

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5143738号

(P5143738)

(45) 発行日 平成25年2月13日 (2013. 2. 13)

(24) 登録日 平成24年11月30日 (2012. 11. 30)

(51) Int. Cl.

C O 7 D 417/14 (2006.01)

F I

C O 7 D 417/14 C S P

請求項の数 15 (全 107 頁)

(21) 出願番号 特願2008-526246 (P2008-526246)
 (86) (22) 出願日 平成18年8月11日 (2006. 8. 11)
 (65) 公表番号 特表2009-504670 (P2009-504670A)
 (43) 公表日 平成21年2月5日 (2009. 2. 5)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/031457
 (87) 国際公開番号 W02007/021982
 (87) 国際公開日 平成19年2月22日 (2007. 2. 22)
 審査請求日 平成21年7月27日 (2009. 7. 27)
 (31) 優先権主張番号 60/707, 380
 (32) 優先日 平成17年8月11日 (2005. 8. 11)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/732, 476
 (32) 優先日 平成17年11月2日 (2005. 11. 2)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 598032106
 バーテックス ファーマシューティカルズ
 インコーポレイテッド
 VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
 139-4242, ケンブリッジ, ウ
 ェーバリー ストリート 130
 130 Waverly Street,
 Cambridge, Massachu
 setts 02139-4242, U
 . S. A.
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

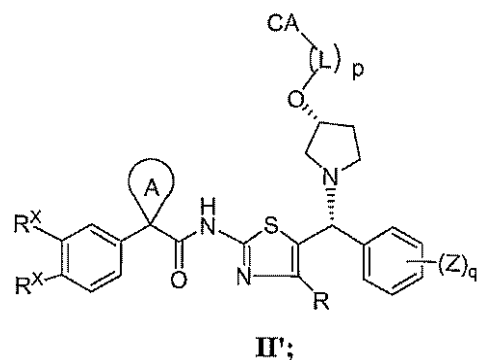
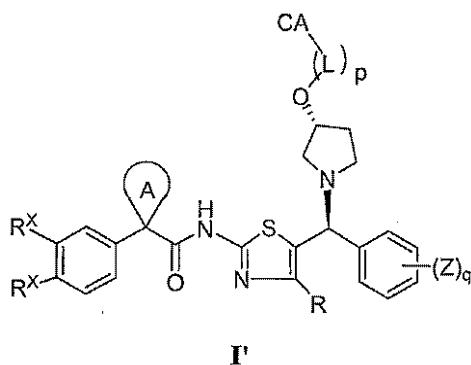
(54) 【発明の名称】 囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子の調節物質

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化学式 I'、または化学式 I I' :

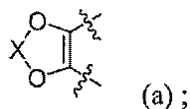
【化 5-1】



を有する化合物であり、式中、

両方の R^X が同時に水素であることはないという条件において、 R^X はそれぞれ独立して水素、ハロ、 CF_3 、 $C1-C4$ アルキル、または $-OC1-C4$ アルキルであるか、または二つの R^X がともに環 (a) :

【化 2 - 1】



を形成し；

Xは、 CH_2 、 CF_2 、 CH_2-CH_2 、または CF_2-CF_2 であり；

環Aは、3－7員の単環式シクロアルキル環であり；

Zは、ハロ、 CN 、 COOH および CF_3 からなる群より選択される電子求引性の置換基であり；

qは、0－3であり；

Lは、 $\text{C}(\text{O})$ 、または SO_2 から選択されるリンカーであり；

Rは、水素、または $\text{C}1-\text{C}6$ の脂肪族であり；

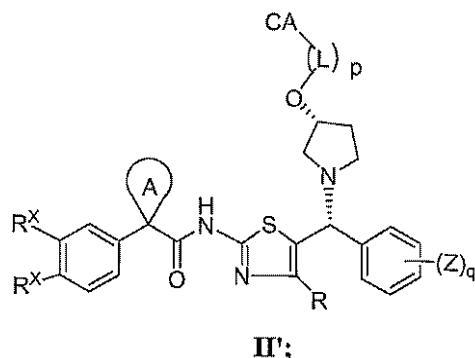
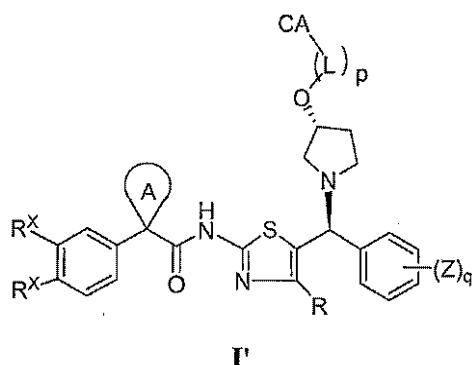
pは、0、または1であり；

CAは、アルキルスルホキシルである、化合物。

【請求項 2】

化学式 I'、または化学式 II'：

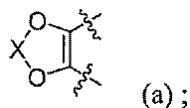
【化 5 - 2】



を有する化合物であり、式中、

両方の R^{X} が同時に水素であることはないという条件において、 R^{X} はそれぞれ独立して水素、ハロ、 CF_3 、 $\text{C}1-\text{C}4$ アルキル、または $-\text{OC}1-\text{C}4$ アルキルであるか、または二つの R^{X} がともに環(a)；

【化 2 - 2】



を形成し；

Xは、 CH_2 、 CF_2 、 CH_2-CH_2 、または CF_2-CF_2 であり；

環Aは、3－7員の単環式シクロアルキル環であり；

Zは、ハロ、 CN 、 COOH および CF_3 からなる群より選択される電子求引性の置換基であり；

qは、0－3であり；

Lは、 $\text{C}(\text{O})$ 、または SO_2 から選択されるリンカーであり；

Rは、水素、または $\text{C}1-\text{C}6$ の脂肪族であり；

pは、1であり；

CA、L、p、およびこれに結合した酸素原子を合わせると、(+)-10-カンファースルホナート、(1S, 4R)-(-)- ω -カンファン酸エステル、(1R, 2S, 5R)-(-)-メントールカルボナート、(1S, 2R, 5S)-(+)-メントールカル

10

20

30

40

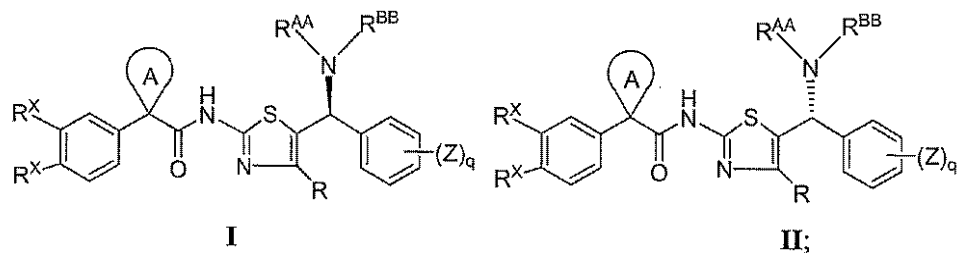
50

ボナート、(1 R, 2 R) - 1 - フェニル - 2 - シクロプロピルエステル、または (3 R) - テトラヒドロフラン - 3 - カルボナートである、化合物。

【請求項 3】

第一の適切な条件下で、化学式 R - 1 の化合物を、化学式 I の化合物を作るために、化学式 I - A の化合物と反応させるか、化学式 I I の化合物を作るために、化学式 I I - A の化合物と反応させるステップを含む：

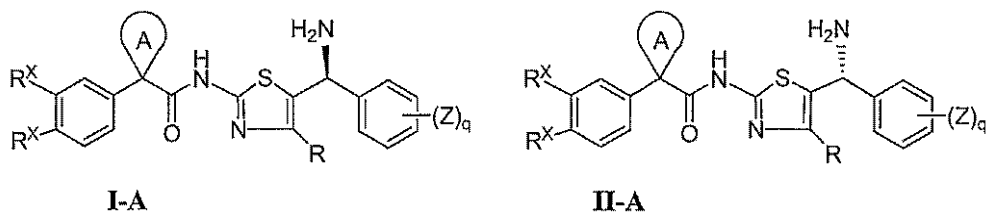
【化 6】



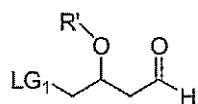
10

化学式 I または化学式 I I の化合物：

【化 7】



20



R-1;

を作る方法であり、該第一の適切な条件には、第一の適切な溶媒、0℃～110℃の間の第一の適切な温度、および適切な還元剤が含まれ、該第一の適切な溶媒は極性または無極性の、プロトン性または非プロトン性溶媒であり、該適切な還元剤がメタローボロヒドリドまたは接触水素化が可能な薬剤であり；

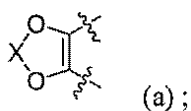
30

式中、

両方の R^x が同時に水素であることはないという条件において、R^x はそれぞれ独立して水素、ハロ、CF₃、C1-C4 アルキル、または -OC1-C4 アルキルであるか、または

二つの R^x がともに環 (a)：

【化 8】



40

を形成し；

X は、CH₂、CF₂、CH₂-CH₂、または CF₂-CF₂ であり；

環 A は、3-7 員の単環式シクロアルキル環であり；

R^{AA} および R^{BB} が、窒素原子とともに、OR' で置換されるピロリジニル環を形成し；

R' は、水素、または脂肪族の最大二つの炭素単位が、-CO-、-CS-、-COCO-、-CONR-、-CONRNR-、-CO₂-、-OCO-、-NRCO₂-、-O-、-NRCONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRNRCO-、-NRCO-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR-、-SO₂NR-、NRSO₂-、または -NRSO₂NR- により選択的に独立して置換される、C1-C6 の脂肪族であり；

50

Rは、水素、またはC 1－C 6の脂肪族であり；

Zは、ハロ、CN、COOHおよびCF₃からなる群より選択される電子求引性の置換基であり；

qは、0－3であり；

LG₁は、アルキルスルホネート、アリールスルホネート、ハライド、およびアルキルカルボキシレートからなる群より選択される第一の適切な脱離基である、

方法。

【請求項4】

前記溶媒が、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、ジクロロメタン、ジクロロエタン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメチルエーテル、アセトニトリル、DMF、DMAC、またはNMPより選択される、請求項3に記載の方法。

10

【請求項5】

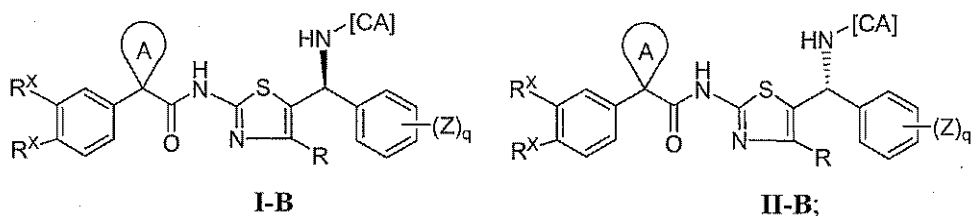
前記適切な還元剤が、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カルシウム、適切な金属触媒の存在下での水素より選択される、請求項3に記載の方法。

【請求項6】

前記化学式I－Aおよび化学式II－Aの化合物は、それぞれ、化学式I－B、化学式II－Bから作られる、請求項3に記載の方法であり；

【化9】

20



式中、[CA]はアルキルスルホキシルであり；

該方法には、第二の適切な条件下で、該アルキルスルホキシルを除去するステップが含まれ、該第二の適切な条件には適切なプロトン酸および適切な第二の溶媒が含まれ、該適切な第二の溶媒は極性非プロトン性溶媒、またはプロトン性溶媒である、方法。

30

【請求項7】

前記適切な第二の溶媒は、極性非プロトン性溶媒である、請求項6に記載の方法。

【請求項8】

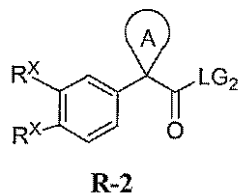
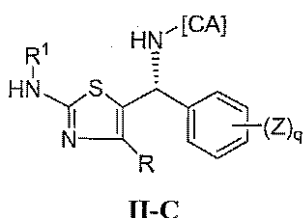
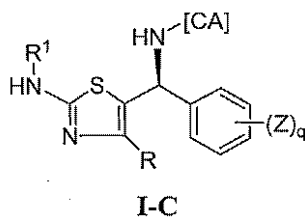
前記極性非プロトン性溶媒は、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、またはジクロロメタンより選択される、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

