工程 1 で使用し、次いで 3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程 3 で使用して、2 - (オキセタン - 3 - スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドを合成し、そして結晶化により精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.53 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.17 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.99 - 4.85 (m, 1H), 4.80 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.66 (dd, J = 7.3, 5.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 459.08 ; found 459.19。

【0266】

【化 8 1】



実施例 7 4 : N - (3 - クロロビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 2 - (オキセタン - 3 - スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの調製

一般合成 2 に従って、2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチルおよびオキセタン - 3 - スルホンアミドを工程 1 で使用し、次いで 3 - クロロビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程 3 で使用して、N - (3 - クロロビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 2 - (オキセタン - 3 - スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを合成し、そして結晶化により精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.51 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.16 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.95-4.85 (m, 1H), 4.80 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.65 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.51 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 425.05 ; found 425.18。

【0267】

10

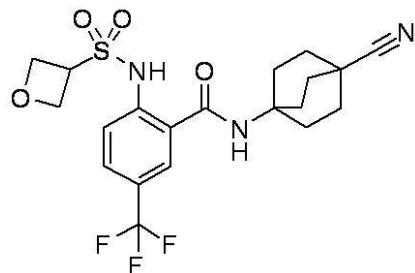
20

30

40

50

【化 8 2】

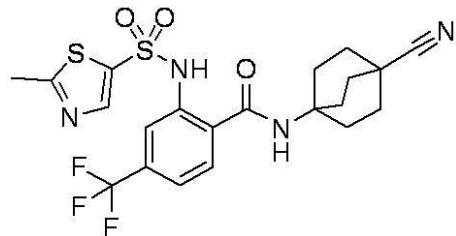


実施例 75 : N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - (オキセタン - 3 - スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの調製

一般合成 2 に従って、2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチルおよびオキセタン - 3 - スルホンアミドを工程 1 で使用し、次いで 4 - アミノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボニトリル塩酸塩を工程 3 で使用して、N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - (オキセタン - 3 - スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを合成し、そして結晶化により精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.03 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.89 - 4.72 (m, 3H), 4.68-4.57 (m, 2H), 2.00 (s, 12H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 458.24 ; found 458.14。

【0268】

【化 8 3】

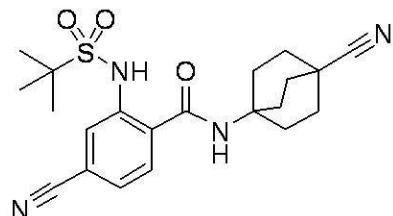


実施例 76 : N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - ((2 - メチルチアゾール) - 5 - スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの調製

一般合成 2 に従って、2 - メチルチアゾール - 5 - スルホンアミドを工程 1 で使用し、次いで 4 - アミノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボニトリル塩酸塩を工程 3 で使用して、N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - ((2 - メチルチアゾール) - 5 - スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.06 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 - 7.51 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.06-1.86 (m, 12H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 499.11 ; found 499.09。

【0269】

【化 8 4】



実施例 77 : 4 - シアノ - N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 -

10

20

30

40

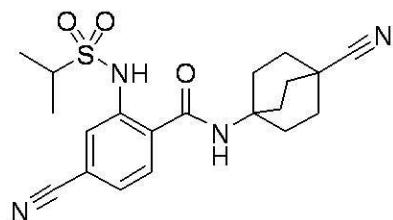
50

イル) - 2 - ((1, 1 - ジメチルエチル) スルホンアミド) ベンズアミドの調製

一般合成 1 の工程 3 に従って、2 - プロモ - 4 - シアノ安息香酸および 4 - アミノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボニトリル塩酸塩を使用し、次いで 2 - メチルプロパン - 2 - スルホンアミド (2 . 0 当量) を一般合成 8 で使用して、4 - シアノ - N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - ((1, 1 - ジメチルエチル) スルホンアミド) ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.35 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.99 (s, 12H), 1.28 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 415.18; found 414.93.

【0270】

【化 85】

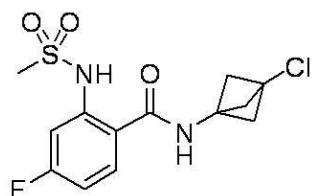


実施例 78 : 4 - シアノ - N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - ((1 - メチルエチル) スルホンアミド) ベンズアミドの調製

一般合成 1 の工程 3 に従って、2 - プロモ - 4 - シアノ安息香酸および 4 - アミノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボニトリル塩酸塩、次いでプロパン - 2 - スルホンアミド (2 . 0 当量) を一般合成 8 で使用して、4 - シアノ - N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - ((1 - メチルエチル) スルホンアミド) ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.45 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.90 - 7.81 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 3.51 (m, 1H), 1.99 (s, 12H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 401.16; found 401.09.

【0271】

【化 86】



実施例 79 : N - (3 - クロロビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (メチルスルホンアミド) ベンズアミドの調製

一般合成 1 に従って、3 - クロロビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程 3 で使用して、N - (3 - クロロビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (メチルスルホンアミド) ベンズアミドを合成し、そして結晶化により精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.45 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 9.0, 6.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 11.2, 2.6 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.49 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 333.05; found 332.91.

【0272】

10

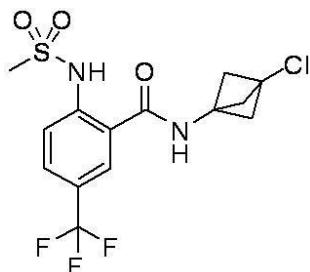
20

30

40

50

【化 8 7】

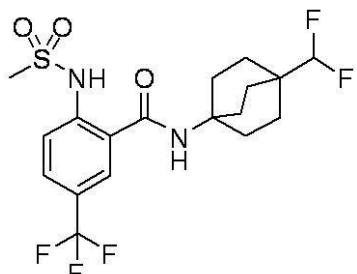


実施例 8 0 : N - (3 - クロロビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 2 - (メチルスルホニアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの調製

一般合成 2 に従って、2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチル (1 . 0 当量) およびメタンスルホニアミド (2 . 0 当量) を工程 1 で使用し、次いで 3 - クロロビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩を工程 3 で使用して、N - (3 - クロロビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 2 - (メチルスルホニアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.48 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.52 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 383.04 ; found 383.06。

【0273】

【化 8 8】



実施例 8 1 : N - (4 - (ジフルオロメチル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - (メチルスルホニアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの調製

一般合成 2 に従って、2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチル (1 . 0 当量) およびメタンスルホニアミド (2 . 0 当量) を工程 1 で使用し、次いで 4 - (ジフルオロメチル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - アミン塩酸塩を工程 3 で使用して、N - (4 - (ジフルオロメチル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - (メチルスルホニアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを合成し、そして結晶化により精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.99 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.72 (t, J = 56.8 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.06 - 1.93 (m, 6H), 1.67 - 1.53 (m, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 441.13 ; found 441.13。

【0274】

10

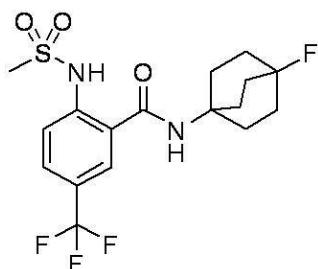
20

30

40

50

【化 8 9】



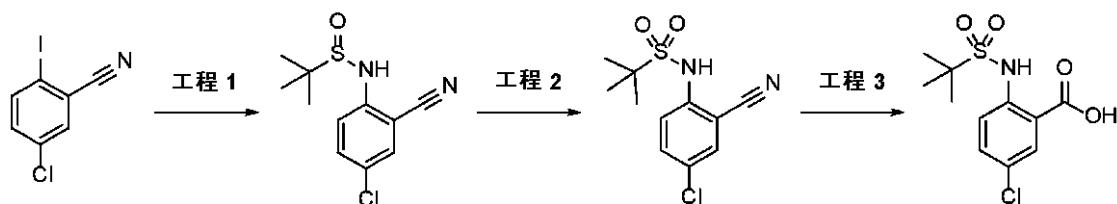
実施例 8 2 : N - (4 - フルオロビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - (メチルスルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの調製

一般合成 2 に従って、2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチル (1 . 0 当量) およびメタンスルホンアミド (2 . 0 当量) を工程 1 で使用し、次いで 4 - フルオロビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - アミン塩酸塩を工程 3 で使用して、N - (4 - フルオロビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - (メチルスルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを合成し、そして結晶化により精製した。¹
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.94 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.23-2.09 (m, 6H), 1.94-1.81 (m, 6H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 409.12; found 409.09.

【0275】

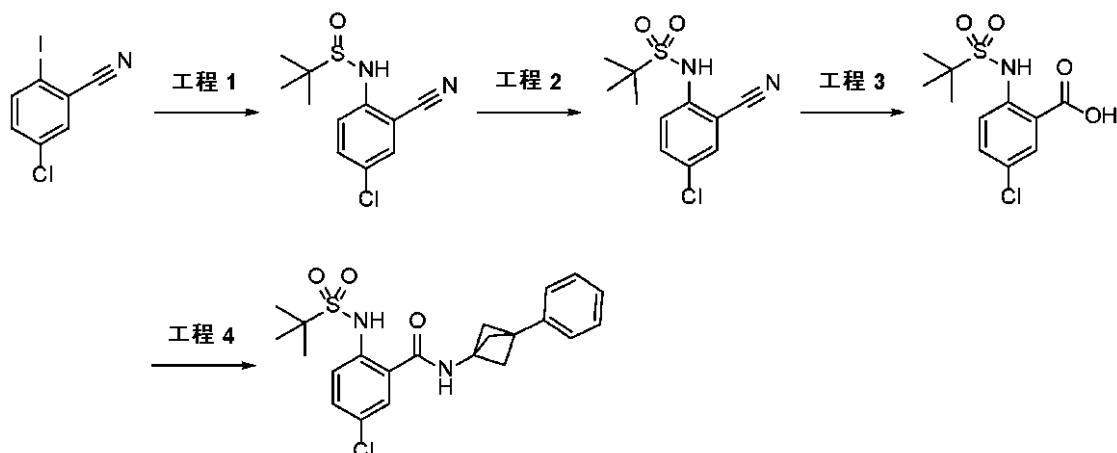
一般合成 3

【化 9 0】



実施例 8 3 : 5 - クロロ - 2 - ((1 , 1 - ジメチルエチル) スルホンアミド) - N - (3 - フェニルビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製
 工程 1 : 5 - クロロ - 2 - ヨードベンゾニトリル (0 . 989 g, 3 . 75 mmol) 、2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (0 . 546 g, 4 . 51 mmol) 、(9 , 9 - ジメチル - 9 H - キサンテン - 4 , 5 - ジイル) ビス (ジフェニルホスファン) (0 . 130 g, 0 . 225 mmol) 、炭酸セシウム (2 . 446 g, 7 . 508 mmol) 、および酢酸パラジウム (II) (0 . 025 g, 0 . 11 mmol) の混合物に、12 mL の 1 , 4 - ジオキサンを添加した。この反応混合物を 100 °C で 18 時間攪拌し、次いで水でクエンチした。その水相を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、そして濃縮して残渣にした。その粗生成物をシリカフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、N - (4 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドを固体として得た。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calcd 257 . 05; found 256 . 78.

【0276】



10

20

30

40

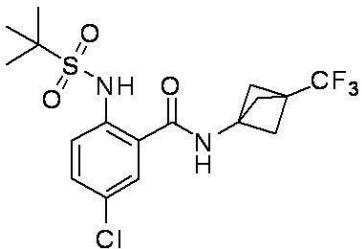
50

工程 2 : N - (4 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (0 . 609 g、 2 . 37 mmol) を、 酢酸中 32 重量 % の過酢酸の溶液 (20 . 6 g、 271 mmol) で処理した。この反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、 次いで飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチした。次いで、 この混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。その有機相を合わせ、 飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、 無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、 濾過し、 そして濃縮して残渣にして、 N - (4 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルホニアミドを固体として得た。 LCMS - ESI⁻ (m / z) : [M - H]⁻ calcd 271 . 03 ; found 271 . 09。
【 0277 】

工程 3 : N - (4 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルホニアミド (0 . 575 g、 2 . 11 mmol) を 18 mL のエタノールに溶解させた。 2 mL の水および水酸化ナトリウムペレット (1 . 257 g、 31 . 43 mmol) をこの溶液に添加し、 これを 100 度で 18 時間攪拌した。次いで、 この反応混合物を 1 M の水性塩酸で酸性にした。その水相を酢酸エチルで 3 回抽出した。その有機相を合わせ、 飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、 無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、 濾過し、 そして濃縮して残渣にして、 5 - クロロ - 2 - ((1 , 1 - ジメチルエチル) スルホニアミド) 安息香酸を固体として得た。 LCMS - ESI⁻ (m / z) : [M - H]⁻ calcd 290 . 03 ; found 290 . 06。
【 0278 】

工程 4 : 5 - クロロ - 2 - ((1 , 1 - ジメチルエチル) スルホニアミド) 安息香酸 (0 . 041 g、 0 . 14 mmol) 、 3 - フェニルビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩 (0 . 069 g、 0 . 35 mmol) 、 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0 . 054 g、 0 . 35 mmol) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0 . 054 g、 0 . 35 mmol) の、 0 . 5 mL のジメチルホルムアミド中の溶液をジイソプロピルエチルアミン (0 . 129 g、 0 . 998 mmol) で処理した。この混合物を 60 度で 18 時間攪拌した。この粗生成物を逆相 HPLC により精製して、 5 - クロロ - 2 - ((1 , 1 - ジメチルエチル) スルホニアミド) - N - (3 - フェニルビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドを固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.37 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.22 (m, 7H), 6.60 (s, 1H), 2.46 (s, 6H), 1.41 (s, 9H)。 LCMS-ESI⁻ (m / z): [M - H]⁻ calcd 431.12 ; found 431.36。
【 0279 】

【 化91 】



実施例 84 : 5 - クロロ - 2 - ((1 , 1 - ジメチルエチル) スルホニアミド) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

一般合成 3 に従って、 3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩 (2 . 5 当量) を工程 4 で使用して、 5 - クロロ - 2 - ((1 , 1 - ジメチルエチル) スルホニアミド) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドを合成した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.27 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 2.41 (s, 6H), 1.41 (s, 9H)。 LCMS-ESI⁻ (m / z): [M - H]⁻

10

20

30

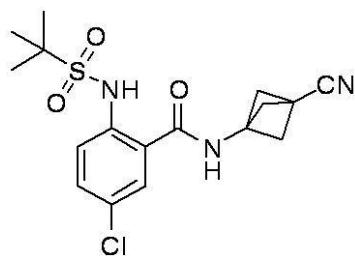
40

50

calcd 423.08 ; found 423.24.

【0280】

【化92】



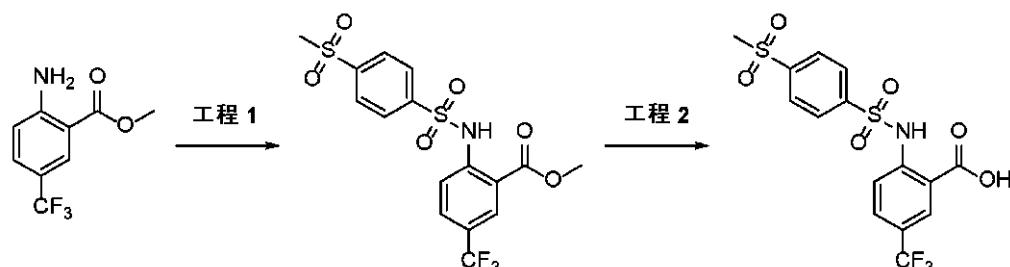
10

実施例85：5-クロロ-N-(3-シアノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-((1,1-ジメチルエチル)スルホンアミド)ベンズアミドの調製
一般合成3に従って、3-アミノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボニトリル(2.5当量)を工程4で使用して、5-クロロ-N-(3-シアノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-((1,1-ジメチルエチル)スルホンアミド)ベンズアミドを合成した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.23 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 2.66 (s, 6H), 1.41 (s, 9H)。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M-H]⁻ calcd 380.08 ; found 380.23。

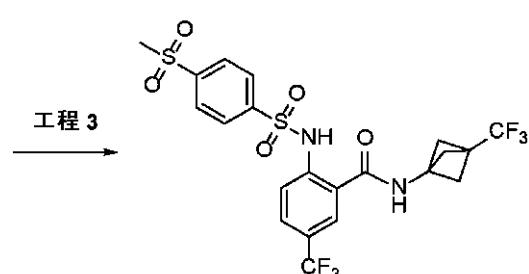
【0281】

一般合成4

【化93】



20



30

実施例86：2-((4-(メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの調製

40

工程1：2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル(0.261 g, 1.19 mmol)および4-(メチルスルホニル)ベンゼンスルホニルクロリド(0.300 g, 1.18 mmol)の、5 mLのアセトニトリル中の溶液に、粉末状金属インジウム(0.027 g, 0.24 mmol)を添加した。この混合物を110 °Cで18時間攪拌した。次いで、この反応物を濃縮して残渣にした。その粗生成物をシリカフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2-((4-(メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸メチルを固体として得た。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M-H]⁻ calcd 436.01 ; found 436.18。

50

【0282】

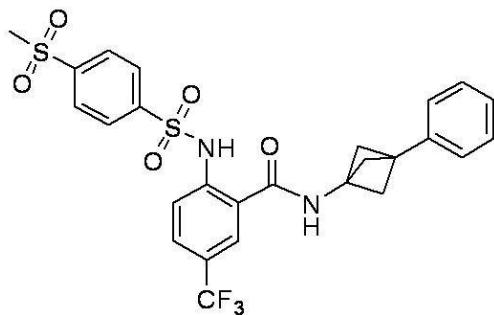
工程2：3mLのエタノール中の2-((4-(メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル(0.083mg、0.19mmol)を水酸化ナトリウムペレット(0.120g、3.0mmol)および0.3mLの水で処理した。この混合物を65℃で18時間攪拌した。次いで、水を添加し、そしてこの溶液を1Mの水性塩酸で酸性にした。その水相を酢酸エチルで3回抽出した。その有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して残渣にして、2-((4-(メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸を固体として得た。LCMS-ESI⁺(m/z) : [M-H]⁻ calcd 422.00; found 422.08。

【0283】

工程3：2-((4-(メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(0.040g、0.095mmol)、3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩(0.035g、0.19mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.036g、0.24mmol)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(0.036g、0.24mmol)の、0.5mLのジメチルホルムアミド中の溶液をジイソプロピルエチルアミン(0.085g、0.66mmol)で処理した。この混合物を60℃で18時間攪拌した。この粗生成物を逆相HPLCにより精製して、2-((4-(メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドを固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.94 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.10 (m, 5H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.35 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺(m/z) : [M+H]⁺ calcd 557.06; found 556.83。

【0284】

【化94】



実施例87：2-((4-(メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド)-N-(3-フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)の調製

一般合成4に従って、3-フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩(2.0当量)を工程3で使用して、2-((4-(メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド)-N-(3-フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミドを合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.26 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.20 - 8.07 (m, 5H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.21 (m, 5H), 3.29 (s, 3H), 2.37 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺(m/z) : [M-H]⁻ calcd 563.09; found 563.32。

【0285】

10

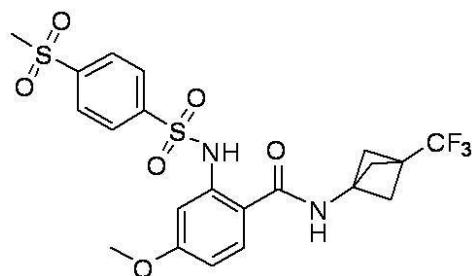
20

30

40

50

【化95】

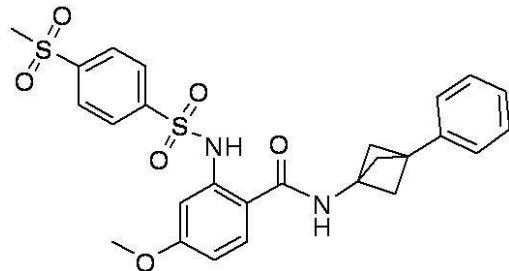


実施例 88 : 4 - メトキシ - 2 - ((4 - (メチルスルホニル) フェニル) スルホンアミド) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

一般合成 4 に従って、2 - アミノ - 4 - メトキシ安息香酸メチル (1 . 0 当量) を工程 1 で使用して、4 - メトキシ - 2 - ((4 - (メチルスルホニル) フェニル) スルホンアミド) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドを合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.09 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.31 (s, 6H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 517.07 ; found 517.23。

【0286】

【化96】



実施例 89 : 4 - メトキシ - 2 - ((4 - (メチルスルホニル) フェニル) スルホンアミド) - N - (3 - フェニルビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

一般合成 4 に従って、2 - アミノ - 4 - メトキシ安息香酸メチル (1 . 0 当量) を工程 1 で使用し、そして 3 - フェニルビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩 (2 . 0 当量) を工程 3 で使用して、4 - メトキシ - 2 - ((4 - (メチルスルホニル) フェニル) スルホンアミド) - N - (3 - フェニルビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドを合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.40 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.19 (m, 5H), 6.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.33 (s, 6H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 525.12 ; found 525.31。

【0287】

10

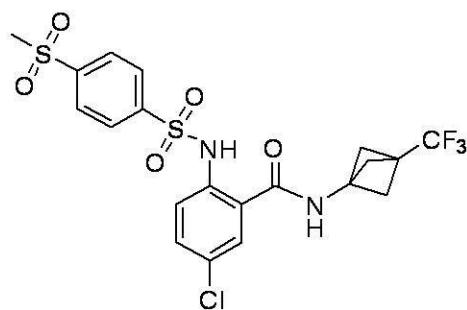
20

30

40

50

【化97】



10

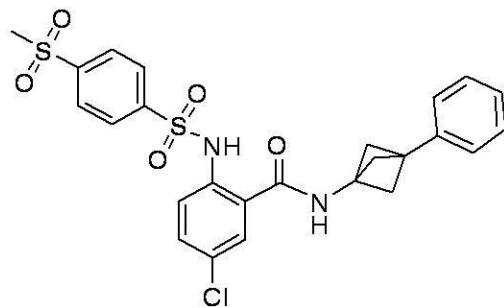
実施例90：5-クロロ-2-((4-(メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの調製

一般合成4に従って、2-アミノ-5-クロロ安息香酸メチル(1.0当量)を工程1で使用して、5-クロロ-2-((4-(メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドを合成した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.72 (s, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 4H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.36 (s, 6H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 521.02; found 521.28。

20

【0288】

【化98】



30

実施例91：5-クロロ-2-((4-(メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド)-N-(3-フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの調製

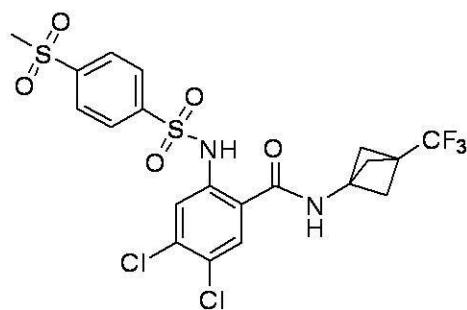
一般合成4に従って、2-アミノ-5-クロロ安息香酸メチル(1.0当量)を工程1で使用し、そして3-フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩(2.0当量)を工程3で使用して、5-クロロ-2-((4-(メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド)-N-(3-フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドを合成した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.88 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 8.4, 6.1 Hz, 4H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 6H), 6.42 (s, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.41 (s, 6H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 529.07; found 529.33。

40

【0289】

50

【化99】



10

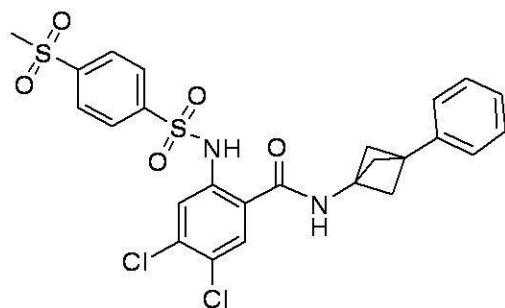
実施例92：4,5-ジクロロ-2-((4-(メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの調製

一般合成4に従って、2-アミノ-4,5-ジクロロ安息香酸メチル(1.0当量)を工程1で使用して、4,5-ジクロロ-2-((4-(メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドを合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.34 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 2H), 8.01 - 7.93 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.28 (s, 6H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 554.98; found 555.28。

20

【0290】

【化100】



30

実施例93：4,5-ジクロロ-2-((4-(メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド)-N-(3-フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの調製

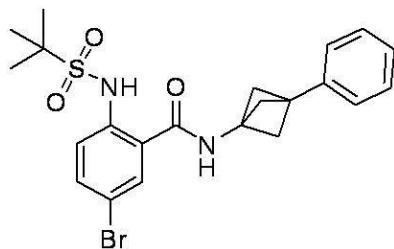
一般合成4に従って、2-アミノ-4,5-ジクロロ安息香酸メチル(1.0当量)を工程1で使用し、そして3-フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩(2.0当量)を工程3で使用して、4,5-ジクロロ-2-((4-(メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド)-N-(3-フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドを合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.68 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.20 - 7.95 (m, 5H), 7.66 (s, 1H), 7.29 (m, 5H), 3.29 (s, 3H), 2.30 (s, 6H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 563.03; found 563.36。

40

【0291】

50

【化101】

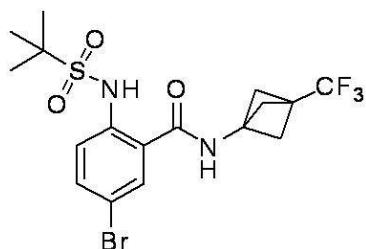


実施例 9 4 : 5 - ブロモ - 2 - ((1 , 1 - ジメチルエチル) スルホンアミド) - N - (3 - フェニルビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製 10

一般合成 3 に従って、5 - ブロモ - 2 - ヨードベンゾニトリルを工程 1 で使用して、5 - ブロモ - 2 - ((1 , 1 - ジメチルエチル) スルホンアミド) - N - (3 - フェニルビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドを合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.04 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.34 - 7.20 (m, 5H), 2.37 (s, 6H), 1.28 (s, 9H)。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M-H]⁻ calcd 475.07 ; found 475.46。

【0292】

【化102】

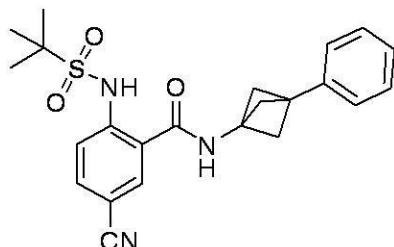


実施例 9 5 : 5 - ブロモ - 2 - ((1 , 1 - ジメチルエチル) スルホンアミド) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製 30

一般合成 3 に従って、5 - ブロモ - 2 - ヨードベンゾニトリルを工程 1 で使用し、そして 3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩 (2 . 0 当量) を工程 4 で使用して、5 - ブロモ - 2 - ((1 , 1 - ジメチルエチル) スルホンアミド) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドを合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.86 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 7.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.27 (s, 9H)。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M-H]⁻ calcd 467.03 ; found 467.38。

【0293】

【化103】

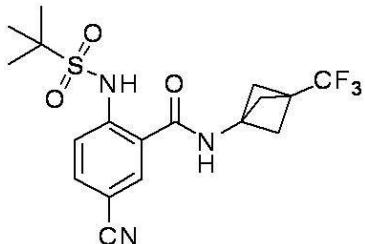


実施例 9 6 : 5 - シアノ - 2 - ((1 , 1 - ジメチルエチル) スルホンアミド) - N - (3 - フェニルビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製 50

5 - ブロモ - 2 - ((1, 1 - ジメチルエチル) スルホンアミド) 安息香酸を、一般合成3の工程1～工程3に従って、5 - ブロモ - 2 - ヨードベンゾニトリルを工程1で使用して合成した。5 - ブロモ - 2 - ((1, 1 - ジメチルエチル) スルホンアミド) 安息香酸(0.120 g, 0.357 mmol)のDMF中の溶液をシアノ化銅(I)(0.064 g, 0.714 mmol)で処理した。この混合物を150 °Cで18時間攪拌した。次いで、この反応物を1Mの水性塩酸で酸性にした。その水相を酢酸エチルで3回抽出した。その有機相を合わせ、そして濃縮して残渣にした。その粗生成物をシリカフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、5 - シアノ - 2 - ((1, 1 - ジメチルエチル) スルホンアミド) 安息香酸を得、これを一般合成3の工程4に従って反応させて、5 - シアノ - 2 - ((1, 1 - ジメチルエチル) スルホンアミド) - N - (3 - フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドを固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.69 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.99 - 7.83 (m, 2H), 7.39 - 7.20 (m, 5H), 2.38 (s, 6H), 1.32 (s, 9H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 422.15; found 422.29。

【0294】

【化104】



10

20

実施例97： 5 - シアノ - 2 - ((1, 1 - ジメチルエチル) スルホンアミド) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

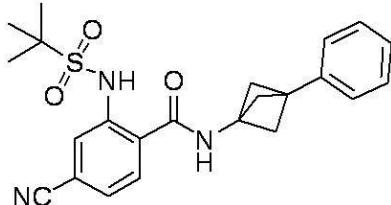
5 - ブロモ - 2 - ((1, 1 - ジメチルエチル) スルホンアミド) 安息香酸を、一般合成3の工程1～工程3に従って、5 - ブロモ - 2 - ヨードベンゾニトリルを工程1で使用して合成した。5 - ブロモ - 2 - ((1, 1 - ジメチルエチル) スルホンアミド) 安息香酸(0.120 g, 0.357 mmol)のDMF中の溶液をシアノ化銅(I)(0.064 g, 0.714 mmol)で処理した。この混合物を150 °Cで18時間攪拌した。次いで、この反応物を1Mの水性塩酸で酸性にした。その水相を酢酸エチルで3回抽出した。その有機相を合わせ、そして濃縮して残渣にした。その粗生成物をシリカフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、5 - シアノ - 2 - ((1, 1 - ジメチルエチル) スルホンアミド) 安息香酸を得、これを一般合成3の工程4に従って、3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - アミン塩酸塩(2.0当量)を使用して反応させて、5 - シアノ - 2 - ((1, 1 - ジメチルエチル) スルホンアミド) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.48 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.00 - 7.80 (m, 2H), 2.37 (s, 6H), 1.32 (s, 9H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 414.11; found 414.21。

30

40

【0295】

【化105】



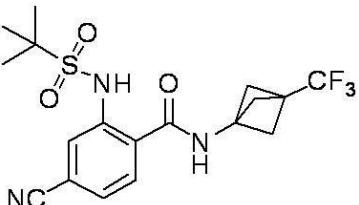
50

実施例 98 : 4 - シアノ - 2 - ((1, 1 - ジメチルエチル) スルホンアミド) - N - (3 - フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

4 - ブロモベンゾニトリル(1.068 g、5.867 mmol)、N - ヨードスクシンイミド(1.452 g、6.464 mmol)、酢酸パラジウム(I I)(0.066 g、0.29 mmol)、およびp - トルエンスルホン酸一水和物(0.558 g、2.94 mmol)を、23 mLの1, 2 - ジクロロエタンで処理した。この混合物を70で72時間攪拌した。次いで、この反応物を濃縮して残渣にし、これをシリカフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4 - ブロモ - 2 - ヨードベンゾニトリルを得た。この化合物を、一般合成3の工程1～工程3に従って反応させて、4 - ブロモ - 2 - ((1, 1 - ジメチルエチル) スルホンアミド) 安息香酸を得た。4 - ブロモ - 2 - ((1, 1 - ジメチルエチル) スルホンアミド) 安息香酸(0.123 g、0.366 mmol)のD M F中の溶液をシアノ化銅(I)(0.098 g、1.1 mmol)で処理した。この混合物を150で18時間攪拌した。次いで、この反応物を1Mの水性塩酸で酸性にした。その水相を酢酸エチルで3回抽出した。その有機相を合わせ、そして濃縮して残渣にした。その粗生成物をシリカフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4 - シアノ - 2 - ((1, 1 - ジメチルエチル) スルホンアミド) 安息香酸を得、これを一般合成3の工程4に従って反応させて、4 - シアノ - 2 - ((1, 1 - ジメチルエチル) スルホンアミド) - N - (3 - フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドを固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 11.01 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.19 (m, 5H), 2.38 (s, 6H), 1.30 (s, 9H)。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M-H]⁻ calcd 422.15; found 422.29。

【0296】

【化106】



10

20

30

実施例 99 : 4 - シアノ - 2 - ((1, 1 - ジメチルエチル) スルホンアミド) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

4 - ブロモベンゾニトリル(1.068 g、5.867 mmol)、N - ヨードスクシンイミド(1.452 g、6.464 mmol)、酢酸パラジウム(I I)(0.066 g、0.29 mmol)、およびp - トルエンスルホン酸一水和物(0.558 g、2.94 mmol)を、23 mLの1, 2 - ジクロロエタンで処理した。この混合物を70で72時間攪拌した。次いで、この反応物を濃縮して残渣にし、これをシリカフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4 - ブロモ - 2 - ヨードベンゾニトリルを得た。この化合物を、一般合成3の工程1～工程3に従って反応させて、4 - ブロモ - 2 - ((1, 1 - ジメチルエチル) スルホンアミド) 安息香酸を得た。4 - ブロモ - 2 - ((1, 1 - ジメチルエチル) スルホンアミド) 安息香酸(0.123 g、0.366 mmol)のD M F中の溶液をシアノ化銅(I)(0.098 g、1.1 mmol)で処理した。この混合物を150で18時間攪拌した。次いで、この反応物を1Mの水性塩酸で酸性にした。その水相を酢酸エチルで3回抽出した。その有機相を合わせ、そして濃縮して残渣にした。その粗生成物をシリカフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4 - シアノ - 2 - ((1, 1 - ジメチルエチル) スルホンアミド) 安息香酸を得、これを一般合成3の工程4に従って、3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - アミン塩酸塩(2.0当量)を使用して反応させて、4 - シアノ - 2 - ((1, 1 - ジメ

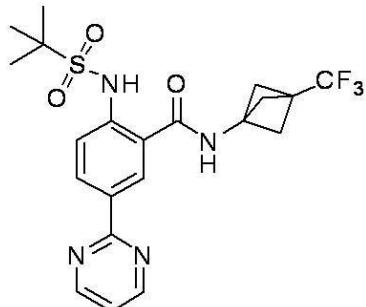
40

50

チルエチル)スルホンアミド) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドを固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.84 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.36 (s, 6H), 1.29 (s, 9H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 414.11; found 414.21。

【0297】

【化107】



10

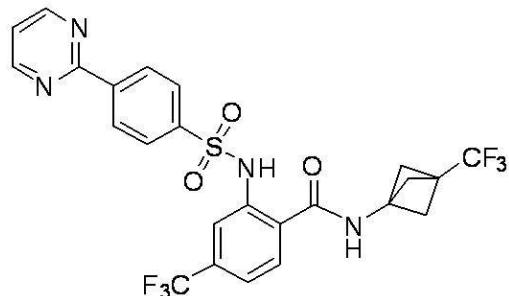
実施例100：2 - ((1,1 -ジメチルエチル)スルホンアミド) - 5 - (ピリミジン - 2 - イル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドの調製

5 - ブロモ - 2 - ((1,1 -ジメチルエチル)スルホンアミド) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドを、実施例95に従って合成した。5 - ブロモ - 2 - ((1,1 -ジメチルエチル)スルホンアミド) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミド (0.030 g, 0.064 mmol) の、0.5 mLの1,4 -ジオキサン中の溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (0.007 g, 0.009 mmol) および2 - トリプチルスタンニルピリミジン (0.035 g, 0.096 mmol) を添加した。この混合物を120 °Cで3時間攪拌した。次いで、この反応物を酢酸エチルで希釈し、そして2 Mの水性フッ化カリウムで洗浄することによりクエンチした。その有機相を濃縮して残渣にし、これを逆相HPLCにより精製して、2 - ((1,1 -ジメチルエチル)スルホンアミド) - 5 - (ピリミジン - 2 - イル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドを固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.06 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.93 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.78 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 2.39 (s, 6H), 1.31 (s, 9H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 467.14; found 467.29。

20

【0298】

【化108】



30

実施例101：2 - ((4 - (ピリミジン - 2 - イル)フェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドの調製