前記化学式I－B、および化学式II－Bの化合物は、第三の適切な条件下で、化学式I－Cの化合物、または化学式II－Cの化合物を、それぞれ化学式R－2の化合物と反応させることにより作られ、該第三の適切な条件には第三の適切なカップリング剤および第三の適切な溶媒が含まれ、該第三の適切なカップリング剤は、トリエチルアミン、ピリジン、DIEA、ルチジン、HATU、TCEPH、またはHBTUであり、該第三の適切な溶媒は、ジクロロメタン、ジオキサン、DMF、ジクロロエタン、またはテトラヒドロフランであり；

40

【化 10】



10

式中、

R^1 は、水素であり；

[CA] は、アルキルスルホキシルであり；

LG_2 は、ハライド、OC(O)アルキル、ペンタフルオロフェノキシ、アルコキシ、OCO₂アルキル、およびヒドロキシからなる群より選択される第二の適切な脱離基である、

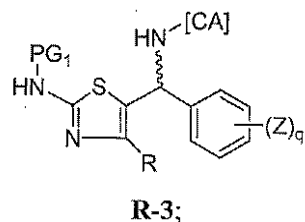
請求項 6 に記載の方法。

20

【請求項 10】

前記化学式 I-C、または化学式 II-C の化合物は、化学式 R-3 の化合物の異性体混合物から作られる、請求項 9 に記載の方法であり；

【化 11】



30

式中、

PG_1 は、アルキルカルバメート、トリフルオロアセチル、トリアルキルシリルおよびピバロイルからなる群より選択される第二の適切な保護基であり；

[CA] は、アルキルスルホキシルであり；

該方法には二つのステップが含まれ、該二つのステップのうちの一つは、カラムクロマトグラフィまたは薄層クロマトグラフィを用いて、該異性体混合物を分離するステップであり、該二つのステップのうちのもう一つが、第四の適切な条件において、 PG_1 を R^1 に変換するステップであり、該第四の適切な条件はトリフルオロ酢酸および極性非プロトン性溶媒である、方法。

40

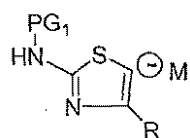
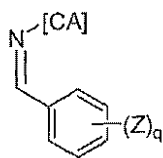
【請求項 11】

前記極性非プロトン性溶媒は、ジクロロメタンである、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記化学式 R-3 の化合物は、化学式 R-4 の化合物、および化学式 R-5 の化合物から作られる、請求項 10 に記載の方法であり；

【化 1 2】

**R-4****R-5;**

式中、

PG_1 は、アルキルカルバメート、トリフルオロアセチル、トリアルキルシリルおよびピバロイルからなる群より選択される第二の適切な保護基であり；

M は、 Li^+ 、 Na^+ および Mg^{++} から選択される適切な金属カチオンであり；

$[CA]$ は、アルキルスルホキシルであり；

該方法には、第五の適切な条件で、該化学式 R-4 の化合物を、該化学式 R-5 の化合物と反応させるステップが含まれ、該第五の適切な条件は、 $-78^\circ C$ でテトラヒドロフランである、方法。

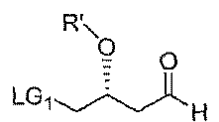
【請求項 1 3】

前記 PG_1 は、BOC、またはトリメチルシリルである、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記化学式 R-1 の化合物は、

【化 1 3】



である、請求項 3 に記載の方法。

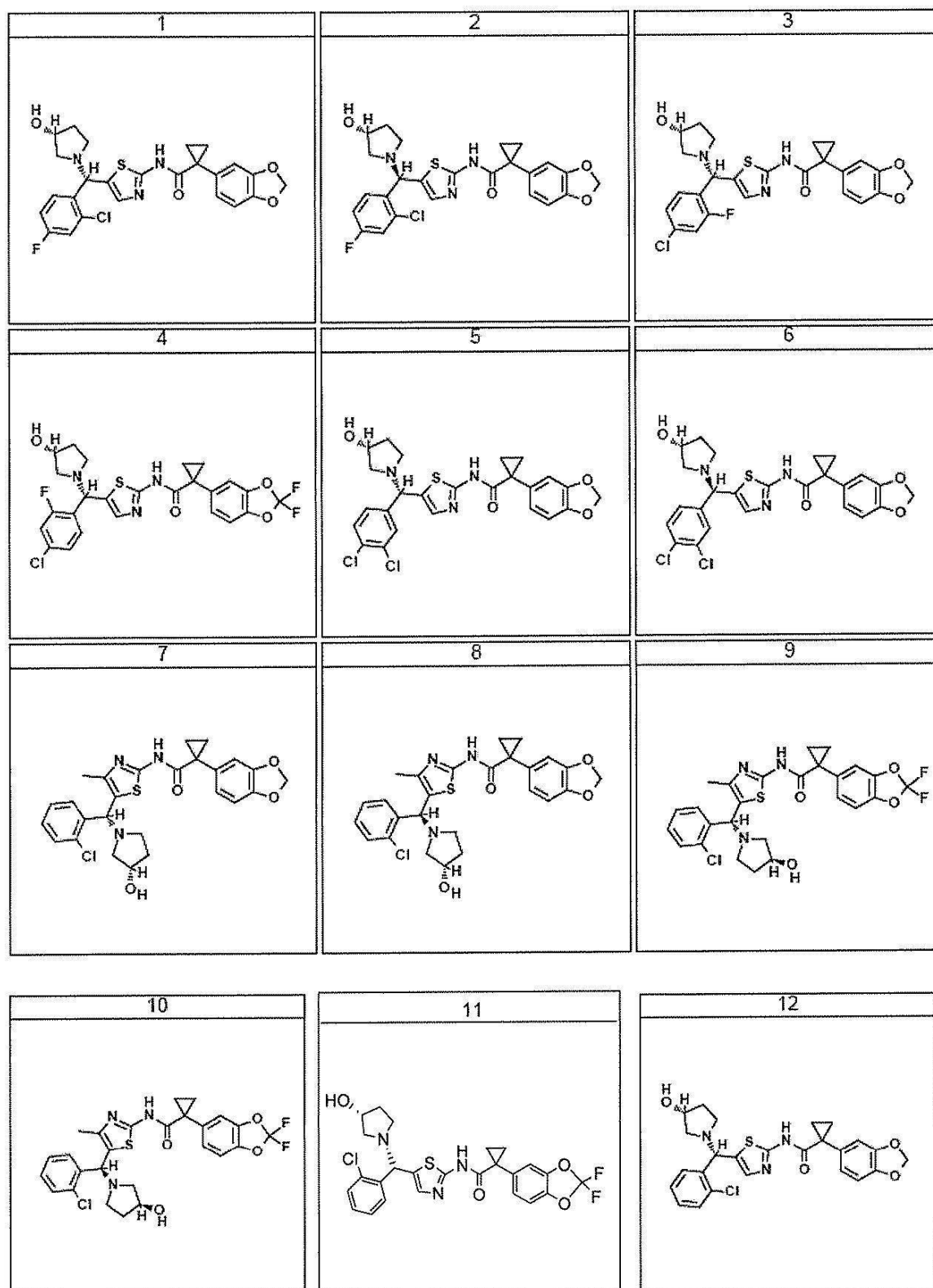
【請求項 1 5】

前記化学式 I、または化学式 I I の化合物は、

10

20

【化 1 3 a】



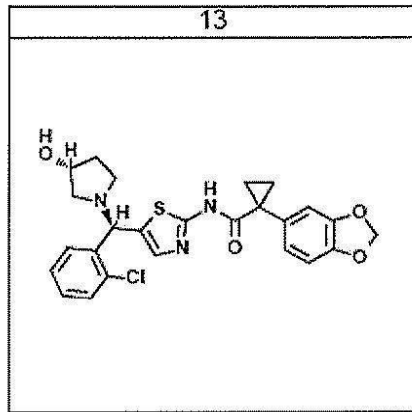
10

20

30

40

【化 1 3 b】



10

から選択される、請求項 3 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の技術分野

本発明は、嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子（「C F T R」）の調節物質、その組成物、およびその方法に関する。本発明は、かかる調節物質を使用して、C F T R に仲介される病気を治療する方法にも関する。

20

【背景技術】

【0002】

発明の背景

A B C 輸送体は、陰イオンだけでなく、様々な薬剤、潜在的に有毒の薬物、および生体異物の輸送を制御する、膜輸送タンパク質のファミリーである。A B C 輸送体は、その特定の活性のために細胞内のアデノシン三リン酸（A T P）を結合して使用する、相同膜タンパク質群である。これらの輸送体のいくつかは、悪性癌細胞を化学療法剤から守る、多剤耐性タンパク質として発見された（M D R 1－P 糖タンパク質、または多剤耐性タンパク質、M R P 1 など）。現在までに、48 の A B C 輸送体が同定され、配列同一性および機能に基づいて 7 つのファミリーに分類されている。

30

【0003】

A B C 輸送体は、体内で様々な重要な生理学的役割を担い、有害な環境化合物に対する防御を提供する。そのため、A B C 輸送体は、輸送体の欠陥に関連した病気の治療、標的細胞からの薬物輸送の阻止、および A B C 輸送体の活性の調節が有益でありうる他の病気の処置において、重要な潜在的薬物標的である。

【0004】

一般に病気に関連する、A B C 輸送体ファミリーの一員は、c A M P / A T P に仲介される陰イオンチャンネル、C F T R である。C F T R は、吸収性および分泌性上皮細胞を含む、様々な細胞種類において発現され、膜を通る陰イオンの流れ、ならびに他のイオンチャンネルおよびタンパク質の活性を制御する。上皮細胞における C F T R の正常な機能は、呼吸および消化組織を含む、体内の電解質輸送の維持に極めて重要である。C F T R は、六つの膜貫通ヘリックスをそれぞれ含む膜貫通領域のタンデムリピートと、ヌクレオチド結合領域とからなるタンパク質をコードする、約 1480 のアミノ酸からできている。二つの膜貫通領域は、チャンネル活性および細胞輸送を制御する複数のリン酸化部位を伴う、大きな極性の調節（R）ードメインによって結合されている。

40

【0005】

C F T R をコードした遺伝子が、同定され、配列が決定されている（非特許文献 1；非特許文献 2 を参照）、（非特許文献 3）。この遺伝子の欠陥は、C F T R の変異を引き起

50

こし、最も一般的な、ヒトの致死性遺伝病である、嚢胞性線維症をもたらす。米国の2, 500人に一人の乳児が、嚢胞性線維症を患う。一般的な米国人のうち、1千万人に上る人が、明白な害のない欠損遺伝子の単一コピーを持つ。これに対して、嚢胞性線維症に関連する遺伝子のコピーを二つ持つ人は、慢性肺疾患を含めて、嚢胞性線維症による消耗性の致命的な影響に苦しむ。

【0006】

嚢胞性線維症の患者においては、気道上皮において内因性発現したCFTRの変異は、頂端の陰イオン分泌の減少をもたらす、イオンおよび流体輸送が不均衡になる。結果として生じる陰イオン輸送の減少は、肺の粘液蓄積と、これに伴う細菌感染症の増大に寄与し、最終的には嚢胞性線維症患者に死をもたらす。呼吸器疾患に加えて、嚢胞性線維症の患者は典型的に、胃腸の問題や、治療しないと死につながる膵不全を抱えている。さらに、嚢胞性線維症の男性の大多数は生殖力がなく、嚢胞性線維症の女性は生殖力が低下する。嚢胞性線維症に関連する遺伝子の2つのコピーの重篤な効果とは対照的に、嚢胞性線維症に関連する遺伝子の単一コピーを持つ人には、コレラおよび下痢による脱水症に対する抵抗力の増加がみられる。嚢胞性線維症遺伝子が母集団において相対的に高頻度なのは、そのためであろう。

10

【0007】

嚢胞性線維症染色体のCFTR遺伝子の配列分析により、様々な病的変異が明らかになっている（非特許文献4；非特許文献5；および非特許文献6；非特許文献7）。現在までに、1000を越える嚢胞性線維症遺伝子の病的変異が同定されている（<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>）。最も一般的な変異は、CFTRアミノ酸配列の508番目のフェニルアラニンの欠失であり、一般に $\Delta F508$ -CFTRと呼ばれている。この変異は、嚢胞性線維症症例の約70%に生じており、重篤な病気を伴う。

20

【0008】

$\Delta F508$ -CFTRの残基508の欠失によって、新生タンパク質が正しくフォールディングしなくなる。その結果、変異タンパク質が、小胞体（「ER」）を出て原形質膜に移行することができなくなる。その結果、膜内のチャンネルの数が、野生型CFTRを発現する細胞に観察されるよりも、はるかに少なくなる。移行障害に加えて、変異により、チャンネルゲーティングの障害も生じる。膜内のチャンネル数の減少とゲーティングの障害があわさって、上皮を通る陰イオン輸送が減少し、イオンおよび流体輸送の障害をもたらす。（非特許文献8）。しかし、研究によって、野生型CFTRよりは少ないが、膜内の減少した数の $\Delta F508$ -CFTRが機能的であることが明らかになっている。（非特許文献9；Dennig等、上記；非特許文献10）。 $\Delta F508$ -CFTRに加え、移行、合成および／またはチャンネルゲーティングの障害をもたらすCFTRの他の病的変異を、上向き調節または下向き調節することによって、陰イオン分泌を変更し、病気の進行および／または重症度を修正しうる。

30

【0009】

CFTRは、陰イオンに加えて様々な分子を輸送するが、この役割（陰イオンの輸送）は、上皮においてイオンおよび水を輸送する重要な機序の一要素であることが明らかである。他の要素には、上皮の Na^+ チャンネル、ENaC、 $Na^+/2Cl^-/K^+$ 共輸送体、 Na^+-K^+-ATP アーゼポンプおよび側底膜 K^+ チャンネルが含まれ、これらは細胞への塩素イオンの取込みを担う。

40

【0010】

これらの要素がともに作用して、細胞内における選択的発現および局在を通じて、上皮側における方向性の輸送を達成する。頂端膜のENaCおよびCFTRと、細胞の側底表面に発現される Na^+-K^+-ATP アーゼポンプおよび Cl^- チャンネルの活性の連係によって、塩素イオンの吸収が行われる。管腔側からの塩素イオンの第二次能動輸送によって、塩素イオンが細胞内に蓄積し、その後 Cl^- チャンネルを介して細胞を受動的に出ることによって、ベクトル輸送がもたらされる。側底表面の $Na^+/2Cl^-/K^+$ 共輸

50

送体、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ アーゼポンプおよび側底膜 K^+ チャンネルおよび管腔側のCFTRの配置によって、管腔側のCFTRを介した塩素イオンの分泌が調整される。水自体が能動的に輸送されることはおそくないため、上皮を通る水の流れは、ナトリウムおよび塩素イオンの総体流により発生する、わずかな経上皮の浸透勾配によって決まる。

【0011】

CFTRの活性の調節は、嚢胞性線維症に加えて、分泌性の病気など、CFTR変異に直接起因しない他の病気およびCFTRにより仲介されるその他のタンパク質フォールディングの病気にも有益でありうる。これらには、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、ドライアイ病、およびシェーグレン症候群などが含まれる。

【0012】

COPDは、進行性かつ部分的に可逆性の気流制限を特徴とする。気流制限は、粘液分泌過多、気腫および細気管支炎に起因する。変異CFTRまたは野生型CFTRの活性化因子は、粘液分泌過多およびCOPDに一般的な粘液線毛クリアランス障害の、潜在的治療を提供する。具体的には、CFTRの陰イオン分泌の増加により、気道表面の液体への流体輸送を促進し、粘液を水和させ、線毛周辺の流体粘性を最適化しうる。これにより、粘液線毛クリアランスの促進と、COPDに関連した症状の低減がもたらされる。ドライアイ病は、涙液生産の減少、および涙液膜脂質、タンパク質およびムチンプロフィルの異常を特徴とする。ドライアイ病には多くの原因があるが、その中には、年齢、レーシック眼科手術、関節炎、薬物、化学熱傷／熱傷、アレルギーや、嚢胞性線維症およびシェーグレン症候群等の病気が含まれる。CFTRを介した陰イオン分泌の増加により、角膜内皮細胞および目を囲む分泌腺からの流体輸送が促進され、角膜の水分が増加する。これは、ドライアイ病に伴う症状の軽減に役立つ。シェーグレン症候群は、免疫系が、目、口、皮膚、呼吸組織、肝臓、膵および腸を含む体の水分を作り出す腺を攻撃する、自己免疫疾患である。症状には、ドライアイ、口内および膣乾燥、ならびに肺疾患が含まれる。この病気は、慢性関節リウマチ、全身紅はん性、全身性硬化症および多発性筋炎／皮膚筋炎にも関連する。この病気の原因は、タンパク質の移行障害であると考えられ、それについては治療の選択肢が制限されている。CFTR活性の調節物質は、病気に侵された様々な臓器に水分を与え、関連する症状を高めるのを助けうる。

【0013】

上記のように、 $\Delta F508$ -CFTRの残基508の欠失によって、新生タンパク質の適切なフォールディングが妨げられる結果、この変異タンパク質がERを出て、原形質膜に移行することができなくなると考えられる。その結果、原形質膜における成熟したタンパク質の量が不足し、上皮組織内の塩素イオン輸送が大幅に減少する。実際、このER機構によるABC輸送体のER処理の障害という細胞現象が、嚢胞性線維症だけでなく、広範囲の単独または遺伝性の疾患の根本にあることが明らかになっている。ER機構の機能異常は、ERから輸出されて分解されるタンパク質の結合が減少するか、または、これらの欠陥／ミスフォールドしたタンパク質がERに蓄積するという、二通りの態様により生じうる。（非特許文献11；非特許文献12；非特許文献13；非特許文献14；非特許文献15）。ERの機能異常の第一区分に関連する病気は、嚢胞性線維症（上記のミスフォールドした $\Delta F508$ -CFTRによる）、遺伝性気腫（ $\alpha 1$ -アンチトリプシンによる；PiZ変異体ではない）、遺伝性ヘモクロマトーシス、プロテインCの欠損等の凝固-線溶障害、1型遺伝性血管浮腫、家族性高コレステロール血症等の脂質プロセッシング障害、1型カイロミクロン血症、無 β -リポたんぱく血症、I細胞病／偽ハーラー等のリソソーム蓄積症、ムコ多糖症（リソソームの分解酵素による）、サンドホフ／テイサックス病（ β -ヘキソサミニダーゼによる）、クリグラー・ナジャーII型（UDP-グルクロニル-シアル酸-転移酵素による）、多腺性内分泌障害／高インスリン血症、糖尿病（インシュリン受容体による）、ラロン型小人症（成長ホルモン受容体による）、ミエロペルオキシダーゼ（myeloperoxidase）欠損、原発性副甲状腺機能低下症（プレプロ副甲状腺ホルモンによる）、黒色腫（チロシナーゼによる）である。ER機能異常の第二区分に関連する病気は、糖鎖欠損糖タンパク質症候群（glycanosis

10

20

30

40

50

C D G) 1 型、遺伝性気腫 (α1-アンチトリプシン (P i Z 変異体による)、先天性甲状腺機能亢進症、骨形成不全 (I、I I、I V 型プロコラーゲンによる)、遺伝性線維素原減少症 (フィブリノーゲンによる)、A C T 欠損症 (α1-アンチキモトリプシンによる)、尿崩症 (D I)、中枢性 (n e u r o p h y s e a l) D I (バソプレッシンホルモン/V2-受容体による)、腎原発性 D I (アクアポリン I I による)、シャルコー・マリー・トゥース症候群 (末梢性ミエリタンパク質 2 2 による)、ペリツェウス・メルツバッハー (P e r l i z a e u s - M e r z b a c h e r) 病、アルツハイマー病 (β A P P およびプレセニリンによる) 等の神経変性疾患、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上性麻痺、ピック病、ハンティングトン病、脊髄小脳性運動失調 I 型、脊髄性および延髄性筋萎縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体、および筋緊張性ジストロフィー等のいくつかのポリグルタミン神経疾患、ならびに遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病 (プリオンタンパク質プロセッシング異常による) 等の海綿状脳症、ファブリー病 (リソソーム α-ガラクトシダーゼ A による)、ストロイスラー・シャインカ症候群、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、ドライアイ病、およびシェーグレン症候群である。

10

【0014】

C F T R 活性の上向き調節に加えて、分泌促進物質による塩素イオン輸送の活性化により、上皮の水輸送が劇的に増加する分泌性下痢の治療には、C F T R 調節物質によって陰イオン分泌を減らすことが有益でありうる。この機序は、c A M P の亢進および C F T R の刺激を伴う。

【0015】

20

下痢には多数の原因があるが、過剰の塩素イオン輸送により生じる下痢の病の主要な結果は全てに共通しており、これには、脱水症、アシドーシス、成長障害、および死亡が含まれる。

【0016】

急性および慢性の下痢は、世界の多くの地域における主要な医学的問題である。下痢は、5 歳未満の子供の栄養不良の要因であるとともに、主要な死因 (年間 5, 0 0 0, 0 0 0 人が死亡) でもある。

【0017】

分泌性下痢は、後天性免疫不全症候群 (A I D S) および慢性炎症性腸疾患 (I B D) の患者にとって、危険な状態でもある。毎年、先進工業国から開発途上国への 1, 6 0 0 万人の旅行者が下痢を発病し、下痢の重症度および症例数は、旅行する国や地域によって異なる。

30

【0018】

家畜幼年性下痢とも呼ばれる、ウシ、ブタおよびウマ、ヒツジ、ヤギ、ネコおよびイヌのような畜舎動物およびペットの下痢は、これらの動物の主要な死因である。下痢は、様々な細菌性またはウイルス性の感染症によって生じるだけでなく、離乳または物理的運動など、何らかの主要な転換において生じる可能性があり、一般に動物の生後最初の数時間以内に生じる。

【0019】

下痢の原因となる最も一般的な細菌は、K 9 9 線毛抗原を有する毒素原性大腸菌 (E T E C) である。下痢の原因となる一般的なウイルスには、ロタウイルスおよびコロナウイルスが含まれる。他の病原菌には、クリプトスポリジウム、ランブル鞭毛虫、およびサルモネラ菌などが含まれる。

40

【0020】

ロタウイルス感染症の症状には、水様便の排泄、脱水症および衰弱が含まれる。コロナウイルスは、新生動物に、より重篤な病気をもたらし、ロタウイルス感染症よりも死亡率が高い。しかし、幼若動物は、一度に一種類以上のウイルス、または、ウイルス性および細菌性微生物に併せて感染することも多い。これによって、病気が劇的に重症化する。

【0021】

したがって、哺乳類の細胞膜における C F T R の活性を調節するために使用できる、C

50

F T R活性の調節物質およびその組成物が必要とされている。

【0022】

このようなC F T Rの活性の調節物質を使用して、C F T Rにより仲介される病気を治療する方法が必要である。

【0023】

e x v i v oにおいて哺乳類の細胞膜における、C F T R活性を調節する方法が必要である。

【非特許文献1】G r e g o r y, R. J. 等(1990年)N a t u r e 347:382-386

【非特許文献2】R i c h, D. P. 等(1990年)N a t u r e 347:358-362 10

【非特許文献3】R i o r d a n, J. R. 等(1989年)S c i e n c e 245:1066-1073

【非特許文献4】C u t t i n g, G. R. 等(1990年)N a t u r e 346:366-369

【非特許文献5】D e a n, M. 等(1990年)C e l l 61:863:870

【非特許文献6】K e r e m, B-S. 等(1989年)S c i e n c e 245:1073-1080

【非特許文献7】K e r e m, B-S等(1990年)P r o c. N a t l. A c a d. S c i. U S A 87:8447-8451 20

【非特許文献8】Q u i n t o n, P. M. (1990年), F A S E B J. 4:2709-2727

【非特許文献9】D a l e m a n s等(1991年),N a t u r e L o n d. 354:526-528

【非特許文献10】P a s y k a n d F o s k e t t(1995年),J. C e l l. B i o c h e m. 270:12347-50