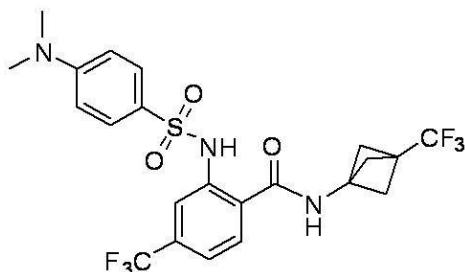
40

50

2 - ((4 - ヨードフェニル) スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドを、一般合成 4 に従って、4 - ヨードベンゼンスルホニルクロリド (1 当量) を工程 1 で使用して合成した。2 - ((4 - ヨードフェニル) スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミド (0 . 050 g, 0 . 083 mmol) の、0 . 5 mL の 1 , 4 - ジオキサン中の溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) ジクロリド (0 . 009 g, 0 . 01 mmol) および 2 - トリブチルスタンニルピリミジン (0 . 092 g, 0 . 25 mmol) を添加した。この混合物を 100 °C で 18 時間攪拌した。次いで、この反応物を酢酸エチルで希釈し、そして 2 M の水性フッ化カリウムで洗浄することによりクエンチした。その有機相を濃縮して残渣にし、これを逆相 HPLC により精製して、2 - ((4 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドを固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.20 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.96 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.88 - 7.81 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 2.27 (s, 6H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 555.09; found 555.29。

【0299】

【化109】



実施例 102 : 2 - ((4 - (ジメチルアミノ) フェニル) スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

2 - ((4 - ヨードフェニル) スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドを、一般合成 4 に従って、4 - ヨードベンゼンスルホニルクロリド (1 当量) を工程 1 で使用して合成した。2 - ((4 - ヨードフェニル) スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミド (0 . 062 g, 0 . 10 mmol) 、ヨウ化銅 (I) (0 . 004 g, 0 . 02 mmol) 、6 , 7 - ジヒドロキノリン - 8 (5 H) - オンオキシム (0 . 004 g, 0 . 03 mmol) 、および水酸化カリウム (0 . 029 g, 0 . 51 mmol) の、0 . 2 mL の脱イオン水中の溶液を窒素ガスでバージした。次いで、0 . 2 mL の、テトラヒドロフラン中 2 M のジメチルアミン (0 . 023 g, 0 . 51 mmol) を添加した。この混合物を 50 °C で 7 日間攪拌した。次いで、この反応物を濃縮して残渣にした。この粗生成物を逆相 HPLC により精製して、2 - ((4 - (ジメチルアミノ) フェニル) スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドを固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.10 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 2.96 (s, 6H), 2.34 (s, 6H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 520.11; found 520.28。

【0300】

10

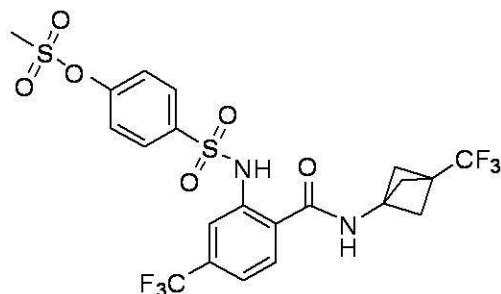
20

30

40

50

【化110】



10

実施例 103：4 - (N - (5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ((3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)カルバモイル)フェニル)スルファモイル)フェニルメタンスルホネートの調製

2 - ((4 - ヒドロキシフェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドを、実施例 102 に従うことにより合成した。2 - ((4 - ヒドロキシフェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミド(0.017 g、0.034 mmol)およびトリエチルアミン(0.010 g、0.10 mmol)の、0.15 mL のジクロロメタン中の溶液を 0 ℃まで冷却した。メタンスルホニルクロリド(0.005 g、0.04 mmol)を添加した。この混合物を 0 ℃で 1 時間攪拌し、次いで室温まで 18 時間昇温させた。この粗製反応混合物を逆相 HPLC により精製して、4 - (N - (5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ((3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)カルバモイル)フェニル)スルファモイル)フェニルメタンスルホネートを固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.27 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.93 - 7.77 (m, 3H), 7.72 - 7.48 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 2.33 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M-H]⁺ calcd 571.04 ; found 571.15。

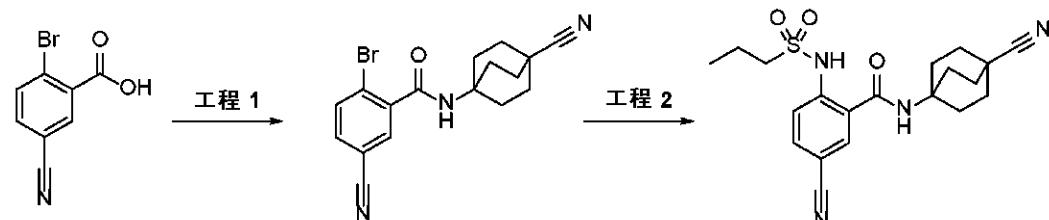
20

【0301】

一般合成 5

【化111】

30



実施例 104：5 - シアノ - N - (4 - シアノビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル) - 2 - (プロピルスルホンアミド)ベンズアミドの調製

工程 1：磁気攪拌している、ジクロロメタン中の 2 - プロモ - 5 - シアノ安息香酸(1.2 g、5.4 mmol)、4 - アミノビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - カルボニトリル塩酸塩(1.1 g、5.7 mmol)、および O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU、1.9 g、5.9 mmol)の混合物を N , N - ジイソプロピルエチルアミン(2.8 mL、16 mmol)で処理した。室温で一晩攪拌した後に、この混合物を酢酸エチルと飽和塩化ナトリウム水溶液との間で分配した。その水相を酢酸エチルで 3 回抽出した。合併せた有機相を、10 % の水性塩酸、水、および飽和重炭酸ナトリウム水溶液で順番に洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して残渣にして、2 - プロモ - 5 - シアノ - N - (4 - シアノビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)ベンズアミドを得た。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M + H]⁺ calcd 3

40

50

58.06; found 358.15。この工程を、TBTUの代わりにカップリング試薬1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドを使用して達成することもできる；一般合成3の工程4を参照のこと。

【0302】

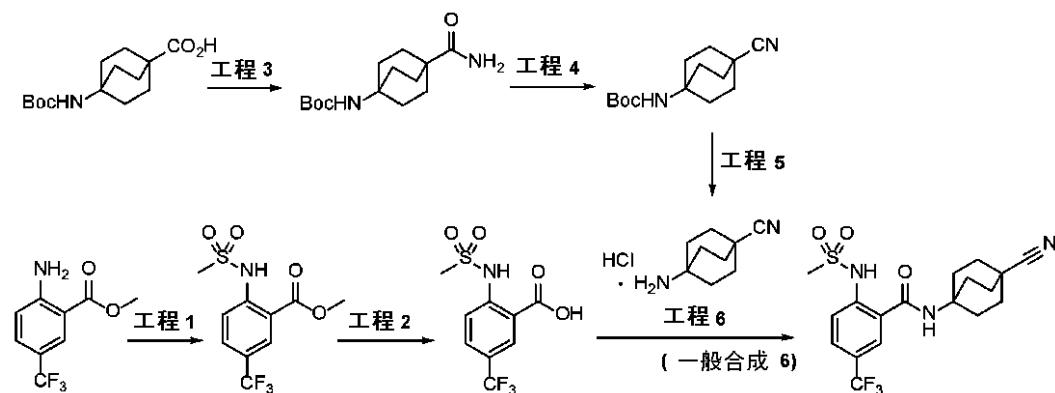
工程2：2-ブロモ-5-シアノ-N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンズアミド(50mg、0.14mmol)およびプロパン-1-スルホンアミド(26mg、0.21mmol)の、1mLのトルエン中の溶液を、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(13mg、0.014mmol)、9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン(16mg、0.028mmol)、およびリン酸三カルシウム(59mg、0.28mmol)で処理した。
この溶液を110℃まで加熱し、そして4時間攪拌した。次いで、この混合物から揮発性物質を減圧下で除去し、酢酸エチルに溶解させ、そして水で洗浄した。その水相を酢酸エチルで抽出し、そしてその有機相を合わせ、ブライントで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して残渣にした。残渣をシリカフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、5-シアノ-N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(プロピルスルホンアミド)ベンズアミドを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.35 - 3.29 (m, 2H), 2.00 (s, 12H), 1.65 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 399.15; found 399.24。

10

20

【0303】

【化112】



30

実施例105：N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(メチルスルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

工程1：2-(メチルスルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸メチルの調製

2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル(1.5g、6.9mmol)のジクロロメタン(20mL)中の溶液を、ピリジン(5.6mL、69mmol)およびメタンスルホニルクロリド(5.4mL、69mmol)で順番に処理した。あるいは、この混合物を磁気攪拌し、そして室温で4週間静置した。この反応混合物を10%の塩酸(およそ30mL)で処理し、15分間攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈した。この混合物全体を、セライト珪藻土のフリットパッドで濾過した。次に、その水相を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液(いくらかの10%の塩酸と混合)で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、所望の中間体とビス-スルホニル化生成物(2-(N-(メチルスルホニル)メチルスルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル)との混合物を得、これをさらに精製せずに加水分解に持ち越した。

40

工程2：2-(メチルスルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸の調製

【0304】

50

2 - (N - (メチルスルホニル) メチルスルホニアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチルと 2 - (メチルスルホニアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチルとの両方を含有する混合物 (未知の比、合わせて推定 6 . 9 mmol) を、懸濁物としてテトラヒドロフラン (30 mL) 中に取り、そして水およびメタノール (10 mL) ずつ) で処理し、次いで水酸化ナトリウム (1 . 7 g, 4.2 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩静置し、次いで翌日、これを攪拌しながら 65 °C で加熱した。この加水分解が完了したら、この混合物を 10 % の塩酸で酸性にし、そして酢酸エチル (3 × 30 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。所望の物質をメタノール / 水から結晶化させ、そして減圧下で乾燥させて、所望の中間体を得た。LCMS-EI⁻ (m/z) : [M - H]⁻ calcd 282.01; found 282.02。

工程 3 : (4 - カルバモイルビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルの調製

【 0305 】

氷水浴で冷却している、4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボン酸 (6 . 7 g, 2.5 mmol) の 2 - メチルテトラヒドロフラン (200 mL) 中の混合物に、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBT、5 . 4 g, 3.5 mmol) 、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (EDC、5 . 4 g, 3.5 mmol) 、および N , N - デイソブロピルエチルアミン (12 mL, 7.0 mmol) を順番に添加した。この懸濁物を氷浴内で 30 分間、次いで室温で 3 時間攪拌した。混合物を約 2 分間超音波処理し、次いで激しく攪拌し、この間に、この混合物を氷水浴内で再度冷却した。水酸化アンモニウム (NH₃ ベースで 28 . 0 ~ 30 . 0 %, 17 mL, 12.5 mmol) の溶液を添加し、その冷却浴を外し、そしてこの混合物を室温で一晩攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、そしてその残渣を水 (およそ 30 mL) と酢酸エチル (およそ 200 mL) との間で分配した。その水相を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機物を、10 % の水性塩酸、水、および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順番に洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、所望の中間体を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M + H]⁺ calcd 269.18; found 269.06。

工程 4 : (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルの調製

【 0306 】

オキシ塩化リン (9 . 0 mL, 9.6 mmol) を、冷却した (氷水浴) (4 - カルバモイルビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (5 . 2 g, 1.9 mmol) のピリジン (80 mL) 中の溶液に、磁気攪拌しながらシリングを介してゆっくりと添加した。この混合物を氷浴内で 30 分間、次いでこの浴を外した後に 30 分間攪拌した。この混合物を、氷水 (およそ 400 mL) にピペットを介して添加した。その固体を濾過により集め、水で洗浄し、そして減圧下で乾燥させて、所望の中間体を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M + H]⁺ calcd 251.17; found 251.01。

工程 5 : 4 - アミノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボニトリル塩酸塩の調製

【 0307 】

(4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (0 . 60 g, 2 . 4 mmol) を、懸濁物として密封容器内で水中に取り、160 °C で 22 時間加熱し、次いで放冷した。この混合物を濃塩酸 (0 . 5 mL) で処理し、そして濃縮して、所望の中間体 (LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M + H]⁺ calcd 151.12; found 150.95) と 4 - アミノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 (LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M + H]⁺ calcd 169.13; found 169.01) の混合物を得、これをさらに分離。

10

20

30

40

50

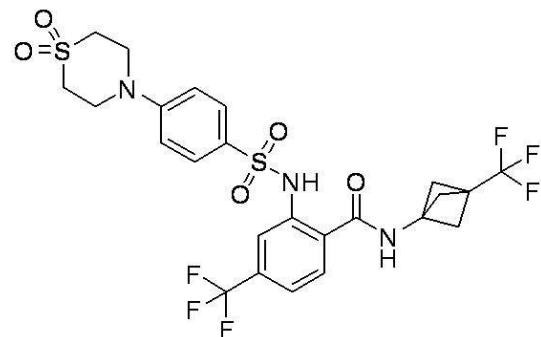
離せずに先に持ち越した。

工程 6 (一般合成 6) : N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - (メチルスルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの調製
【0308】

N , N - ジメチルホルムアミド (DMF、1 mL) 中の 2 - (メチルスルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (0 . 12 g、0 . 42 mmol) および 4 - アミノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボニトリル塩酸塩 (4 - アミノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボキサミド塩酸塩で汚染されている、87 mg、およそ 0 . 47 mmol) の混合物を N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 37 mL、2 . 1 mmol) で処理し、次いで約 1 分間超音波処理した。次いで、1 - プロパンホスホン酸無水物の溶液 (T3P、DMF 中 50 重量%、0 . 74 mL、1 . 27 mmol) を添加し、そしてこの混合物を 85 °C で一晩攪拌した。この反応混合物を氷水 (およそ 30 mL) に注ぎ、そして得られた水性混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮乾固させた。その残渣を最初にフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル) により、次いで逆相 HPLC (アセトニトリル / 水 / 0 . 1 % のトリフルオロ酢酸) により精製して、所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.90 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.01 (s, 12H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 416.12; found 416.06。

【0309】

【化113】



実施例 106 : 2 - ((4 - (1 , 1 - ジオキシドチオモルホリノ) フェニル) スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの合成

2 - ((4 - ヨードフェニル) スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドを、一般合成 4 に従って、4 - ヨードベンゼンスルホニルクロリド (1 当量) を工程 1 で使用して合成した。2 - ((4 - ヨードフェニル) スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミド (39 mg、0 . 065 mmol) 、リン酸三カルシウム - 水和物 (82 mg、0 . 39 mmol) 、rac - 2 , 2 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1 ' - ピナフチレン (6 . 0 mg、0 . 0097 mmol) 、チオモルホリン - 1 , 1 - ジオキシド (26 mg、0 . 19 mmol) 、およびトリス (ジベンジリデンアセトン) ディパラジウム (0) (5 . 2 mg、0 . 0065 mmol) を 1 , 4 - ジオキサンに溶解させた。この混合物を窒素下でバージし、そして 100 °C で攪拌しながら一晩加熱し、次いで冷却し、水を添加し、そして酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層をブライൻで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗生成物を、RP - HPLC を使用して精製して、2 - ((4 - (1 , 1 - ジオキシドチオモルホリノ) フェニル) スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 10.90 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.01 (s, 12H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 416.12; found 416.06。

10

20

30

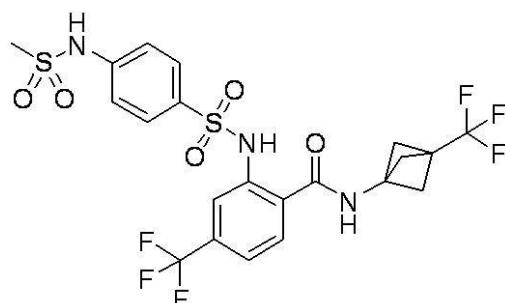
40

50

メチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.19 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.53 (d, J = 9.1 Hz, 3H), 7.10 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.93 - 3.84 (m, 4H), 3.14 - 3.04 (m, 4H), 2.35 (s, 6H)。LCM S-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 610.09; found 610.30。

【0310】

【化114】



10

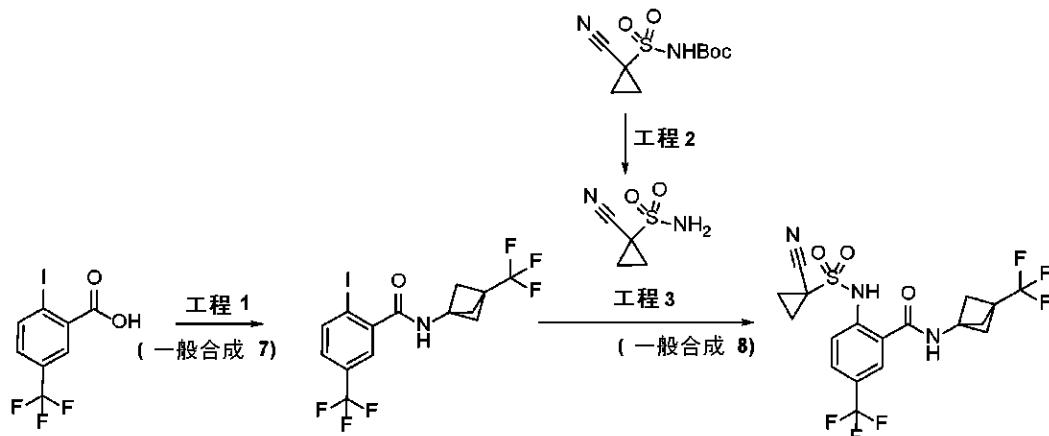
実施例 107： 2 - ((4 - (メチルスルホンアミド)フェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドの合成

2 - ((4 - ヨードフェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドを、一般合成 4 に従って、4 - ヨードベンゼンスルホニルクロリド (1 当量) を工程 1 で使用して合成した。2 - ((4 - ヨードフェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル)ベンズアミド (31 mg, 0.051 mmol)、メタンスルホンアミド (24 mg, 0.26 mmol)、酸化銅 (I) (2.5 mg, 0.017 mmol)、および炭酸セシウム (50 mg, 0.15 mmol) を水中に取り、そして攪拌しながら 150 度で 5 時間反応させた。この混合物を酢酸で酸性にし、そして R P - H P L C により精製して、2 - ((4 - (メチルスルホンアミド)フェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.12 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.33 (s, 6H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 570.06; found 570.13。

【0311】

一般合成 7 および 8

【化115】



20

30

30

40

50

実施例 108： 2 - ((1 - シアノシクロプロパン) - 1 - スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

工程 1 (一般合成 7) : 2 - ヨード - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

2 - ヨード - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (0 . 79 g、2 . 5 mmol)、3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩 (0 . 52 g、2 . 8 mmol)、およびO - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N' , N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU、0 . 88 g、2 . 75 mmol) のジクロロメタン (15 mL) 中の混合物をN , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 . 3 mL、7 . 5 mmol) で処理した。この混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液との間で分配した。後者を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機抽出物を10%の水性塩酸および飽和塩化ナトリウム水溶液で順番に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮乾固させて、所望の中間体を得た。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M - H]⁻ calcd 447 . 97 ; found 448 . 03。

【0312】

工程 2 : 1 - シアノシクロプロパン - 1 - スルホンアミドの調製

((1 - シアノシクロプロピル)スルホニル)カルバミン酸tert-ブチル(エナミン、0 . 30 g、1 . 2 mmol)の溶液を氷水浴内で冷却し、この間に、トリフルオロ酢酸 (0 . 93 mL、1 . 2 mmol) を滴下により添加した。この浴を無効にしながら、この混合物を次第に室温まで昇温させた。LC/MS分析が、この転換が完了したとみなら、この混合物を減圧下で濃縮した。その残渣をジエチルエーテルと1回共エバポレートし、次いでさらに精製せずに次に持ち越した。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M - H]⁻ calcd 145 . 01 ; found 144 . 92。

【0313】

工程 3 (一般合成 8) : 2 - ((1 - シアノシクロプロパン) - 1 - スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

1 - シアノシクロプロパン - 1 - スルホンアミド (0 . 18 g、1 . 2 mmol)、2 - ヨード - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミド (0 . 19 g、0 . 41 mmol)、ヨウ化銅 (I) (16 mg、0 . 08 mmol)、サルコシン (9 mg、0 . 1 mmol)、および炭酸カリウム (約325メッシュ、170 mg、1 . 2 mmol) または好ましくはリン酸三カルシウム (0 . 25 g、1 . 2 mmol) の、N , N - ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の混合物を、100 °C のブロック内でおよそ3日間加熱した。冷却後、この混合物を酢酸エチルと10%の塩酸との間で分配した。その水相を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた抽出物を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で1回ずつ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣を逆相高速液体クロマトグラフィー (RP-HPLC、アセトニトリル / 水 / 0 . 1% のトリフルオロ酢酸) により精製して、所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.12 (bs, 1H), 10.01 (bs, 1H), 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.04 - 7.84 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.38 (s, 6H), 1.88 (m, 2H), 1.67 (m, 2H)。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M-H]⁻ calcd 466.07 ; found 466.22。

【0314】

10

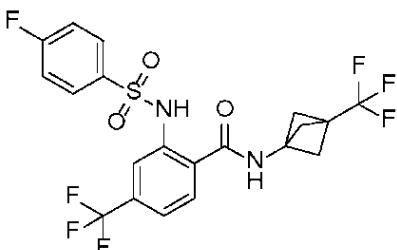
20

40

40

50

【化116】

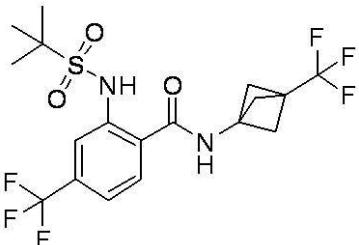


実施例109：2 - ((4 - (メチルスルホンアミド)フェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドの合成

2 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドを、2 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを一般合成3および工程4に供し、3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - アミン塩酸塩(1.5当量)を工程4で使用することにより合成した。2 - ((4 - (メチルスルホンアミド)フェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドを、一般合成8を用いて、2 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミド(1当量)および4 - フルオロベンゼンスルホンアミド(3当量)を使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.19 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M-H]⁻ calcd 495.06; found 495.19。

【0315】

【化117】



実施例110：2 - ((1,1 -ジメチルエチル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドの合成

2 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドを、2 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを一般合成3および工程4に供し、3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - アミン塩酸塩(1.5当量)を工程4で使用することにより合成した。2 - ((1,1 -ジメチルエチル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドを、一般合成8を用いて、2 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミド(1当量)および2 - メチルプロパン - 2 - スルホンアミド(3当量)を使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.94 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J =

10

20

30

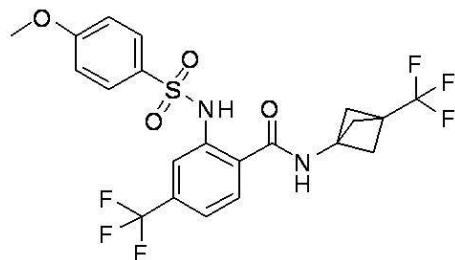
40

50

8.2 Hz, 1H), 2.37 (s, 6H), 1.29 (s, 9H). LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 457.10; found 457.24.

【0316】

【化118】



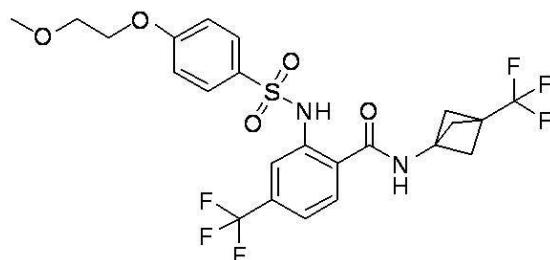
10

実施例111：2-((4-メトキシフェニル)スルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの合成

2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドを、2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを一般合成3および工程4に供し、3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩(1.5当量)を工程4で使用することにより合成した。2-((4-メトキシフェニル)スルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドを、一般合成8を用いて、2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミド(1当量)および4-メトキシベンゼンスルホンアミド(3当量)を使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.17 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.34 (s, 6H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 507.08; found 507.24。

【0317】

【化119】



30

実施例112：2-((4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)スルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの合成

2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドを、2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを一般合成3および工程4に供し、3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩(1.5当量)を工程4で使用することにより合成した。4-(2-メトキシエトキシ)ベンゼンスルホンアミドを、4-フルオロベンゼンスルホンアミド(100 mg, 0.57 mmol)を0.33 mLの2-メトキシエタノール(7.4 mmol)中の水酸化ナトリウム(110 mg, 2.9 mmol)で処理し、この混合物を110℃で攪拌しながら一晩加熱し、そしてその生成物をシリカフラッシュクロマトグラフィーにより精製することによって調製した。

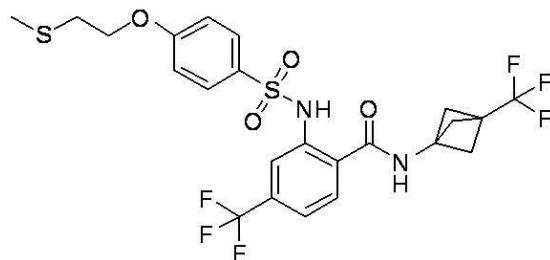
40

50

2 - ((4 - (2 - メトキシエトキシ)フェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドを、一般合成8を用いて、2 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミド(1当量)および4 - (2 - メトキシエトキシ)ベンゼンスルホンアミド(3当量)を使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.13 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.20 - 4.05 (m, 2H), 3.70 - 3.58 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.34 (s, 6H)。LC MS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 551.11; found 551.23.

【0318】

【化120】



10

実施例113: 2 - ((4 - (2 - (メチルチオ)エトキシ)フェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドの合成

2 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドを、2 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを一般合成3の工程3および工程4に供し、3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - アミン塩酸塩(1.5当量)を工程4で使用することにより合成した。4 - (2 - (メチルチオ)エトキシ)ベンゼンスルホンアミドを、4 - フルオロベンゼンスルホンアミド(100 mg, 0.57 mmol)を0.5 mLの2 - (メチルチオ)エタノール(6.0 mmol)中の水酸化ナトリウム(110 mg, 2.9 mmol)で処理し、この混合物を110 °Cで攪拌しながら一晩加熱し、そしてその生成物をシリカフラッシュクロマトグラフィーにより精製することによって調製した。2 - ((4 - (2 - (メチルチオ)エトキシ)フェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドを、一般合成8を用いて、2 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミド(1当量)および4 - (2 - (メチルチオ)エトキシ)ベンゼンスルホンアミド(3当量)を使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

11.16 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.12 (s, 3H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 569.10; found 568.87。

【0319】

20

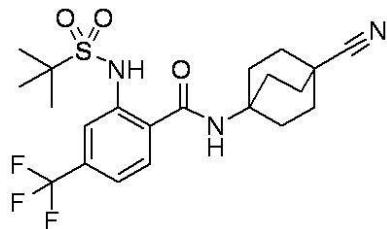
30

30

40

50

【化121】

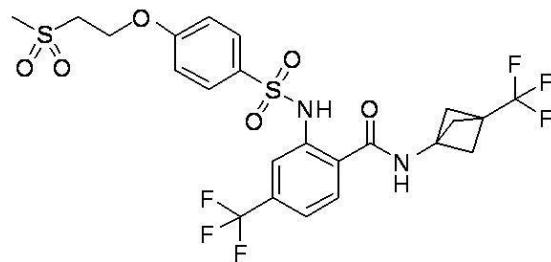


実施例114：N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-((1,1-ジメチルエチル)スルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの合成

N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-((1,1-ジメチルエチル)スルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドを、一般合成3に従うことにより、2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(1当量)を工程1で使用し、そして4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボニトリル塩酸塩(1.8当量)を工程4で使用して合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.42 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.00 (s, 12H), 1.27 (s, 9H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 456.16; found 456.32。

【0320】

【化122】



実施例115：2-((4-(2-(メチルスルホニル)エトキシ)フェニル)スルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの合成

実施例113に記載される手順に従って調製した2-((4-(2-(メチルチオ)エトキシ)フェニル)スルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドを、酢酸中32重量%の過酢酸の溶液で処理した。室温で5時間攪拌した後に、この反応物を水で希釈した。その水相を酢酸エチルで3回抽出し、そして濃縮して残渣にした。粗生成物をRP-HPLCにより精製して、2-((4-(2-(メチルスルホニル)エトキシ)フェニル)スルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.20 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.39 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.34 (s, 6H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 599.07; found 599.29。

【0321】

10

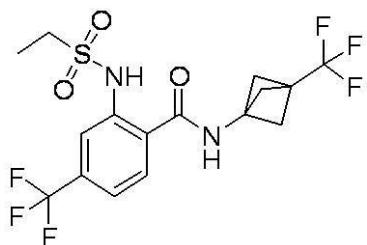
20

30

40

50

【化123】



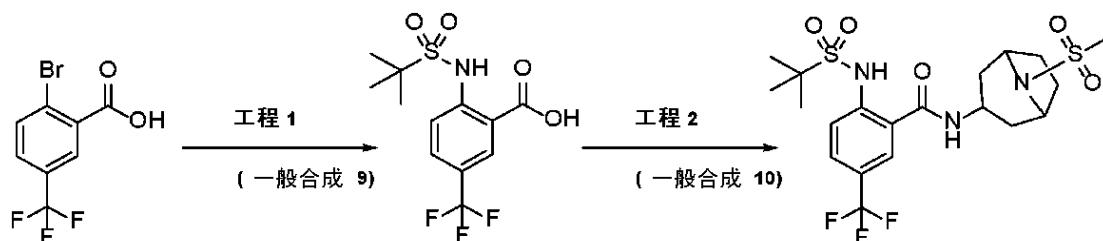
実施例116：2 - (エチルスルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1 - イル)ベンズアミドの合成

2 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1 - イル)ベンズアミドを、2 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを一般合成3および工程4に供し、3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1 - アミン塩酸塩(1.5当量)を工程4で使用することにより合成した。2 - (エチルスルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1 - イル)ベンズアミドを、手順一般合成8を用いて、2 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1 - イル)ベンズアミド(1当量)およびエタンスルホンアミド(3当量)を使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.03 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.30 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.37 (s, 6H), 1.19 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 429.07; found 429.15。

【0322】

一般合成9

【化124】



工程1(一般合成9)：2 - ((1,1 -ジメチルエチル)スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸の調製

2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸(6.5 g、24 mmol)、2 - メチルプロパン - 2 - スルホンアミド(4.6 g、34 mmol)、ヨウ化銅(I)(0.92 g、4.8 mmol)、および炭酸カリウム(8.4 g、61 mmol)のN,N -ジメチルホルムアミド(DMF、60 mL)中の混合物を100℃で一晩加熱した。冷却したら、この混合物を水で希釈し、そして塩酸で酸性にした。この混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)により精製して、所望の中間体を得た。LCMS-ESI⁻(m/z) : [M-H]⁻ calcd 324.06; found 324.05。

【0323】

工程2：2 - ((1,1 -ジメチルエチル)スルホンアミド) - N - (8 - (メチルスルホニル) - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3 - イル) - 5 - (トリフル

10

20

30

40

50

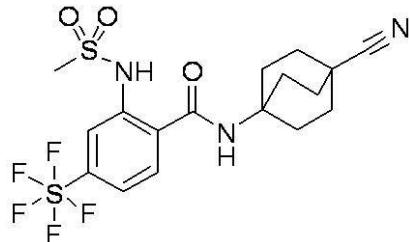
オロメチル)ベンズアミドの調製

表題化合物を、ジアステレオマーの混合物として、2 - ((1, 1 - ジメチルエチル)スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸(115 mg, 0.35 mmol)および8 - (メチルスルホニル) - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - アミン(79 mg, 0.39 mmol)から、一般合成10に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.56 (s, 1H, ジアステレオマー-1), 11.02 (s, 1H, ジアステレオマー-2), 9.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H, ジアステレオマー-1), 8.75 (m, 1H, ジアステレオマー-2), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H, ジアステレオマー-1), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H, ジアステレオマー-2), 7.93 (d, J = 3.0 Hz, 1H, ジアステレオマー-1), 7.91 (d, J = 3.0 Hz, 1H, ジアステレオマー-2), 7.86 (m, 2H, ジアステレオマー-1および2), 4.34 (tt, J = 11.6, 6.0 Hz, 1H, ジアステレオマー-1), 4.09 - 3.98 (m, 1H, ジアステレオマー-2), 2.96 (s, 3H, ジアステレオマー-1), 2.96 (s, 3H, ジアステレオマー-2), 2.13 (m, 2H), 2.09 - 1.95 (m, 8H), 1.92 (dd, J = 5.9, 3.0 Hz, 1H, ジアステレオマー-1), 1.89 (dd, J = 6.2, 2.8 Hz, 1H, ジアステレオマー-2), 1.84 - 1.71 (m, 4H), 1.31 (s, 18H, ジアステレオマー-1および2)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 510.14; found 510.31。

【0324】

一般合成10

【化125】



実施例117: N - (4 - シアノビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル) - 2 - (メチルスルホンアミド) - 4 - (ペンタフルオロ - ⁶ - スルファニル)ベンズアミドの調製

磁気攪拌している、ジクロロメタン中の2 - (メチルスルホンアミド) - 4 - (ペンタフルオロ - ⁶ - スルファニル)安息香酸(実施例146に記載されるとおり、0.15 g, 0.44 mmol)、4 - アミノビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - カルボニトリル塩酸塩(86 mg, 0.46 mmol)、およびO - (ベンゾトリニアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU, 0.15 g, 0.48 mmol)の混合物をN, N - デイソプロピルエチルアミン(0.23 mL, 1.3 mmol)で処理した。室温で一晩攪拌した後に、この混合物をR P - HPLC(アセトニトリル / 水 / 0.1%のトリフルオロ酢酸)により精製して、所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.22 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 1.99 (s, 12H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 472.09; found 472.22。

【0325】

10

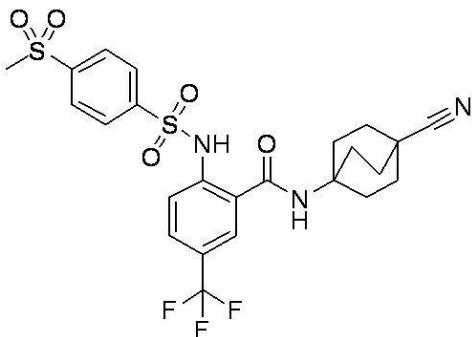
20

30

40

50

【化126】



10

実施例 118：N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - ((4 - (メチルスルホニル) フェニル) スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの合成

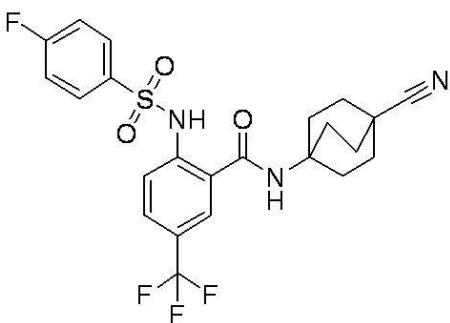
4 - (メチルスルホニル) ベンゼンスルホンアミドを、4 - (メチルスルホニル) ベンゼンスルホニルクロリド(500 mg、2.0 mmol)をメタノール中28重量%の水酸化アンモニウム水溶液(0.55 mL、4.0 mmol)で0°で処理することによって調製した。攪拌しながら室温まで3時間温めた後に、固体の4 - (メチルスルホニル) ベンゼンスルホンアミドを濾過により集め、水で洗浄し、そして減圧雰囲気下で乾燥させた。2 - ((4 - (メチルスルホニル) フェニル) スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸を、一般合成9を用いて、4 - (メチルスルホニル) ベンゼンスルホンアミド(1.2当量)を使用して調製した。2 - ((4 - (メチルスルホニル) フェニル) スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸を一般合成10に供して、N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - ((4 - (メチルスルホニル) フェニル) スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.51 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.02 - 1.89 (m, 12H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 554.10; found 554.34。

20

【0326】

30

【化127】



40

実施例 119：N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - ((4 - フルオロフェニル) スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの合成

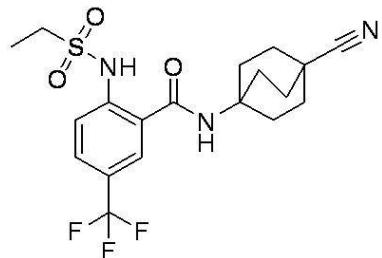
2 - ((4 - フルオロフェニル) スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸を、一般合成9を用いて、4 - フルオロベンゼンスルホンアミド(1.2当量)を使用して調製した。2 - ((4 - フルオロフェニル) スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸を一般合成10に供して、N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - ((4 - フルオロフェニル) スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.39 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 2H), 7.82 (d, J

50

= 8.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.99 (s, 12H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 494.12; found 494.33。