【非特許文献11】A r i d o r M等、N a t u r e M e d. (1999年), 5(7), p p 745-751

【非特許文献12】S h a s t r y, B. S. , 等、N e u r o c h e m. I n t e r n a t i o n a l(2003年), 43, p p 1-7 30

【非特許文献13】R u t i s h a u s e r, J. , 等、S w i s s M e d W k l y (2002年), 132, p p 211-222

【非特許文献14】M o r e l l o, J P等、T I P S(2000年), 21, p p. 466-469

【非特許文献15】B r o s s P. , 等、H u m a n M u t. (1999年), 14, p p. 186-198

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

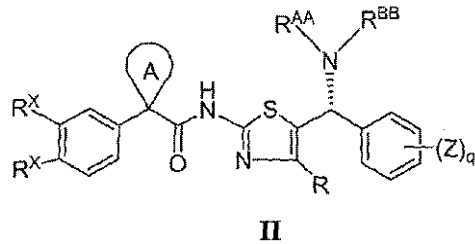
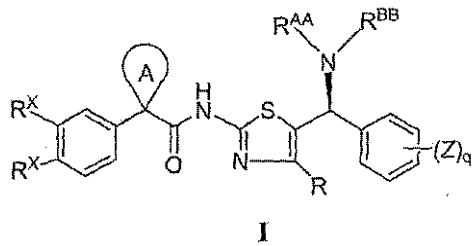
【0024】

発明の概要 40

本発明の化合物、およびその薬学的に受容可能な組成物は、C F T R活性の調節物質として有用であることが現在分かっている。これらの化学式 I または化学式 I I :

【0025】

【化 1 4】



またはその薬学的に受容可能な塩であり、式中の R^X 、環 A、 R^{AA} 、 R^{BB} 、Z および q は以下で説明される。

10

【0026】

これらの化合物および薬学的に受容可能な組成物は、嚢胞性線維症、遺伝性気腫、遺伝性ヘモクロマトーシス、プロテイン C の欠損等の凝固—線溶障害、1 型遺伝性血管浮腫、家族性高コレステロール血症等の脂質プロセッシング障害、1 型カイロミクロン血症、無 β —リポたんぱく血症、I 細胞病／偽ハーラー等のリソソーム蓄積症、ムコ多糖症、サンドホフ／テイサックス病、クリグラー・ナジャール I 型、多腺性内分泌障害／高インスリン血症、糖尿病、ラロン型小人症、ミエロペルオキシダーゼ欠損、原発性副甲状腺機能低下症、黒色腫、糖鎖欠損糖タンパク質症候群 1 型、遺伝性気腫、先天性甲状腺機能亢進症、骨形成不全、遺伝性線維素原減少症、ACT 欠損症、尿崩症 (di)、中枢性 di、腎原発性 DI、シャルコー・マリー・トゥース症候群、ペリツェウス・メルツバッハー病、アルツハイマー病等の神経変性疾患、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上性麻痺、ピック病、ハンティングトン病、脊髄小脳性運動失調 I 型、脊髄性および延髄性筋萎縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体、および筋緊張性ジストロフィー等のいくつかのポリグルタミン神経疾患、ならびに遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病等の海綿状脳症、ファブリー病、ストロイスラー・シャインカ症候群、COPD、ドライアイ病、およびシェーグレン症候群をはじめとする様々な病気、疾患、または状態を治療し、または重症度を抑える上で有用である。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0027】

発明の詳細な説明

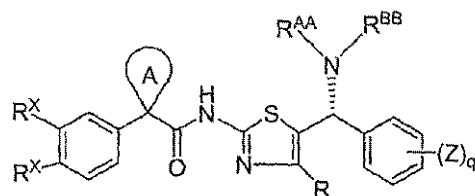
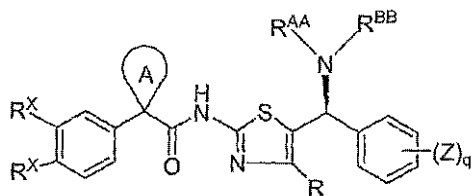
30

I. 本発明の化合物の一般的説明：

本発明は、化学式 I または化学式 II の化合物：

【0028】

【化 1 5】



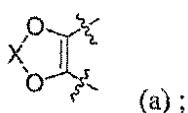
40

またはその薬学的に受容可能な塩を提供し、式中、

両方の R^X が同時に水素であることはなく、または二つの R^X がともに環 (a)：

【0029】

【化 1 6】



を形成するという条件において、 R^X はそれぞれ独立して水素、ハロ、 CF_3 、 $C1-C4$ アルキル、または $-OC1-C4$ アルキルであり；

50

Xは、 CH_2 、 CF_2 、 CH_2-CH_2 、または CF_2-CF_2 であり；

環Aは、3－7員の単環式シクロアルキル環であり；

R^{A} および R^{B} が、窒素原子とともに、 OR' で置換されるピロリジニル環を形成し；

R' は、水素、または脂肪族の最大2つの炭素単位が、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{COC}-$ 、 $-\text{CONR}-$ 、 $-\text{CONRNR}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{NRCO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NRCONR}-$ 、 $-\text{OCONR}-$ 、 $-\text{NRNR}$ 、 $-\text{NRNRCO}-$ 、 $-\text{NRCO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}-$ 、 NRSO_2- 、または $-\text{NRSO}_2\text{NR}-$ により選択的に独立して置換される、 $\text{C}1-\text{C}6$ の脂肪族であり；

Rは、水素、または $\text{C}1-\text{C}6$ の脂肪族であり；

Zは、電子求引性の置換基であり；

qは、0－3である。

【0030】

本明細書で使用されるところにおいては、特に明記しない限り、以下の定義が適用される。

【0031】

本明細書で用いられるところの「CFTR」という用語は、嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子または制御因子として機能できるその変異体を意味し、 $\Delta\text{F}508$ CFTR および $\text{G}551\text{D}$ CFTRを含むがこれに限られない（CFTR変異体につき、たとえば <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/> を参照）。

【0032】

本明細書で用いられるところの「調節する」という用語は、測定可能な量による増減を意味する。

【0033】

本明細書で用いられるところの「修正」という用語は、細胞の膜内のCFTRの数を増加させることを意味する。

【0034】

本明細書で用いられるところの「増強物質」という用語は、細胞の膜内のCFTRのゲーティング活性を増加させる化合物を意味する。

【0035】

本明細書で用いられるところの「電子求引性の置換基」という用語は、水素と比較して電気陰性である原子または基を意味する。たとえば、“Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure,” Jerry March, 第4版、John Wiley & Sons (1992年)のpp. 14－16, 18－19などを参照。このような置換基の代表的なものには、ハロ、CN、COOH、 CF_3 などが含まれる。

【0036】

本発明の目的においては、化学元素は、CAS版、Handbook of Chemistry and Physics, 第75版の元素周期律表に従って特定される。さらに、有機化学の一般原理は、“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999年、および“March’s Advanced Organic Chemistry”, 第5版、: Smith, M. B. および March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001年に記載されており、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0037】

特に明記しない限り、本明細書で用いられるところの、「脂肪族」または「脂肪族基」という用語はそれ自体で、直鎖（すなわち非分岐）または分枝、置換または非置換の、完全に飽和しているか、一つ以上の不飽和の単位を含む炭化水素鎖、または完全に飽和して

10

20

30

40

50

いるか、一つ以上の不飽和の単位を含む単環式炭化水素または二環式炭化水素であるが、芳香族ではなく（本明細書において「脂環」「炭素環式化合物」または「シクロアルキル」とも称される）、分子の残りの部分に対して単一の結合点を有するものを意味する。特に明記しない限り、脂肪族基は、1～20の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、脂肪族基は、1～10の脂肪族炭素原子を含む。別の実施形態様においては、脂肪族基は、1～8の脂肪族炭素原子を含む。さらに別の実施形態においては、脂肪族基は、1～6の脂肪族炭素原子を含み、さらに別の実施形態においては、脂肪族基は、1～4の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、「脂環式」（または「炭素環式化合物」または「シクロアルキル」）は、単環式C₃—C₈炭化水素または二環式C₈—C₁₂炭化水素であり、完全に飽和しているか、一つ以上の不飽和の単位を含むが、芳香族ではなく、分子の残りの部分に対して単一の結合点を有し、当該二環式環構造の任意の単一の環が、3～7員であるものを指す。適切な脂肪族基には、直鎖または分枝、置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル基、およびこれらのハイブリッド、たとえば（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキルまたは（シクロアルキル）アルケニルなどが含まれる。

10

【0038】

本明細書で用いられるところの「不飽和の」という用語は、ある部分が一つ以上の不飽和の単位を有することを意味する。

【0039】

立体化学的に特定されない限り、本明細書に示される構造には、その構造の一切の異性体（たとえば、エナンチオマ、ジアステレオマ、および幾何（または立体配座））、たとえば、他のエナンチオマに対して一つのエナンチオマを過剰に含む、または他のジアステレオマに対して一つのジアステレオマを過剰に含む混合物を含む、各不斉中心のR配置およびS配置、（Z）および（E）二重結合異性体、および（Z）および（E）立体配座異性体などが含まれる。特に明記しない限り、本化合物のエナンチオマ、ジアステレオマ、および、幾何（または立体配座）混合物だけでなく、単一の立体化学的異性体も、本発明の範囲内である。特に明記しない限り、本発明の化合物の一切の互変異性型が、本発明の範囲内である。さらに、特に明記しない限り、本明細書に示される構造は、一つ以上の同位体的原子を含むという点のみにおいて異なる化合物を含むものとする。たとえば、重水素またはトリチウムによる水素の置換、または¹³C—または¹⁴C—炭素による炭素の置換以外の点においては本構造を有する化合物も、本発明の範囲内である。このような化合物は、例えば、生物検定の分析ツールまたはプローブとして有用である。

20

30

【0040】

一実施形態において、R^Xが両方とも同時に水素であることはないという前提において、各R^Xは独立して水素、ハロまたはCF₃である。別の実施形態においては、一つのR^Xは水素であり、もう一方のR^XはハロまたはCF₃である。別の実施形態においては、R^Xは、両方ともハロである。

【0041】

一実施形態においては、二つのR^X基が、ともに環（a）を形成する。

【0042】

一定の実施形態においては、XはCH₂である。他の実施形態では、XはCF₂である。または、XはCH₂—CH₂である。一定の実施形態においては、XはCF₂—CF₂である；

40

一実施形態においては、環Aは、シクロプロピル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。別の実施形態においては、環Aは、シクロプロピルまたはシクロペンチルである。一定の実施形態においては、環Aは、シクロプロピルである。

【0043】

一実施形態においては、Rは、水素である。または、Rは、C₁—C₆のアルキルである。例示的なRには、メチル、エチル、またはプロピルが含まれる。

【0044】

50

一実施形態においては、R' は、水素である。または、R' は、C1－C6のアルキルである。例示的なR' には、メチル、エチル、プロピル、またはC(O)Meが含まれる。

【0045】

一実施形態においては、R^{A A} および R^{B B} がともに、OH置換基を伴うピロリジニル環を形成する。

【0046】

一実施形態においては、Zは、ハロ、CF₃ またはジフルオロメチレンジオキシから選択される。

【0047】

一実施形態においては、qは、0である。または、qは、1－2である。一定の実施形態においては、qは、1である。または、qは、2である。

【0048】

別の実施形態においては、化学式 I または化学式 I I の化合物は、以下の特徴のうち一つ以上、および好ましくは全てを含む：

二つのR^X がともに環(a)を形成し；

Xは、CH₂ であり；

環Aは、シクロプロピルであり；

R' は、水素であり；

qは、1または2であり；

Zは、ハロ、CF₃ またはジフルオロメチレンジオキシである。

【0049】

別の実施形態においては、化学式 I または化学式 I I の化合物は、以下の特徴のうち一つ以上、および好ましくは全てを含む：

二つのR^X がともに環(a)を形成し；

Xは、CH₂ であり；

Rは、水素であり；

環Aは、シクロプロピルであり；

R' は、水素であり；

qは、1または2であり；

Zは、ハロ、CF₃ またはジフルオロメチレンジオキシである。

【0050】

別の実施形態においては、化学式 I または化学式 I I の化合物は、以下の特徴のうち一つ以上、および好ましくは全てを含む：

二つのR^X がともに環(a)を形成し；

Xは、CF₂ であり；

環Aは、シクロプロピルであり；

R' は、水素であり；

qは、1または2であり；

Zは、ハロ、CF₃ またはジフルオロメチレンジオキシである。

【0051】

別の実施形態においては、化学式 I または化学式 I I の化合物は、以下の特徴のうち一つ以上、および好ましくは全てを含む：

二つのR^X がともに環(a)を形成し；

Xは、CF₂ であり；

Rは、水素であり；

環Aは、シクロプロピルであり；

R' は、水素であり；

qは、1または2であり；

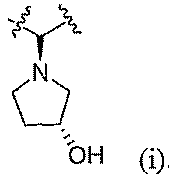
Zは、ハロ、CF₃ またはジフルオロメチレンジオキシである。

【0052】

化学式 I の化合物の一実施形態においては、 R^A および R^B が、窒素原子とともに次の環 (i) を形成する：

【0053】

【化17】



10

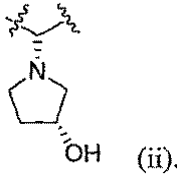
。

【0054】

化学式 I I の化合物の一実施形態においては、 R^A および R^B が、窒素原子とともに次の環 (i i) を形成する：

【0055】

【化18】



20

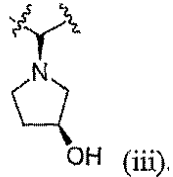
。

【0056】

化学式 I の化合物の一実施形態においては、 R^A および R^B が、窒素原子とともに次の環 (i i i) を形成する：

【0057】

【化19】



30

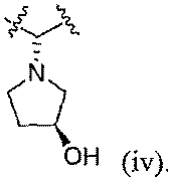
。

【0058】

化学式 I I の化合物の一実施形態においては、 R^A および R^B が、窒素原子とともに次の環 (i v) を形成する：

【0059】

【化20】



40

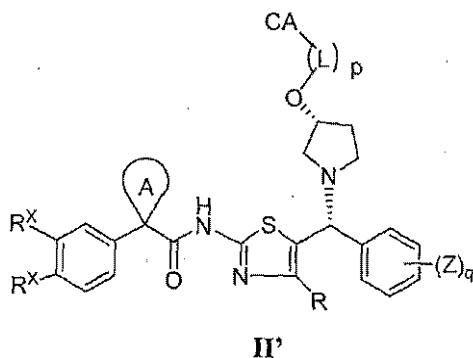
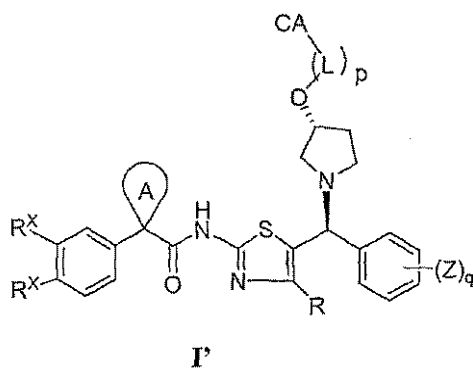
。

【0060】

代替的实施形態では、本発明は、化学式 I '、または化学式 I I '：

【0061】

【化 2 1】



10

を有する中間体を提供し、式中、

R^x、R、環A、Z、およびqは、上に定義したとおりであり；

Lは、C(O)、SO₂より選択されるリンカーであり；

pは、0または1であり；

CAは、適切なキラル補助基である。

【0062】

本明細書で用いられるところの「キラル補助基」という用語は、ラセミまたはジアステレオマ混合物の化学的分解を達成するために使用される、キラル分子または分子断片を意味する。このようなキラル補助基は、メチルベンジルアミンのように一つのキラル中心、またはメントールのようにいくつかのキラル中心を有する。出発物質に組み込まれたキラル補助基の目的は、得られたジアステレオマ混合物の簡単な分離を可能とすることである。たとえば、J. Jacquesなど、“Enantiomers, Racemates And Resolutions,” pp. 251-369, John Wiley & Sons, New York (1981年)；E. L. Eliel & S. H. Wilen, “Stereochemistry of Organic Compounds,” pp. 868-870, John Wiley & Sons (1994年)を参照せよ。

20

【0063】

本発明において有用な適切なキラル補助基には、上記のリンカーL（すなわち、pが1）または直接酸素原子（すなわち、pが0）に結合できるものが含まれる。このようなキラル補助基の代表的なものは、たとえば、E. L. Eliel & S. H. Wilen, *ibid*, pp. 337-340にみられる。

30

【0064】

一実施形態においては、CA、L、p、およびこれに結合した酸素原子をまとめると、(+)-10-カンファースルホン酸、(1S, 4R)-(-)-ω-カンファン酸エステル、(1R, 2S, 5R)-(-)-メントールカルボナート、(1S, 2R, 5S)-(+)-メントールカルボナート、(1R, 2R)-1-フェニル-2-シクロプロピルエステル、または(3R)-テトラヒドロフラン-3-カルボナートである。

【0065】

本発明の例示的な化合物が、下表1に示される。

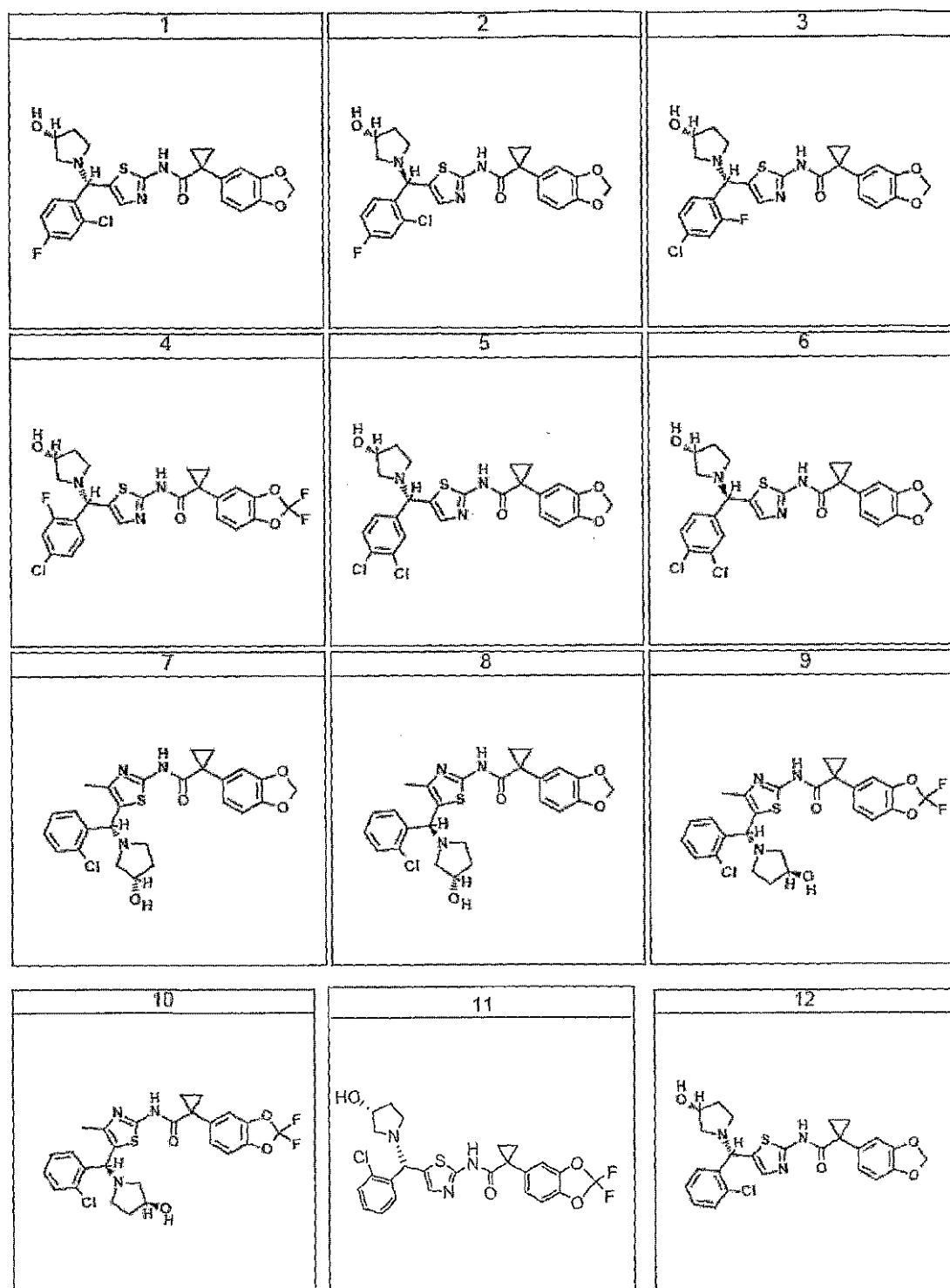
40

【0066】

表1

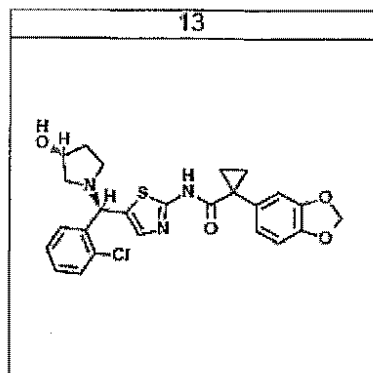
【0067】

【化 2 2】



【0068】

【化 2 3】

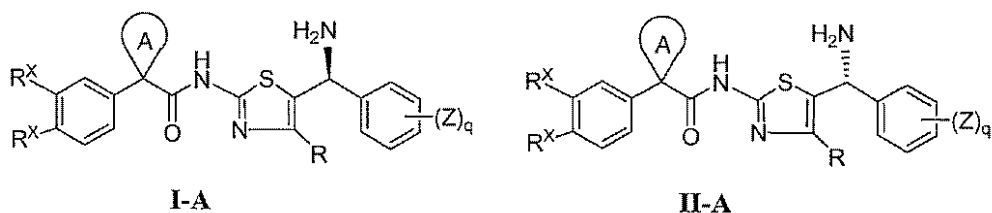


10

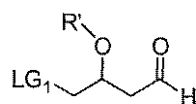
一実施形態においては、本発明は、第一の適切な条件下で、化学式 R-1 の化合物を、化学式 I の化合物を作るために、化学式 I-A の化合物と反応させるか、化学式 II の化合物を作るために、化学式 II-A の化合物と反応させるステップを含む：

【0069】

【化 2 4】



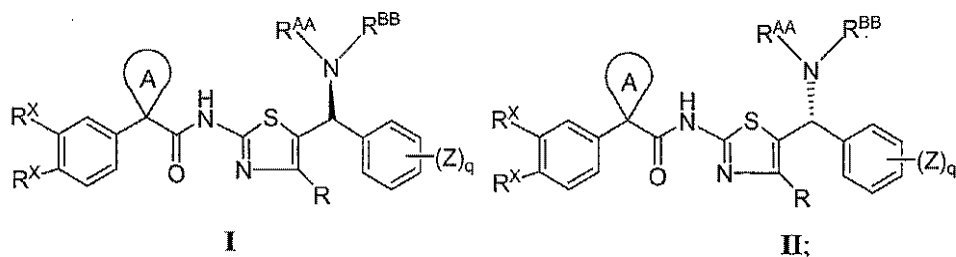
20

**R-1;**

化学式 I または化学式 II の化合物を作る方法を提供し：

【0070】

【化 2 5】



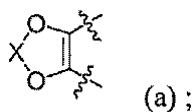
30

式中、

両方の R^X が同時に水素であることはなく、または二つの R^X がともに環 (a)：

【0071】

【化 2 6】



40

を形成するという条件において、 R^X はそれぞれ独立して水素、ハロ、 CF_3 、 $C1-C4$ アルキル、または $-OC1-C4$ アルキルであり；

X は、 CH_2 、 CF_2 、 CH_2-CH_2 、または CF_2-CF_2 であり；

環 A は、3-7 員の単環式シクロアルキル環であり；

R^{AA} および R^{BB} が、窒素原子とともに、 OR' で置換されるピロリジニル環を形成

50

し；

R' は、水素、または脂肪族の最大二つの炭素単位が、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-COC$
 $O-$ 、 $-CONR-$ 、 $-CONRNR-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NRCO_2-$ 、 $-$
 $O-$ 、 $-NRCONR-$ 、 $-OCONR-$ 、 $-NRNR-$ 、 $-NRNRCO-$ 、 $-NRCO$
 $-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $NRSO_2-$ 、または
 $NRSO_2NR-$ により選択的に独立して置換される、C1-C6の脂肪族であり；