【0327】

【化128】



10

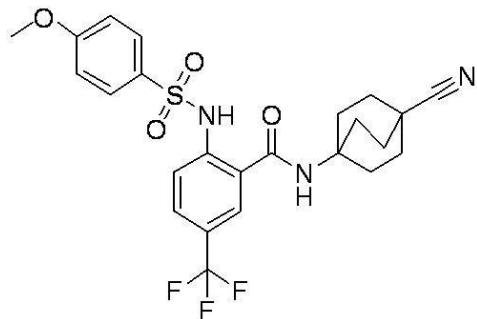
実施例120: N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(エチルスルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの合成

2-(エチルスルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸を、一般合成9を使用して、エタンスルホンアミド(1.5当量)を使用して調製した。2-(エチルスルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸を一般合成10に供して、N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(エチルスルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミドを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.94 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.32 - 3.26 (m, 2H), 2.00 (s, 12H), 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 428.13; found 428.29。

20

【0328】

【化129】



30

実施例121: N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-((4-メトキシフェニル)スルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの合成

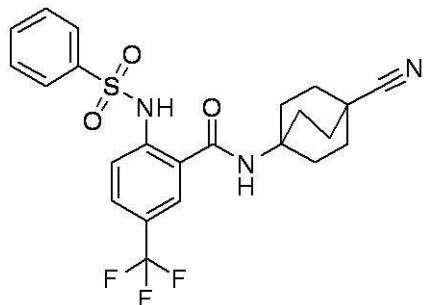
2-((4-メトキシフェニル)スルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸を、一般合成9を使用して、4-メトキシベンゼンスルホンアミド(1.3当量)を使用して調製した。2-((4-メトキシフェニル)スルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸を一般合成10に供して、N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-((4-メトキシフェニル)スルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミドを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.30 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.20 - 6.94 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.99 (s, 12H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 506.14; found 506.31。

40

【0329】

50

【化130】



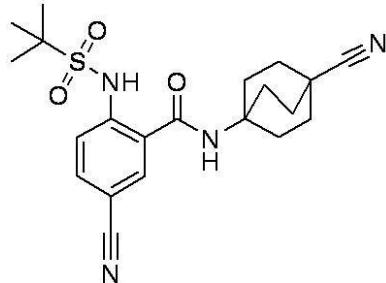
10

実施例122：N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(フェニルスルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの合成
2-(フェニルスルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸を、一般合成9を用いて、ベンゼンスルホンアミド(1.3当量)を使用して調製した。2-(フェニルスルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸を一般合成10に供して、N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(フェニルスルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミドを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.42 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 3H), 7.65 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 1.99 (s, 12H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M-H]⁺ calcd 476.13; found 476.34。

20

【0330】

【化131】



30

実施例123：5-シアノ-N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-((1,1-ジメチルエチル)スルホンアミド)ベンズアミドの合成

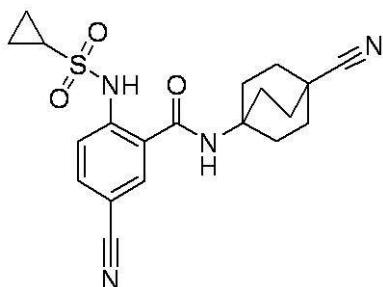
5-シアノ-2-((1,1-ジメチルエチル)スルホンアミド)安息香酸を、一般合成9を用いて、2-メチルプロパン-2-スルホンアミド(1.3当量)および2-ブロモ-5-シアノ安息香酸(1.0当量)を使用して調製した。5-シアノ-2-((1,1-ジメチルエチル)スルホンアミド)安息香酸を一般合成10に供して、5-シアノ-N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-((1,1-ジメチルエチル)スルホンアミド)ベンズアミドを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.04 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.24 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.00 (s, 12H), 1.29 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 415.18; found 414.81。

40

【0331】

50

【化132】



10

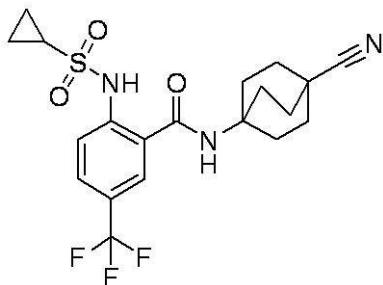
実施例124：5 - シアノ - N - (4 - シアノビシクロ[2 . 2 . 2]オクタン - 1 - イル) - 2 - (シクロプロパンスルホンアミド)ベンズアミドの合成

5 - シアノ - N - (4 - シアノビシクロ[2 . 2 . 2]オクタン - 1 - イル) - 2 - (シクロプロパンスルホンアミド)ベンズアミドを、一般合成5に従うことによって、シクロプロパン - 1 - スルホンアミド(1 . 5当量)を工程2で使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.15 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.31 - 8.22 (m, 1H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.00 (s, 12H), 1.03 (d, J = 6.3 Hz, 4H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 397.13; found 397.29。

【0332】

20

【化133】



30

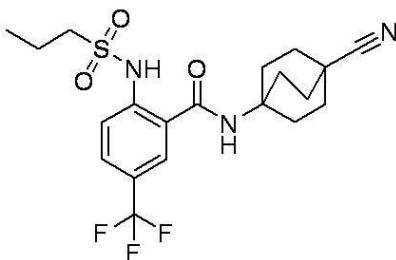
実施例125：N - (4 - シアノビシクロ[2 . 2 . 2]オクタン - 1 - イル) - 2 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドの合成

N - (4 - シアノビシクロ[2 . 2 . 2]オクタン - 1 - イル) - 2 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドを、一般合成5に従うことによって、2 - プロモ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸(1 . 0当量)を工程1で使用し、そしてシクロプロパン - 1 - スルホンアミド(1 . 5当量)を工程2で使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.92 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.82 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 2.01 (s, 12H), 1.00 (d, J = 5.7 Hz, 4H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 440.13; found 440.30。

【0333】

40

【化134】



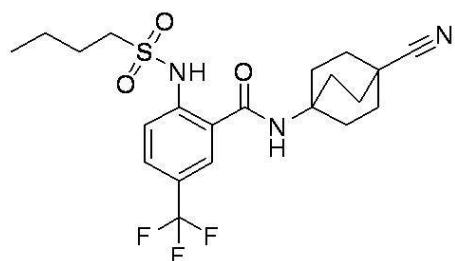
50

実施例 126：N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - (プロピルスルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの合成

N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - (プロピルスルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを、一般合成 5 に従うことによつて、2 - プロモ - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (1 . 0 当量) を工程 1 で使用し、そしてプロパン - 1 - スルホンアミド (1 . 7 当量) を工程 2 で使用して調製した。¹
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.93 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.35 - 3.21 (m, 2H), 2.01 (s, 12H), 1.65 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 442.14; found 442.27.

【0334】

【化135】



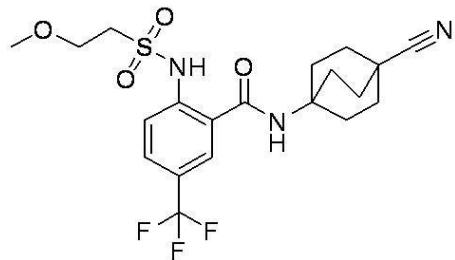
10

実施例 127：2 - (ブチルスルホンアミド) - N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの合成

2 - (ブチルスルホンアミド) - N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを、一般合成 5 に従うことによつて、2 - プロモ - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (1 . 0 当量) を工程 1 で使用し、そしてブタン - 1 - スルホンアミド (1 . 7 当量) を工程 2 で使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.96 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.32 - 3.27 (m, 2H), 2.01 (s, 12H), 1.60 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.33 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 458.17; found 458.00.

【0335】

【化136】



30

実施例 128：N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - ((2 - メトキシエチル)スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの合成

N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - ((2 - メトキシエチル)スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを、一般合成 5 に従うことによつて、2 - プロモ - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (1 . 0 当量) を工程 1 で使用し、そして 2 - メトキシエタン - 1 - スルホンアミド (1 . 5 当量) を工程 2 で使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8

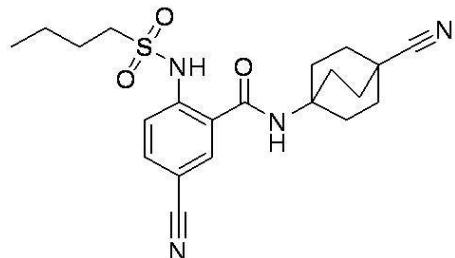
40

50

.7 Hz, 1H), 3.64 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.60 - 3.56 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.01 (s, 12H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 460.15; found 460.00。

【0336】

【化137】



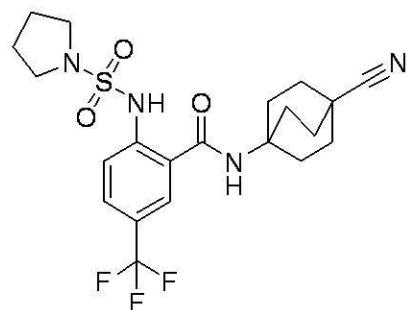
10

実施例129：2-(ブチルスルホンアミド)-5-シアノ-N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンズアミドの合成

2-(ブチルスルホンアミド)-5-シアノ-N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンズアミドを、一般合成5に従うことによって、ブタン-1-スルホンアミド(1.5当量)を工程2で使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.14 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.39 - 3.29 (m, 2H), 2.00 (s, 12H), 1.60 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.33 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 413.16; found 413.26。

【0337】

【化138】



30

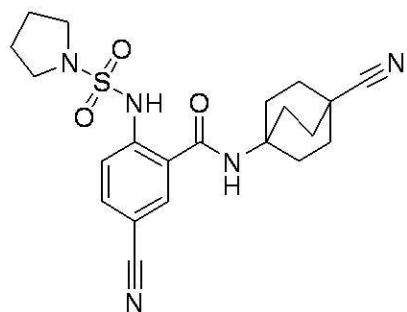
実施例130：N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(ピロリジン-1-スルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの合成
N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(ピロリジン-1-スルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミドを、一般合成5に従うことによって、2-プロモ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(1.0当量)を工程1で使用し、そしてピロリジン-1-スルホンアミド(1.5当量)を工程2で使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.92 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.18 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 2.01 (s, 12H), 1.79 - 1.71 (m, 4H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 469.15; found 469.32。

【0338】

40

50

【化139】



10

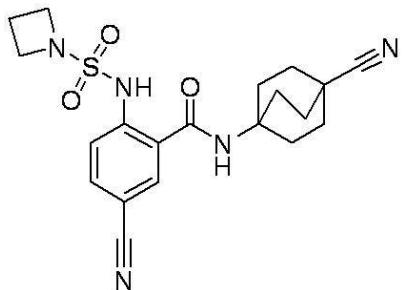
実施例131：5 - シアノ - N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - (ピロリジン - 1 - スルホンアミド) ベンズアミドの合成

5 - シアノ - N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - (ピロリジン - 1 - スルホンアミド) ベンズアミドを、一般合成5に従うことによって、ピロリジン - 1 - スルホンアミド (1 . 5 当量) を工程2で使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.12 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.19 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 2.00 (s, 12H), 1.79 - 1.72 (m, 4H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 426.16; found 426.30。

【0339】

20

【化140】



30

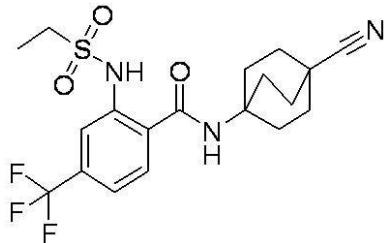
実施例132：2 - (アゼチジン - 1 - スルホンアミド) - 5 - シアノ - N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) ベンズアミドの合成

2 - (アゼチジン - 1 - スルホンアミド) - 5 - シアノ - N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) ベンズアミドを、一般合成5に従うことによって、アゼチジン - 1 - スルホンアミド (1 . 5 当量) を工程2で使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.25 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.82 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 2.14 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 2.00 (s, 12H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 412.14; found 412.30。

【0340】

40

【化141】



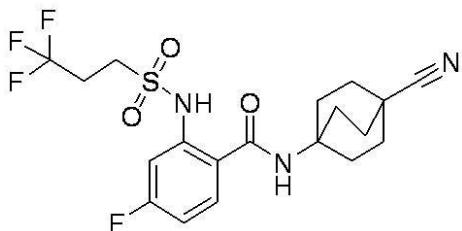
実施例133：N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2

50

- (エチルスルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの合成
 2 - ブロモ - N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを、一般合成 3 の工程 4 に従うことによって、2 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (1 . 0 当量) および 4 - アミノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボニトリル塩酸塩 (1 . 2 当量) を使用して調製した。N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - (エチルスルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを、一般合成 8 に従うことによって、2 - ブロモ - N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (1 . 0 当量) およびエタンスルホンアミド (3 . 0 当量) を使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.47 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.24 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.00 (s, 12H), 1.18 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 428.13 ; found 428.24。

【0341】

【化142】



10

20

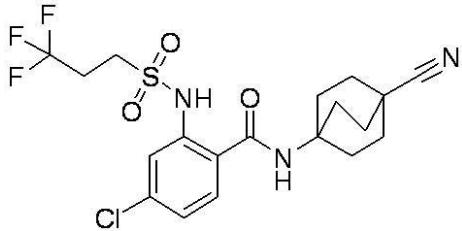
実施例 134 : N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - ((3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル)スルホンアミド) ベンズアミドの合成

4 - フルオロ - 2 - ((3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル)スルホンアミド) 安息香酸を、一般合成 9 に従うことによって、2 - ブロモ - 4 - フルオロ安息香酸 (1 . 0 当量) および 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド (1 . 2 当量) を使用して調製した。4 - フルオロ - 2 - ((3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル)スルホンアミド) 安息香酸を一般合成 10 に供して、N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - ((3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル)スルホンアミド) ベンズアミドを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.18 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 10.9, 2.5 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 2.81 - 2.62 (m, 2H), 1.98 (s, 12H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 446.22 ; found 446.22。

30

【0342】

【化143】



40

実施例 135 : 4 - クロロ - N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - ((3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル)スルホンアミド) ベンズアミドの合成

4 - クロロ - 2 - ((3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル)スルホンアミド) 安息香酸を、一般合成 9 に従うことによって、2 - ブロモ - 4 - クロロ安息香酸 (1 . 0 当量) お

50

および 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド (1 . 2 当量) を使用して調製した。4 - クロロ - 2 - ((3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル)スルホンアミド)安息香酸を一般合成 10 に供して、4 - クロロ - N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - ((3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル)スルホンアミド)ベンズアミドを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.92 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 3.62 - 3.51 (m, 2H), 2.80 - 2.64 (m, 2H), 1.98 (s, 12H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 462.09 ; found 462.27。

【0343】

【化144】



実施例 136 : 3 - フルオロ - 2 - (メチルスルホンアミド) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドの調製

工程 1 : 3 - フルオロ - 2 - (メチルスルホンアミド) 安息香酸の調製

表題中間体を、2 - アミノ - 3 - フルオロ安息香酸から、2 - (メチルスルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸を 2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸から得る方法と類似の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 13.67 (bs, 1H), 9.60 (bs, 1H), 7.70 (dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 10.8, 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.35 (td, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H)。

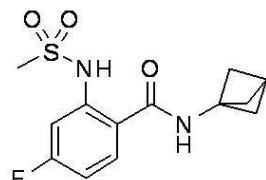
【0344】

工程 2 : 3 - フルオロ - 2 - (メチルスルホンアミド) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドの調製

表題化合物を、3 - フルオロ - 2 - (メチルスルホンアミド) 安息香酸 (0 . 13 g、0 . 54 mmol) と 3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩 (0 . 11 g、0 . 57 mmol) とのカップリングにより、一般合成 4 の工程 3 に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.57 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.45 (ddd, J = 10.1, 7.2, 2.6 Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.32 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 367.1 ; found 367.0)。

【0345】

【化145】



実施例 137 : N - (ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (メチルスルホンアミド)ベンズアミドの調製

4 - フルオロ - 2 - (メチルスルホンアミド) 安息香酸 (0 . 12 g、0 . 52 mmol) および 1 - ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩 (65 mg、0 . 54 mmol、1 . 05 当量) の N , N - ディメチルホルムアミド (DMF、2 . 5 mL) 中の混合物を N , N - ディソプロピルエチルアミン (DIEA、0 . 27 mL、1 . 5 mmol) で処理した。短時間の超音波処理後、この混合物を 1 - [ビス (ジメチルアミノ)メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドへ

10

20

30

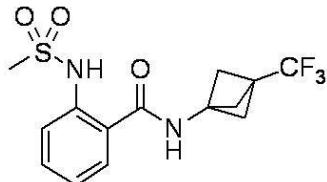
40

50

キサフルオロホスフェート(今後は「HATU」、0.24 g、0.64 mmol)で処理した。このカップリング反応が完了したとみなされた後に、この混合物を減圧下で濃縮し、そして逆相HPLC(アセトニトリル/水/0.1%のトリフルオロ酢酸)により精製して、所望の生成物を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 11.70 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 8.9, 6.3 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 11.2, 2.6 Hz, 1H), 7.01 (ddd, J = 8.9, 8.1, 2.6 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.49 (s, 1H), 2.10 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calcd 299.1; found 299.0。

【0346】

【化146】



10

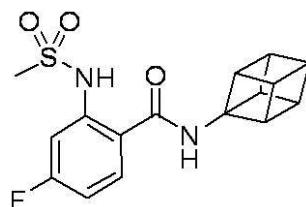
実施例138：2-(メチルスルホニアミド)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの調製

2-(メチルスルホニアミド)安息香酸(76 mg、0.35 mmol)の、N,N-ジメチルホルムアミド/ピリジン(5:1、3 mL)およびTHF(0.50 mL)中の混合物を超音波処理し、次いで1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(HATU、0.17 g、0.44 mmol)で処理した。90分後、この混合物を、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIEA、75 μL、0.42 mmol)および3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩(73 mg、0.39 mmol)で順番に処理した。この反応混合物を1分間超音波処理し、次いで20分後、これを濃縮し、そして逆相高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル/水/0.1%のトリフルオロ酢酸)により精製して、表題生成物を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 11.08 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.64 - 7.48 (m, 2H), 7.18 (ddd, J = 8.3, 6.3, 2.2 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.35 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calcd 349.08; found 349.01。

20

【0347】

【化147】



30

実施例139：N-(キュバン-1-イル)-4-フルオロ-2-(メチルスルホニアミド)ベンズアミドの調製

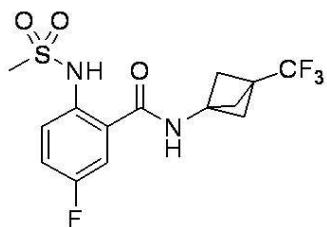
一般合成4の工程3と同様に、4-フルオロ-2-(メチルスルホニアミド)安息香酸(80 mg、0.34 mmol)をキュバン-1-アミン塩酸塩(Pharmablock、1.05当量)とカップリングさせて、所望の生成物を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 11.76 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 9.0, 6.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 11.2, 2.6 Hz, 1H), 7.05 (ddd, J = 8.9, 8.1, 2.6 Hz, 1H), 4.20 (m, 3H), 3.94 (m, 4H), 3.22 (s, 3H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calcd 335.1; found: 335.0。

【0348】

40

50

【化148】



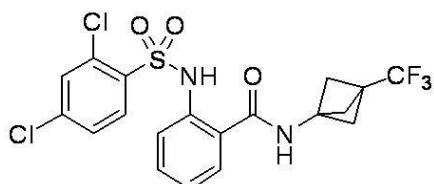
実施例140：5-フルオロ-2-(メチルスルホンアミド)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの調製

10

一般合成4の工程3と同様に、5-フルオロ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸(エナミン、0.10g、0.43mmol)を3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩(1.1当量)とカップリングさせて、所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.68 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 9.7, 3.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 9.1, 5.0 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 9.1, 8.0, 2.9 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.35 (s, 6H)。LC MS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 367.1; found 367.0。

【0349】

【化149】



実施例141：2-((2,4-ジクロロフェニル)スルホンアミド)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの調製

工程1：2-((2,4-ジクロロフェニル)スルホンアミド)安息香酸の調製

アントラニル酸(1.4g、10mmol)の水(100mL)中の混合物を水酸化ナトリウム(0.57g、14mmol)で処理した。この混合物を2分間超音波処理した後に、2,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド(2.5g、10mmol)を一度に添加した。この混合物をおよそ20分間超音波処理し、その後、一晩磁気攪拌した。翌日、この混合物を75℃で1時間加熱した。冷却後、この混合物をジクロロメタンで処理し、そして得られた二相混合物を塩酸でおよそpHまで1塩基性にした。その水相をジクロロメタンで3回抽出した。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、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣を逆相HPLC(アセトニトリル/水/0.1%のトリフルオロ酢酸)により精製して、所望の中間体を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.77 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 1H)。

20

【0350】

工程2：2-((2,4-ジクロロフェニル)スルホンアミド)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの調製

一般合成4の工程3と同様に、2-((2,4-ジクロロフェニル)スルホンアミド)安息香酸(0.13g、0.36mmol)を3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩(1.05当量)とカップリングさせて、所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.86 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.

30

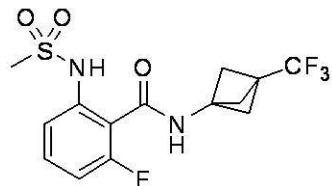
40

50

13 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 2.36 (s, 6H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 479.0; found 478.9.

[0 3 5 1]

【化 1 5 0】



実施例142：2-フルオロ-6-(メチルスルホニアミド)-N-(3-(トリフルオロオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの調製

工程 1 : 2 - フルオロ - 6 - (メチルスルホニアミド) 安息香酸の調製

2-アミノ-6-フルオロ安息香酸(2.1g, 14mmol)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(21mL)の混合物を超音波処理し、次いでこの磁気搅拌している混合物に、メタンスルホニルクロリド(1.3mL, 16mmol)を添加した。1,4-ジオキサン(12mL)を添加し、そして搅拌を続けた。この混合物を塩酸でおよそpH1まで酸性にした。気体の発生は観察されなかった。この混合物をジクロロメタンで分配した。その水相をジクロロメタンで3回抽出した。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、濾過し、そして濃縮した。その残渣を逆相HPLC(アセトニトリル/水/0.1%のトリフルオロ酢酸)により精製して、所望の中間体を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 10.58(s, 1H), 10.50(s, 1H), 7.97(dd, J = 8.8, 6.3Hz, 1H), 7.80 - 7.68(m, 2H), 7.50 - 7.40(m, 2H), 7.35(dd, J = 11.1, 2.6Hz, 1H), 7.14(td, J = 8.5, 2.5Hz, 1H), 3.21(s, 3H)。

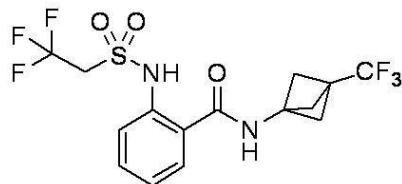
[0 3 5 2]

工程2：2-フルオロ-6-(メチルスルホニアミド)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの調製

一般合成 4 の工程 3 と同様に、2 - フルオロ - 6 - (メチルスルホニアミド) 安息香酸 (88 mg、0.38 mmol) を 3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩 (1.05 当量) とカップリングさせて、所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.51 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.48 (td, J = 8.3, 6.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 7.13 (ddd, J = 9.5, 8.4, 1.0 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.33 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 367.1; found 367.0。

〔 0 3 5 3 〕

【化 1 5 1】



実施例 143： 2 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) スルホンアミド) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

工程 1 : 2 - ((2, 2, 2 - トリフルオロエチル)スルホンアミド) 安息香酸の調製

2-アミノ安息香酸(0.75g、5.5mmol)およびピリジン(0.67mL、8.2mmol)のジクロロメタン(15mL)中の混合物を氷/アセトン浴内で冷却し、そして2,2,2-トリフルオロエチルスルホニルクロリド(1.0g、5.5mmol)のジクロロメタン(2mL)中の溶液で滴下により処理した。この浴を無効にしながら

ら、この搅拌混合物を室温まで次第に昇温させた。水性塩酸(10%、およそ20mL)を添加した。得られた二相懸濁物を3日間搅拌した。その固体を滤過により集め、ジクロロメタンで洗浄し、そして乾燥させて、所望の中間体を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.26 (s, 1H), 8.02 (ddd, J = 7.9, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.24 (ddd, J = 7.9, 6.7, 1.8 Hz, 1H), 4.83 (q, J = 9.8 Hz, 2H)。

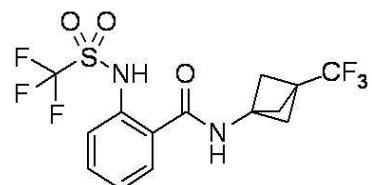
【0354】

工程2：2-((2,2,2-トリフルオロエチル)スルホンアミド)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミド

一般合成4の工程3と同様に、2-((2,2,2-トリフルオロエチル)スルホンアミド)安息香酸(0.10g、0.35mmol)を3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩(1.05当量)とカップリングさせて、所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.62 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.23 (ddd, J = 8.3, 5.1, 3.4 Hz, 1H), 4.77 (q, J = 9.8 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 417.1; found 417.0。

【0355】

【化152】



10

20

実施例144：N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-((トリフルオロメチル)スルホンアミド)ベンズアミドの調製

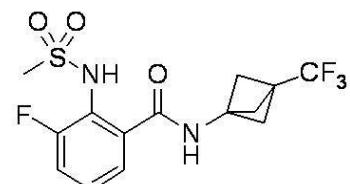
2-((トリフルオロメチル)スルホンアミド)安息香酸(0.10g、0.37mmol)および塩化チオニル(0.46mL、6.3mmol)の密封混合物を85℃で一晩加熱した。この混合物を減圧下で濃縮し、そしてトルエンから1回共エバボレートした。推定の酸塩化物をジクロロメタン(1mL)中に取り、そして3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩(70mg、0.37mmol)および炭酸水素ナトリウム(0.16g、1.9mmol)のジクロロメタン(3mL)中の懸濁物に滴下により添加した。この混合物を室温でおよそ10日間搅拌した。次いで、この混合物を酢酸エチルと1%の水性塩酸との間で分配した。その水相を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮乾固させた。その残渣を逆相HPLC(アセトニトリル/水/0.1%のトリフルオロ酢酸)により精製して、所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.93 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (td, J = 7.7, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 403.1; found 403.1。

30

40

【0356】

【化153】



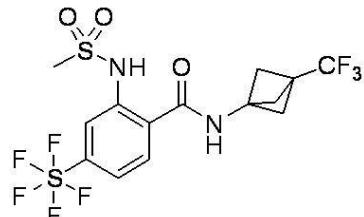
実施例145：3-フルオロ-2-(メチルスルホンアミド)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの調製

50

一般合成 4 の工程 3 と同様に、3 - フルオロ - 2 - (メチルスルホンアミド) 安息香酸(エナミン、0.13 g、0.54 mmol)を3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - アミン塩酸塩(1.05当量)とカップリングさせて、所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.57 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.45 (ddd, J = 10.1, 7.2, 2.6 Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.32 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 367.1; found 367.0。

【0357】

【化154】



10

実施例 146 : 2 - (メチルスルホンアミド) - 4 - (ペントフルオロ - ⁶ - スルファニル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドの調製

工程 1 : 2 - ニトロ - 4 - (ペントフルオロ - ⁶ - スルファニル) 安息香酸の調製
耐圧容器内で、4 - (ペントフルオロ - ⁶ - スルファニル) 安息香酸(10 g、4 1 mmol)を、懸濁物として硝酸(発煙、98%、80 mL)中に取り、そして超音波処理して、均質な懸濁物を得た。硫酸(発煙、5 mL)を添加した。この容器を密封し、そしてこの懸濁物を100 ℃で2日間攪拌した。室温まで冷却した後に、この懸濁物を氷(およそ800 g)上に注ぎ、そして激しくかき混ぜた。この固体を濾過により集めて、所望の物質を得た。その濾液の抽出による後処理により、さらなる物質を得た。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M - H]⁻ calcd 291.98; found 291.77。

20

【0358】

工程 2 : 2 - アミノ - 4 - (ペントフルオロ - ⁶ - スルファニル) 安息香酸の調製
Raneyニッケル(およそ2 mL)の水性スラリーを、2 - ニトロ - 4 - (ペントフルオロ - ⁶ - スルファニル) 安息香酸(2.9、9.8 mmol)のメタノール(100 mL)中の溶液に添加した。得られた懸濁物を水素の雰囲気下で3時間攪拌し、次いでセライト珪藻土のパッドで濾過した。その濾液を減圧下で濃縮して、所望の物質を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M + H]⁺ calcd 264.00; found 263.96。

30

【0359】

工程 3 : 2 - アミノ - 4 - (ペントフルオロ - ⁶ - スルファニル) 安息香酸メチルの調製

2 - アミノ - 4 - (ペントフルオロ - ⁶ - スルファニル) 安息香酸(2.45 mmol)の、2 - メチルテトラヒドロフラン(50 mL)およびメタノール(10 mL)中の冷(氷水浴)混合物に、ヘキサン中2.0 Mのトリメチルシリルジアゾメタンの溶液(1.8 mL、3.7 mmol)を、シリングを介して5分間かけて添加した。室温で一晩攪拌した後に、この混合物を氷水浴内で冷却し、そして酢酸(3 mL)の添加によりクエンチした。この混合物を減圧下で濃縮し、そして得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)により精製して、所望の物質を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M + H]⁺ calcd 278.02; found 277.94。

40

【0360】

工程 4 : 2 - (メチルスルホンアミド) - 4 - (ペントフルオロ - ⁶ - スルファニル) 安息香酸の調製

表題中間体を、2 - アミノ - 4 - (ペントフルオロ - ⁶ - スルファニル) 安息香酸メ

50

チルから、4 - フルオロ - 2 - (メチルスルホンアミド) 安息香酸を 2 - アミノ - 4 - フルオロ安息香酸メチル(一般合成 1、工程 1 および 2)から得た方法と類似の方法で調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M + H]⁺ calcd 339.98; found 340.16。

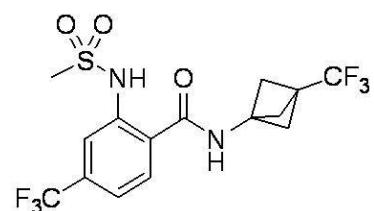
【0361】

工程 5 : 2 - (メチルスルホンアミド) - 4 - (ペントフルオロ - 6 - スルファニル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドの調製

一般合成 4 の工程 3 と同様に、2 - (メチルスルホンアミド) - 4 - (ペントフルオロ - 6 - スルファニル) 安息香酸 (98 mg、0.29 mmol) を 3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - アミン塩酸塩 (1.2 当量) とカップリングさせて、所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.88 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.37 (s, 6H)。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M-H]⁻ calcd 473.0; found 473.3。

【0362】

【化155】



10

20

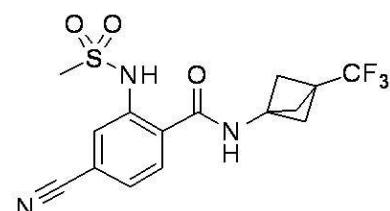
実施例 147 : 2 - (メチルスルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドの調製

一般合成 4 の工程 3 と同様に、2 - (メチルスルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (0.13 g、0.45 mmol) を 3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - アミン塩酸塩 (1.05 当量) とカップリングさせて、所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.01 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.58 (d d, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.37 (s, 6H)。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M-H]⁻ calcd 415.1; found 415.4。

30

【0363】

【化156】



40

実施例 148 : 4 - シアノ - 2 - (メチルスルホンアミド) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドの調製

工程 1 : 4 - ヨード - 2 - (メチルスルホンアミド) 安息香酸の調製

表題中間体を、2 - アミノ - 4 - ヨード安息香酸メチルから、2 - (メチルスルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸を得た方法と類似の方法で調製した。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M - H]⁻ calcd 339.92; found 340.04。

50

【0364】

工程2：4-シアノ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸の調製

4-ヨード-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸(0.95g、2.8mmol)およびシアノ化第一銅(0.32g、3.6mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF、5mL)中の混合物を140℃で一晩攪拌した。この混合物をセライト珪藻土のパッドで濾過し、そしてその濾液を減圧下で濃縮した。その残渣を水(およそ25mL)中に取り、N,N-エチレンジアミン(およそ5mL)で処理し、次いで10%の水性塩酸で酸性にした。その水性混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた抽出物を水、10%の水性塩酸、および飽和塩化ナトリウム水溶液で1回ずつ洗浄した。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、そして減圧下で濃縮して、所望の中間体を得た。LCMS-ESI⁻(m/z) : [M-H]⁻ calcd 239.02; found 239.03。

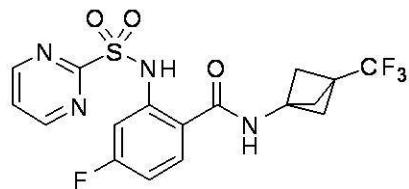
【0365】

工程3：4-シアノ-2-(メチルスルホンアミド)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの調製

一般合成4の工程3と同様に、4-シアノ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸(0.12g、0.50mmol)を3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩(1.05当量)とカップリングさせて、所望の生成物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 10.95(s, 1H), 9.73(s, 1H), 7.93(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.86(d, J = 1.5Hz, 1H), 7.67(dd, J = 8.2, 1.6Hz, 1H), 3.28(s, 3H), 2.36(s, 6H)。LCMS-ESI⁻(m/z): [M-H]⁻ calcd 372.1; found 372.3。

【0366】

【化157】



実施例149：4-フルオロ-2-(ピリミジン-2-スルホンアミド)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの調製

工程1：4-フルオロ-2-(N-(ピリミジン-2-イルスルホニル)ピリミジン-2-スルホンアミド)安息香酸メチルの調製

2-メルカプトピリミジン(1.1g、1.0mmol、1.0当量)の、ジクロロメタン(50mL)と1Mの塩酸の溶液の混合物(25wt%の塩化カルシウムを含む)(50mL)中の懸濁物を均質になるまで超音波処理し、次いで-30~-25℃の内部温度まで冷却した。塩化カルシウム六水和物(38g)を次亜塩素酸ナトリウム(8.25%の溶液、1M、33mL、33mmol、3.3当量)に溶解させ、そして得られた透明な溶液を、2-メルカプトピリミジンの搅拌溶液に、その内部温度を-30~-25℃で維持しながら滴下により添加した。得られたスラリーを-30~-25℃(内部温度)で15分間攪拌し、その後、これを氷/水(50mL)で希釈し、そして分液漏斗(氷水で予め冷却)に注いだ。その有機相を手早く分離し、そしてドライアイス-アセトン浴内で冷却しているフラスコ内に集めた。2-アミノ-4-フルオロ安息香酸メチル(3.4g、2.0mmol、2.0当量)を、攪拌しながら添加した。このフラスコと氷水浴に入れ、そしてこの混合物を0℃で60分間攪拌した。得られた懸濁物に無水硫酸マグネシウムを添加した。このスラリーを濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣を温トルエン中に取って懸濁物を得、これを濾過後に、未反応の2-アミノ-4-フルオロ安息香酸メチルを回収した。濃縮した濾液をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)により精製

10

20

30

40

50

して、所望の中間体を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.96 (s, 1H), 9.03 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.71 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 8.9, 6.5 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.31 (m, 2H), 7.08 (td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H)。

【0367】

工程2：4-フルオロ-2-(ピリミジン-2-スルホンアミド)安息香酸の調製
4-フルオロ-2-(N-(ピリミジン-2-イルスルホニル)ピリミジン-2-スルホンアミド)安息香酸メチル(0.92 g, 2.0 mmol)のテトラヒドロフラン(15 mL)中の溶液を水性水酸化ナトリウムの溶液(4 M, 2.0 mL, 8.1 mmol)で処理した。得られた懸濁物に水を添加して、均質な混合物を得、4時間室温で攪拌し、次いで一晩冷蔵した。さらなる体積の水酸化ナトリウム溶液(0.5 mL)を添加した。この反応が完了したら、10%の水性塩酸の添加により、この混合物をおよそpH1まで酸性にした。その水相を酢酸エチルで3回抽出した。合わせて抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮乾固させた。その残渣を熱イソプロパノールで磨碎した。冷却後、その固体を濾過により集め、冷イソプロパノールで洗浄し、そして乾燥させて、所望の中間体を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M-H]⁻ calcd 296.02; found 296.17。

10

【0368】

工程3：4-フルオロ-2-(ピリミジン-2-スルホンアミド)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの調製

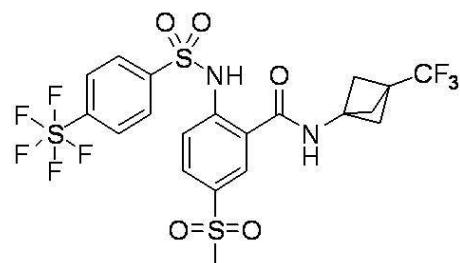
20

一般合成4に従って、4-フルオロ-2-(ピリミジン-2-スルホンアミド)安息香酸(86 mg, 0.29 mmol)を3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩(0.32 mmol, 1.1当量)と工程3でカップリングさせて、所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.14 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.02 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.87 (dd, J = 8.9, 6.2 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 11.0, 2.6 Hz, 1H), 7.15 - 6.94 (m, 1H), 2.36 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calcd 431.07; found 431.06。