R は、水素、またはC1-C6の脂肪族であり；

Z は、電子求引性の置換基であり；

q は、0-3であり、

LG₁ は、第一の適切な脱離基である

10

本明細書で使用されることの、「第一の適切な条件」という用語は、化学式I-Aの化合物と化学式R-1の化合物との間、または、化学式II-Aの化合物と化学式R-1の化合物との間に、反応をおこすために適切な条件を意味する。かかる適切な条件には、たとえば、第一の適切な溶媒、第一の適切な温度、および適切な還元剤が含まれる。化学式I-Aの化合物と化学式R-1の化合物との間、または、化学式II-Aの化合物と化学式R-1の化合物との間に反応をおこすための、このような適切な条件の様々なものが、当業者に周知である。

【0072】

一実施形態においては、第一の適切な溶媒は、極性非プロトン性、極性プロトン性溶媒、無極性溶媒、またはそれらの適切な組み合わせである。第一の適切な溶媒として有用な溶媒の例には、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、tertブタノール、ジクロロメタン、ジクロロエタン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメチルエーテル、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、DMA CまたはNMPが含まれる。

20

【0073】

一実施形態においては、第一の適切な温度は、第一の適切な溶媒中で、化学式I-Aの化合物と化学式R-1の化合物の間に反応をおこすために十分な温度である。別の実施形態においては、第一の適切な温度は、第一の適切な溶媒中で、化学式II-Aの化合物と化学式R-1の化合物の間に反応をおこすために十分な温度である。代表的な第一の適切な温度には、約0℃～約110℃が含まれる。一実施形態においては、第一の適切な温度は、約0℃～約25℃である。

30

【0074】

一実施形態においては、適切な還元剤は、化学式I-Aの化合物と化学式R-1の化合物の間に反応をおこすことができる還元剤である。別の実施形態においては、適切な還元剤は、化学式II-Aの化合物と化学式R-1の化合物の間に反応をおこすことができる還元剤である。この反応のための適切な還元剤は、当業者に周知である。本発明に適切な薬剤には、金属-ボロヒドリドまたは接触水素化が可能な試薬が含まれる。このような適切な還元剤の代表的なものには、Pd/C等の適切な金属触媒の存在下における、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カルシウム、ハイドロジーンが含まれる。

40

【0075】

別の実施形態においては、LG₁ は、置換されることにより化学式I。の化合物または化学式IIの化合物を作ることができる、第一の適切な脱離基である。“Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure,” pp. 339-357, Jerry March, 第4版, John Wiley & Sons (1992年)を参照せよ。

【0076】

LG₁ が、アルキルスルホネート、アリールスルホネート、ハライド、アルキルカルボキ

50

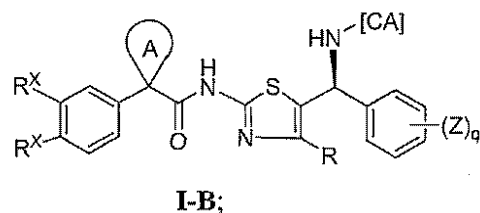
シレートより選択される、請求項 1 に記載の方法。

【0077】

一実施形態においては、化学式 I-A の化合物は、化学式 I-B から作られ：

【0078】

【化 27】



10

式中、[CA] は適切なキラル補助基であり；

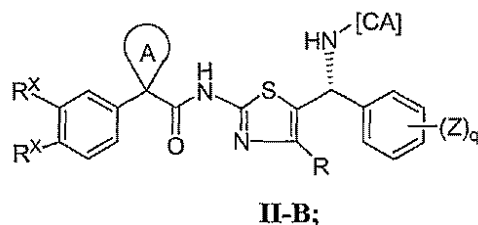
当該方法には、第二の適切な条件下で、当該キラル補助基を除去するステップが含まれる。

【0079】

代替的实施形態では、化学式 II-A の化合物は、化学式 II-B から作られ：

【0080】

【化 28】



20

式中、[CA] は適切なキラル補助基であり；

当該方法には、第二の適切な条件下で、当該キラル補助基を除去するステップが含まれる。

【0081】

上記の、化学式 II-B または化学式 I-B の化合物における「適切なキラル補助基」は、アミノ基に付着できるキラル補助基である。適切なキラル補助基が付着したかかるアミノ基を含む化合物の異性体混合物は、適切な分離手段によって、個々の異性体に容易に分離される。たとえば、J. Jacques 等、“Enantiomers, Racemates And Resolutions,” pp. 251-369, John Wiley & Sons, New York (1981年)；E. L. Eliel & S. H. Wilen, “Stereochemistry of Organic Compounds,” pp. 868-870, John Wiley & Sons (1994年)を参照せよ。

30

【0082】

一実施形態においては、該適切なキラル補助基は、アルキルスルホキシル基である。

【0083】

別の実施形態においては、該適切な第二の条件には、適切なプロトン酸および適切な第二溶媒が含まれる。

【0084】

一実施形態においては、該適切な第二溶媒は、極性非プロトン性溶媒またはプロトン性溶媒から選択される。例示的な極性非プロトン性溶媒には、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジクロロメタンなどが含まれる。例示的なプロトン性溶媒には、メタノール、エタノール、i-プロパノール、t-ブタノールなどが含まれる。

【0085】

40

50

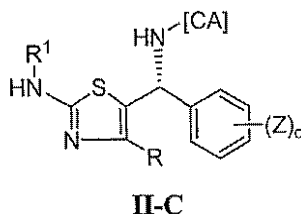
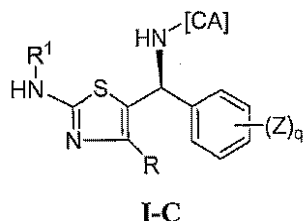
一実施形態においては、該適切な第二溶媒は、極性非プロトン性溶媒である。

【0086】

別の実施形態においては、上記の化学式 I-B の化合物および化学式 I I-B の化合物は、第三の適切な条件下で、化学式 I-C の化合物または化学式 I I-C の化合物を、それぞれ化学式 R-2 と反応させることにより作られ：

【0087】

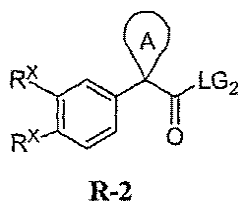
【化29】



10

【0088】

【化30】



20

式中、

R は、水素、または C 1-C 6 脂肪族であり；

R¹ は、水素、または第一の適切な保護基であり；

[CA] は、適切なキラル補助基であり；

LG₂ は、第二の適切な脱離基である。

【0089】

一実施形態においては、LG₂ は、ハライド、OC(O)(C 1-C 6 アルキル)、ペンタフルオロフェノキシ、C 1-C 6 アルコキシ、OCO₂(C 1-C 6 アルキル) またはヒドロキシから選択される。

30

【0090】

一実施形態においては、R¹ は、水素である。

【0091】

別の実施形態においては、上記第三の適切な条件には、第三の適切なカップリング剤、および第三の適切な溶媒が含まれる。

【0092】

別の実施形態においては、該適切なカップリング剤は、DCC、DCI、HATU、T CPH、または HBTU から選択される。

40

【0093】

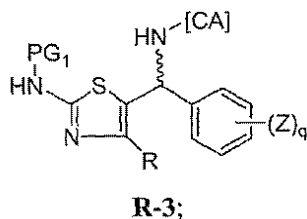
一実施形態においては、上記第三の適切な溶媒は、ジクロロメタン、ジオキサン、アセトニトリル、DMF、ジクロロエタン、またはテトラヒドロフランから選択される。

【0094】

別の実施形態においては、上記の化学式 I-C または化学式 I I-C の化合物は、化学式 R-3 の化合物の異性体混合物から作られ：

【0095】

【化 3 1】



式中、

R、Z、および q は、上に定義されたとおりであり；

PG₁ は、第二の適切な保護基であり；

[CA] は、適切なキラル補助基であり；

該方法には二つのステップが含まれ、該二つのステップのうち的一方が、適切な分離手段を用いて、該異性体混合物を分離するステップであり、該二つのステップのうちのもう一方が、第四の適切な条件で、PG₁ を R¹ に変換するステップである。

【0096】

一実施形態においては、該適切な分離手段には、適切なクロマトグラフィ法が含まれる。このような手段の代表的なものには、カラムクロマトグラフィまたは薄層クロマトグラフィが含まれる。

【0097】

別の実施形態においては、該適切な分離手段には、適切な結晶化法が含まれる。

【0098】

別の実施形態においては、該第四の適切な条件には、適切な脱保護剤および第四の適切な溶媒が含まれる。適切な脱保護剤の代表的なものは、トリフルオロ酢酸である。

【0099】

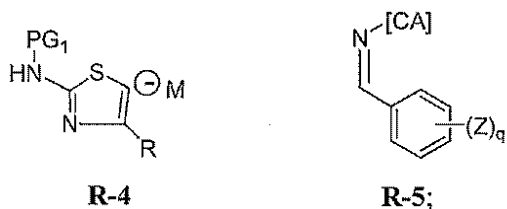
一実施形態においては、該第四の適切な溶媒は、極性非プロトン性溶媒である。例示的な溶媒には、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどが含まれる。

【0100】

別の実施形態では、該化学式 R-3 の化合物は、化学式 R-4 の化合物および化学式 R-5 の化合物から作られ；

【0101】

【化 3 2】



式中、

PG₁ は、第二の適切な保護基であり；

M は、適切なメタルカチオンであり；

[CA] は、適切なキラル補助基であり；

該方法には、第五の適切な条件で、該化学式 R-4 の化合物を、該化学式 R-5 の化合物と反応させるステップが含まれる。

【0102】

一実施形態においては、該 M は、Li⁺、Na⁺、または Mg⁺⁺ から選択される。

【0103】

別の実施形態においては、該 PG₁ は、アルキルカルバメート、トリフルオロアセチル、トリアルキルシリル、またはピバロイルから選択される。または、該 PG₁ は、BOC またはトリメチルシリルである。

【0104】

一実施形態においては、該第五の適切な条件には、第五の適切な溶媒および第五の適切な温度が含まれる。一実施形態においては、該適切な温度は、約 -78°C である。

【0105】

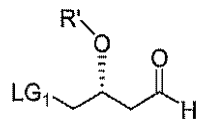
別の実施形態では、前記第五の適切な溶媒は、テトラヒドロフランである。

【0106】

代替的实施形態では、該化学式 R-1 の化合物は、

【0107】

【化33】



10

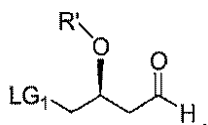
である。

【0108】

または、該化学式 R-1 の化合物は、

【0109】

【化34】



20

である。

【0110】

別の実施形態では、該化学式 I または化学式 II の化合物は、表 1 から選択される。

【0111】

4. 一般的な合成スキーム

本発明の化合物は、従来技術で周知の方法により、調製されうる。本発明の化合物を調製する例示的な合成経路が、以下に示される。

【0112】

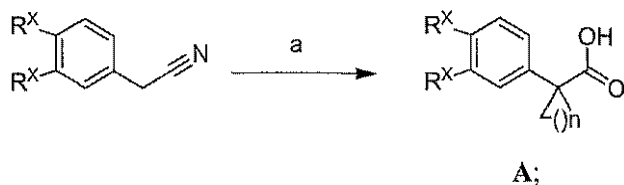
下のスキーム I-A は、中間体 A を作るためのプロセスを示す。

【0113】

スキーム I-A :

【0114】

【化35】



40

a) $50\% \text{NaOH}$ 、 $\text{Y}(\text{CH}_2)_n\text{Y}$ 、BTEAC (塩化ベンジルトリエチルアンモニウム) ; Y = 適切な脱離基。

【0115】

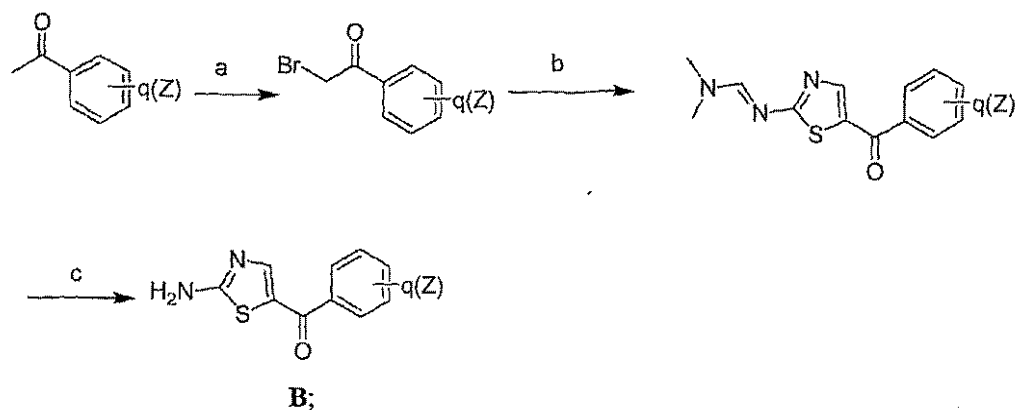
下のスキーム I-B は、中間体 B を作るためのプロセスを示す。

【0116】

スキーム I-B :

【0117】

【化 3 6】



10

a) Br_2 ; b) チオ尿素、 $(\text{Me})_2\text{NCH}(\text{OMe})_2$; c) HCl

下のスキーム I - C は、化学式 I または化学式 II の化合物を作るためのプロセスを示す。

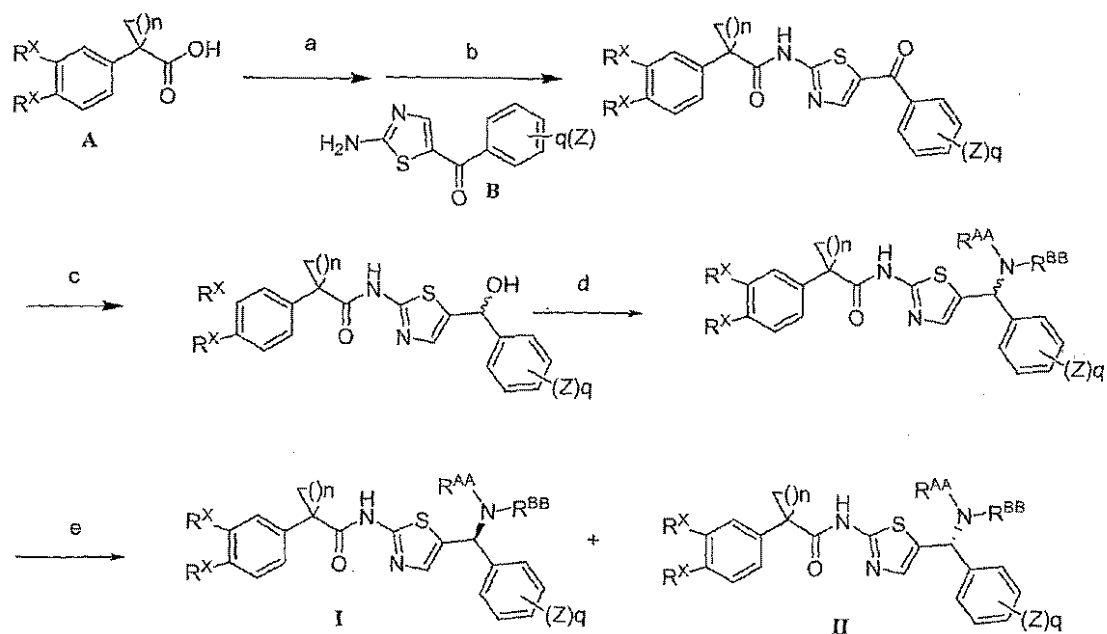
【0118】

スキーム I - C :

【0119】

【化 3 7】

20



30

a) SOCl_2 、DMF; b) 1, 4-ジオキサン、 Et_3N ; c) NaBH_4 、 MeOH ; d) i) $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ 、DCM、 Et_3N ; ii) $\text{R}^{\text{AA}}\text{R}^{\text{BB}}\text{NH}$; e) キラルクロマトグラフィ

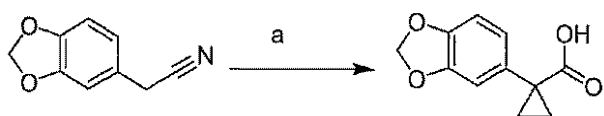
スキーム I - D は、本発明の例示的な化合物の合成を示す。

【0120】

スキーム I - D :

【0121】

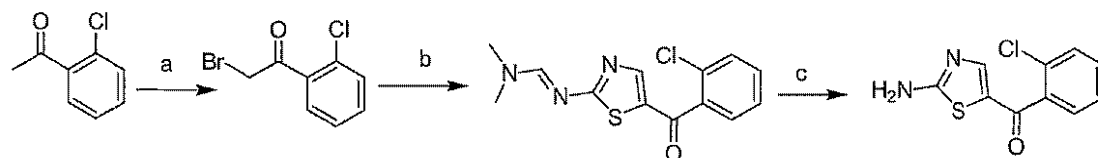
【化 3 8】



a) 50%の水性NaOH、1,2-クロロブromoエタン、BTEAC

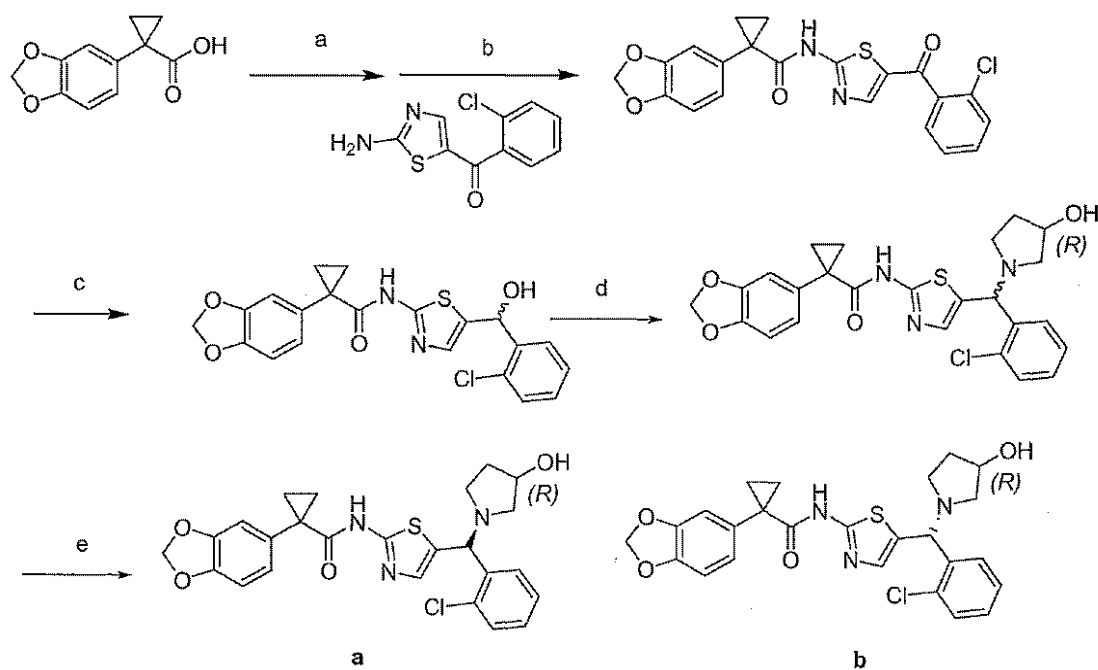
【0122】

【化 3 9】

a) Br₂; b) チオ尿素、(Me)₂NCH(OMe)₂; c) HCl

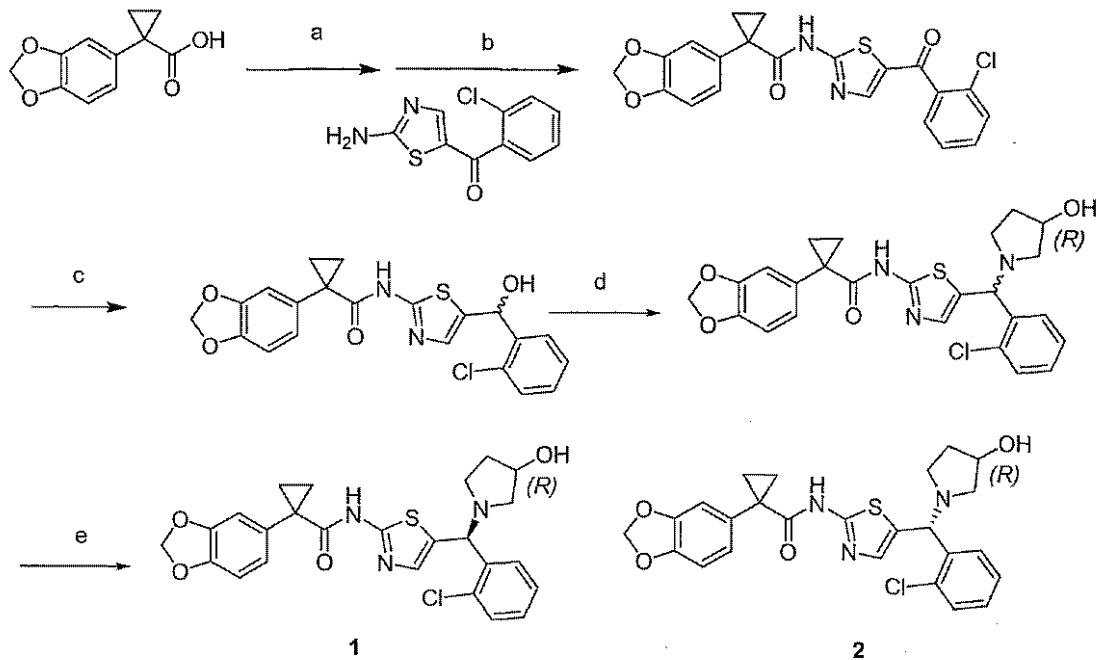
【0123】

【化 4 0】



【0124】

【化 4 1】



10

a) SOCl_2 、DMF；b) 1, 4-ジオキササン、 Et_3N ；c) NaBH_4 、MeOH；d) i) $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ 、DCM、 Et_3N ；ii) (R)-ピロリジノール；e) キラルクロマトグラフィ