【0369】

30

【化158】



実施例150：5-(メチルスルホニル) - 2 - ((4-(ペンタフルオロ-⁶-スルファニル)フェニル)スルホンアミド) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの調製

40

5-(メチルスルホニル) - 2 - ((4-(ペンタフルオロ-⁶-スルファニル)フェニル)スルホンアミド) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの調製

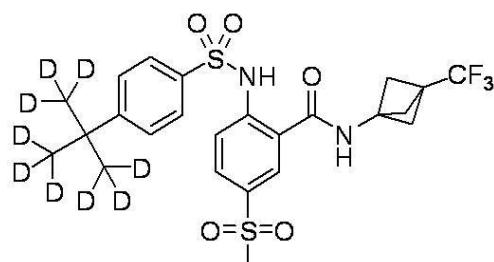
一般合成4に従って、2-アミノ-5-(メチルスルホニル)安息香酸メチル(本明細書中の他の箇所に記載、0.40 g, 1.7 mmol)および4-(ペンタフルオロスルファニル)ベンゼンスルホニルクロリド(1.0当量)を工程1で使用し、そして3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩(0.27 mmol, 1.1当量)を工程3で使用して、所望の生成物を合成した。¹H NMR (400

50

MHz, DMSO-d₆) 12.01 (bs, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (m, 2H), 8.09 (m, 2H), 8.00 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.34 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 615.0 ; found 614.9。

【0370】

【化159】



10

実施例 151 : 2 - ((4 - (2 - (メチル - d₃) プロパン - 2 - イル - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - d₆) フェニル) スルホンアミド) - 5 - (メチルスルホニル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

工程 1 : 2 - アミノ - 5 - (メチルスルホニル) 安息香酸メチルの調製

2 - アミノ - 5 - (メチルスルホニル) 安息香酸 (1.7 g, 7.8 mmol) の、テトラヒドロフラン (30 mL) およびメタノール (5 mL) 中の冷 (氷水浴) 混合物に、ヘキサン中 2.0 M のトリメチルシリルジアゾメタンの溶液 (5.8 mL, 12 mmol) をシリングを介して添加した。この混合物を冷却浴内で 10 分間攪拌し、その後、これを除去した。室温で 20 分間攪拌した後に、この混合物を、酢酸 (およそ 1 mL) の添加によりクエンチした。この混合物を減圧下で濃縮し、そして得られた残渣をトルエンと 1 回共エバポレートして、所望の物質を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calcd 230.04 ; found 229.92。

20

【0371】

工程 2 : 2 - ((4 - (2 - (メチル - d₃) プロパン - 2 - イル - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 - d₆) フェニル) スルホンアミド) - 5 - (メチルスルホニル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

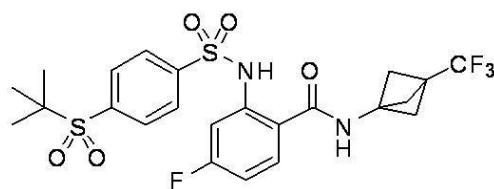
30

一般合成 4 に従って、4 - (2 - (メチル - d₃) プロパン - 2 - イル - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - d₆) ベンゼンスルホニルクロリド (2.1 mmol) および 2 - アミノ - 5 - (メチルスルホニル) 安息香酸メチル (1.7 mmol) を工程 1 で使用し、そして 3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩 (0.32 mmol、1.2 当量) を工程 3 で使用して、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.95 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.37 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 554.2 ; found 554.1。

40

【0372】

【化160】



実施例 152 : 2 - ((4 - (tert - ブチルスルホニル) フェニル) スルホンアミド) - 4 - フルオロ - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペン

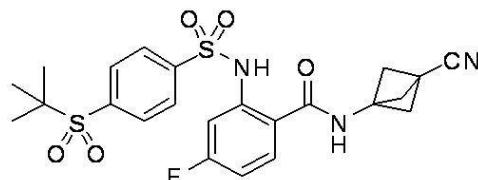
50

タン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

一般合成 4 に従って、2 - ((4 - (tert - ブチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド) - 4 - フルオロ安息香酸 (0.15 g, 0.31 mmol) と 3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - アミン塩酸塩 (1.1 当量) とを工程 3 でカップリングさせて、所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.76 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 7.99 (s, 4H), 7.77 (dd, J = 8.9, 6.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 10.5, 2.6 Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 1.21 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 549.11; found 548.95。

【0373】

【化161】



実施例 153：2 - ((4 - (tert - ブチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド) - N - (3 - シアノビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル) - 4 - フルオロベンズアミドの調製

工程 1：4 - フルオロ - 2 - ((4 - ヨードフェニル)スルホンアミド) 安息香酸メチルの調製

表題中間体を、2 - アミノ - 4 - フルオロ安息香酸メチル (1.0 g, 5.9 mmol) および 4 - ヨードベンゼンスルホニルクロリドから、一般合成 4 に従って調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 435.94; found 435.80。

【0374】

工程 2：トリブチル(tert - ブチルチオ)スタンナンの調製

2 - メチル - 2 - プロパンチオール (1.3 g, 15 mmol) およびトリエチルアミン (2.5 mL, 18 mmol) の乾燥四塩化炭素 (100 mL) 中の溶液に、アルゴン下で、トリブチルスズクロリド (4.1 mL, 15 mmol) を、激しく磁気攪拌しながら滴下により 20 分間かけて添加した。この懸濁物を室温で 2 日間攪拌し、そしてさらに 1 日、一晩静置した。この懸濁物を、セライト珪藻土のパッドで濾過した。その濾液を 5 % の水性酢酸 (100 mL) および水 (100 mL) で順番に洗浄した。その有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して推定の中間体を得、これをさらに精製せずに先に持ち越した。

【0375】

工程 3：2 - ((4 - (tert - ブチルチオ)フェニル)スルホンアミド) - 4 - フルオロ安息香酸メチルの調製

N,N -ジメチルホルムアミド (DMF, 10 mL) 中の、4 - フルオロ - 2 - ((4 - ヨードフェニル)スルホンアミド) 安息香酸メチル (0.90 g, 2.1 mmol)、トリブチル(tert - ブチルチオ)スタンナン (1.6 g, 4.2 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) (0.18 g, 0.16 mmol, 7.5 mol %) の混合物を、マイクロ波反応器内で 130 °C で 30 分間加熱した。冷却後、この混合物を減圧下で濃縮した。その残渣をジエチルエーテルで希釈し、そして 10 % のフッ化カリウム水溶液で 3 回洗浄した。その有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗製の所望の中間体を得、これをさらに精製せずに先に持ち越した。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 398.08; found 397.89。

【0376】

工程 4：2 - ((4 - (tert - ブチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド)

10

20

30

40

50

- 4 - フルオロ安息香酸メチルの調製

粗製の 2 - ((4 - (tert - ブチルチオ)フェニル)スルホンアミド) - 4 - フルオロ安息香酸メチル(推定 2.1 mmol)のジクロロメタン(50 mL)中の溶液を、攪拌しながら氷水浴内で冷却し、この間に、3 - クロロペルオキシ安息香酸(mCPBA、77%、1.4 g、6.2 mmol)を一度に添加した。10分後に、この混合物を冷却浴から取り出した。およそ 2.5 時間攪拌した後に、さらなる 3 - クロロペルオキシ安息香酸(mCPBA、77%、0.60 g、2.7 mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後に、この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回、飽和塩化ナトリウム水溶液で 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)により精製して、所望の中間体を得た。LCMS-ESI⁺(m/z) : [M - H]⁻ calcd 428.07; found 428.18。

【0377】

工程 5 : 2 - ((4 - (tert - ブチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド) - 4 - フルオロ安息香酸の調製

クロマトグラフィーで分離した 2 - ((4 - (tert - ブチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド) - 4 - フルオロ安息香酸メチル(0.66 g、1.5 mmol)の、テトラヒドロフラン/メタノール/水(2:2:1、15 mL)中の混合物を水酸化ナトリウム(0.37 g、9.2 mmol)で処理し、次いで 10 分間超音波処理し、その後、均質性を促進するために穏やかに加熱した。室温で 90 分間の静置後に、この混合物を 10% の水性塩酸で酸性にした。この酸性の水性混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、所望の中間体を得た。LCMS-ESI⁺(m/z) : [M - H]⁻ calcd 414.06; found 414.13。

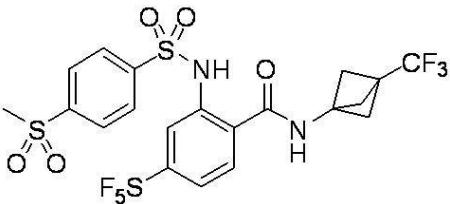
【0378】

工程 6 : 2 - ((4 - (tert - ブチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド) - N - (3 - シアノビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル) - 4 - フルオロベンズアミドの調製

一般合成 4 に従って、2 - ((4 - (tert - ブチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド) - 4 - フルオロ安息香酸(0.15 g、0.31 mmol)と 3 - アミノビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - カルボニトリル(1.1 当量)とを工程 3 でカップリングさせて、所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.72 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 7.99 (s, 4H), 7.74 (dd, J = 9.0, 6.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 10.5, 2.6 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 2.53 (s, 6H), 1.22 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺(m/z) : [M+H]⁺ calcd 506.11; found 505.95。

【0379】

【化162】



実施例 154 : 2 - ((4 - (メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド) - 4 - (ペンタフルオロ - ⁶ - スルファニル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドの調製

一般合成 4 に従って、2 - ((4 - (メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド) - 4 - (ペンタフルオロ - ⁶ - スルファニル)安息香酸(0.15 g、0.31 mmol)と 3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - アミン塩酸塩(1.1 当量)とを工程 3 でカップリングさせて、所望の生成物を得た。¹H NMR (400

10

20

30

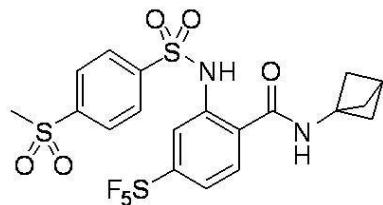
40

50

MHz, DMSO-d₆) 11.22 (bs, 1H), 9.62 (bs, 1H), 8.13 (m, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.83 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.30 (s, 6H)。LCM S-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 615.03; found 614.92。

【0380】

【化163】



10

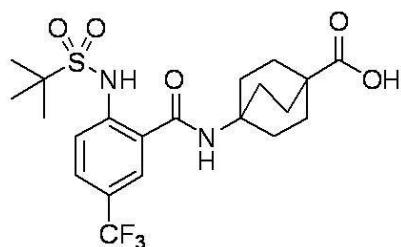
実施例155：N - (ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル) - 2 - ((4 - (メチルスルホニル)フェニル)スルホンアミド) - 4 - (ベンタフルオロ-⁶-スルファニル)ベンズアミドの調製

一般合成4に従って、2 - アミノ - 4 - (ベンタフルオロ - ⁶ - スルファニル)安息香酸メチル(本明細書中の他の箇所に記載、1.0 g、3.6 mmol)および4 - (メチルスルホニル)ベンゼンスルホニルクロリド(1.0当量)を工程1で使用し、そしてビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩(0.31 mmol、1.1当量)を工程3で使用して、所望の生成物を合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.51 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.48 (s, 1H), 2.06 (s, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 547.04; found 546.95。

20

【0381】

【化164】



30

実施例156：4 - (2 - ((1,1 -ジメチルエチル)スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製

工程1：4 - (2 - ((1,1 -ジメチルエチル)スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸メチルの調製

40

一般合成4に従って、2 - ((1,1 -ジメチルエチル)スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸(0.22 g、0.67 mmol)を4 - アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1 -カルボン酸メチル塩酸塩(1.1当量)と工程3でカップリングさせて、フラッシュクロマトグラフィー後に、所望の生成物を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calcd 491.17; found 490.91。

【0382】

工程2：4 - (2 - ((1,1 -ジメチルエチル)スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製

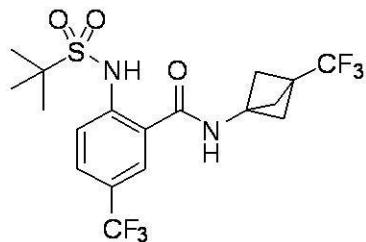
4 - (2 - ((1,1 -ジメチルエチル)スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸メチル(0.12

50

g、0.25 mmol) のテトラヒドロフラン / メタノール / 水 (2 : 2 : 1、15 mL) 中の混合物を水酸化ナトリウム (60 mg、1.5 mmol) で処理し、そして 65 度 1 時間加熱した。この混合物を 10 % の塩酸で酸性にし、そして減圧下で濃縮した。その残渣を逆相 HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1 % のトリフルオロ酢酸) により精製して、所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.90 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 6H), 1.85 - 1.74 (m, 6H), 1.29 (s, 9H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 475.16; found 475.32。

【0383】

【化165】



実施例 157：2 - ((1,1 -ジメチルエチル)スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドの調製

工程 1：2 - ヨード - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸メチルの調製

2 - ヨード - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸 (2.5 g、7.9 mmol) の、テトラヒドロフラン (50 mL) およびメタノール (10 mL) 中の冷 (氷水浴) 混合物に、ヘキサン中 0.6 M のトリメチルシリルジアゾメタンの溶液 (T C I A m e r i c a、16 mL、9.9 mmol) をシリンドリを介して滴下により添加した。LC / MS 分析が、出発酸の消費を確認した後に、酢酸 (およそ 3 mL) を添加した。この混合物を減圧下で濃縮し、そして推定の中間体をさらに精製せずに先に持ち越した。

【0384】

工程 2：2 - ((tert - ブチルスルフィニル)アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸メチルの調製

一般合成 3 の工程 3 に従って、2 - ヨード - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸メチル (2.6 g、7.9 mmol) を 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (1.2 当量) とカップリングさせた。水性の後処理後、その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル) により精製して、所望の中間体を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M + H]⁺ calcd 324.08; found 323.79。

【0385】

工程 3：2 - ((1,1 -ジメチルエチル)スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸メチルの調製

2 - ((tert - ブチルスルフィニル)アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸メチル (1.4 g、4.4 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 中の溶液に、3 - クロロ過安息香酸 (mCPBA、77%、1.5 g、6.6 mmol) を添加した。この均質な混合物を室温で一晩攪拌し、その後、酢酸エチル (およそ 100 mL) で希釈し、そして飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 × 50 mL) で洗浄した。その有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、所望の中間体を得た。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M - H]⁻ calcd 338.08; found 338.14。

【0386】

工程 4：2 - ((1,1 -ジメチルエチル)スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸の調製

10

20

30

40

50

2 - ((1, 1 -ジメチルエチル)スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸メチル(1.5 g、4.4 mmol)のテトラヒドロフラン/メタノール/水(2 : 2 : 1、30 mL)中の混合物を水酸化ナトリウム(1.1 g、26 mmol)で処理した。均質性を促進するために穏やかに温めた後に、この混合物を室温で一晩攪拌した。完了したら、この混合物を10%の水性塩酸で酸性にした。その水性混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、所望の中間体を得た。LCMS-ESI⁻(m/z) : [M - H]⁻ calcd 324.06; found 324.08。

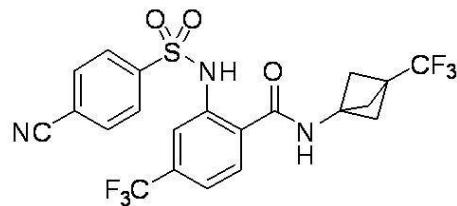
【0387】

工程5 : 2 - ((1, 1 -ジメチルエチル)スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドの調製

一般合成4に従って、2 - ((1, 1 -ジメチルエチル)スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸(0.13 g、0.40 mmol)を3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - アミン塩酸塩(1.1当量)と工程3でカップリングさせて、所望の生成物を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 11.41(s, 1H), 9.89(s, 1H), 8.18(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.94(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.88(dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 2.38(s, 6H), 1.31(s, 9H)。LCMS-ESI⁺(m/z) : [M+H]⁺ calcd 459.11; found 458.75。

【0388】

【化166】

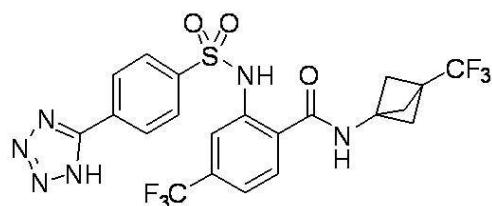


実施例158 : 2 - ((4 -シアノフェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドの調製

2 - ((4 -シアノフェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(0.15 g、0.39 mmol)を2 - メチルテトラヒドロフラン(3 mL)中に取り、そして3 - トリフルオロメチルビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - アミン塩酸塩(80 mg、0.42 mmol)およびN,N -ジイソプロピルエチルアミン(0.40 mL、2.3 mmol)のN,N -ジメチルホルムアミド(1 mL)中の混合物に滴下により添加した。この反応混合物を55℃で一晩攪拌し、濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)により精製した。その残渣をアセトニトリル/水から再結晶し、濾過し、水で洗浄し、そして減圧下で乾燥させて、所望の生成物を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 11.22(s, 1H), 9.59(s, 1H), 8.06(d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.89 - 7.80(m, 3H), 7.65(s, 1H), 7.63(s, 1H), 2.32(s, 6H)。LCMS-ESI⁺(m/z) : [M+H]⁺ calcd 504.07; found 504.03。

【0389】

【化167】



10

20

30

40

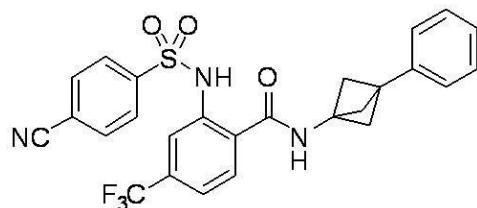
50

実施例 159： 2 - ((4 - (1H - テトラゾール - 5 - イル)フェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドの調製

N, N - ジメチルホルムアミド(2 mL)中の、2 - ((4 - シアノフェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミド(0.27 g, 0.53 mmol)、アジ化ナトリウム(0.10 g, 1.6 mmol)、およびトリエチルアミン塩酸塩(0.22 g, 1.6 mmol)の混合物を130 °Cのマイクロ波反応器で2時間加熱した。この反応混合物を、酢酸エチル、10%の塩酸、および氷で希釈した。その水相を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣を逆相HPLC(アセトニトリル/水/0.1%のトリフルオロ酢酸)により精製して、所望の生成物を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.59 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 2.28 (s, 6H)。LC MS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calcd 547.09; found 547.06。

【0390】

【化168】



実施例 160： 2 - ((4 - シアノフェニル)スルホンアミド) - N - (3 - フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

工程 1： 2 - ((4 - シアノフェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル)安息香酸メチルの調製

一般合成 4 に従って、4 - シアノベンゼンスルホニルクロリド(2.0 g, 10 mmol 1、1.1当量)および2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル)安息香酸メチル(2.0 g, 9.1 mmol 1.0当量)を工程 1 で使用して、粗製の表題中間体を合成した。LCMS-ESI⁻(m/z): [M - H]⁻ calcd 383.04; found 383.21。

【0391】

工程 2： 2 - ((4 - シアノフェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル)安息香酸の調製

粗製の 2 - ((4 - シアノフェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル)安息香酸メチルの、2 - メチルテトラヒドロフラン(50 mL)中の溶液を、水(10 mL)および水酸化リチウム - 水和物(0.90 g, 2.2 mmol, 3.0当量)で順番に処理した。この混合物を室温で一晩攪拌し、次いで 10% の水性塩酸で酸性にし、そして酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、所望の中間体を得た。LCMS-ESI⁻(m/z): [M - H]⁻ calcd 369.02; found 369.07。

【0392】

工程 3： 2 - ((4 - シアノフェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドの調製

2 - ((4 - シアノフェニル)スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル)安息香

10

20

30

40

50

酸(0.57g、1.5mmol)のクロロベンゼン(8mL)中の混合物を塩化チオニル(2.2mL、31mmol)で処理し、次いで150度およそ30分間加熱した。次いで、この混合物を減圧下で濃縮し、トルエンと1回共エバポレートし、そしてさらに精製せずに次に持ち越した。

【0393】

工程4：2-((4-シアノフェニル)スルホンアミド)-N-(3-フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

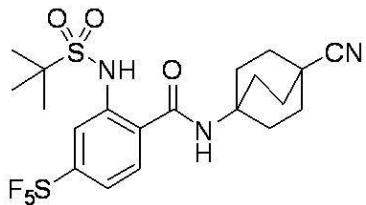
2-((4-シアノフェニル)スルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(0.15g、0.39mmol)を2-メチルテトラヒドロフラン(3mL)中に取り、そして3-フェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩(83mg、0.42mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.40mL、2.3mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)中の混合物に滴下により添加した。この反応混合物を55度一晩攪拌し、濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)により精製して、所望の生成物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.46(s, 1H), 9.49(s, 1H), 8.07(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.89(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.86(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.69(d, J = 1.7Hz, 1H), 7.63(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.39 - 7.31(m, 2H), 7.31 - 7.20(m, 3H), 2.33(s, 6H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calcd 512.12; found 512.02。

10

20

【0394】

【化169】



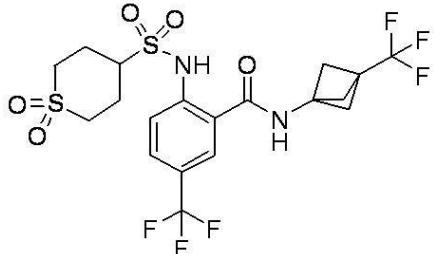
実施例161：N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-((1,1-ジメチルエチル)スルホンアミド)-4-(ペントフルオロ-⁶-スルファニル)ベンズアミドの調製 一般合成6に従って、2-((1,1-ジメチルエチル)スルホンアミド)-4-(ペントフルオロ-⁶-スルファニル)安息香酸(0.15g、0.39mmol)を4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボニトリル塩酸塩(4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド塩酸塩で汚染されている、85mg、およそ0.46mmol)とカップリングさせて、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)後に、所望の生成物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.37(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.86(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.71(d, J = 8.7Hz, 1H), 1.99(s, 12H), 1.28(s, 9H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calcd 516.13; found 515.80。

30

40

【0395】

【化170】



50

実施例 162： 2 - ((1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン) - 4 - スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

工程 1： テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - スルホンアミド 1, 1 - ジオキシドの調製

1, 1 - ジオキソ - 1⁶ - チアン - 4 - スルホニルクロリド (0.21 g, 0.90 mmol) の 2 - メチルテトラヒドロフラン (1 mL) 中の混合物を、氷浴で冷却した、水酸化アンモニウム (1.2 mL, 9.0 mmol) の溶液に添加した。塩化スルホニルを含むバイアルを、水酸化アンモニウム溶液 / p - ジオキサンの 1 : 1 の混合物 (2 mL) ですすぎ、これも添加した。この混合物を一晩攪拌し、室温まで次第に昇温させた。この混合物を減圧下で濃縮して、大部分の揮発性物質を除去した。その固体を濾過により集め、水で洗浄し、そして乾燥させて、所望の中間体を得た。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M-H]⁻ calcd 212.01; found 212.01。

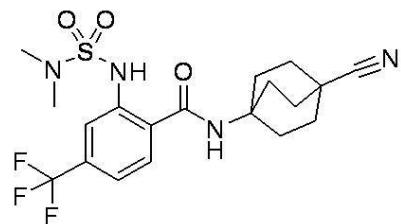
【0396】

工程 2： 2 - ((1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン) - 4 - スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

一般合成 8 に従って、テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - スルホンアミド 1, 1 - ジオキシド (0.12 g, 0.55 mmol) を 2 - ヨード - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミド (0.22 g, 0.48 mmol) とカップリングさせて、所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.73 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.29 - 3.09 (m, 4H), 2.45 - 2.35 (m, 2H), 2.38 (s, 6H), 2.18 - 1.95 (m, 2H)。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M-H]⁻ calcd 533.07; found 533.24。

【0397】

【化171】



実施例 163： N - (4 - シアノビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) - 2 - ((N, N - ジメチルスルファモイル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの調製

工程 1： 2 - ((N, N - ジメチルスルファモイル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) 安息香酸の調製

2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (5.2 g, 25 mmol) を、水酸化ナトリウムの水溶液 (1 M, 51 mL, 51 mmol) に添加した。この混合物を約 10 分間超音波処理し、次いで攪拌プレートに移した。N, N - ジメチルスルファモイルクロリド (8.2 mL, 76 mmol) を、トルエン (125 mL) 中の溶液として、手早く攪拌している混合物にピペットを介して添加した。この反応容器に還流冷却器を取り付け、そして 100 度で一晩加熱した。室温まで冷却した後に、この反応混合物を室温まで放冷した。その有機相を 1 M の水酸化ナトリウム溶液で 1 回、次いで水で洗浄した。合わせて抽出物を塩酸で酸性にして沈殿物を得、これを濾過により集め、水で洗浄し、そして乾燥させた。そのフィルターケーキの内容物を R P - HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1% のトリフルオロ酢酸) により精製して、所望の中間体を得た。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M-H]⁻ calcd 311.04; found 311.02。

10

20

30

40

50

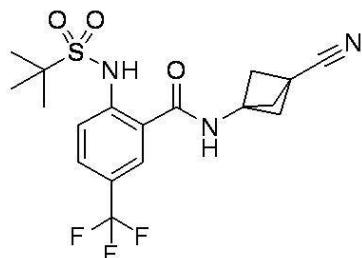
【0398】

工程2：N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-((N,N-ジメチルスルファモイル)アミノ)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

表題化合物を、2-((N,N-ジメチルスルファモイル)アミノ)-4-(トリフルオロメチル)安息香酸(0.18g、0.57mmol)および4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボニトリル塩酸塩(0.11g、0.60mmol)から、一般合成10に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.55 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.71 (s, 6H), 2.00 (s, 12H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 443.14; found 443.28。

【0399】

【化172】



10

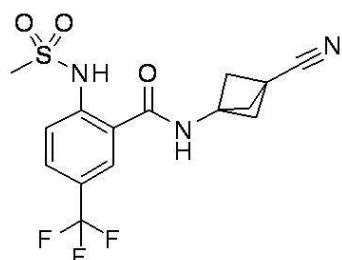
20

実施例164：N-(3-シアノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-((1,1-ジメチルエチル)スルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

表題化合物を、2-((1,1-ジメチルエチル)スルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(0.12g、0.38mmol)および3-アミノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボニトリル塩酸塩(60mg、0.41mmol)から、一般合成10に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.37 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 2.62 (s, 6H), 1.31 (s, 9H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 414.12; found 414.21。

【0400】

【化173】



30

40

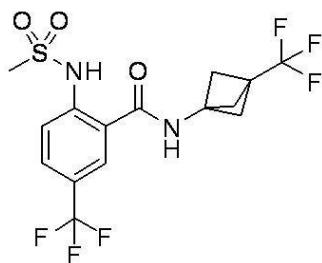
実施例165：N-(3-シアノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(メチルスルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

表題化合物を、2-(メチルスルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(98mg、0.35mmol)および3-アミノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボニトリル塩酸塩(55mg、0.38mmol)から、一般合成10に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.46 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.62 (s, 6H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 372.07; found 372.12。

50

【0401】

【化174】



10

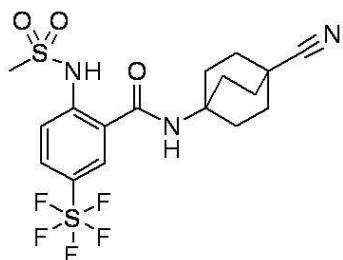
実施例 166：2 - (メチルスルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

表題化合物を、2 - (メチルスルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸(87 mg、0 . 31 mmol)および3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩(63 mg、0 . 34 mmol)から、一般合成 10 に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.51 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.38 (s, 6H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 415.06 ; found 415.15。

20

【0402】

【化175】



30

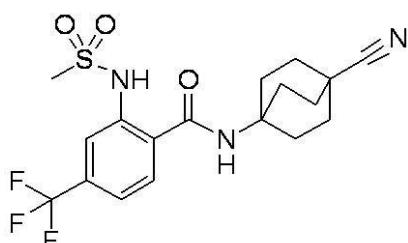
実施例 167：N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - (メチルスルホンアミド) - 5 - (ペントフルオロ - ⁶ - スルファニル) ベンズアミドの調製

表題化合物を、2 - (メチルスルホンアミド) - 5 - (ペントフルオロ - ⁶ - スルファニル) 安息香酸(0 . 17 g、0 . 49 mmol)および4 - アミノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボニトリル塩酸塩(0 . 10 g、0 . 54 mmol)から、一般合成 10 に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.80 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.14 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.00 (s, 12H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 472.09 ; found 472.23。

40

【0403】

【化176】



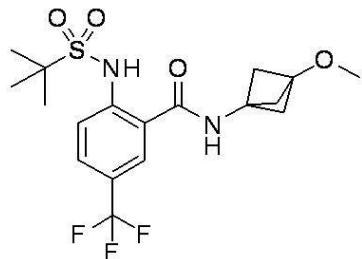
50

実施例 168 : N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - (メチルスルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの調製

表題化合物を、2 - (メチルスルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) 安息香酸(0 . 15 g、0 . 52 mmol)および4 - アミノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボニトリル塩酸塩(0 . 10 g、0 . 55 mmol)から、一般合成 10 に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.35 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 1.99 (s, 12H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calc d 414.12; found 414.22。

【0404】

【化177】

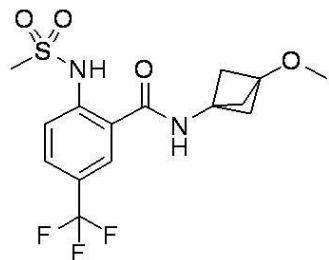


実施例 169 : 2 - ((1 , 1 - ジメチルエチル) スルホンアミド) - N - (3 - メトキシビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの調製

表題化合物を、2 - ((1 , 1 - ジメチルエチル) スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸(0 . 12 g、0 . 38 mmol)および3 - メトキシビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩(62 mg、0 . 41 mmol)から、一般合成 10 に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.50 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 1.30 (s, 9H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calc d 419.13; found 419.22。

【0405】

【化178】



実施例 170 : N - (3 - メトキシビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 2 - (メチルスルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの調製

表題化合物を、2 - (メチルスルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸(98 mg、0 . 35 mmol)および3 - メトキシビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩(57 mg、0 . 38 mmol)から、一般合成 10 に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.66 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.21 (s, 6H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calc d 377.09; found 377.13。

【0406】

10

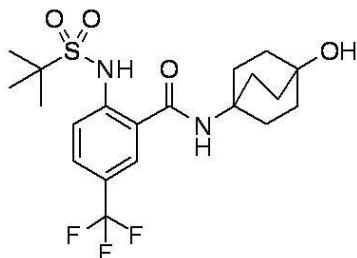
20

30

40

50

【化179】

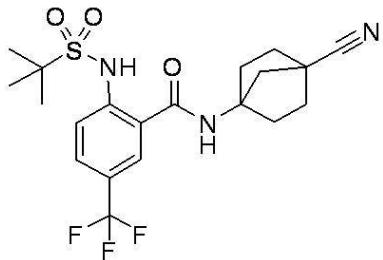


実施例 171：2 - ((1 , 1 - ジメチルエチル) スルホンアミド) - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

表題化合物を、2 - ((1 , 1 - ジメチルエチル) スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸(0 . 14 g、0 . 43 mmol)および4 - アミノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - オール塩酸塩(83 mg、0 . 47 mmol)から、一般合成10に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 2.05 (m, 6H), 1.62 (m, 6H), 1.28 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M-H]⁻ calcd 447.16 ; found 447.29。

【0407】

【化180】



実施例 172：N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 1 - イル) - 2 - ((1 , 1 - ジメチルエチル) スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

工程 1：4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 1 - カルボン酸の調製

4 - アミノビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 1 - カルボン酸塩酸塩(1 . 1 g、5 . 6 mmol)の、1 N の水性NaOH(17 mL、17 mmol)中の攪拌溶液に、ジ炭酸ジ - tert - ブチル(1 . 5 g、6 . 7 mmol)のジオキサン(8 mL)中の溶液を添加した。この反応混合物を室温で2日間攪拌した。水をこの反応混合物に添加し、次いでこれをヘキサンで1回抽出した。その水相を10%の水性クエン酸で酸性にして白色沈殿物を得、これを濾過により集め、水で洗浄し、そして乾燥させて、所望の中間体を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M - イソブチレン + H]⁺ calcd 200 . 21 ; found 200 . 03。

【0408】

工程 2：(4 - カルバモイルビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 1 - イル) カルバミン酸tert - ブチルの調製

4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 1 - カルボン酸(1 . 1 g、4 . 4 mmol)の2 - メチルテトラヒドロフラン(10 mL)中の懸濁物に、1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール(0 . 86 g、5 . 3 mmol)を一度に添加した。1時間の攪拌後、水酸化アンモニウム溶液(NH₃ベースで28 ~ 30%、6 mL)を添加した。さらなる体積の2 - メチルテトラヒドロフラン(5 mL)を

10

20

30

40

50

添加し、そしてこの反応混合物を一晩攪拌した。固体の濾過により、所望の中間体を得た。その濾液を、10%のクエン酸溶液および10%の水性塩酸の添加により酸性にした。この酸性の水性混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機物を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順番に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、さらなる収穫を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M + H]⁺ calcd 255.16; found 255.09。

【0409】

工程3：(4-シアノビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

オキシ塩化リン(2.0mL、22mmol)を、(4-カルバモイルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(1.1g、4.3mmol)のピリジン(17mL)中の冷(氷水浴)溶液に、磁気攪拌しながら添加した。この反応混合物をこの浴内で5分間攪拌し、次いでこの浴を外した後に60分間攪拌した。この混合物をおよそ200mLの氷水に添加した。得られた水性混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた抽出物を10%の塩酸および飽和塩化ナトリウム水溶液で1回ずつ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、所望の中間体を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M + H]⁺ calcd 237.15; found 236.85。

【0410】

工程4：4-アミノビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボニトリル塩酸塩の調製

(4-シアノビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(1.1g、4.7mmol)をジオキサン(10mL)中に取った。塩化水素のジオキサン中の溶液(4N、50mL、200mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。その固体残渣を酢酸エチル中に取り、濾過により集め、そして乾燥させて、所望の中間体を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M + H]⁺ calcd 137.10; found 136.96。

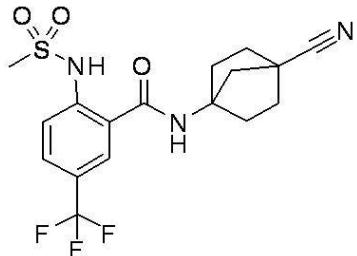
【0411】

工程5：N-(4-シアノビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-2-((1,1-ジメチルエチル)スルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

表題化合物を、2-((1,1-ジメチルエチル)スルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(0.10g、0.31mmol)および4-アミノビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボニトリル塩酸塩(56mg、0.32mmol)から、一般合成10に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.16 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 2.20 (s, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.94 (m, 6H), 1.29 (s, 9H)。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M-H]⁻ calcd 442.15; found 442.27。

【0412】

【化181】



実施例173：N-(4-シアノビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-2-(メチルスルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

10

20

30

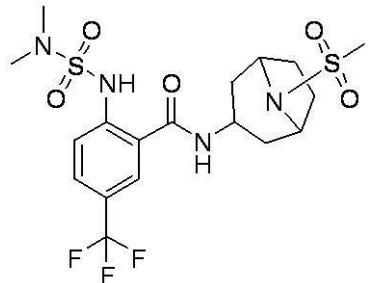
40

50

表題化合物を、2-(メチルスルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(100mg、0.35mmol)および4-アミノビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボニトリル塩酸塩(64mg、0.37mmol)から、一般合成10に従って調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 11.30(s, 1H), 9.21(s, 1H), 8.21(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.89(dd, J = 8.7, 2.1Hz, 1H), 7.71(d, J = 8.7Hz, 1H), 3.25(s, 3H), 2.21(s, 2H), 2.11 - 1.84(m, 8H)。LCM S-ESI⁻(m/z): [M-H]⁻ calcd 400.10; found 400.17。

【0413】

【化182】



10

実施例174: 2-(N,N-ジメチルスルファモイル)アミノ-N-(8-(メチルスルホニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

20

工程1: 2-(N,N-ジメチルスルファモイル)アミノ-N-(トリフルオロメチル)安息香酸の調製

表題中間体を、2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(2.0g、9.7mmol)から、2-(N,N-ジメチルスルファモイル)アミノ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸の2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸からの調製と類似の方法で作製した。LCMS-ESI⁻(m/z): [M-H]⁻ calcd 311.04; found 311.04。

【0414】

工程2: 2-(N,N-ジメチルスルファモイル)アミノ-N-(8-(メチルスルホニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

30

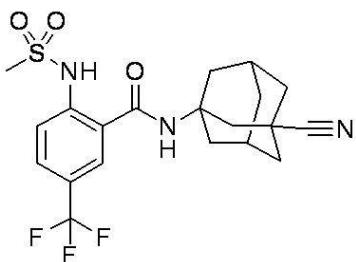
表題化合物を、ジアステレオマーの混合物として、2-(N,N-ジメチルスルファモイル)アミノ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(91mg、0.29mmol)および8-(メチルスルホニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン(63mg、0.31mmol)から、一般合成10に従って調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 11.69(s, 1H, ジアステレオマー-1), 11.11(s, 1H, ジアステレオマー-2), 8.97(d, J = 7.9Hz, 1H, ジアステレオマー-1), 8.71(d, J = 4.3Hz, 1H, ジアステレオマー-2), 8.22(m, 1H, ジアステレオマー-1), 7.98(m, 1H, ジアステレオマー-2), 7.89(m, 2H, ジアステレオマー-1および2), 7.70(d, J = 4.6Hz, 1H, ジアステレオマー-1), 7.67(d, J = 4.6Hz, 1H, ジアステレオマー-2), 4.34(tt, J = 11.8, 5.8Hz, 1H, ジアステレオマー-1), 4.20(m, 2H, ジアステレオマー-1), 4.15(s, 2H, ジアステレオマー-2), 4.06(dt, J = 7.3, 4.8, 2.3Hz, 1H, ジアステレオマー-2), 2.96(s, 3H, ジアステレオマー-1), 2.96(s, 3H, ジアステレオマー-2), 2.76(s, 6H, ジアステレオマー-1), 2.75(s, 6H, ジアステレオマー-2), 2.18 - 2.08(m, 2H), 2.08 - 1.96(m, 8H), 1.93(dd, J = 5.9, 3.0Hz, 1H, ジアステレオマー-1), 1.90(dd, J = 6.1, 2.8Hz, 1H, ジアステレオマー-2), 1.85 - 1.68(m, 4H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calcd 499.12; found 498.91。

40

【0415】

50

【化183】



実施例175：N - ((1R, 5R) - 3 - シアノアダマンタン - 1 - イル) - 2 - (メチルスルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド 10

工程1～3：3 - アミノアダマンタン - 1 - カルボニトリル塩酸塩の調製

表題中間体を、3 - ((tert - プトキシカルボニル)アミノ)アダマンタン - 1 - カルボン酸(2.0 g, 6.7 mmol)から、4 - アミノビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 1 - カルボニトリル塩酸塩を4 - ((tert - プトキシカルボニル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 1 - カルボン酸から得た順序に従って調製した。LCM S - ESI⁺ (m/z) : [M + H]⁺ calcd 177.13; found 176.96。

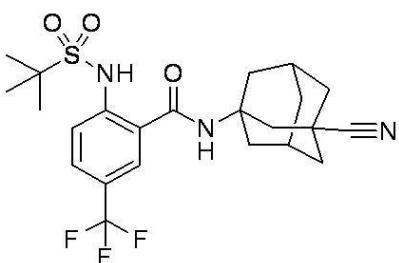
【0416】

工程4：N - ((1R, 5R) - 3 - シアノアダマンタン - 1 - イル) - 2 - (メチルスルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製 20

表題化合物を、2 - (メチルスルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸(104 mg, 0.37 mmol)および3 - アミノアダマンタン - 1 - カルボニトリル塩酸塩(78 mg, 0.37 mmol)から、一般合成10に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.90 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.40 (s, 2H), 2.20 - 2.07 (m, 4H), 2.02 (m, 2H), 1.96 (m, 4H), 1.64 (m, 2H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calcd 442.13; found 442.02。

【0417】

【化184】

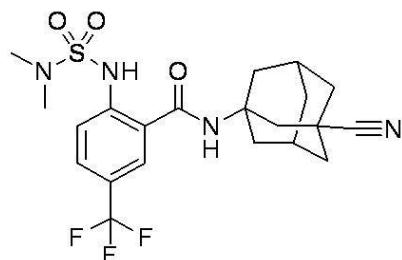


実施例176：N - ((1R, 5R) - 3 - シアノアダマンタン - 1 - イル) - 2 - ((1, 1 - ジメチルエチル)スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド 40

表題化合物を、2 - ((1, 1 - ジメチルエチル)スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸(121 mg, 0.37 mmol)および3 - アミノアダマンタン - 1 - カルボニトリル塩酸塩(83 mg, 0.39 mmol)から、一般合成10に従つて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.78 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 2H), 2.21 - 2.08 (m, 4H), 2.06 - 1.99 (m, 2H), 1.96 (m, 4H), 1.64 (m, 2H), 1.30 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calcd 484.18; found 483.79。

【0418】

【化185】



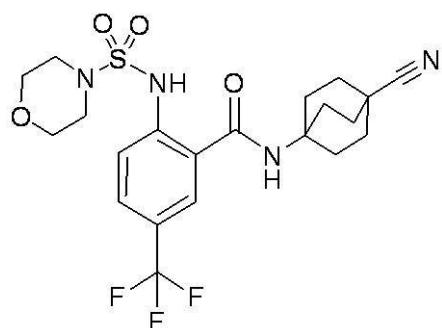
10

実施例177：N-((1R,5R)-3-シアノアダマンタン-1-イル)-2-((N,N-ジメチルスルファモイル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

表題化合物を、2-((N,N-ジメチルスルファモイル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(91mg、0.29mmol)および3-アミノアダマンタン-1-カルボニトリル塩酸塩(65mg、0.31mmol)から、一般合成10に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.98 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.75 (s, 6H), 2.40 (s, 2H), 2.22 - 2.08 (m, 4H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 4H), 1.65 (m, 2H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 471.16; found 470.91。

【0419】

【化186】



30

実施例178：N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-((モルホリン-4-スルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

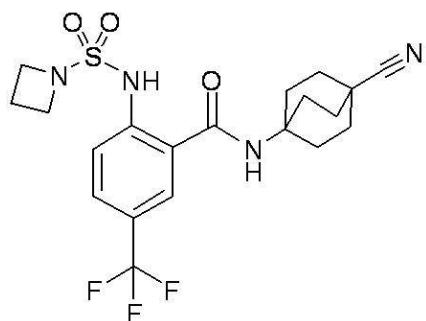
表題化合物を、N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヨード-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(0.20g、0.45mmol)およびモルホリン-4-スルホンアミド(0.22g、1.3mmol)から、一般合成8に従って調製した。精製を、逆相HPLCの代わりにフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)により達成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.08 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.55 (m, 4H), 3.08 (m, 4H), 2.01 (s, 12H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 485.15; found 485.30。

【0420】

40

50

【化187】



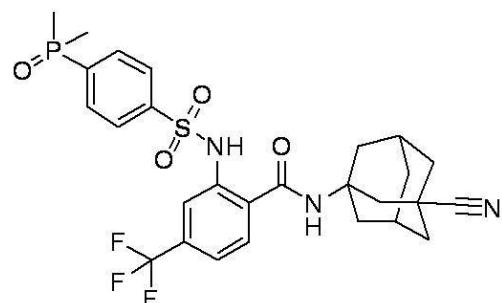
10

実施例179：2-(アゼチジン-1-スルホンアミド)-N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

表題化合物を、N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヨード-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(0.20g、0.45mmol)およびアゼチジン-1-スルホンアミド(0.18g、1.3mmol)から、一般合成8に従って調製した。精製を、逆相HPLCの代わりにフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)により達成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 2.13 (p, J = 7.7 Hz, 2H), 2.01 (s, 12H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 455.14; found 455.29。

【0421】

【化188】



30

実施例180：3-(シアノアダマンタン-1-イル)-2-((4-(ジメチルホスホリル)フェニル)スルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

工程1：2-((4-ヨードフェニル)スルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)安息香酸の調製

2-((4-ヨードフェニル)スルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル(先に記載、0.58g、1.2mmol)の2-メチルテトラヒドロフラン/メタノール/水(2:2:1、15mL)中の混合物を水酸化ナトリウム(0.29g、7.2mmol)で処理し、そして60℃で2時間加熱した。冷却後、この塩基性混合物を塩酸で酸性にし、次いで酢酸エチルで3回抽出した。合わせた抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、所望の中間体を得た。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 469.92; found 470.01。

40

【0422】

工程2：3-シアノアダマンタン-1-イル-2-((4-ヨードフェニル)スルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

表題中間体を、2-((4-ヨードフェニル)スルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)安息香酸(0.45g、0.96mmol)および3-アミノアダマンタン-1

50

-カルボニトリル塩酸塩(0.20g、0.96mmol)から、一般合成7に従って調製した。水性の後処理後、その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)により精製した。LCMS-ESI⁻(m/z): [M-H]⁻ calcd 628.05; found 628.29。

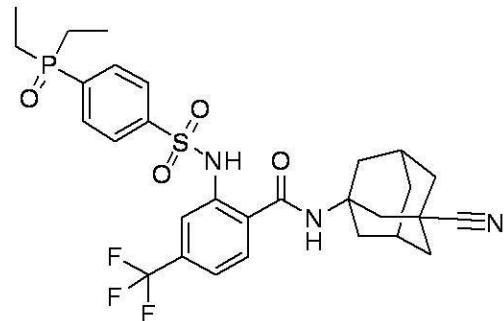
【0423】

工程3: 3-(シアノアダマンタン-1-イル)-2-((4-(ジメチルホスホリル)フェニル)スルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

3-シアノアダマンタン-1-イル-2-((4-ヨードフェニル)スルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(50mg、79μmol)、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(XantPhos、2.8mg、4.8μmol)、酢酸パラジウム(II)(0.89mg、4.0μmol)、リン酸三カルシウム(19mg、87μmol)、およびジメチルホスフィンオキシド(6.8mg、87μmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF、0.5mL)中の混合物を、マイクロ波反応器内で150で20分間加熱した。この反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)により精製して、所望の生成物を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 10.87(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.96(m, 2H), 7.83(m, 3H), 7.60(s, 1H), 7.57(s, 1H), 2.30(s, 2H), 2.17(m, 2H), 2.03(d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.95(m, 4H), 1.91 - 1.81(m, 2H), 1.69(s, 3H), 1.65(s, 3H), 1.66 - 1.60(m, 2H)。LCMS-ESI⁻(m/z): [M-H]⁻ calcd 578.16; found 578.36。

【0424】

【化189】



実施例181: 3-(シアノアダマンタン-1-イル)-2-((4-(ジエチルホスホリル)フェニル)スルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

3-シアノアダマンタン-1-イル-2-((4-ヨードフェニル)スルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(55mg、87μmol)、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(XantPhos、3.0mg、5.2μmol)、酢酸パラジウム(II)(0.98mg、4.4μmol)、リン酸三カルシウム(20mg、96μmol)、およびジエチルホスフィンオキシド(10mg、96μmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF、0.5mL)中の混合物を、マイクロ波反応器内で150で40分間加熱した。この反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)により精製して、所望の生成物を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 10.85(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.91(m, 2H), 7.87 - 7.78(m, 3H), 7.59(bs, 1H), 7.44(d, J = 1.8 Hz, 1H), 2.31(s, 2H), 2.17(m, 2H), 2.09 - 2.01(m, 2H), 1.99 - 1.93(m, 5H), 1.93 - 1.83(m, 3H), 1.63(m, 2H), 1.27 - 0.98(m, 2H), 0.91(t, J = 7.8 Hz, 3H), 0.87(t, J = 8.1 Hz, 3H)。LCMS-ESI⁻(m/z): [M-H]⁻ calcd 606.19; found 606.40。

【0425】

10

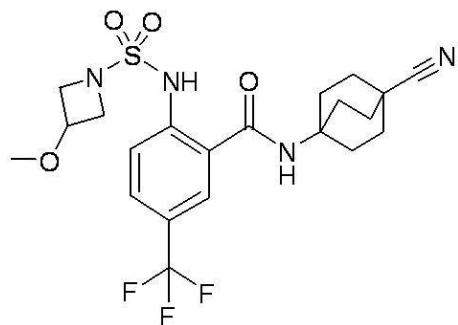
20

30

40

50

【化190】



10

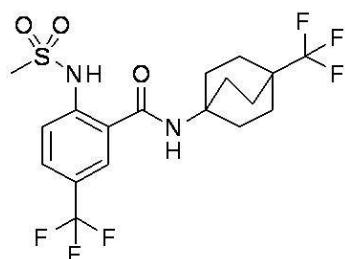
実施例 182 : N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - ((3 - メトキシアゼチジン) - 1 - スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

表題化合物を、N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - ヨード - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (0 . 2 0 g, 0 . 4 5 mmol) および 3 - メトキシアゼチジン - 1 - スルホンアミド (0 . 1 5 g, 0 . 8 9 mmol) から、一般合成 8 に従って調製した。精製を、逆相 HPLC の代わりにフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル) により達成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.21 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.66 (dd, J = 8.8, 4.7 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.01 (s, 12H)。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M-H]⁻ calcd 485.15 ; found 485.31。

20

【0426】

【化191】



30

実施例 183 : 2 - (メチルスルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (4 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) ベンズアミド

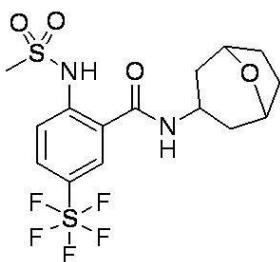
表題化合物を、2 - (メチルスルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (1 0 0 mg, 0 . 3 5 mmol) および 4 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - アミン塩酸塩 (8 5 mg, 0 . 3 7 mmol) から、一般合成 10 に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.03 (m, 6H), 1.75 (m, 6H)。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M-H]⁻ calcd 457.11 ; found 457.22。

40

【0427】

50

【化192】

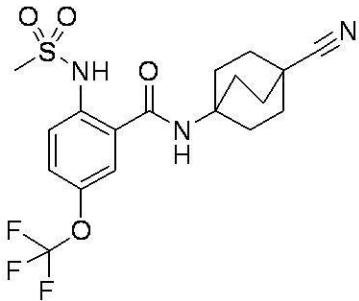


実施例 184 : N - (8 - オキサビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 2 - (メチルスルホンアミド) - 5 - (ペンタフルオロ - ⁶ - スルファニル) ベンズアミド
表題化合物を、ジアステレオマーの混合物として、2 - (メチルスルホンアミド) - 5 - (ペンタフルオロ - ⁶ - スルファニル) 安息香酸 (180 mg, 0 . 53 mmol) および 8 - オキサビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - アミン (74 mg, 0 . 58 mmol) から、一般合成 10 に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.85 (s, 1H), 8.76 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.7 Hz, 0.5H), 8.05 (m, 1.5H), 7.70 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.29 (dt, J = 6.0, 3.5 Hz, 2H), 4.01 (dp, J = 9.3, 3.2, 2.5 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.11 - 1.98 (m, 4H), 1.85 (m, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 2H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 449.07 ; found 449.23。

10

【0428】

【化193】



20

30

実施例 185 : N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - (メチルスルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメトキシ) ベンズアミド

工程 1 : 2 - (メチルスルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメトキシ) 安息香酸の調製

表題中間体を、2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメトキシ) 安息香酸 (1 . 0 g, 3 . 5 mmol) およびメタンスルホンアミド (1 . 0 g, 11 mmol) から、一般合成 9 に従って調製した。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 298 . 01 ; found 297 . 96 。

【0429】

40

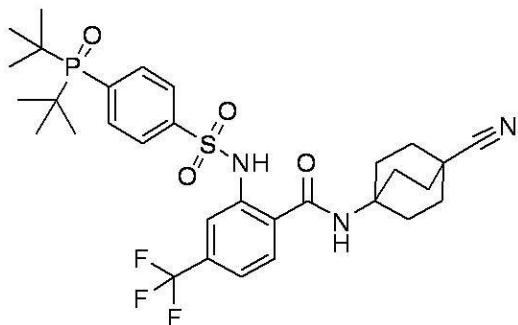
工程 2 : N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - (メチルスルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメトキシ) ベンズアミドの調製

表題化合物を、2 - (メチルスルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメトキシ) 安息香酸 (119 mg, 0 . 40 mmol) および 4 - アミノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボニトリル塩酸塩 (82 mg, 0 . 44 mmol) から、一般合成 10 に従つて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.41 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.99 (s, 1H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 430.11 ; found 430.20 。

【0430】

50

【化194】



10

実施例186：N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - ((4 - (ジ - tert - ブチルホスホリル) フェニル) スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

工程1：4 - (ジ - tert - ブチルホスホリル) ベンゼンスルホンアミドの調製

N , N - ジメチルホルムアミド (D M F、13m L) 中の、ジ - tert - ブチルホスフィンオキシド (0 . 61 g、3 . 8 mm o l) 、4 - ヨードベンゼンスルホンアミド (0 . 97 g、3 . 4 mm o l) 、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 (Xant Phos、0 . 12 g、0 . 21 mm o l) 、酢酸パラジウム (I I) (38 mg、0 . 17 mol) 、およびリン酸三カルシウム (0 . 80 g、3 . 8 mm o l) の混合物をマイクロ波反応器内で150 °で4時間加熱した。冷却したら、この混合物をセライト珪藻土のフリットパッドで濾過した。その濾液を減圧下で濃縮し、そして得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィー (R P - H P L C、アセトニトリル / 水 / 0 . 1 % のトリフルオロ酢酸) により精製して、所望の中間体を得た。L C M S - E S I + (m / z) : [M + H] + calcd 318 . 12 ; found 318 . 10。

20

【0431】

工程2：2 - ブロモ - N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの調製

表題中間体を、2 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (1 . 6 g、5 . 9 mm o l) および4 - アミノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボニトリル塩酸塩 (1 . 2 g、6 . 2 mm o l) から、一般合成7に従って調製した。L C M S - E S I - (m / z) : [M - H] - calcd 399 . 04 ; found 399 . 27。

30

【0432】

工程3：N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - ((4 - (ジ - tert - ブチルホスホリル) フェニル) スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの調製

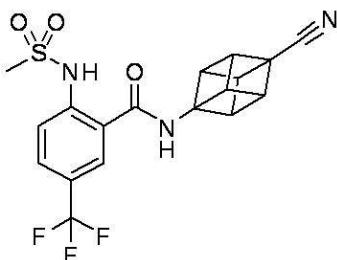
表題化合物を、2 - ブロモ - N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (0 . 11 g、0 . 27 mm o l) および4 - (ジ - tert - ブチルホスホリル) ベンゼンスルホンアミド (0 . 17 g、0 . 54 mm o l) から、一般合成8に従って調製した。精製を、逆相H P L Cの代わりにフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル) により達成した。¹H N M R (400 MHz, DMSO-d₆) 10.87 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.87 - 7.74 (m, 3H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 1.96 (tt, J = 10.2, 5.7 Hz, 12H), 1.15 (s, 9H), 1.12 (s, 9H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 636.24 ; found 636.42。

40

【0433】

50

【化195】



実施例 187： N - ((2 r , 3 R , 4 r , 5 S) - 4 - シアノキュバン - 1 - イル) - 2 - (メチルスルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド 10

工程 1： 4 - ((t e r t - プトキシカルボニル) アミノ) キュバン - 1 - カルボン酸メチルの調製

4 - (メトキシカルボニル) キュバン - 1 - カルボン酸 (1 . 0 g, 4 . 8 mmol) の t e r t - ブタノール (2 0 mL) 中の攪拌混合物に、トリエチルアミン (2 . 7 mL, 1 9 mmol) を添加し、次いでジフェニルホスホリルアジド (1 . 6 mL, 7 . 3 mL) を添加した。この反応混合物を一晩加熱還流させた。冷却したら、これをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル) により精製して、所望の中間体を得た。

L C M S - E S I + (m / z) : [M - B o c + H] + c a l c d 1 7 8 . 0 8 ; f o u n d 1 7 8 . 0 0 .

【0434】

工程 2： 4 - ((t e r t - プトキシカルボニル) アミノ) キュバン - 1 - カルボン酸の調製

水酸化ナトリウム (0 . 2 9 g, 7 . 2 mmol) を、4 - ((t e r t - プトキシカルボニル) アミノ) キュバン - 1 - カルボン酸メチル (1 . 0 g, 3 . 6 mmol) の 2 - メチルテトラヒドロフラン / メタノール / 水 (2 : 2 : 1, 1 6 mL) 中の溶液に添加した。この反応混合物を 1 0 分間超音波処理し、次いで室温で一晩攪拌した。この混合物を 1 0 % の水性クエン酸で希釈し、そして酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた抽出物を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で 1 回ずつ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、所望の中間体を得た。L C M S - E S I - (m / z) : [M - H] - c a l c d 2 6 2 . 1 2 ; f o u n d 2 6 2 . 2 5 .

【0435】

工程 3 ~ 5 : 4 - アミノキュバン - 1 - カルボニトリル塩酸塩の調製

表題中間体を、4 - ((t e r t - プトキシカルボニル) アミノ) キュバン - 1 - カルボン酸 (0 . 9 6 g, 3 . 6 mmol) から、4 - アミノビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 1 - カルボニトリル塩酸塩を 4 - ((t e r t - プトキシカルボニル) アミノ) ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 1 - カルボン酸から得た順序に従って調製した。L C M S - E S I + (m / z) : [M + H] + c a l c d 1 4 5 . 0 7 ; f o u n d 1 4 4 . 9 3 .

【0436】

工程 6 : N - ((2 r , 3 R , 4 r , 5 S) - 4 - シアノキュバン - 1 - イル) - 2 - (メチルスルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの調製

表題化合物を、2 - (メチルスルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (8 0 mg, 0 . 2 8 mmol) およびビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - アミン塩酸塩 (4 8 mg, 0 . 3 0 mmol) から、一般合成 1 0 に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.62 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.30 (m, 6H), 3.26 (s, 3H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M - H] - c a l c d 4 0 8 . 0 7 ; f o u n d 4 0 8 . 0 6 .

【0437】

10

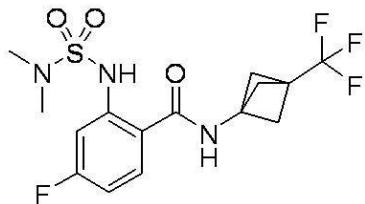
20

30

40

50

【化196】



実施例188：2-((N,N-ジメチルスルファモイル)アミノ)-4-フルオロ-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミド

工程1：2-((N,N-ジメチルスルファモイル)アミノ)-4-フルオロ安息香酸の調製

表題中間体を、2-アミノ-4-フルオロ安息香酸(3.1g、9.7mmol)から、2-((N,N-ジメチルスルファモイル)アミノ)-4-(トリフルオロメチル)安息香酸の2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸からの調製と類似の方法で作製した。LCMS-ESI⁺(m/z)：[M+H]⁺ calcd 263.04；found 262.86。

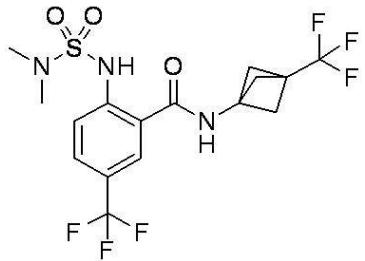
【0438】

工程2：2-((N,N-ジメチルスルファモイル)アミノ)-4-フルオロ-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの調製

表題化合物を、2-((N,N-ジメチルスルファモイル)アミノ)-4-フルオロ安息香酸(119mg、0.40mmol)および3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩(80mg、0.43mmol)から、一般合成4の工程3に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 11.48 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 9.0, 6.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 11.2, 2.6 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 2.73 (s, 6H), 2.35 (s, 6H)。LCMS-ESI⁻(m/z)：[M-H]⁻ calcd 394.09；found 394.28。

【0439】

【化197】



実施例189：2-((N,N-ジメチルスルファモイル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミド

表題化合物を、2-((N,N-ジメチルスルファモイル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(82mg、0.26mmol)および3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩(54mg、0.29mmol)から、一般合成10に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 11.57 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.22 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.76 (s, 6H), 2.38 (s, 6H)。LCMS-ESI⁻(m/z)：[M-H]⁻ calcd 444.09；found 444.14。

【0440】

10

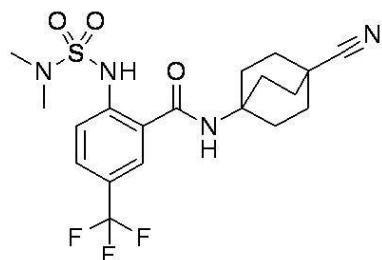
20

30

40

50

【化198】

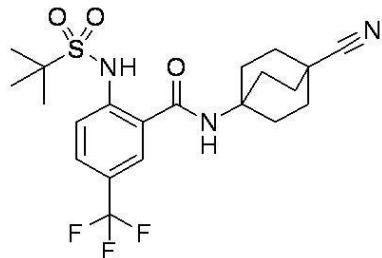


実施例 190 : N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - ((N , N - ジメチルスルファモイル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

表題化合物を、 2 - ((N , N - ジメチルスルファモイル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (8.2 mg, 0.26 mmol) および 4 - アミノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボニトリル塩酸塩 (5.4 mg, 0.29 mmol) から、一般合成 10 に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.99 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.06 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.73 (s, 6H), 2.01 (s, 12H)。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M-H]⁻ calcd 443.14 ; found 443.27。

【0441】

【化199】

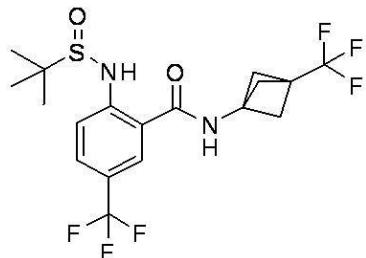


実施例 191 : N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - ((1 , 1 - ジメチルエチル) スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

表題化合物を、 2 - ((1 , 1 - ジメチルエチル) スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (0.15 g, 0.47 mmol) および 4 - アミノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボニトリル塩酸塩 (9.6 mg, 0.51 mmol) から、一般合成 10 に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.82 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 2.01 (s, 12H), 1.29 (s, 9H)。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M-H]⁻ calcd 456.16 ; found 456.27。

【0442】

【化200】



実施例 192 : 2 - ((t e r t - プチルスルフィニル) アミノ) - 5 - (トリフル

10

20

30

40

50

オロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル) ベンズアミド

工程 1 : 2 - ((tert - プチルスルフィニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸の調製

表題中間体を、2 - プロモ - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸(0.63g、2.3mmol)および2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド(0.29g、2.3mmol)から、一般合成9に従って調製した。

LCMS-ESI⁻(m/z) : [M - H]⁻ calcd 308.06; found 307.94.

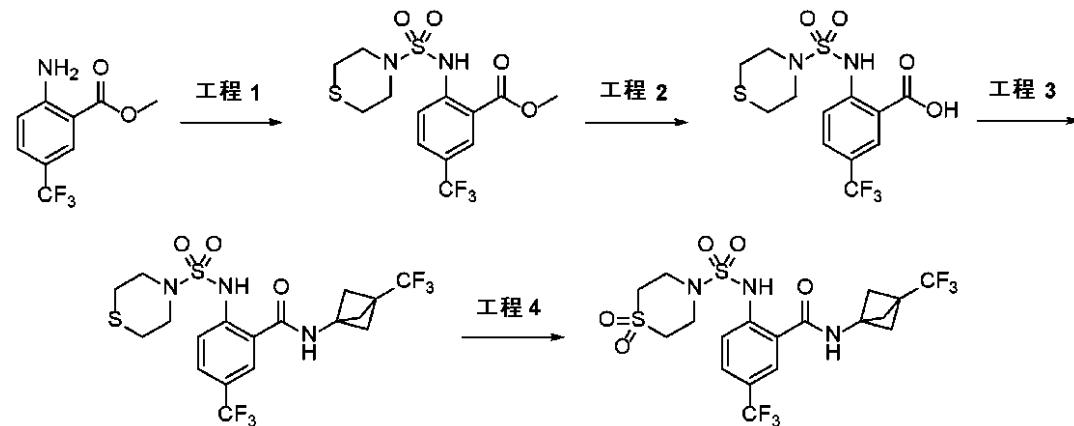
【0443】

工程 2 : 2 - ((tert - プチルスルフィニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸の調製

表題化合物を、2 - ((tert - プチルスルフィニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸(0.17g、0.54mmol)および3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - アミン塩酸塩(0.11g、0.60mmol)から、一般合成4の工程3に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 10.69(s, 1H), 9.72(s, 1H), 8.16(m, 1H), 7.81(dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.53(d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.37(s, 6H), 1.26(s, 9H)。LCMS-ESI⁺(m/z) : [M+H]⁺ calcd 443.11; found 442.83.

【0444】

【化201】



実施例193 : 2 - ((1,1 - ジオキシドチオモルホリン) - 4 - スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル) ベンズアミド

工程 1 : 2 - (チオモルホリン - 4 - スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチルの調製

2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチル(512mg、2.3mmol)のジクロロメタン(11mL)中の混合物に、クロロスルホン酸(170μL、2.6mmol)を添加し、その後、五酸化リン(535mg、2.6mmol)を添加した。この混合物を75のブロックで一晩加熱した。冷却後、この反応混合物をトリエチルアミン(0.81mL、5.8mmol)のジクロロメタン(5mL)中の溶液に添加し、これを氷水浴内で冷却した。N,N - デイソプロピルエチルアミン(0.81mL、4.7mmol)およびチオモルホリン(244μL、2.6mmol)のジクロロメタン(5mL)中の混合物をこの混合物に添加し、次いでこれを0で45分間攪拌した。その冷却浴を外し、そしてこの混合物を室温まで昇温させた。酢酸エチルおよび飽和塩化ナトリウム水溶液を添加し、そしてその層を分離した。その有機相を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で1回ずつ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して残渣にし、次いでこれをフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)により精製し

10

20

30

40

50

て、所望の中間体を得た。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M-H]⁻ calcd 383.04; found 383.18。

【0445】

工程2 : 2-(チオモルホリン-4-スルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸の調製

2-(チオモルホリン-4-スルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル(0.15g、0.40mmol)のテトラヒドロフラン(4.5mL)中の溶液を水酸化リチウム-水和物(50mg、1.2mmol)で処理し、そしてこの混合物が均質になるまで水(およそ1mL)を添加した。この反応混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を10%のクエン酸水溶液で酸性にした後に、これを酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、所望の中間体を得た。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M-H]⁻ calcd 369.03; found 369.05。

【0446】

工程3 : 2-(チオモルホリン-4-スルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの調製

表題中間体を、2-(チオモルホリン-4-スルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(0.12g、0.32mmol)および3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩(62mg、0.33mmol)から、一般合成4の工程3に従って調製した。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M-H]⁻ calcd 502.08; found 502.16。

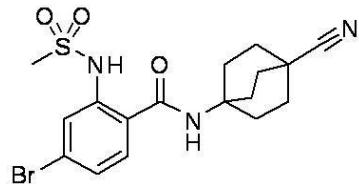
【0447】

工程4 : 2-((1,1-ジオキシドチオモルホリン)-4-スルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの調製

2-(チオモルホリン-4-スルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミド(0.16g、0.32mmol)の2-メチルテトラヒドロフラン(5mL)中の混合物を3-クロロ過安息香酸(70~75%、0.23g、0.95mmol)で一度に処理した。室温で30分間攪拌した後に、この反応混合物を減圧下で濃縮し、そして逆相高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル/水/0.1%のトリフルオロ酢酸)により精製して、表題生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.70 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.67 (m, 4H), 3.22 (m, 4H), 2.38 (s, 6H)。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M-H]⁻ calcd 534.07; found 534.17。

【0448】

【化202】



実施例194 : 4-ブロモ-N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(メチルスルホンアミド)ベンズアミドの調製

一般合成1に従って、2-アミノ-4-ブロモ安息香酸メチルおよび4-(メチルスルホニル)ベンゼンスルホニルクロリド(2.0当量)を工程1で室温で24時間使用し、次いで4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボニトリル塩酸塩を工程3で使用して、4-ブロモ-N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル

10

20

30

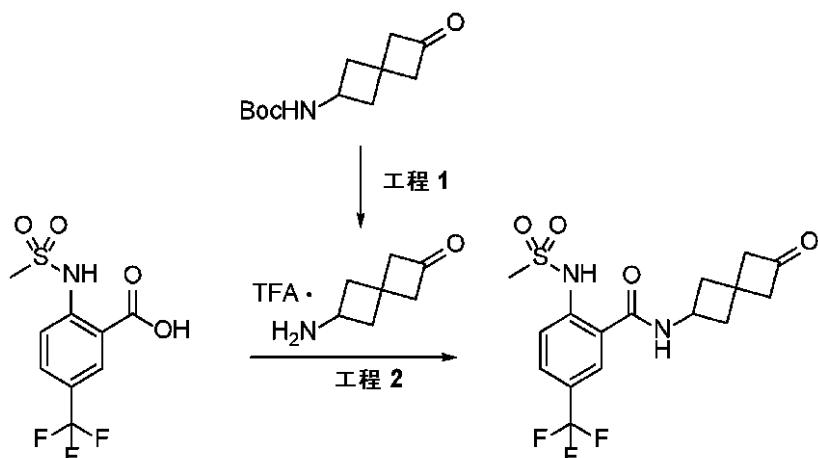
40

50

) - 2 - (メチルスルホンアミド)ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.66 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (d d, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 1.99 (s, 12H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 426.05; found 426.10。

【0449】

【化203】



実施例 195 : 2 - (メチルスルホンアミド) - N - (6 - オキソスピロ [3 . 3]ヘプタン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

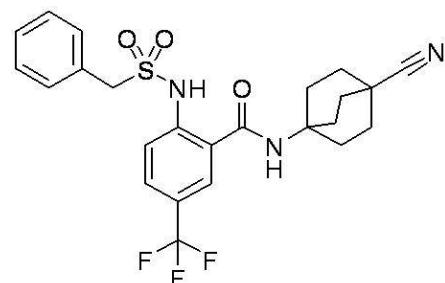
工程 1 : (6 - オキソスピロ [3 . 3]ヘプタン - 2 - イル)カルバミン酸 t e r t - ブチル (100 mg、0 . 444 mmol) の DCM (4 . 0 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (340 μL、4 . 44 mmol) を添加した。この溶液を室温で一晩攪拌し、そして濃縮乾固させて、6 - アミノスピロ [3 . 3]ヘプタン - 2 - オンをトリフルオロ酢酸塩として得た。所望の生成物をさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0450】

工程 2 : 2 - (メチルスルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸 (50 . 0 mg、0 . 177 mmol)、6 - アミノスピロ [3 . 3]ヘプタン - 2 - オン 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート (106 mg、0 . 443 mmol)、EDCI (41 . 1 mg、0 . 265 mmol) および HOBt (35 . 8 mg、0 . 265 mmol) の DMF (1 . 5 mL) 中の混合物を 5 分間攪拌した。N , N - ジイソプロピルエチルアミン (154 μL、0 . 883 mmol) を添加し、そしてこの溶液を室温で 18 時間攪拌した。この溶液を濃縮し、そして得られた残渣を逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.58 (s, 1H), 9.27 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.52 - 4.30 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.22 - 3.17 (m, 2H), 3.13 - 3.08 (m, 2H), 2.60 - 2.50 (m, 2H), 2.45-2.37 (m, 2H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 391.09; found 391.03.

【0451】

【化204】



10

20

30

40

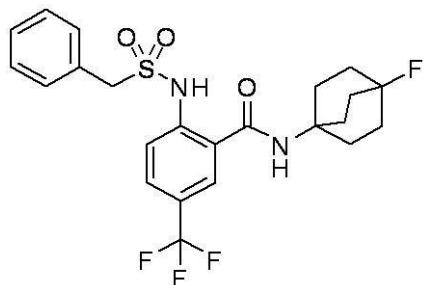
50

実施例 196 : N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - ((フェニルメチル)スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

一般合成 2 に従って、2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチルおよびフェニルメタンスルホンアミドを工程 1 で使用し、次いで 4 - アミノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボニトリル塩酸塩を工程 3 で使用して、N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - ((フェニルメチル)スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドを合成し、そして結晶化により精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.00 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 3H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 1.98 (s, 12H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 492.16; found 492.01.

【0452】

【化205】



10

20

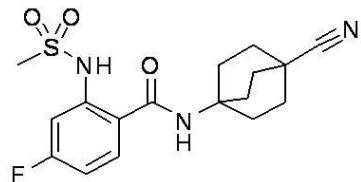
実施例 197 : N - (4 - フルオロビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - ((フェニルメチル)スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

一般合成 2 に従って、2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチルおよびフェニルメタンスルホンアミドを工程 1 で使用し、次いで 4 - フルオロビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - アミン塩酸塩を工程 3 で使用して、N - (4 - フルオロビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - ((フェニルメチル)スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.05 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.78 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 3H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 2.16-2.08 (m, 6H), 1.90-1.81 (m, 6H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 485.15; found 484.98.

30

【0453】

【化206】



40

実施例 198 : N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (メチルスルホンアミド)ベンズアミドの調製

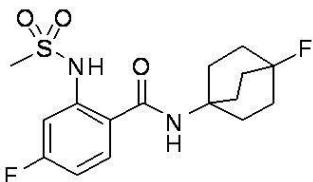
一般合成 1 に従って、4 - アミノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボニトリル塩酸塩を工程 3 で使用して、N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (メチルスルホンアミド)ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.98

50

(s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.9, 6.4$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 11.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.02 (td, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 1.99 (s, 12H)。LC MS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 366.13; found 366.14。

【0454】

【化207】



10

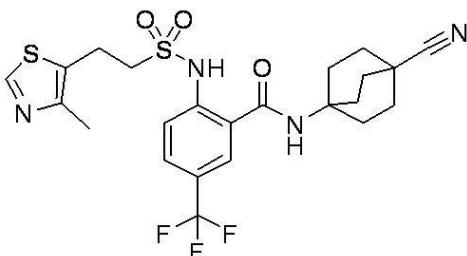
実施例199: 4 - フルオロ - N - (4 - フルオロビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル) - 2 - (メチルスルホンアミド)ベンズアミドの調製

一般合成1に従って、4 - フルオロビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - アミン塩酸塩を工程3で使用して、4 - フルオロ - N - (4 - フルオロビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル) - 2 - (メチルスルホンアミド)ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.02 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.9, 6.4$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 11.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.02 (td, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.19-2.09 (m, 6H), 1.92-1.81 (m, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 359.12; found 359.06。

20

【0455】

【化208】



30

実施例200: N - (4 - シアノビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル) - 2 - ((2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)エチル)スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

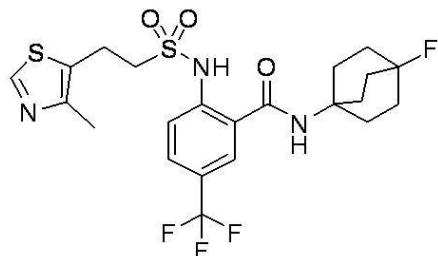
一般合成2に従って、2 - プロモ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸メチルおよび2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)エタン - 1 - スルホンアミドを工程1で使用し、次いで4 - アミノビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - カルボニトリル塩酸塩を工程3で使用して、N - (4 - シアノビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル) - 2 - ((2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)エチル)スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.07 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 3.21 - 3.13 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.00 (s, 12H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 527.14; found 527.25。

40

【0456】

50

【化 2 0 9】

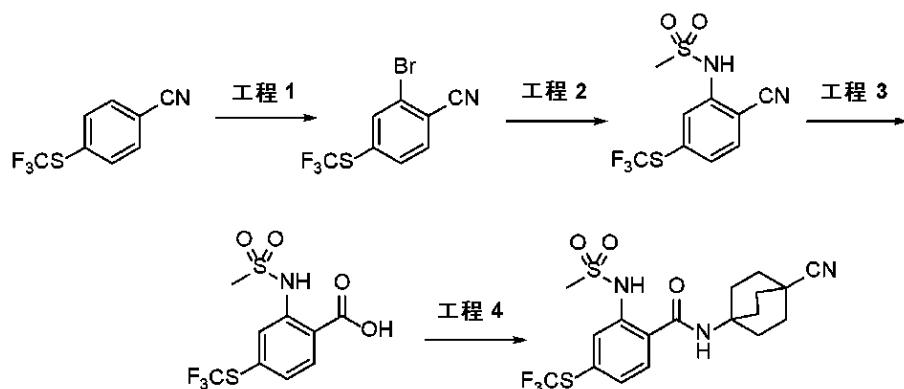


実施例 201： N - (4 - フルオロビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル) - 2 - ((2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)エチル)スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

一般合成 2 に従って、2 - プロモ - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチルおよび 2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) エタン - 1 - スルホンアミドを工程 1 で使用し、次いで 4 - フルオロビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - アミン塩酸塩を工程 3 で使用して、N - (4 - フルオロビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - ((2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) エチル) スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.11 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 3.22-3.12 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.18-2.14 (m, 6H), 1.92 (m, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 520.14 ; found 520.23。

(0 4 5 7)

【化 210】



実施例 202： N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(メチルスルホンアミド)-4-((トリフルオロメチル)チオ)ベンズアミドの調製
工程 1： 2-ブロモ-4-((トリフルオロメチル)チオ)ベンゾニトリルの調製

4-(トリフルオロメチルチオ)ベンゾニトリル(5.0 g、25 mmol)、N-ブロモスクシンイミド(4.8 g、27 mmol)、酢酸パラジウム(II)(0.28 g、1.2 mmol)、およびp-トルエンスルホン酸一水和物(2.3 g、12 mmol)の1,2-ジクロロエタン(100 mL)中の混合物を80°で一晩加熱した。この反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)により精製して、所望の中間体を得た。

【 0 4 5 8 】

工程2：N-(2-シアノ-5-(トリフルオロメチル)チオ)フェニル)メタンスルホンアミドの調製

一般合成 2 の工程 1 に従って、2 - プロモ - 4 - ((トリフルオロメチル) チオ) ベンゾニトリル (0 . 64 g, 2 . 3 mmol) をメタンスルホンアミド (0 . 43 g, 4 . 5 mmol) とカップリングさせて、所望の中間体を得た。 L C M S - E S I - (m /

z) : [M - H]⁻ calcd 294.99; found 295.01.

【0459】

工程3：2-(メチルスルホンアミド)-4-((トリフルオロメチル)チオ)安息香酸の調製

N-(2-シアノ-5-((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)メタンスルホンアミド(0.21g、0.71mmol)をエタノール/水(5:2、7mL)中に取り、そして水酸化ナトリウム(0.28g、7.1mmol)で処理した。この混合物を110で4時間加熱し、次いで室温まで放冷した。この反応混合物を酢酸エチルおよび10%の塩酸に分配した。その水相を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮乾固させて、所望の中間体を得た。LCMS-ESI⁻(m/z) : [M-H]⁻ calcd 313.98; found 313.95。

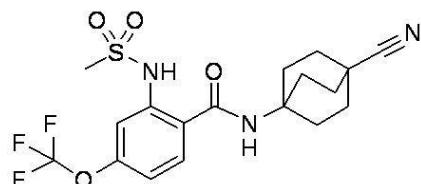
【0460】

工程4：N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(メチルスルホンアミド)-4-((トリフルオロメチル)チオ)ベンズアミドの調製

表題化合物を、2-(メチルスルホンアミド)-4-((トリフルオロメチル)チオ)安息香酸(0.12g、0.37mmol)および4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボニトリル塩酸塩(73mg、0.39mmol)から、一般合成10に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 10.35(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.78(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.53(d, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 3.13(s, 3H), 1.99(s, 12H)。LCMS-ESI⁻(m/z) : [M-H]⁻ calcd 446.09; found 446.21。

【0461】

【化211】



実施例203：N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(メチルスルホンアミド)-4-((トリフルオロメトキシ)ベンズアミドの調製

工程1：2-(メチルスルホンアミド)-4-((トリフルオロメトキシ)安息香酸の調製

一般合成9の工程1の条件に従って、2-ブロモ-4-((トリフルオロメトキシ)安息香酸(1.0g、3.5mmol)をメタンスルホンアミド(1.0g、11mmol)とカップリングさせて、所望の中間体を得た。LCMS-ESI⁻(m/z) : [M-H]⁻ calcd 298.01; found 297.98。

【0462】

工程2：N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(メチルスルホンアミド)-4-((トリフルオロメトキシ)ベンズアミドの調製

表題化合物を、2-(メチルスルホンアミド)-4-((トリフルオロメトキシ)安息香酸(0.12g、0.41mmol)および4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボニトリル塩酸塩(81mg、0.44mmol)から、一般合成10に従つて調製した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 10.69(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.84(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.39(dd, J = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.19(m, 1H), 3.16(s, 3H), 1.99(s, 12H)。LCMS-ESI⁻(m/z) : [M-H]⁻ calcd 430.11; found 430.20。

【0463】

10

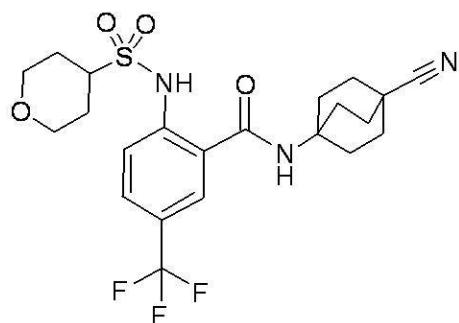
20

30

40

50

【化212】



10

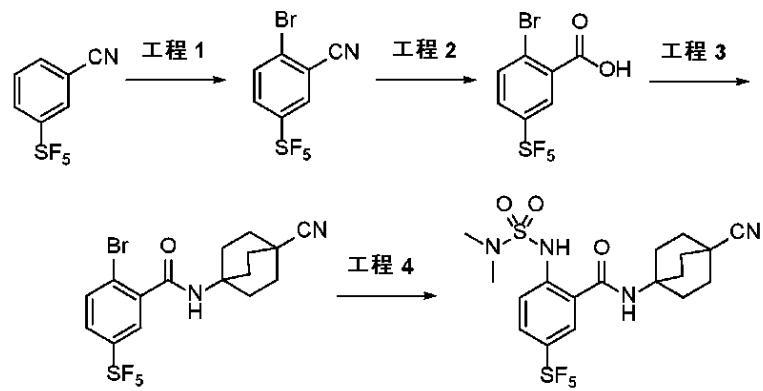
実施例204：N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン)-4-スルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

表題化合物を、N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヨード-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(0.20g、0.45mmol)およびテトラヒドロ-2H-ピラン-4-スルホンアミド(0.22g、1.3mmol)から、一般合成8に従って調製した。精製を、逆相HPLCの代わりにフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)により達成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.00 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 11.5, 3.1 Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.29 (td, J = 12.0, 2.2 Hz, 2H), 2.00 (s, 12 H), 1.84 (ddd, J = 12.3, 4.1, 1.8 Hz, 2H), 1.62 (qd, J = 12.2, 4.7 Hz, 2H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 484.16; found 484.30。

20

【0464】

【化213】



30

実施例205：N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-((N,N-ジメチルスルファモイル)アミノ)-5-(ペンタフルオロ-⁶-スルファニル)ベンズアミドの調製

40

工程1：2-ブロモ-5-(ペンタフルオロ-⁶-スルファニル)ベンゾニトリルの調製

3-(ペンタフルオロスルファニル)ベンゾニトリル(5.0g、22mmol)、N-ブロモスクシンイミド(4.3g、24mmol)、酢酸パラジウム(II)(0.25g、1.1mmol)、およびp-トルエンスルホン酸一水和物(2.1g、11mmol)の1,2-ジクロロエタン(90mL)中の混合物を80℃で一晩加熱した。この反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)により精製して、所望の中間体を得た。

【0465】

50

工程2：2-ブロモ-5-(ペンタフルオロ-⁶-スルファニル)安息香酸の調製
水(12mL)を、2-ブロモ-5-(ペンタフルオロ-⁶-スルファニル)ベンゾニトリル(2.22g、7.2mmol)の冰酢酸(12mL)中の混合物に添加した。この懸濁物に硫酸(12mL)を添加し、そしてこの混合物を150℃で24時間加熱した。冷却したら、この反応混合物を水で希釈し、そしてその固体を濾過により集め、水で洗浄し、そして真空オーブン内で一晩乾燥させて、所望の中間体を得た。LCMS-ESI⁻(m/z) : [M-H]⁻ calcd 324.90; found 324.88。

【0466】

工程3：2-ブロモ-N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(ペンタフルオロ-⁶-スルファニル)ベンズアミドの調製

表題中間体を、2-ブロモ-5-(ペンタフルオロ-⁶-スルファニル)安息香酸(1.0g、3.1mmol)および4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボニトリル塩酸塩(0.60g、3.2mmol)から、一般合成7の条件に従って調製した。LCMS-ESI⁻(m/z) : [M-H]⁻ calcd 457.01; found 457.19。

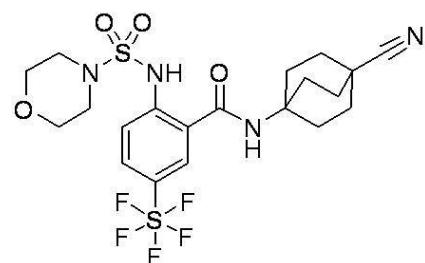
【0467】

工程4：N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(N,N-ジメチルスルファモイル)アミノ)-5-(ペンタフルオロ-⁶-スルファニル)ベンズアミドの調製

表題化合物を、2-ブロモ-N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(ペンタフルオロ-⁶-スルファニル)ベンズアミド(0.29g、0.63mmol)およびN,N-ジメチルスルファミド(0.23g、1.9mmol)から、一般合成8に従って調製した。精製を、逆相HPLCの代わりにフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)により達成した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.90 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.74 (s, 6H), 2.01 (s, 1H)。LCMS-ESI⁻(m/z): [M-H]⁻ calcd 501.11; found 501.24。

【0468】

【化214】



実施例206：N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(モルホリン-4-スルホンアミド)-5-(ペンタフルオロ-⁶-スルファニル)ベンズアミドの調製

表題化合物を、2-ブロモ-N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(ペンタフルオロ-⁶-スルファニル)ベンズアミド(0.20g、0.44mmol)およびモルホリン-4-スルホンアミド(220mg、1.3mmol)から、一般合成8に従って調製した。精製を、逆相HPLCの代わりにフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)により達成した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.99 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.56 (m, 4H), 3.09 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.01 (s, 12H)。LCMS-ESI⁻(m/z): [M-H]⁻ calcd 543.12; found 543.29。

【0469】

10

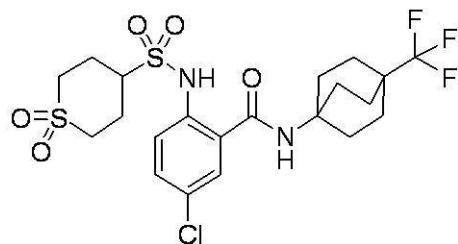
20

30

40

50

【化215】



実施例 207：5 - クロロ - 2 - ((1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン) - 4 - スルホンアミド) - N - (4 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

工程 1 : 2 - ブロモ - 5 - クロロ - N - (4 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

表題中間体を、2 - ブロモ - 5 - クロロ安息香酸 (0 . 35 g、1 . 5 mmol) および4 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - アミン塩酸塩 (0 . 36 g、1 . 6 mmol) から、一般合成 7 の条件に従って調製した。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M - H]⁻ calcd 408 . 01 ; found 408 . 04。

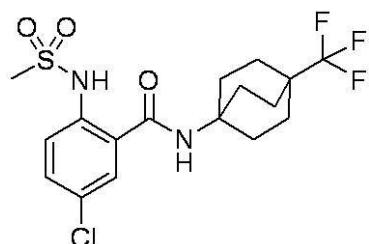
【0470】

工程 2 : 5 - クロロ - 2 - ((1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン) - 4 - スルホンアミド) - N - (4 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

表題化合物を、2 - ブロモ - 5 - クロロ - N - (4 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) ベンズアミド (0 . 12 g、0 . 29 mmol) およびテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - スルホンアミド 1 , 1 - ジオキシド (69 mg、0 . 32 mmol) から、一般合成 8 に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.78 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.19 (ddd, J = 16.7, 12.4, 5.8 Hz, 4H), 2.39 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 2.01 (m, 6H), 1.75 (m, 6H)。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M-H]⁻ calcd 541.09 ; found 541.32。

【0471】

【化216】



実施例 208 : 5 - クロロ - 2 - (メチルスルホンアミド) - N - (4 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

表題化合物を、2 - ブロモ - 5 - クロロ - N - (4 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) ベンズアミド (0 . 16 g、0 . 40 mmol) およびメタンスルホンアミド (0 . 11 g、1 . 2 mmol) から、一般合成 8 に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.41 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 1.98 (m, 6H), 1.74 (m, 6H)。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M-H]⁻ calcd 423.08 ; found 423.22。

10

20

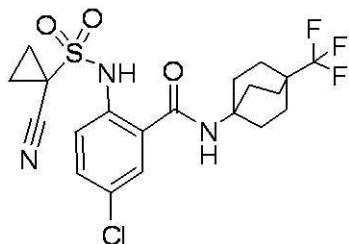
30

40

50

【0472】

【化217】



10

実施例209：5-クロロ-2-((1-シアノシクロプロパン)-1-スルホンアミド)-N-(4-(トリフルオロメチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンズアミドの調製

工程1：5-クロロ-2-((1-シアノシクロプロパン)-1-スルホンアミド)安息香酸の調製

表題中間体を、2-ブロモ-5-クロロ安息香酸(0.28g、1.2mmol)および1-シアノシクロプロパン-1-スルホンアミド(0.17g、1.2mmol)から、一般合成9の工程1の条件に従って調製した。LCMS-ESI⁻(m/z)：[M-H]⁻ calcd 299.00; found 299.22。

【0473】

20

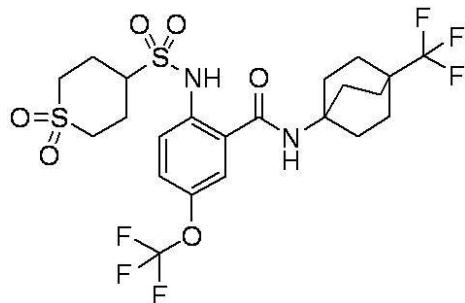
工程2：5-クロロ-2-((1-シアノシクロプロパン)-1-スルホンアミド)-N-(4-(トリフルオロメチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンズアミドの調製

表題化合物を、5-クロロ-2-((1-シアノシクロプロパン)-1-スルホンアミド)安息香酸(64mg、0.21mmol)および4-(トリフルオロメチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン塩酸塩(51mg、0.22mmol)から、一般合成10に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 11.30 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.02 (m, 6H), 1.84 (q, J = 5.5, 5.0 Hz, 2H), 1.74 (m, 6H), 1.64 (q, J = 5.4 Hz, 2H)。LCMS-ESI⁻(m/z)：[M-H]⁻ calcd 474.09; found 474.31。

30

【0474】

【化218】



40

実施例210：2-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン)-4-スルホンアミド)-5-(トリフルオロメトキシ)-N-(4-(トリフルオロメチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンズアミドの調製

工程1：2-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン)-4-スルホンアミド)-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸の調製

表題中間体を、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-スルホンアミド1,1-ジオキシド(67mg、0.31mmol)および2-ブロモ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸(90mg、0.31mmol)から、一般合成9の工程1の条件に従って調製

50

した。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M-H]⁻ calcd 416.02; f
ound 416.09。

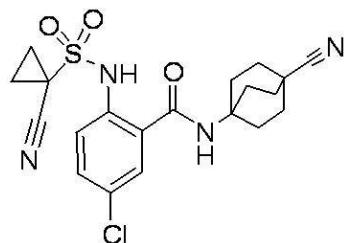
【0475】

工程2 : 2 - ((1,1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2H - チオピラン) - 4 - スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメトキシ) - N - (4 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

表題化合物を、2 - ((1,1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2H - チオピラン) - 4 - スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメトキシ) 安息香酸 (0.13g, 0.31mmol) および4 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - アミン 塩酸塩 (76mg, 0.33mmol) から、一般合成10に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.85 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 9.1, 2.7, 1.3 Hz, 1H), 3.65 (tt, J = 11.9, 3.2 Hz, 1H), 3.22 (m, 4H), 2.40 (m, 2H), 2.14 - 1.92 (m, 8H), 1.75 (m, 6H)。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M-H]⁻ calcd 591.11; found 591.24。

【0476】

【化219】



10

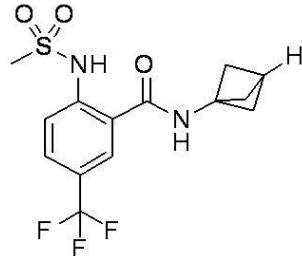
20

実施例211 : 5 - クロロ - N - (4 - シアノビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) - 2 - ((1 - シアノシクロプロパン) - 1 - スルホンアミド) ベンズアミドの調製

表題化合物を、5 - クロロ - 2 - ((1 - シアノシクロプロパン) - 1 - スルホンアミド) 安息香酸 (74mg, 0.25mmol) および4 - アミノビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボニトリル塩酸塩 (48mg, 0.26mmol) から、一般合成10に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.24 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 1.99 (s, 12H), 1.83 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 1.63 (q, J = 5.4 Hz, 2H)。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M-H]⁻ calcd 431.10; found 431.27。

【0477】

【化220】



30

40

実施例212 : N - (ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) - 2 - (メチルスルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの調製

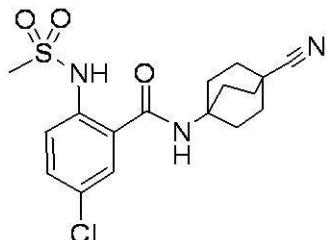
表題化合物を、2 - (メチルスルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (100mg, 0.35mmol) およびビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - アミン 塩酸塩 (44mg, 0.37mmol) から、一般合成10に従って調製した。¹H NMR

50

(400 MHz, DMSO-d₆) 11.76 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.49 (s, 1H, DMSOにより部分的に隠される), 2.13 (s, 6H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 347.08 ; found 347.06。

【0478】

【化221】



10

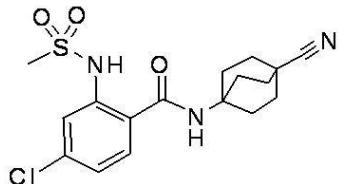
実施例 213：5 - クロロ - N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - (メチルスルホンアミド) ベンズアミドの調製

表題化合物を、5 - クロロ - 2 - (メチルスルホンアミド) 安息香酸 (85 mg、0.34 mmol) および4 - アミノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボニトリル塩酸塩 (67 mg、0.36 mmol) から、一般合成10に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.36 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 1.99 (s, 12H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 380.09 ; found 380.20。

20

【0479】

【化222】



30

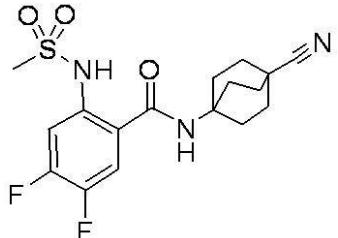
実施例 214：4 - クロロ - N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - (メチルスルホンアミド) ベンズアミドの調製

表題化合物を、5 - クロロ - 2 - (メチルスルホンアミド) 安息香酸 (85 mg、0.34 mmol) および4 - アミノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボニトリル塩酸塩 (67 mg、0.36 mmol) から、一般合成10に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.74 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 1.98 (s, 12H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 380.09 ; found 380.22。

40

【0480】

【化223】



50

実施例 215：N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-4,5-ジフルオロ-2-(メチルスルホンアミド)ベンズアミドの調製

工程 1：4,5-ジフルオロ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸の調製

表題中間体を、メタンスルホンアミド(0.92g、9.7mmol)および2-ブロモ-4,5-ジフルオロ安息香酸(1.2g、4.9mmol)から、一般合成9の工程1の条件に従って調製した。LCMS-ESI⁻(m/z)：[M-H]⁻ calcd 250.01; found 249.95。

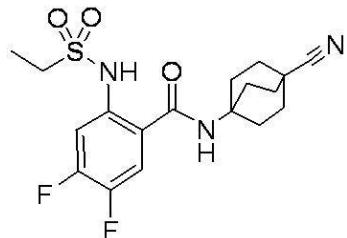
【0481】

工程 2：N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-4,5-ジフルオロ-2-(メチルスルホンアミド)ベンズアミドの調製

表題化合物を、4,5-ジフルオロ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸(120mg、0.47mmol)および4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボニトリル塩酸塩(91mg、0.49mmol)から、一般合成10に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 10.60(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.90(dd, J = 11.5, 8.8 Hz, 1H), 7.46(dd, J = 12.3, 7.3 Hz, 1H), 3.14(s, 3H), 1.98(s, 12H)。LCMS-ESI⁻(m/z)：[M-H]⁻ calcd 382.11; found 382.18。

【0482】

【化224】



10

20

実施例 216：N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-4,5-ジフルオロ-2-(エチルスルホンアミド)ベンズアミドの調製

工程 1：2-(エチルスルホンアミド)-4,5-ジフルオロ安息香酸の調製

表題中間体を、エタンスルホンアミド(0.78g、7.1mmol)および2-ブロモ-4,5-ジフルオロ安息香酸(1.1g、4.8mmol)から、一般合成9の工程1の条件に従って調製した。LCMS-ESI⁻(m/z)：[M-H]⁻ calcd 264.02; found 263.96。

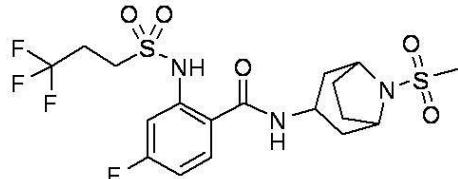
【0483】

工程 2：N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-4,5-ジフルオロ-2-(メチルスルホンアミド)ベンズアミドの調製

表題化合物を、2-(エチルスルホンアミド)-4,5-ジフルオロ安息香酸(130mg、0.50mmol)および4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボニトリル塩酸塩(99mg、0.53mmol)から、一般合成10に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 10.73(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.93(dd, J = 11.5, 8.7 Hz, 1H), 7.48(dd, J = 12.4, 7.3 Hz, 1H), 3.25(q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.98(s, 12H), 1.15(t, J = 7.3 Hz, 3H)。LCMS-ESI⁻(m/z)：[M-H]⁻ calcd 396.13; found 396.22。

【0484】

【化225】



30

40

50

実施例 217： 4 - フルオロ - N - (8 - (メチルスルホニル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 2 - ((3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) スルホンアミド) ベンズアミドの調製

4 - フルオロ - 2 - ((3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) スルホンアミド) 安息香酸を、一般合成 9 を使用して、サルコシンリガンド (0 . 20 当量) を追加し、そして 2 - プロモ - 4 - フルオロ安息香酸および 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド (1 . 2 当量) で出発して合成した。次いで、4 - フルオロ - 2 - ((3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) スルホンアミド) 安息香酸および 8 - (メチルスルホニル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - アミン (1 . 4 当量) を、一般合成 10 に供して、4 - フルオロ - N - (8 - (メチルスルホニル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 2 - ((3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) スルホンアミド) ベンズアミドをジアステレオマーの混合物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.67 (s, 1H, ジアステレオマー-1), 11.11 (s, 1H, ジアステレオマー-2), 8.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H, ジアステレオマー-1), 8.54 - 8.44 (m, 1H, ジアステレオマー-2), 7.97 - 7.85 (m, 1H, ジアステレオマー-1), 7.81 - 7.70 (m, 1H, ジアステレオマー-2), 7.40 - 7.27 (m, 2H, ジアステレオマー-1 および 2), 7.21 - 7.01 (m, 2H, ジアステレオマー-1 および 2), 4.38 - 4.23 (m, 1H, ジアステレオマー-1), 4.18 (s, 2H, ジアステレオマー-1), 4.13 (s, 2H, ジアステレオマー-2), 4.06 - 3.98 (m, 1H, ジアステレオマー-2), 3.67 - 3.55 (m, 4H, ジアステレオマー-1 および 2), 2.96 (s, 3H, ジアステレオマー-1), 2.95 (s, 3H, ジアステレオマー-2), 2.82 - 2.64 (m, 4H, ジアステレオマー-1 および 2), 2.15 - 1.94 (m, 10H, ジアステレオマー-1 および 2), 1.94 - 1.83 (m, 2H, ジアステレオマー-1 および 2), 1.82 - 1.68 (m, 4H, ジアステレオマー-1 および 2)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 500.09 ; found 500.22。

【 0485 】

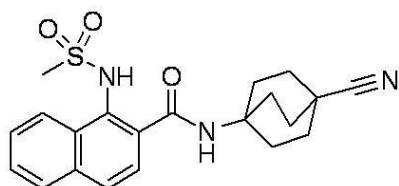
実施例 218： 4 - クロロ - N - (8 - (メチルスルホニル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 2 - ((3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) スルホンアミド) ベンズアミドの調製

4 - クロロ - 2 - ((3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) スルホンアミド) 安息香酸を、一般合成 9 を使用して、サルコシンリガンド (0 . 20 当量) を追加し、そして 2 - プロモ - 4 - クロロ安息香酸および 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド (1 . 2 当量) で出発して合成した。次いで、4 - クロロ - 2 - ((3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) スルホンアミド) 安息香酸および 8 - (メチルスルホニル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - アミン (1 . 4 当量) を、一般合成 10 に供して、4 - クロロ - N - (8 - (メチルスルホニル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 2 - ((3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) スルホンアミド) ベンズアミドをジアステレオマーの混合物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.41 (s, 1H, ジアステレオマー-1), 10.85 (s, 1H, ジアステレオマー-2), 8.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H, ジアステレオマー-1), 8.52 (d, J = 3.3 Hz, 1H, ジアステレオマー-2), 7.86 - 7.78 (m, 1H, ジアステレオマー-1), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H, ジアステレオマー-2), 7.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H, ジアステレオマー-1), 7.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H, ジアステレオマー-2), 7.36 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H, ジアステレオマー-1), 7.32 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H, ジアステレオマー-2), 4.36 - 4.22 (m, 1H, ジアステレオマー-1), 4.18 (s, 2H, ジアステレオマー-1), 4.13 (s, 2H, ジアステレオマー-2), 4.01 (d, J = 4.5 Hz, 1H, ジアステレオマー-2), 3.62 - 3.54 (m, 4H, ジアステレオマー-1 および 2), 2.96 (s, 3H, ジアステレオマー-1), 2.95 (s, 3H, ジアステレオマー-2), 2.84 - 2.65 (m, 4H, ジアステレオマー-1 および 2), 2.17 - 1.94 (m, 10H, ジアステレオマー-1 および 2), 1.92 - 1.84 (m, 2H, ジアステレオマー-1 および 2), 1.82 - 1.67 (m, 4H, ジアステレオマー-1 および 2)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 516.06 ; found 50

16.25。

【0486】

【化226】

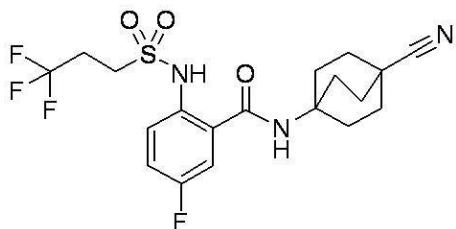


実施例219：N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1-(メチルスルホンアミド)-2-ナフトアミドの調製

1 - (メチルスルホンアミド) - 2 - ナフト工酸を、一般合成9を使用して、N,N-ジメチルグリシンリガンド(0.20当量)を追加し、そして1 - プロモ - 2 - ナフト工酸およびメタンスルホンアミド(1.2当量)で出発して合成した。次いで、1 - (メチルスルホンアミド) - 2 - ナフト工酸および4 - アミノビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - カルボニトリル塩酸塩(1.2当量)を、一般合成10に供して、N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1-(メチルスルホンアミド)-2-ナフトアミドを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.47 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 - 7.89 (m, 3H), 7.68 - 7.52 (m, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.01 (s, 12H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 396.14; found 396.23。

【0487】

【化227】

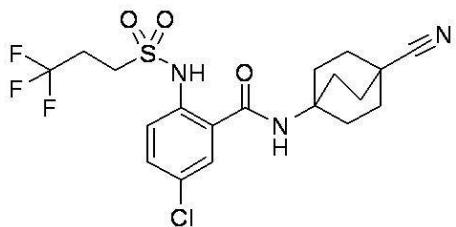


実施例220：N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-フルオロ-2-((3,3,3-トリフルオロオロプロピル)スルホンアミド)ベンズアミドの調製

N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-フルオロ-2-((3,3,3-トリフルオロオロプロピル)スルホンアミド)ベンズアミドを、実施例134と同じ手順に従って、2 - プロモ - 5 - フルオロ安息香酸で出発して合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.30 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 9.3, 3.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.0, 5.0 Hz, 1H), 7.38 (td, J = 8.5, 3.0 Hz, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 2H), 2.77 - 2.62 (m, 2H), 1.98 (s, 12H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 446.12; found 446.18。

【0488】

【化228】



実施例221：5-クロロ-N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-((3,3,3-トリフルオロオロプロピル)スルホンアミド)ベンズアミド

10

20

30

40

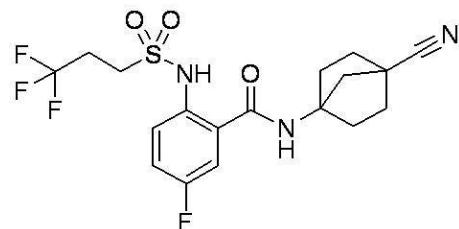
50

の調製

5 - クロロ - N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - ((3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) スルホンアミド) ベンズアミドを、実施例 134 と同じ手順に従って、2 - ブロモ - 5 - クロロ安息香酸で出発して合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.55 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.53 - 3.43 (m, 2H), 2.78 - 2.64 (m, 2H), 1.99 (s, 12H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 462.09 ; found 462.23。

【0489】

【化229】

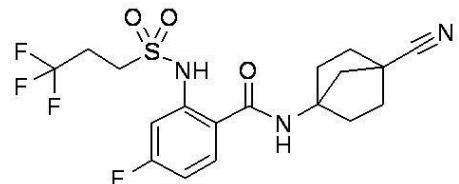


実施例 222 : N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 1 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ((3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) スルホンアミド) ベンズアミドの調製

N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 1 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ((3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) スルホンアミド) ベンズアミドを、実施例 134 と同じ手順に従って、2 - ブロモ - 5 - フルオロ安息香酸で出発し、そして 4 - アミノビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 1 - カルボニトリル塩酸塩を一般合成 10 で使用して合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.56 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 9.1, 4.9 Hz, 1H), 7.41 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 2.80 - 2.62 (m, 2H), 2.17 (s, 2H), 2.12 - 1.78 (m, 8H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 432.10 ; found 432.20。

【0490】

【化230】



実施例 223 : N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - ((3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) スルホンアミド) ベンズアミドの調製

N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - ((3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) スルホンアミド) ベンズアミドを、実施例 134 と同じ手順に従って、4 - アミノビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 1 - カルボニトリル塩酸塩を一般合成 10 で使用して合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.43 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 8.9, 6.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 1H), 7.09 (td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.66 - 3.51 (m, 2H), 2.81 - 2.64 (m, 2H), 2.18 (s, 2H), 2.11 - 1.78 (m, 8H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 432.10 ; found 432.19。

【0491】

10

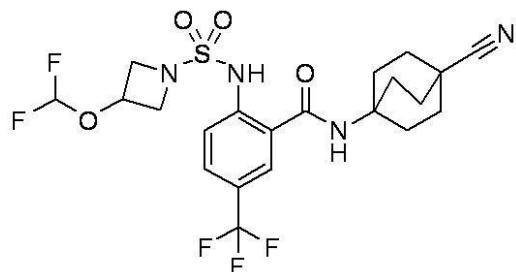
20

30

40

50

【化231】



実施例224：N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - ((3 - (ジフルオロメトキシ)アゼチジン) - 1 - スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製：

工程1：3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボン酸ベンジルの調製：

アゼチジン - 3 - オール (0 . 40 g、5 . 5 mmol)、炭酸カリウム (2 . 1 g、15 mmol) および N - (ベンジルオキシカルボニルオキシ)スクシンイミド (1 . 4 g、5 . 6 mmol) をジオキサン (8 . 0 mL) および水 (8 . 0 mL) で処理した。この混合物を室温で一晩攪拌し、次いで酢酸エチルと 0 . 5 M の水性塩酸との間で分配した。その水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を s a t . a q . 塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して残渣にした。この残渣をシリカフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボン酸ベンジルを得た。LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M + H]⁺ calcd 208 . 10 ; found 207 . 76。

【0492】

工程2：3 - (ジフルオロメトキシ)アゼチジン - 1 - カルボン酸ベンジルの調製：

3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボン酸ベンジル (250 mg、1 . 2 mmol) をアセトニトリル (2 . 2 mL) 中に取り、そしてヨウ化銅 (47 mg、0 . 24 mmol) で処理した。この混合物を攪拌しながら 50 ℃まで加熱した。次いで、アセトニトリル (0 . 6 mL) 中の 2 , 2 - ジフルオロ - 2 - (フルオロスルホニル) 酢酸 (330 mg、1 . 8 mmol) を、50 ℃で 45 分間の時間をかけて滴下により添加した。この混合物を 50 ℃でさらに 30 分間攪拌し、この時点で、この反応混合物を室温まで冷却し、そして濃縮して残渣にした。この残渣を酢酸エチル中に取り、そしてその固体を濾過により除去した。その濾液を濃縮して残渣にし、これをシリカフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、3 - (ジフルオロメトキシ)アゼチジン - 1 - カルボン酸ベンジルを得た。LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M + H]⁺ calcd 258 . 09 ; found 257 . 79。

【0493】

工程3：3 - (ジフルオロメトキシ)アゼチジン塩酸塩の調製：

3 - (ジフルオロメトキシ)アゼチジン - 1 - カルボン酸ベンジル (220 mg、0 . 84 mmol) をエタノール (5 . 0 mL) 中に取り、次いで濃塩酸 (59 mg、1 . 6 mmol) および 10 % の炭素担持パラジウム (43 mg、0 . 041 mmol) で処理した。この反応容器を排気し、そして 40 psi の水素ガスを充填した。この混合物を加圧下で 2 時間振盪し、次いでセライトで濾過し、そして濃縮して残渣にした。生成物をさらに精製せずに使用した。

【0494】

工程4：3 - (ジフルオロメトキシ)アゼチジン - 1 - スルホンアミドの調製：

表題化合物を、一般合成12に従って、3 - (ジフルオロメトキシ)アゼチジン塩酸塩 (130 mg、1 . 0 当量)、(tert - プトキシカルボニル)((4 - (ジメチルイミノ)ピリジン - 1 (4H) - イル)スルホニル)アミド (1 . 2 当量)、トリエチルアミン (1 . 2 当量)、およびジクロロメタン (3 . 0 mL) を使用して調製した。

【0495】

10

20

20

30

40

40

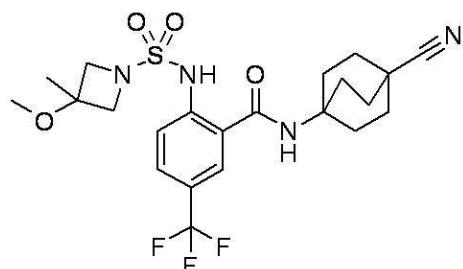
50

工程 5 : N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - ((3 - (ジフルオロメトキシ)アゼチジン) - 1 - スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製 :

2 - プロモ - N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドを、一般合成 7 に従って、2 - プロモ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸 (1 . 0 当量) および 4 - アミノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボニトリル塩酸塩 (1 . 3 当量) を使用して調製した。2 - プロモ - N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド (42 mg, 0 . 10 mmol) および 3 - (ジフルオロメトキシ)アゼチジン - 1 - スルホンアミド (20 mg, 0 . 10 mmol) を、トリス (ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (9 . 1 mg, 0 . 010 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 (8 . 6 mg, 0 . 015 mmol), リン酸三カルシウム (42 mg, 0 . 20 mmol), およびトルエン (0 . 5 mL) で処理し、次いで 100 °C で 2 時間加熱した。次いで、この混合物を酢酸エチルと 0 . 5 M の水性塩酸との間で分配した。その水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を sat . aq . 塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して残渣にした。この残渣を逆相分取 HPLC により精製して、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.26 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.70 (t, J = 74.3 Hz, 1H), 4.99 - 4.85 (m, 1H), 4.15 - 4.11 (m, 2H), 3.83 - 3.80 (m, 2H), 2.01 (s, 12H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M-H]⁻ calcd 521.13 ; found 521.24.

【 0496 】

【 化 232 】



実施例 225 : N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - ((3 - メトキシ - 3 - メチルアゼチジン) - 1 - スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製 :

工程 1 : 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボン酸ベンジルの調製 : 表題化合物を、実施例 224 の工程 1 に記載されるように、3 - メチルアゼチジン - 3 - オール (1 . 0 当量) を使用して調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calcd 222.11 ; found 221.79.

【 0497 】

工程 2 : 3 - メトキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボン酸ベンジルの調製 :

3 - ヒドロキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボン酸ベンジル (0 . 584 g, 2 . 64 mmol) をテトラヒドロフラン (1 . 0 mL) に溶解させ、次いで鉛油中 60 % の水素化ナトリウム (423 mg, 10 . 6 mmol) のテトラヒドロフラン (3 . 0 mL) 中の懸濁物に 0 °C で滴下により添加した。次いで、この反応混合物を攪拌しながら 30 分間室温まで昇温させた。次いで、この混合物を 0 °C まで冷却し、そしてテトラヒドロフラン (2 . 0 mL) 中のヨードメタン (2 . 25 g, 15 . 8 mmol) で処理した。室温まで温めて一晩攪拌した後に、この反応を sat . aq . 塩化アンモニウムでクエンチした。その水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を sat . aq . 塩化ナトリウム溶液で洗浄し、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

10

20

30

40

50

て残渣にした。残渣をシリカフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、3 - メトキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボン酸ベンジルを得た。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M + H]⁺ calcd 236.13; found 235.77。

【0498】

工程3 : 3 - メトキシ - 3 - メチルアゼチジン塩酸塩の調製 :

表題化合物を、実施例224の工程3に記載されるように、3 - メトキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボン酸ベンジルから出発し、そして大気圧の水素ガスを用いて行って調製した。

【0499】

工程4 : ((3 - メトキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル)スルホニル)カルバミン酸ベンジルの調製 :

ベンジルアルコール (522 mg、4.83 mmol) のアセトニトリル (13 mL) 中の溶液を攪拌しながら0まで冷却した。次いで、イソシアノ酸クロロスルホニル (683 mg、4.83 mmol) を滴下により添加し、そしてこの混合物を0で2時間攪拌した。次いで、ピリジン (954 mg、12.1 mmol) を添加し、そしてこの混合物を0で2時間攪拌した。次いで、アセトニトリル中の3 - メトキシ - 3 - メチルアゼチジン塩酸塩 (2.0 mL) を滴下により添加した。この混合物を0で30分間攪拌し、次いで室温まで昇温させ、そして一晩攪拌した。この混合物を濃縮し、そして酢酸エチルと0.5 Mのaq. クエン酸との間で分配した。その水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をsat. aq. 塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して残渣にした。残渣をシリカフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、((3 - メトキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル)スルホニル)カルバミン酸ベンジルを得た。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M + H]⁺ calcd 315.10; found 314.77。

【0500】

工程4 : 3 - メトキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - スルホニアミドの調製 :

表題化合物を、実施例224の工程3に記載されるように、((3 - メトキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル)スルホニル)カルバミン酸ベンジルから出発し、塩酸を省略し、そして大気圧の水素ガスを用いて行って調製した。

【0501】

工程5 : N - (4 - シアノビシクロ [2.2.2]オクタン - 1 - イル) - 2 - ((3 - メトキシ - 3 - メチルアゼチジン) - 1 - スルホニアミド) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

2 - ブロモ - N - (4 - シアノビシクロ [2.2.2]オクタン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドを、一般合成7に従って、2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸 (1.0当量) および4 - アミノビシクロ [2.2.2]オクタン - 1 - カルボニトリル塩酸塩 (1.3当量) を使用して調製した。2 - ブロモ - N - (4 - シアノビシクロ [2.2.2]オクタン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド (1当量) および3 - メトキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - スルホニアミド (1当量) を、一般合成8に記載される条件に供して、N - (4 - シアノビシクロ [2.2.2]オクタン - 1 - イル) - 2 - ((3 - メトキシ - 3 - メチルアゼチジン) - 1 - スルホニアミド) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.26 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.01 (s, 12H), 1.34 (s, 3H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M-H]⁻ calcd 521.13; found 521.24。

【0502】

10

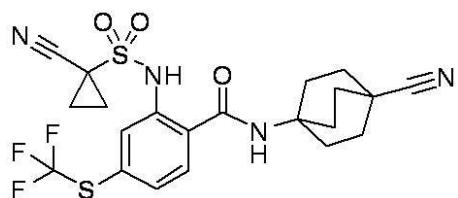
20

30

40

50

【化 2 3 3】



実施例 226： N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-((1-シアノシクロプロパン)-1-スルホンアミド)-4-((トリフルオロメチル)チオ)ベンズアミドの調製：

工程 1 : 2 - ((1 - シアノシクロプロパン) - 1 - スルホンアミド) - 4 - ((ト
リフルオロメチル) チオ) 安息香酸の調製

表題化合物を、一般合成 9 に記載されるように、2 - ブロモ - 4 - ((トリフルオロメチル)チオ)安息香酸(1当量)および1 - シアノシクロプロパン - 1 - スルホニアミド(1.1当量)から出発し、そしてサルコシン(0.2当量)を追加して調製した。L C M S - E S I⁻ (m/z) : [M - H]⁻ calcd 364.99; found 365.02。

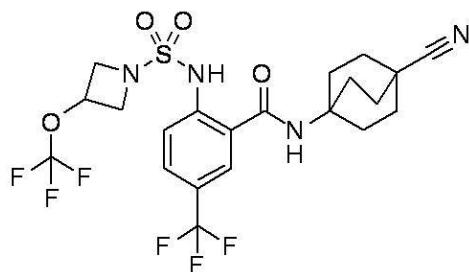
〔 0 5 0 3 〕

工程2：N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-((1-シアノシクロプロパン)-1-スルホンアミド)-4-((トリフルオロメチル)チオ)ベンズアミドの調製：

表題化合物を、一般合成 10 に記載されるように、2-((1-シアノシクロプロパン)-1-スルホンアミド)-4-((トリフルオロメチル)チオ)安息香酸(1当量)および4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボニトリル塩酸塩(1.2当量)から出発して調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.22 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 1.99 (s, 12H), 1.80 (s, 2H), 1.59 (m, 2H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 497.09; found 497.24。

【 0 5 0 4 】

【化 2 3 4】



実施例 227： N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-((3-(トリフルオロメトキシ)アゼチジン)-1-スルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製：

工程1：3-((（メチルチオ）カルボノチオイル）オキシ)アゼチジン-1-カルボン酸ベンジルの調製：

実施例 224 の工程 1 に記載されるように調製した 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボン酸ベンジル (200 mg、0.96 mmol) をテトラヒドロフラン (1.0 mL) に溶解させた。この溶液を、鉛油中 60 % の水素化ナトリウム (153 mg、3.90 mmol) のテトラヒドロフラン (3.0 mL) 中の懸濁物に 0 ℃ で滴下により分配した。次いで、この混合物を室温まで温め、そして 30 分間攪拌した。次いで、二硫化炭素 (220 mg、2.88 mmol) を添加し、そして 90 分間攪拌した。次いで、この混合物を 0 ℃ まで冷却し、そしてヨードメタン (818 mg、5.76 mmol) を滴下により添加した。室温で 2 時間攪拌した後に、この反応を sat. aq. 塩化アンモニウムで

クエンチした。その水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を s a t . a q . 塩化ナトリウム溶液で洗浄し、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て残渣にした。残渣をシリカフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、3 - ((メチルチオ)カルボノチオイル)オキシ)アゼチジン-1-カルボン酸ベンジルを得た。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M + H]⁺ calc'd 298.06; found 297.73。

【0505】

工程2 : 3 - (トリフルオロメトキシ)アゼチジン-1-カルボン酸ベンジルの調製 : ピリジン中70%のフッ化水素酸(1.98g、69.2mmol)を、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(779mg、2.72mmol)のジクロロメタン(5.0mL)中の溶液に-78で搅拌しながら滴下により添加した。次いで、ジクロロメタン(2.0mL)中の3 - ((メチルチオ)カルボノチオイル)オキシ)アゼチジン-1-カルボン酸ベンジル(270mg、0.91mmol)を-78で滴下により添加した。この混合物を搅拌しながら室温まで一晩昇温させた。反応をs a t . a q . 重炭酸ナトリウムでクエンチした。その水相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物をs a t . a q . 塩化ナトリウム溶液で洗浄し、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て残渣にした。残渣をシリカフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、3 - (トリフルオロメトキシ)アゼチジン-1-カルボン酸ベンジルを得た。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M + H]⁺ calc'd 276.08; found 275.77。

【0506】

工程3 : 3 - (トリフルオロメトキシ)アゼチジン塩酸塩の調製 : 表題化合物を、実施例224の工程3に記載されるように、3 - (トリフルオロメトキシ)アゼチジン-1-カルボン酸ベンジルから出発し、そして大気圧の水素ガスを用いて行って調製した。

【0507】

工程4 : 3 - (トリフルオロメトキシ)アゼチジン-1-スルホンアミドの調製 : 表題化合物を、一般合成12に従って、3 - (ジフルオロメトキシ)アゼチジン塩酸塩(86mg、1.0当量)、(tert-ブтокシカルボニル)((4-(ジメチルイミノ)ピリジン-1(4H)-イル)スルホニル)アミド(1.1当量)、トリエチルアミン(3.0当量)、およびジクロロメタン(1.6mL)を使用して調製した。

【0508】

工程5 : N - (4 - シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1 - イル) - 2 - ((3 - (トリフルオロメトキシ)アゼチジン) - 1 - スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製 :

N - (4 - シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1 - イル) - 2 - ヨード - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドを、一般合成7に従って、2 - ヨード - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸(1.0当量)および4 - アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1 - カルボニトリル塩酸塩(1.3当量)を使用して調製した。N - (4 - シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1 - イル) - 2 - ヨード - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド(50mg、0.11mmol)および3 - (トリフルオロメトキシ)アゼチジン-1 - スルホンアミド(37mg、0.17mmol)を、ヨウ化銅(I)(2.1mg、0.011mmol)、2 - オキソビシクロヘキサン-1 - カルボン酸エチル(5.63mg、0.033mmol)、炭酸セシウム(73mg、0.22mmol)、およびジメチルホルムアミド(0.30mL)で処理した。この混合物を80で一晩搅拌し、次いで酢酸エチルと0.5Mのa q . 塩酸との間で分配した。その水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をs a t . a q . 塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して残渣にした。残渣を逆相分取HPLCにより精製して、N - (4 - シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1 - イル) - 2 - ((3 - (トリフルオロメトキシ)アゼチジン) - 1 - スルホンアミド) - 5

10

20

30

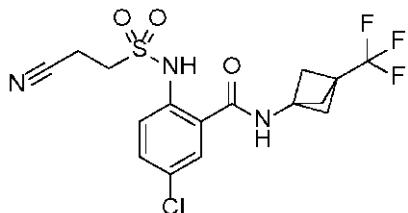
40

50

- (トリフルオロメチル)ベンズアミドを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.31 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.17 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 4.31 - 4.15 (m, 2H), 3.95 - 3.92 (m, 2H), 2.01 (s, 12H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M-H]⁻ calc d 539.12; found 539.26。

【 0 5 0 9 】

【化 2 3 5】



10

実施例228：5-クロロ-2-((2-シアノエチル)スルホンアミド)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの調製

工程 1 : 5 - クロロ - 2 - ((2 - シアノエチル) スルホニアミド) 安息香酸の調製

一般合成 9 の工程 1 の条件に従って、2 - ブロモ - 5 - クロロ安息香酸（0.27 g、1.2 mmol）を 2 - シアノエタンスルホンアミド（0.16 g、1.2 mmol）とカップリングさせて、所望の中間体を得た。LCMS-ESI- (m/z) : [M-H]⁻ calcd 287.00; found 287.03。

20

〔 0 5 1 0 〕

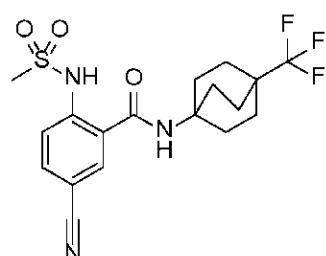
工程2：5-クロロ-2-((2-シアノエチル)スルホンアミド)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの調製

表題化合物を、5-クロロ-2-((2-シアノエチル)スルホニアミド)安息香酸(0.11 g、0.37 mmol)および3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩(77 mg、0.41 mmol)から、一般合成10に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H)。LCMS-ESI- (m/z): [M-H]⁻ calcd 420.05; found 420.10

88

[0 5 1 1]

【化 2 3 6】



40

実施例 229： 5-シアノ-2-(メチルスルホニアミド)-N-(4-(トリフルオロメチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンズアミドの調製

工程 1 : 2 - プロモ - 5 - シアノ - N - [4 - (トリフルオロメチル) - 1 - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタニル] ベンズアミドの調製

表題中間体を、2-ブロモ-5-シアノ安息香酸(0.40 g, 1.8 mmol)および4-(トリフルオロメチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン塩酸塩(0.41 g, 1.8 mmol)から、一般合成7の条件に従って調製した。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calcd 401.04; found 401.17

50

【0512】

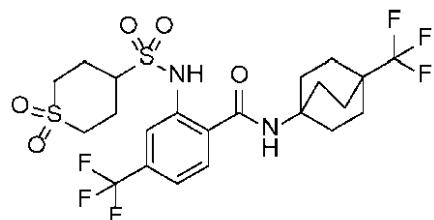
工程2：5-シアノ-2-(メチルスルホンアミド)-N-(4-(トリフルオロメチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンズアミドの調製

表題化合物を、2-ブロモ-5-シアノ-N-[4-(トリフルオロメチル)-1-ビシクロ[2.2.2]オクタニル]ベンズアミド(0.26g、0.65mmol)およびメタンスルホンアミド(0.19g、1.9mmol)で、一般合成8に従って調製した。精製を、逆相HPLCの代わりにフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)により達成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.19 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.02 (m, 6H), 1.76 (m, 6H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 414.12; found 414.23。

10

【0513】

【化237】



20

実施例230：2-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン)-4-スルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンズアミドの調製

工程1：2-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン)-4-スルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)安息香酸の調製

一般合成9の工程1の条件に従って、2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸(0.13g、0.47mmol)をテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-スルホンアミド1,1-ジオキシド(0.11g、0.52mmol)とカップリングさせて、所望の中間体を得た。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 400.02; found 400.11。

30

【0514】

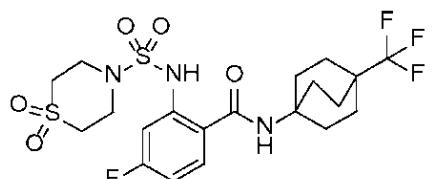
工程2：2-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン)-4-スルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンズアミドの調製

表題化合物を、粗製の2-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン)-4-スルホンアミド)-4-(トリフルオロメチル)安息香酸(推定0.47mmol)および4-(トリフルオロメチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン塩酸塩(0.11g、0.47mmol)から、一般合成10に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.79 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 3.66 (tt, J = 11.9, 3.2 Hz, 1H), 3.23 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 2.01 (m, 6H), 1.76 (m, 6H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 575.12; found 575.32。

40

【0515】

【化238】



50

実施例 231： 2 - ((1, 1 - ジオキシドチオモルホリン) - 4 - スルホンアミド) - 4 - フルオロ - N - (4 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

工程 1 (一般合成 11)： (チオモルホリノスルホニル) カルバミン酸ベンジルの調製
冷却して (氷水浴) 搅拌している、ベンジルアルコール (2 . 9 mL, 28 mmol) のアセトニトリル (200 mL) 中の溶液に、イソシアヌ酸クロロスルホニル (2 . 9 mL, 33 mmol) を添加した。30 分後、ピリジン (6 . 7 mL, 83 mmol) を添加した。さらに 30 分間の搅拌後、この反応混合物を、一晩の貯蔵のために 4 の冷蔵庫に移した。冷蔵庫から取り出した後に、この反応混合物を氷水浴内で搅拌し、この間に、チオモルホリン (11 mL, 110 mmol) を添加した。この浴内で 10 分間搅拌した後に、この浴を外し、そして搅拌を室温で 5 時間続けた。水をこの反応混合物に添加し、そしてこの混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、表題中間体を含む粗製残渣を得、これをさらに精製せずに先に持ち越した。LCMS-ESI- (m/z) : [M - H] - calc'd 315.06; found 315.10。

【0516】

工程 2： ((1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ) スルホニル) カルバミン酸ベンジルの調製

粗製の (チオモルホリノスルホニル) カルバミン酸ベンジル (7 . 5 g, 23 mmol) のアセトニトリル (100 mL) 中の溶液に、32 重量 % の過酢酸溶液 (12 mL, 60 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で一晩搅拌し、その後、沈殿した固体を濾過により集めて、表題中間体の第一の収穫物を得た。その濾液を減圧下で注意深く濃縮して (乾固させない)、スラリーを得、これを冷水で希釈した。表題中間体のさらなる収穫物を濾過により集め、水で洗浄し、そして真空オーブン内で乾燥させた。LCMS-ESI- (m/z) : [M - H] - calc'd 347.04; found 347.11。

【0517】

工程 3： チオモルホリン - 4 - スルホンアミド 1 , 1 - ジオキシドの調製

((1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ) スルホニル) カルバミン酸ベンジル (1 . 4 g, 4 . 0 mmol) のエタノール / 2 - メチルテトラヒドロフラン (1 : 1, 100 mL) 中の懸濁物を脱気し、次いで 10 % の炭素担持パラジウム (約 55 % の水、260 mg) で処理した。この搅拌懸濁物を排気し、そして大気圧未満の水素 (バルーン) で満たし、この混合物を 3 . 5 時間搅拌し、その後、セライト珪藻土のパッドで濾過し、そしてその濾液を濃縮して、表題中間体を得た。LCMS-ESI- (m/z) : [M - H] - calc'd 213.01; found 212.98。

【0518】

工程 4： 2 - ((1, 1 - ジオキシドチオモルホリン) - 4 - スルホンアミド) - 4 - フルオロ安息香酸の調製

一般合成 9 の工程 1 の条件に従って、2 - プロモ - 4 - フルオロ安息香酸 (0 . 20 g, 0 . 91 mmol) をチオモルホリン - 4 - スルホンアミド 1 , 1 - ジオキシド (0 . 22 g, 1 . 0 mmol) とカップリングさせて、所望の中間体を得た。LCMS-ESI- (m/z) : [M - H] - calc'd 351.02; found 351.03。

【0519】

工程 5： 2 - ((1, 1 - ジオキシドチオモルホリン) - 4 - スルホンアミド) - 4 - フルオロ - N - (4 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

表題化合物を、2 - ((1, 1 - ジオキシドチオモルホリン) - 4 - スルホンアミド) - 4 - フルオロ安息香酸 (0 . 15 g, 0 . 41 mmol) および 4 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - アミン塩酸塩 (0 . 10 g, 0 . 43 mmol) で、一般合成 10 に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1

1.36 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.9, 6.3$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 10.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.08 (td, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 3.62 (m, 4H), 3.19 (m, 4H), 2.01 (m, 6H), 1.75 (m, 6H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M-H]⁺ calcd 526.12; found 526.30。

【0520】

【化239】



10

実施例232：2 - ((6 - シアノ - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン) - 2 - スルホニアミド) - 4 , 5 - ジフルオロ - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

工程1：6 - (トシリオキシ) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボン酸tert - ブチルの調製

磁気攪拌している、6 - ヒドロキシ - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボン酸tert - ブチル (5 . 0 g, 23 mmol) のジクロロメタン (46 mL) 中の溶液を、トリエチルアミン (6 . 5 mL, 47 mmol)、4 - トルエンスルホニルクロリド (4 . 9 g, 26 mmol)、および4 - ジメチルアミノピリジン (0 . 58 g, 4 . 7 mmol) で順番に処理した。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いでセライト珪藻土のフリットパッドで濾過した。その濾液を減圧下で濃縮した後に、その残渣を酢酸エチル中に取り、塩化アンモニウムの飽和水溶液および塩化ナトリウムの飽和水溶液で順番に洗浄した。その有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をジエチルエーテルで磨碎し、そして濾過により集めて、表題中間体を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M - イソブチレン + H]⁺ calcd 312 . 08; found 311 . 81。

【0521】

工程2：6 - シアノ - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボン酸tert - ブチルの調製

6 - (p - トリルスルホニルオキシ) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボン酸tert - ブチル (4 . 5 g, 12 mmol) およびシアノ化カリウム (1 . 6 g, 24 mmol) のDMSO (60 mL) 中の混合物を100 °Cで一晩加熱した。この混合物を放冷して水と酢酸エチルとの間で分配した後に、その水相を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機物を飽和塩化ナトリウム水溶液で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。LCMS-ESI⁺によるその残渣の分析は、出発物質の消費を確認したので、この粗製物質をさらに特徴付けせずに先に持ち越した。

20

【0522】

工程3：2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - カルボニトリル2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテートの調製

6 - シアノ - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボン酸tert - ブチル (1 . 0 g, 4 . 5 mmol) のジクロロメタン (15 mL) 中の溶液をトリフルオロ酢酸 (TFA, 3 . 4 mL, 45 mmol) で滴下により処理し、そして室温で1時間攪拌した。第二の部分のTFA (3 . 4 mL, 45 mmol) を添加した。室温でさらに1時間攪拌した後に、この混合物を減圧下で濃縮した。その残渣をジエチルエーテルと2回共エバポレートし、そしてさらに精製せずに次に持ち越した。

40

【0523】

50

工程 4 : ((tert-ブトキシカルボニル) ((4-(ジメチルイミノ)ピリジン-1(4H)-イル)スルホニル)アミドの調製

tert-ブタノール(11mL、115mmol)のジクロロメタン(55mL)中の0(氷水浴)の溶液に、イソシアヌ酸クロロスルホニル(6.5mL、75mmol)を滴下により添加した。15分間の攪拌後、4-ジメチルアミノピリジン(19g、150mmol)を添加した。次いで、その浴を外し、そしてこの反応混合物を室温で1時間攪拌した。この混合物をジクロロメタン(130mL)で希釈し、そして水で4回、および飽和塩化ナトリウム水溶液で1回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させてデカンテーションした後に、その有機層を減圧下で濃縮して、表題中間体を得た。LCMS-ESI⁺(m/z) : [M+H]⁺ calcd 302.11; found 301.79。

【0524】

工程5(一般合成12、工程1) : ((6-シアノ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)スルホニル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

((tert-ブトキシカルボニル) ((4-(ジメチルイミノ)ピリジン-1(4H)-イル)スルホニル)アミド(0.51g、1.7mmol)を、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボニトリル2,2,2-トリフルオロ酢酸塩(0.40g、1.7mmol)のアセトニトリル(15mL)中の溶液に添加した。この懸濁物をトリエチルアミン(0.94mL、6.7mmol)で処理し、そして20分間超音波処理し、その後、この混合物を減圧下で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)により精製して、表題中間体を得た。LCMS-ESI⁻(m/z) : [M-H]⁻ calcd 300.11; found 300.15。

【0525】

工程6(一般合成12、工程2) : 6-シアノ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-スルホニアミドの調製

((6-シアノ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)スルホニル)カルバミン酸tert-ブチル(0.12g、0.41mmol)のジクロロメタン(2mL)中の溶液をトリフルオロ酢酸(0.38mL、4.9mmol)で処理し、そして室温で一晩攪拌した。この反応混合物の濃縮により表題中間体を得、これをさらに精製せずに先に持ち越した。LCMS-ESI⁺(m/z) : [M+H]⁺ calcd 202.06; found 201.97。

【0526】

工程7 : 2-ブロモ-4,5-ジフルオロ-N-[3-(トリフルオロメチル)-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]ベンズアミドの調製

表題中間体を、2-ブロモ-4,5-ジフルオロ安息香酸(1.5g、6.3mmol)および3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩(1.2g、6.6mmol)から、一般合成7の条件に従って調製した。LCMS-ESI⁺(m/z) : [M+H]⁺ calcd 369.98; found 370.06。

【0527】

工程8 : 2-((6-シアノ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン)-2-スルホニアミド)-4,5-ジフルオロ-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの調製

表題化合物を、2-ブロモ-4,5-ジフルオロ-N-[3-(トリフルオロメチル)-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]ベンズアミド(0.13g、0.34mmol)および6-シアノ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-スルホニアミド(0.08g、0.38mmol)から、一般合成8に従って調製した。精製を、RP-HPLCの代わりにフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)により達成した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 11.28 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 1.7, 8.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 12.5, 7.3 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 14.9 Hz, 4H), 3.22 (p, J = 8.6 Hz, 1H), 2.48 - 2.44 (DMSOにより部分的に隠

10

20

30

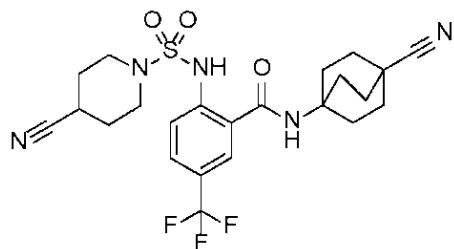
40

50

されるm, 4H), 2.37 (s, 6H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 489.11; found 489.26。

【0528】

【化240】



10

実施例233: N - (4 - シアノビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル) - 2 - ((4 - シアノピペリジン) - 1 - スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

工程1: ((4 - シアノピペリジン - 1 - イル)スルホニル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

表題中間体を、ピペリジン - 4 - カルボニトリル (10 g, 92 mmol) から、一般合成11の方法に従って、tert-ブタノール (2.2 mL, 23 mmol) をベンジルアルコールの代わりに用いて調製した。水性後処理の後に、その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)により精製した。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 288.11; found 288.11。

20

【0529】

工程2: 4 - シアノピペリジン - 1 - スルホンアミドの調製

表題中間体を、((4 - シアノピペリジン - 1 - イル)スルホニル)カルバミン酸tert-ブチルから、一般合成12の工程2の方法に従って調製した。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 188.06; found 188.02。

【0530】

工程3: N - (4 - シアノビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル) - 2 - ヨード - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

30

表題中間体を、2 - ヨード - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸 (9.0 g, 28 mmol) および4 - アミノビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - カルボニトリル塩酸塩 (6.4 g, 34 mmol) から、一般合成7の条件に従って調製した。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 447.03; found 447.15。

【0531】

工程4: N - (4 - シアノビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル) - 2 - ((4 - シアノピペリジン) - 1 - スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

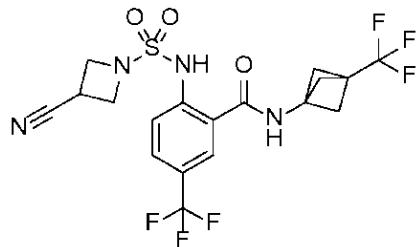
表題化合物を、N - (4 - シアノビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル) - 2 - ヨード - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド (0.20 g, 0.45 mmol) および4 - シアノピペリジン - 1 - スルホンアミド (0.23 g, 1.2 mmol) から、一般合成8に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.13 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.02 (dd, J = 24.2, 19.6, 11.9, 6.7 Hz, 4H), 2.01 (s, 12H), 1.89 (m, 2H), 1.70 (m, 2H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ calcd 508.17; found 508.32。

40

【0532】

50

【化241】



実施例234：2 - ((3 - シアノアゼチジン) - 1 - スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

工程1：2 - ヨード - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

表題中間体を、2 - ヨード - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸(0 . 79 g、2 . 5 mmol)および3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩(0 . 52 g、2 . 8 mmol)から、一般合成7の条件に従って調製した。LCMS-ESI⁺(m/z) : [M + H]⁺ calcd 447 . 97 ; found 448 . 03。

【0533】

工程2：((3 - シアノアゼチジン - 1 - イル)スルホニル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

表題中間体を、アゼチジン - 3 - カルボニトリル塩酸塩(10 g、85 mmol)から、一般合成11の方法に従って、tert-ブタノール(2 . 0 mL、21 mmol)をベンジルアルコールの代わりに用いて調製した。LCMS-ESI⁻(m/z) : [M - H]⁻ calcd 260 . 08 ; found 260 . 07。

【0534】

工程3：3 - シアノアゼチジン - 1 - スルホンアミドの調製

表題中間体を、((3 - シアノアゼチジン - 1 - イル)スルホニル)カルバミン酸tert-ブチルから、一般合成12の工程2の方法に従って調製した。LCMS-ESI⁻(m/z) : [M - H]⁻ calcd 160 . 03 ; found 159 . 96。

【0535】

工程4：2 - ((3 - シアノアゼチジン) - 1 - スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

表題化合物を、2 - ヨード - 5 - (トリフルオロメチル) - N - [3 - (トリフルオロメチル) - 1 - ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタニル] ベンズアミド(0 . 20 g、0 . 45 mmol)および3 - シアノアゼチジン - 1 - スルホンアミド(0 . 43 g、2 . 7 mmol)から、一般合成8に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.78 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (m, 1H), 2.38 (s, 6H)。LCMS-ESI⁻(m/z) : [M-H]⁻ calcd 481.08 ; found 481.17。

【0536】

10

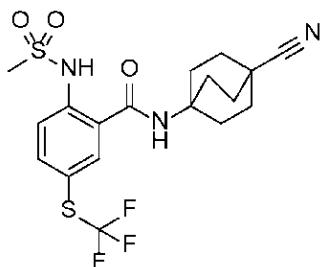
20

30

40

50

【化242】



実施例235：N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-

10

- (メチルスルホンアミド)-5-((トリフルオロメチル)チオ)ベンズアミドの調製
工程1：2-ヨード-4-((トリフルオロメチル)チオ)アニリンの調製

4-アミノフェニルトリフルオロメチルスルフィド(7.7g、40mmol)を、ヨウ素(10g、40mmol)および硫酸銀(12g、40mmol)のエタノール(400mL)中の磁気攪拌している混合物に、ピペットを介して添加した。この反応フラスコをアルミニウム箔で覆い、そして室温で一晩攪拌した。翌日、この混合物を濾過し、そしてそのフィルターを酢酸エチルで洗浄した。その濾液を減圧下で濃縮した。その残渣を酢酸イソプロピル中に取り、そして5%の水性水酸化ナトリウム(100mL)、水(100mL)、および飽和塩化ナトリウム水溶液(100mL)で順番に洗浄した。その有機物を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮乾固させて、表題中間体を得た。LCMS-ESI⁺(m/z)：[M+H]⁺ calcd 319.91; found 319.95。

20

【0537】

工程2：N-(2-ヨード-4-((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)メタンスルホンアミドの調製

2-ヨード-4-((トリフルオロメチル)チオ)アニリン(3.1g、9.7mmol)のジクロロメタン(50mL)中の溶液を、ピリジン(7.8mL、97mmol)およびメタンスルホニルクロリド(7.6mL、97mmol)で順番に処理し、そしてこの混合物を50℃で3晩攪拌した。冷却したら、この反応混合物を10%の水性塩酸(およそ30mL)で処理し、そして15分間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後に、その水相を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をフランククロマトグラフィー(シリカゲル)により精製して、表題中間体とN-(2-ヨード-4-((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミドとの混合物を得た。このクロマトグラフィーで分離した残渣を1:1の2-メチルテトラヒドロフラン/水(50mL)中に取り、そして1Nの水酸化カリウム水溶液(10mL)で処理した。短時間攪拌した後に、この混合物を10%の塩酸水溶液で酸性にし、そして酢酸エチルで3回抽出した。合わせた抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮乾固させて、表題中間体を得た。LCMS-ESI⁻(m/z)：[M-H]⁻ calcd 395.89; found 395.99。

30

【0538】

工程3：N-(2-シアノ-4-((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)メタンスルホンアミドの調製

N-(2-ヨード-4-((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)メタンスルホンアミド(3.1g、7.8mmol)およびシアノ化第一銅(1.4g、16mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(40mL)中の混合物を100℃で一晩加熱し、次いで減圧下で濃縮した。その残渣を酢酸エチル(約150mL)中に取り、10%の水性塩酸で処理し、そしてセライト珪藻土のパッドで濾過した。その水相を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウム

40

50

で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、所望の中間体を得た。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M-H]⁻ calcd 294.99; found 295.01。
【0539】

工程4：2-(メチルスルホンアミド)-5-((トリフルオロメチル)チオ)安息香酸の調製

N-(2-シアノ-4-((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)メタンスルホンアミド(推定7.8mmol)の、EtOH(70mL)および水(12mL)中の混合物を水酸化ナトリウムペレット(4.7g、120mmol)で処理した。このフラスコに還流冷却器を取り付け、そしてこの混合物を一晩加熱還流させた。冷却後、この混合物を濃塩酸で酸性にした。次いで、この酸性にした混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、所望の中間体を得た。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M-H]⁻ calcd 313.98; found 313.98。

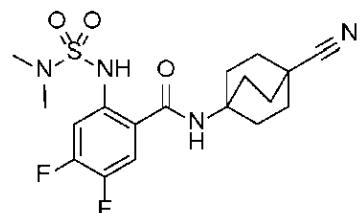
【0540】

工程5：N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(メチルスルホンアミド)-5-((トリフルオロメチル)チオ)ベンズアミドの調製

表題化合物を、2-(メチルスルホンアミド)-5-((トリフルオロメチル)チオ)安息香酸(0.13g、0.42mmol)および4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボニトリル塩酸塩(83mg、0.44mmol)から、一般合成10に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.95 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.00 (s, 12H)。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M-H]⁻ calcd 446.09; found 446.20。

【0541】

【化243】



実施例236：N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-((N,N-ジメチルスルファモイル)アミノ)-4,5-ジフルオロベンズアミドの調製

工程1：2-((N,N-ジメチルスルファモイル)アミノ)-4,5-ジフルオロ安息香酸の調製

一般合成9の工程1の条件に従って、2-ブロモ-4,5-ジフルオロ安息香酸(1.0g、4.2mmol)をN,N-ジメチルスルファミド(0.79g、6.3mmol)とカップリングさせて、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)後に、所望の中間体を得た。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M-H]⁻ calcd 279.03; found 279.02。

【0542】

工程2：N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-((N,N-ジメチルスルファモイル)アミノ)-4,5-ジフルオロベンズアミドの調製

表題化合物を、2-((N,N-ジメチルスルファモイル)アミノ)-4,5-ジフルオロ安息香酸(0.15g、0.54mmol)および4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボニトリル塩酸塩(0.11g、0.56mmol)から、一般合成10に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.77 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 11.5, 8.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 12.4, 7

10

20

30

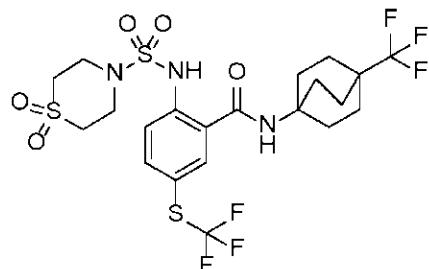
40

50

.3 Hz, 1H), 2.70 (s, 6H), 1.99 (s, 12H). LCMS-ESI- (m/z): [M-H]⁻ calcd 411.14; found 411.25.

[0 5 4 3]

【化 2 4 4】



10

実施例 237： 2 - ((1 , 1 - ジオキシドチオモルホリン) - 4 - スルホニアミド) - N - (4 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 - ((トリフルオロメチル) チオ) ベンズアミドの調製

工程1：2-ブロモ-5-((トリフルオロメチル)メオ)ベンゾニトリルの調製

3-(トリフルオロメチルチオ)ベンゾニトリル(5.0 g, 25 mmol)、N-ブロモスクシンイミド(4.8 g, 27 mmol)、酢酸パラジウム(II)(0.28 g、1.2 mmol、5 mol%)、およびp-トルエンスルホン酸一水和物(2.3 g、12 mmol)の1,2-ジクロロエタン(100 mL)中の混合物を70°Cで2日間加熱した。LC/MS分析は、出発物質の消費を示した。この反応混合物を減圧下で濃縮した後に、これをフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)により精製して、所望の中間体を得、これを次の工程に持ち越した。

20

[0 5 4 4]

工程2：2-ブロモ-5-(((トリフルオロメチル)メオ)安息香酸の調製

水(15mL)を、2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)チオ)ベンゾニトリル(2.7g、9.6mmol)の冰酢酸(15mL)中の混合物に添加した。次いで、硫酸(15mL)を添加し、そしてこの混合物を140°で一晩加熱した。冷却したら、この反応混合物を水で希釈した。沈殿した固体を濾過により集め、水で洗浄し、そして真空オープン内で一晩乾燥させて、所望の中間体を得た。LCMS-ESI-(m/z): [M-H]⁻, calcd. 298, 91; found. 298, 96.

30

[2 5 4 5]

工程3： 2 - ((1, 1 - ジオキシドチオモルホリン) - 4 - スルホニアミド) - 5
((トリフルオロメチル)チオ)安息香酸の調製

一般合成 9 の工程 1 の条件に従って、2 - ブロモ - 5 - ((トリフルオロメチル) チオ) 安息香酸 (0 . 33 g, 1 . 1 mmol) をチオモルホリン - 4 - スルホンアミド 1 , 1 - ジオキシド (0 . 23 g, 1 . 1 mmol) とカップリングさせて、所望の中間体を得た。 LCMS - ESI - (m / z) : [M - H]⁻ calcd 432.99; found 433.01.

18

[0 5 4 6]

工程4：2-(1,1-ジオキシドチオモルホリン)-4-スルホンアミド)-N-(4-(トリフルオロメチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)チオ)ベンズアミドの調製

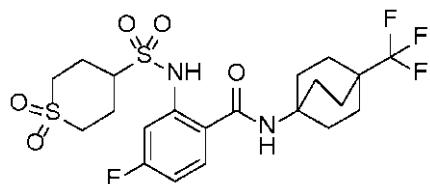
表題化合物を、2 - ((1 , 1 - ジオキシドチオモルホリン) - 4 - スルホンアミド) - 5 - ((トリフルオロメチル)チオ)安息香酸 (0 . 15 g、0 . 35 mmol) および 4 - ((トリフルオロメチル)ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - アミン塩酸塩 (7.9 mg、0 . 35 mmol) から、一般合成 10 に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.31 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.21 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.03 (m, 6H), 1.76 (m, 6H)。LCMS-ESI- (

50

m/z): [M-H]⁻ calcd 608.08 ; found 608.23.

【0547】

【化245】



実施例238：2-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン)-4-スルホンアミド)-4-フルオロ-N-(4-(トリフルオロメチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンズアミドの調製

工程1：テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-スルホンアミド1,1-ジオキシドの調製

氷水浴内で攪拌している、1,1-ジオキソ-1⁶-チアン-4-スルホニルクロリド(0.24g、1.9mmol)のジオキサン(4mL)中の溶液を、水酸化アンモニウム(2.5mL、19mmol)で処理した。この冷却浴を外し、そして混合物を一晩攪拌した。この混合物を濃縮して懸濁物にし、濾過し、そしてそのフィルターケーキを真空オーブン内で一晩乾燥させて、表題中間体を得た。LCMS-ESI-(m/z) : [M-H]⁻ calcd 212.01 ; found 212.01。

【0548】

工程2：2-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン)-4-スルホンアミド)-4-フルオロ安息香酸の調製

一般合成9の工程1の条件に従って、2-ブロモ-4-フルオロ安息香酸(0.12g、0.56mmol)をテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-スルホンアミド1,1-ジオキシド(0.13g、0.59mmol)とカップリングさせて、所望の中間体を得た。LCMS-ESI-(m/z) : [M-H]⁻ calcd 350.02 ; found 350.11。

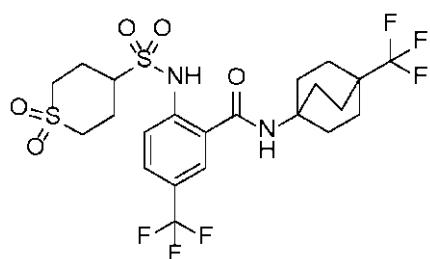
【0549】

工程3：2-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン)-4-スルホンアミド)-4-フルオロ-N-(4-(トリフルオロメチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンズアミドの調製

表題化合物を、2-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン)-4-スルホンアミド)-4-フルオロ安息香酸(0.20g、0.56mmol)および4-(トリフルオロメチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン塩酸塩(0.13g、0.56mmol)から、一般合成10に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.39 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 8.9, 6.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 11.0, 2.6 Hz, 1H), 7.06 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 3.74 (tt, J = 11.9, 3.2 Hz, 1H), 3.20 (m, 4H), 2.39 (m, 2H), 2.14 - 1.92 (m, 8H), 1.75 (m, 6H)。LCMS-ESI-(m/z) : [M-H]⁻ calcd 525.12 ; found 525.30。

【0550】

【化246】



10

20

30

40

50

実施例 239： 2 - ((1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2H - チオピラン) - 4 - スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (4 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

工程 1： 2 - ((1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2H - チオピラン) - 4 - スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸の調製

一般合成 9 の工程 1 の条件に従って、2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (0.16 g, 0.60 mmol) をテトラヒドロ - 2H - チオピラン - 4 - スルホンアミド 1, 1 - ジオキシド (0.14 g, 0.64 mmol) とカップリングさせて、所望の中間体を得た。LCMS-ESI- (m/z) : [M - H]⁻ calcd 400.02; found 400.11。 10

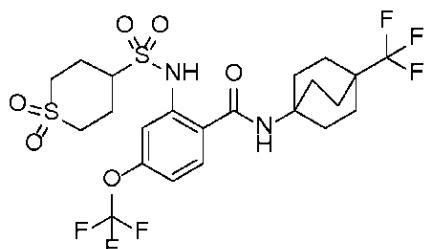
【0551】

工程 2： 2 - ((1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2H - チオピラン) - 4 - スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (4 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

表題化合物を、2 - ((1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2H - チオピラン) - 4 - スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (0.24 g, 0.60 mmol) および 4 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - アミン塩酸塩 (0.14 g, 0.60 mmol) から、一般合成 10 に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.29 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.73 (tt, J = 11.8, 3.2 Hz, 1H), 3.33 - 3.12 (m, 4H), 2.40 (m, 2H), 2.16 - 1.95 (m, 8H), 1.76 (m, 6H)。LCMS-ESI- (m/z) : [M-H]⁻ calcd 575.12; found 575.32。 20

【0552】

【化247】



30

実施例 240： 2 - ((1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2H - チオピラン) - 4 - スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメトキシ) - N - (4 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

工程 1： 2 - ((1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2H - チオピラン) - 4 - スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメトキシ) 安息香酸の調製

一般合成 9 の工程 1 の条件に従って、2 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメトキシ) 安息香酸 (0.13 g, 0.44 mmol) をテトラヒドロ - 2H - チオピラン - 4 - スルホンアミド 1, 1 - ジオキシド (98 mg, 0.46 mmol) とカップリングさせて、所望の中間体を得た。LCMS-ESI- (m/z) : [M - H]⁻ calcd 416.02; found 416.12。 40

【0553】

工程 2： 2 - ((1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2H - チオピラン) - 4 - スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメトキシ) - N - (4 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

表題化合物を、2 - ((1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2H - チオピラン) - 4 - スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメトキシ) 安息香酸 (0.18 g, 0.44 mmol) および 4 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - アミン

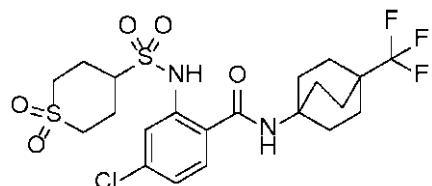
40

50

塩酸塩(0.10 g、0.44 mmol)から、一般合成10に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.10 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.14 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.21 (m, J = 12.4, 5.9 Hz, 4H), 2.41 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 2.12 - 1.94 (m, 8H), 1.75 (m, 6H)。LCMS-ESI- (m/z): [M-H]⁻ calcd 591.11; found 591.32。

【0554】

【化248】



10

実施例241: 4-クロロ-2-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン)-4-スルホンアミド)-N-(4-(トリフルオロメチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンズアミドの調製

工程1: 4-クロロ-2-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン)-4-スルホンアミド)安息香酸の調製

一般合成9の工程1の条件に従って、2-ブロモ-4-クロロ安息香酸(0.13 g、0.53 mmol)をテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-スルホンアミド1,1-ジオキシド(0.12 g、0.56 mmol)とカップリングさせて、所望の中間体を得た。LCMS-ESI- (m/z): [M-H]⁻ calcd 366.02; found 366.12。

20

【0555】

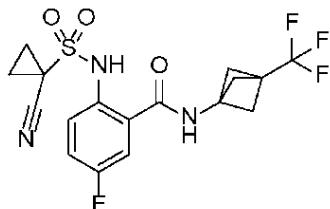
工程2: 4-クロロ-2-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン)-4-スルホンアミド)-N-(4-(トリフルオロメチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンズアミドの調製

表題化合物を、4-クロロ-2-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン)-4-スルホンアミド)安息香酸(0.20 g、0.53 mmol)および4-(トリフルオロメチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン塩酸塩(0.13 g、0.56 mmol)から、一般合成10に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.16 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 3.71 (tt, J = 11.8, 3.2 Hz, 1H), 3.21 (m, 4H), 2.40 (m, 2H), 2.13 - 2.04 (m, 2H)のmと部分的に重なる, m, 2H), 2.00 (m, 6H), 1.75 (m, 6H)。LCMS-ESI- (m/z): [M-H]⁻ calcd 541.09; found 541.33。

30

【0556】

【化249】



40

実施例242: 2-((1-シアノシクロプロパン)-1-スルホンアミド)-5-フルオロ-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの調製

工程1: 2-((1-シアノシクロプロパン)-1-スルホンアミド)-5-フルオ

50

□ 安息香酸の調製

一般合成 9 の工程 1 の条件に従って、2 - プロモ - 5 - フルオロ安息香酸（0.27 g、1.2 mmol）を 1 - シアノシクロプロパン - 1 - スルホンアミド（0.19 g、1.3 mmol）とカップリングさせて、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル）後に、所望の中間体を得た。LCMS-ESI- (m/z) : [M-H]⁻ calcd 283.03; found 283.05。

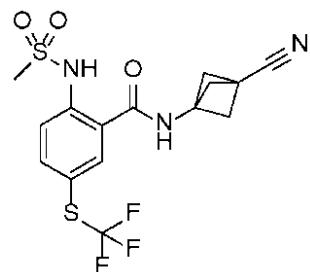
【0557】

工程 2 : 2 - ((1 - シアノシクロプロパン) - 1 - スルホンアミド) - 5 - フルオロ - N - (3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ベンズアミドの調製

表題化合物を、2 - [(1 - シアノシクロプロピル)スルホニルアミノ] - 5 - フルオロ安息香酸（9.8 mg、0.35 mmol）および 3 - (トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - アミン塩酸塩（7.1 mg、0.38 mmol）から、一般合成 10 に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.17 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 9.4, 3.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 9.0, 5.0 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 1.80 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 1.60 (q, J = 5.3 Hz, 2H)。LCMS-ESI- (m/z) : [M-H]⁻ calcd 416.08; found 416.24。

【0558】

【化 250】



10

20

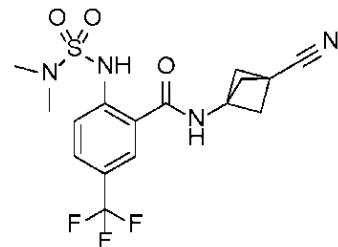
実施例 243 : N - (3 - シアノビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル) - 2 - (メチルスルホンアミド) - 5 - ((トリフルオロメチル)チオ)ベンズアミドの調製

表題化合物を、2 - (メチルスルホンアミド) - 5 - ((トリフルオロメチル)チオ)安息香酸（0.15 g、0.48 mmol）および 3 - アミノビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - カルボニトリル塩酸塩（7.2 mg、0.50 mmol）から、一般合成 10 に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.48 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.61 (s, 6H)。LCMS-ESI- (m/z) : [M-H]⁻ calcd 404.04; found 404.13。

30

【0559】

【化 251】



40

実施例 244 : N - (3 - シアノビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル) - 2 - ((N,N-ジメチルスルファモイル)アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

工程 1 : 2 - プロモ - N - (3 - シアノビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル

50

) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

表題中間体を、2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(1.5 g、5.6 mmol)および3-アミノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボニトリル塩酸塩(0.83 g、5.7 mmol)から、一般合成7の条件に従って調製した。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calcd 358.99; found 359.03。

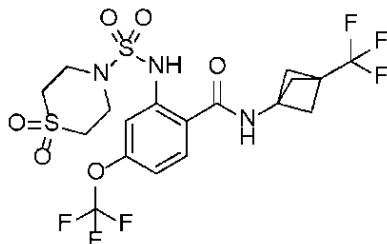
【0560】

工程2: N-(3-シアノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-((N,N-ジメチルスルファモイル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

表題化合物を、2-ブロモ-N-(3-シアノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(0.26 g、0.71 mmol)およびN,N-ジメチルスルファミド(0.27 g、2.1 mmol)から、一般合成8に従って調製した。精製を、RP-HPLCの代わりにフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)により達成した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 11.50(s, 1H), 9.81(s, 1H), 8.17(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90(dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.67(d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.76(s, 6H), 2.62(s, 6H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M-H]⁻ calcd 401.10; found 401.16。

【0561】

【化252】



実施例245: 2-((1,1-ジオキシドチオモルホリン)-4-スルホンアミド)-4-(トリフルオロメトキシ)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの調製

工程1: 2-((1,1-ジオキシドチオモルホリン)-4-スルホンアミド)-4-(トリフルオロメトキシ)安息香酸の調製

一般合成9の工程1の条件に従って、2-ブロモ-4-(トリフルオロメトキシ)安息香酸(0.52 g、1.8 mmol)をチオモルホリン-4-スルホンアミド1,1-ジオキシド(0.43 g、2.0 mmol)とカップリングさせて、所望の中間体を得た。LCMS-ESI⁻(m/z): [M-H]⁻ calcd 417.01; found 417.07。

【0562】

工程2: 2-((1,1-ジオキシドチオモルホリン)-4-スルホンアミド)-4-(トリフルオロメトキシ)-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの調製

表題化合物を、2-((1,1-ジオキシドチオモルホリン)-4-スルホンアミド)-4-(トリフルオロメトキシ)安息香酸(0.15 g、0.36 mmol)および3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩(74 mg、0.39 mmol)から、一般合成10に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 11.42(s, 1H), 9.73(s, 1H), 7.95(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35(d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.26(d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.62(m, 4H), 3.19(t, J = 5.3 Hz, 4H), 2.37(s, 6H)。LCMS-ESI⁻(m/z): [M-H]⁻ calcd 550.06; found 550.22。

10

20

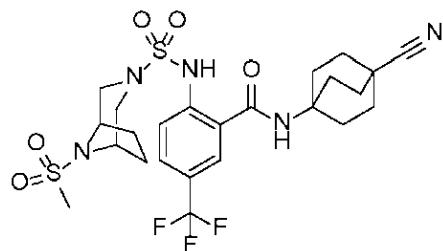
30

40

50

【0563】

【化253】



10

実施例 246 : N - (4 - シアノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 2 - ((1R, 5S) - 8 - (メチルスルホニル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン) - 3 - スルホンアミド) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの調製

工程 1 : 3 - (N - ((ベンジルオキシ)カルボニル)スルファモイル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボン酸 tert - ブチルの調製

表題中間体を、3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (7 . 1 g, 34 mmol) およびベンジルアルコール (1 . 6 mL, 15 mmol) から、一般合成 11 の方法に従って調製した。水性後処理の後に、その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル) により精製した。LCMS - ESI⁻ (m/z) : [M - H]⁻ calcd 424 . 16 ; found 424 . 25。

20

【0564】

工程 2 : (3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) スルホニル) カルバミン酸ベンジル塩酸塩の調製

3 - (N - ((ベンジルオキシ)カルボニル)スルファモイル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (1 . 4 g, 3 . 3 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 中の搅拌溶液に、塩化水素溶液 (ジオキサン中 4 N、20 mL, 80 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を室温で一晩搅拌し、その後、減圧下で濃縮した。その残渣をジエチルエーテルと 1 回共エバポレートして、表題中間体を得た。LCMS - ESI⁻ (m/z) : [M - H]⁻ calcd 324 . 11 ; found 324 . 15。

30

【0565】

工程 3 : (8 - (メチルスルホニル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) スルホニル) カルバミン酸ベンジルの調製

3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) スルホニル) カルバミン酸ベンジル塩酸塩 (1 . 2 g, 3 . 3 mmol) およびピリジン (2 . 1 mL, 26 mmol) のアセトニトリル (15 mL) 中の搅拌混合物を、室温で、メタンスルホニルクロリド (0 . 38 mL, 4 . 9 mmol) で処理した。10 分間超音波処理した後に、この混合物を 45 度で 3 時間加熱し、その後、減圧下で濃縮した。その残渣を酢酸エチルと 10 % の水性塩酸との間で分配した。その水相を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた抽出物を 10 % の水酸化アンモニウム溶液で 3 回洗浄した。合わせたアンモニア性抽出物を塩酸で酸性にし、そして酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、表題中間体を得た。LCMS - ESI⁻ (m/z) : [M - H]⁻ calcd 402 . 09 ; found 402 . 14。

40

【0566】

工程 4 : 8 - (メチルスルホニル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - スルホンアミドの調製

(8 - (メチルスルホニル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) スルホニル) カルバミン酸ベンジル (1 . 69 g, 4 . 2 mmol) のエタノール中の溶液を脱気し、その後、10 % の活性炭担持パラジウム (350 mg) を導入した。

50

この攪拌している懸濁物を、3サイクルの減圧 / 水素(1 atm)でのバージに供し、その後、水素の雰囲気下で一晩攪拌した。この懸濁物をセライト珪藻土のパッドで濾過し、そのフィルターケーキをエタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、およびアセトニトリルで順番に洗浄した。その濾液を濃縮して固体にし、次いでこれをジエチルエーテルで磨碎し、そして減圧濾過により集めて、表題中間体を得た。LCMS-ESI⁻(m/z) : [M-H]⁻ calcd 268.05; found 268.08。

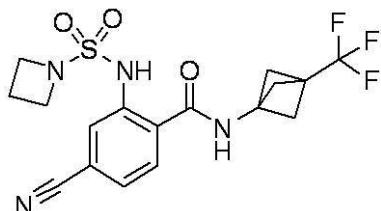
【0567】

工程5: N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(1R,5S)-8-(メチルスルホニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-スルホンアミド-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

表題化合物を、N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヨード-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(0.20g, 0.45mmol)および8-(メチルスルホニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-スルホンアミド(0.36g, 1.3mmol)で、一般合成8に従って調製した。精製を、逆相HPLCの代わりにフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)により達成した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 11.16(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.09(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89(dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.67(d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.21(dd, J = 4.7, 2.4 Hz, 2H), 3.40(dd, J = 11.5, 2.6 Hz, 2H), 2.98(s, 3H), 2.91(d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.01(m, 12H), 1.82(m, 2H), 1.45(t, J = 7.0 Hz, 2H)。LCMS-ESI⁻(m/z): [M-H]⁻ calcd 588.16; found 588.36。

【0568】

【化254】

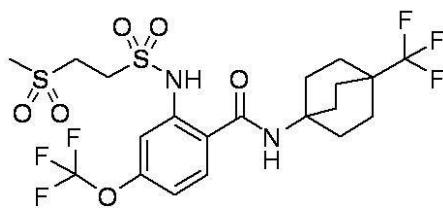


実施例247: 2-(アゼチジン-1-スルホンアミド)-4-シアノ-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドの調製

一般合成9の工程1に従って、2-ブロモ-4-シアノ安息香酸(1.0当量)、アゼチジン-1-スルホンアミド(2.0当量)およびサルコシン(0.2当量)を使用し、次いで一般合成1の工程3に従って、3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩(1.2当量)を使用して、2-(アゼチジン-1-スルホンアミド)-4-シアノ-N-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ベンズアミドを合成し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 11.06(s, 1H), 9.80(s, 1H), 7.95(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68(d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.83(t, J = 7.7 Hz, 4H), 2.37(s, 6H), 2.15(p, J = 7.7 Hz, 2H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calcd 415.11; found 415.07。

【0569】

【化255】



10

20

30

40

50

実施例 248 : 2 - ((2 - (メチルスルホニル) エチル) スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメトキシ) - N - (4 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) ベンズアミドの調製

一般合成 9 の工程 1 に従って、 2 - プロモ - 4 - (トリフルオロメトキシ) 安息香酸 (1 . 0 当量) 、 2 - (メチルスルホニル) エタン - 1 - スルホンアミド (2 . 0 当量) およびサルコシン (0 . 2 当量) を使用し、 次いで一般合成 1 の工程 3 に従って、 4 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - アミン 塩酸塩 (1 . 2 当量) を使用して、 2 - ((2 - (メチルスルホニル) エチル) スルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメトキシ) - N - (4 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) ベンズアミドを合成し、 そして逆相クロマトグラフィーにより精製した。¹

¹⁰ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.72-3.61 (m, 2H), 3.57-3.49 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.07-1.94 (m, 6H), 1.82 - 1.65 (m, 6H)。 LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calcd 567.11; found 567.15。

【 0570 】

生物学的アッセイ

PC - 3 細胞消費速度 (OCR) アッセイ手順 :

アッセイの前日に、 PC - 3 細胞を 2.5×10^4 細胞 / $160 \mu\text{L}$ / ウェルで、 細胞プレートおよびカートリッジを備える Flrex Pak (Agilent , Sunnyvale , CA) の一部である 96 ウェルの XFe 96 細胞プレートに播種した。これらの細胞を 37 °C で、 5 % の CO₂ および 90 % の湿度のインキュベーター内で、 10 % の FBS および 1 % のペニシリノ / ストレプトマイシンを含有する F12K 培養培地 (Thermo Fisher Scientific / Invitrogen , Grand Island , NY) と一緒に一晩インキュベートした。アッセイの当日に、 これらの細胞を $300 \mu\text{L}$ / ウェルの Medium A [10 mM のグルコース、 1 mM のピルベート、 および 2 % のウシ胎仔血清 (FBS) を補充した XFe アッセイ培地 (Agilent)] で 2 回洗浄し、 そして $175 \mu\text{L}$ / ウェルの Media A と一緒に 37 °C の無 CO₂ インキュベーター内で 1 時間インキュベートし、 その後、 細胞の呼吸を測定した。目的の化合物を、 100 % の DMSO での 1 : 2 の系列希釈液中に調製し、 次いで、 Media A を含む $8 \times$ ワーキングストックでさらに希釈し、 その後、 XFe 96 分析器 (Agilent) の注入ポート A に装填した。各処理について 6 連を使用した。カートリッジを XFe 96 分析器で 30 分間較正し、 その後、 細胞の呼吸を測定した。OCR の規定レベルを、「 3 分間の混合 / 3 分間の測定」プログラムをそれぞれ使用して 3 回測定した。化合物の効果を、 注入ポート A からの化合物の注入の直後に測定し、 そして OCR を、「 1 分間の混合 / 2 分間の測定」プログラムをそれぞれの回に使用して、 化合物の注入後合計 30 分間にわたり、 連続的に 10 回監視した。注入後 3 分での OCR のレベルを、 DMSO で処理した細胞に対する增加の % に標準化した。最大の OCR の増加の半分に達するために必要とされる化合物の濃度を EC₅₀ と定義した。表 2 は、 本開示の化合物についての PC3 OCR EC₅₀ 値を含む。

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1

実施例番号	EC50-PC3-OCR-FBS-3分 (単位 = nM)
1	13053.8
2	3646.27
3	784.552
4	618.973
5	5801.08
6	267.133
7	812.953
8	4098.27
9	5562.77
10	1217.4
11	1920.41
12	6877.06
13	5718.13
14	≥20000
15	10918
16	5548.27
17	5831.37
18	113624
19	6412.18
20	14315.3
21	38947.2
22	9974.49

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

実施例番号	EC50-PC3-OCR-FBS-3分 (単位 = nM)
23	12019.5
24	3320.49
25	≥50000
26	6939.13
27	4501.9
28	2760.15
29	8797.05
30	1110.58
31	594.988
32	1521.47
33	1926.32
34	2714.22
35	1213.91
36	≥20000
37	2099.85
38	478.401
39	7336.2
40	6580.36
41	2163.55
42	27514.4
43	2992.25
44	1158.27
45	5453.84
46	3483.61
47	17329.6

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

実施例番号	EC50-PC3-OCR-FBS-3分 (単位 = nM)
48	5807.16
49	4991.91
50	≥100000
51	28813.6
52	200000
53	46141.2
54	1224.02
55	6321.08
56	824.53
57	8086.05
58	63358.5
59	1840.99
60	6222.54
61	≥100000
62	1525.01
63	936.711
64	5217.6
65	21791.6
66	8346.4
67	5915.57
68	5127.24
69	518.498
70	590.595
71	6669.86
72	4009.96

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

実施例番号	EC50-PC3-OCR-FBS-3分 (単位 = nM)
73	2623.94
74	6172.35
75	25934.3
76	9194.32
77	8645.11
78	39844
79	21192.8
80	2536.98
81	2391.89
82	6324.04
83	5427.08
84	1038.36
85	12506.8
86	8274.84
87	3280.77
88	26269.6
89	26673.1
90	2668.43
91	2969.36
92	8093.9
93	2635.16
94	6160.88
95	1123.48
96	1282.17
97	1431.89

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

実施例番号	EC50-PC3-OCR-FBS-3分 (単位 = nM)
98	1982.69
99	1184.65
100	14205.9
101	1182.98
102	2417.98
103	1883.46
104	37495.5
105	22857.1
106	18750.1
107	30643.1
108	8441.19
109	379.68
110	445.483
111	811.278
112	1291.93
113	696.528
114	3479.61
115	12596.7
116	1576.96
117	4023.81
118	49238.8
119	1257.64
120	8014.7
121	2262.67
122	1523.5

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

実施例番号	EC50-PC3-OCR-FBS-3分 (単位 = nM)
123	4836.49
124	79387.4
125	12352.9
126	5117.46
127	2408.15
128	15352.7
129	24288.9
130	4681.79
131	19520.6
132	50866.4
133	14721.3
134	2678.21
135	1618.45
136	≥100000
137	≥100000
138	≥100000
139	23735
140	36109
141	1180.15
142	≥100000
143	10208.8
144	18551.7
145	≥100000
146	676.891
147	1575.52

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

実施例番号	EC50-PC3-OCR-FBS-3分 (単位 = nM)
148	17695.6
149	≥20000
150	≥20000
151	9393.93
152	1126.07
153	10699.6
154	8016.66
155	5867.13
156	≥200000
157	352.217
158	1425.45
159	≥200000
160	631.681
161	1089.45
162	34086.2
163	3774.9
164	1737.99
165	20784.3
166	1068.12
167	5879.72
168	15021.2
169	11419.7
170	44769.8
171	112301
172	1664.47

10

20

30

40

50

【表 1 - 8】

実施例番号	EC50-PC3-OCR-FBS-3分 (単位 = nM)
173	26391.60
174	107530
175	5983.63
176	1699.79
177	1860.59
178	5928.69
179	8836.25
180	≥200000
181	113903
182	13016.9
183	823.864
184	48125
185	31961.2
186	12553.3
187	11484.7
188	3291.98
189	511.355
190	4146.84
191	1764.95
192	14662.7
193	9952.73
194	≥50000
195	67517.2
196	1376.36
197	892.588

10

20

30

40

50

【表 1 - 9】

実施例番号	EC50-PC3-OCR-FBS-3分 (単位 = nM)
198	≥200000
199	≥100000
200	5092.99
201	1289.76
202	9318.56
203	22989
204	15677.2
205	1212.33
206	2709.42
207	8124.56
208	10603.3
209	647.862
210	4354.14
211	15421.1
212	8624.97
213	81897.3
214	26328.3
215	21372.6
216	16926.3
217	111857.0
218	53350.4
219	≥200000
220	5091
221	1085.41
222	5697.24

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

実施例番号	EC50-PC3-OCR-FBS-3分 (単位 = nM)
223	4426.25
224	2423.22
225	6737.18
226	7097.46
227	1447.39
228	3371.84
229	4417.17
230	5587.82
231	4689.50
232	5583.69
233	4792.42
234	3861.76
235	4525.11
236	25198.20
237	7729.28
238	29682.10
239	7729.28
240	3013.63
241	6383.30
242	4344.62
243	6143.15
244	7646.28
245	3838.62
246	14474.4
247	4793.87

10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

実施例番号	EC50-PC3-OCR-FBS-3分 (単位 = nM)
248	5702.28

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I	
C 0 7 C 311/37 (2006.01)	C 0 7 C 311/37
C 0 7 C 311/38 (2006.01)	C 0 7 C 311/38
C 0 7 C 381/00 (2006.01)	C 0 7 C 381/00
C 0 7 C 307/10 (2006.01)	C 0 7 C 307/10
C 0 7 C 321/28 (2006.01)	C 0 7 C 321/28
C 0 7 F 9/53 (2006.01)	C 0 7 F 9/53
C 0 7 D 335/02 (2006.01)	C 0 7 D 335/02
A 6 1 K 31/382 (2006.01)	A 6 1 K 31/382
C 0 7 D 295/26 (2006.01)	C 0 7 D 295/26
A 6 1 K 31/54 (2006.01)	A 6 1 K 31/54
C 0 7 D 309/08 (2006.01)	C 0 7 D 309/08
A 6 1 K 31/351 (2006.01)	A 6 1 K 31/351
C 0 7 D 257/04 (2006.01)	C 0 7 D 257/04
A 6 1 K 31/41 (2006.01)	A 6 1 K 31/41
C 0 7 D 231/18 (2006.01)	C 0 7 D 231/18
A 6 1 K 31/415 (2006.01)	A 6 1 K 31/415
C 0 7 D 275/02 (2006.01)	C 0 7 D 275/02
A 6 1 K 31/425 (2006.01)	A 6 1 K 31/425
C 0 7 D 233/60 (2006.01)	C 0 7 D 233/60 1 0 1
A 6 1 K 31/4164 (2006.01)	A 6 1 K 31/4164
C 0 7 D 213/71 (2006.01)	C 0 7 D 213/71
A 6 1 K 31/4409 (2006.01)	A 6 1 K 31/4409
C 0 7 D 305/08 (2006.01)	C 0 7 D 305/08
A 6 1 K 31/337 (2006.01)	A 6 1 K 31/337
C 0 7 D 239/26 (2006.01)	C 0 7 D 239/26
A 6 1 K 31/505 (2006.01)	A 6 1 K 31/505
C 0 7 D 205/04 (2006.01)	C 0 7 D 205/04
A 6 1 K 31/397 (2006.01)	A 6 1 K 31/397
C 0 7 D 239/38 (2006.01)	C 0 7 D 239/38
C 0 7 D 493/08 (2006.01)	C 0 7 D 493/08 B
A 6 1 K 31/352 (2006.01)	A 6 1 K 31/352
C 0 7 D 205/12 (2006.01)	C 0 7 D 205/12
C 0 7 D 211/62 (2006.01)	C 0 7 D 211/62
A 6 1 K 31/445 (2006.01)	A 6 1 K 31/445
C 0 7 D 487/08 (2006.01)	C 0 7 D 487/08
A 6 1 K 31/4995 (2006.01)	A 6 1 K 31/4995
C 0 7 D 277/36 (2006.01)	C 0 7 D 277/36
A 6 1 K 31/426 (2006.01)	A 6 1 K 31/426
C 0 7 D 451/02 (2006.01)	C 0 7 D 451/02
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 K 31/18 (2006.01)	A 6 1 K 31/18
A 6 1 K 31/275 (2006.01)	A 6 1 K 31/275
C 0 7 C 311/14 (2006.01)	C 0 7 C 311/14

(51)国際特許分類

C 0 7 C 311/09 (2006.01)

F I

C 0 7 C 311/09

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ファランド, ジュリー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3
33, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 カプラン, ジョシュア エー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3
33, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ノット, グレゴリー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3
33, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 オレン, ケイシー ロックウッド

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94002, ベルモント, レイク ロード 2221 ナンバー 7

(72)発明者 サンギ,マイケル

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3
33, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 スペランディオ, デイビッド

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94303, パロ アルト, ネイサン コート 3779

審査官 三木 寛

(56)参考文献 国際公開第2005/085188 (WO, A1)

特表2015-525238 (JP, A)

国際公開第2017/201313 (WO, A1)

特表2018-500388 (JP, A)

国際公開第02/018335 (WO, A1)

特表2007-500232 (JP, A)

Sreenivasa, G. M.; Jayachandran, E.; Sriranga, T.; Sagar, Vidya J., Synthesis and characterization of 2-benzene sulphonamido-N-(2'-benzothiazolyl-6'-fluoro-7' substituted)benzamide and 2-(2-phenyl-4 benzylidенyl-5-oxo-imidazolin-1-yl) N-(2'-amino(1',3')benzothiazolyl 6'-fluoro-7'-substituted)benzamide , Rapports de Pharmacie , 2015年 , Vol.1(1) , p.9-16

Kim, Jiyou; Kim, Jinwoo; Chang, Sukbok , Ruthenium-Catalyzed Direct C-H Amidation of Arenes Including Weakly Coordinating Aromatic Ketones , Chemistry - A European Journal , 2013年 , Vol.19(23) , p.7328-7333

RN:2216852-37-6 ~ RN:313373-56-7、全35化合物 , DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN , 2018年04月22日

(58)調査した分野 (Int.Cl. , DB名)

C 0 7 C

C 0 7 F

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

C A P L U S / R E G I S T R Y (S T N)