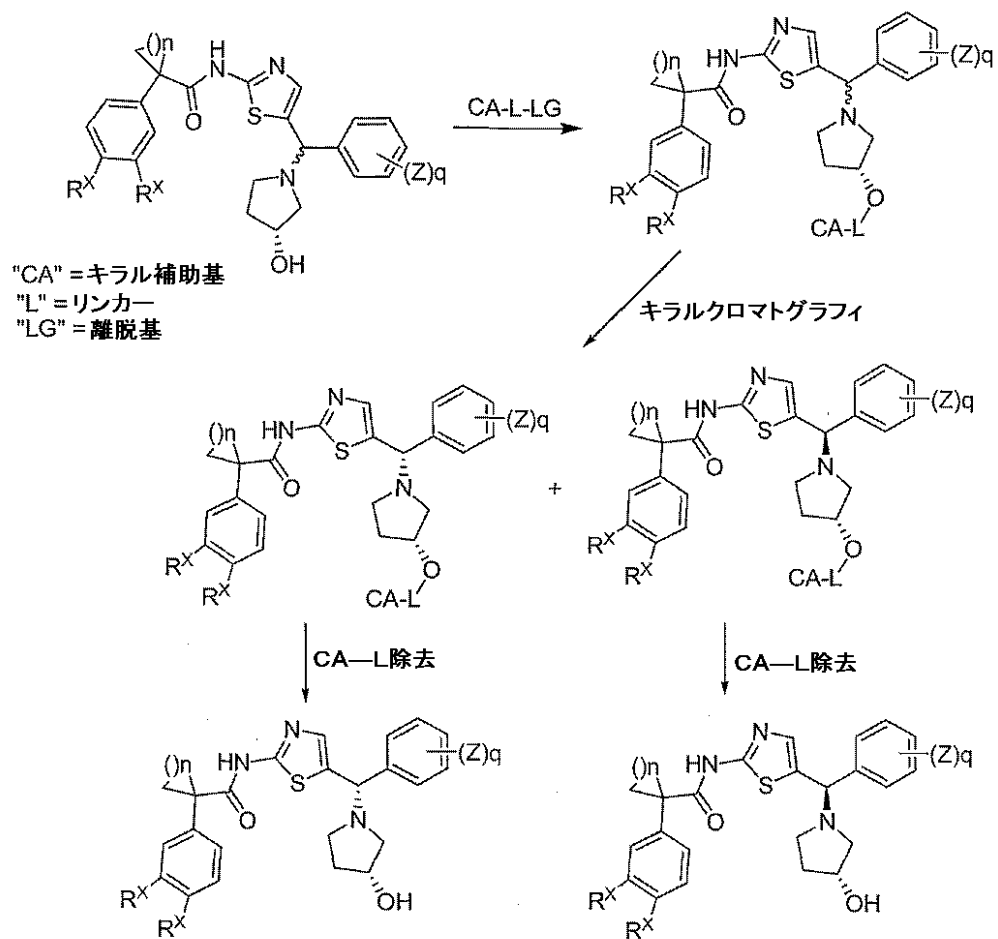
下のスキームII-Aは、キラル補助基を用いて本発明の化合物を調製するための、別の例示的プロセスを示す。

【0125】

スキームII-A：

【0126】

【化 4 2】

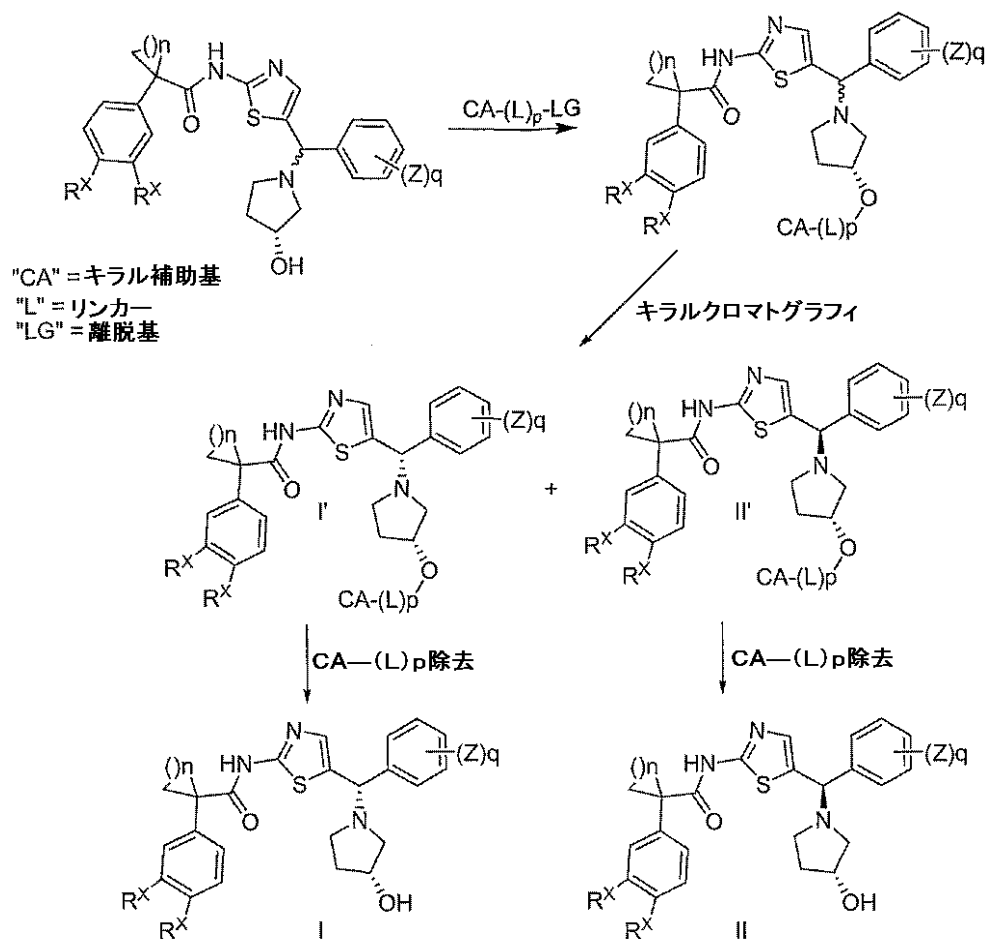


10

20

【 0 1 2 7 】

【化 4 3】



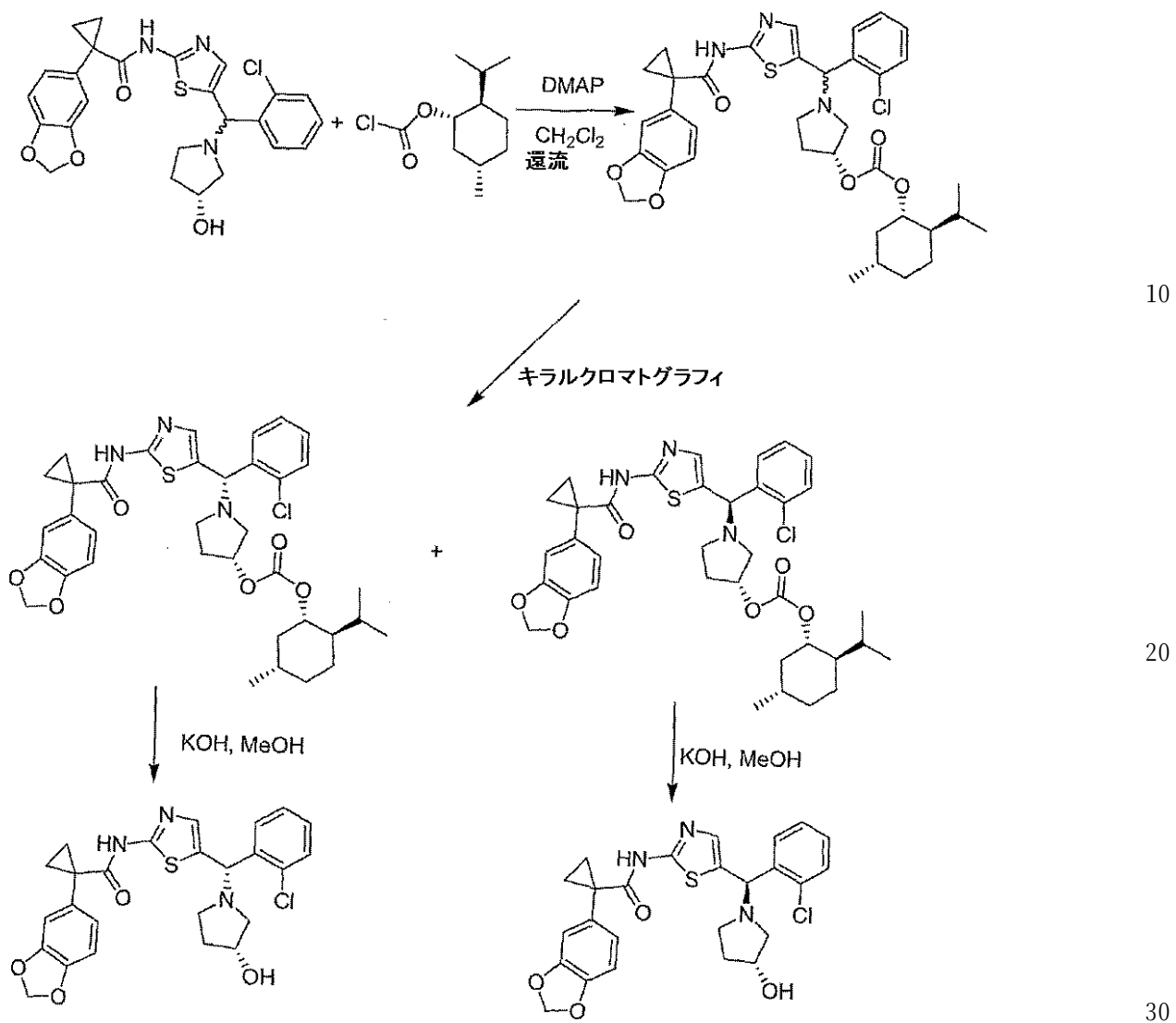
下のスキーム I I-Bは、キラル補助基を用いて本発明の例示的な化合物を調製するためのプロセスを示す。

【 0 1 2 8 】

スキーム II-B:

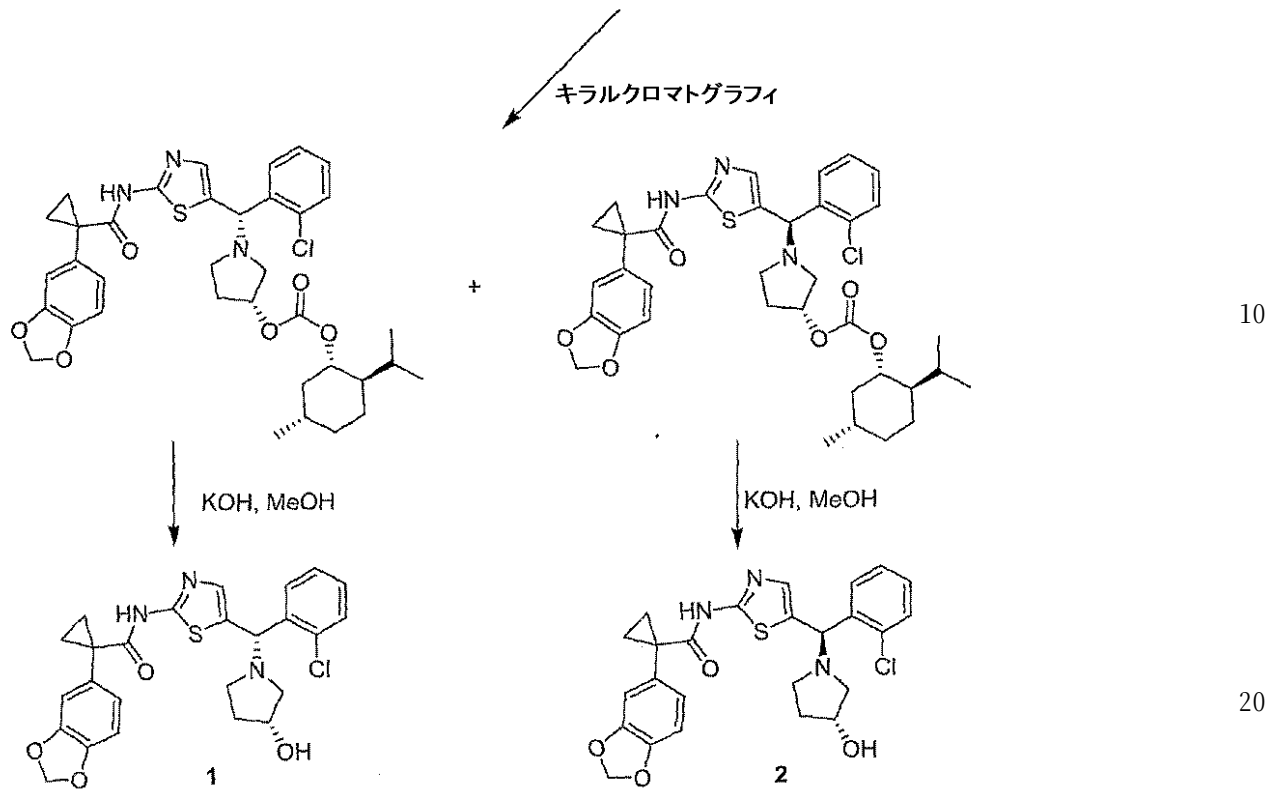
【 0 1 2 9 】

【化 4 4】



【 0 1 3 0 】

【化 4 5】



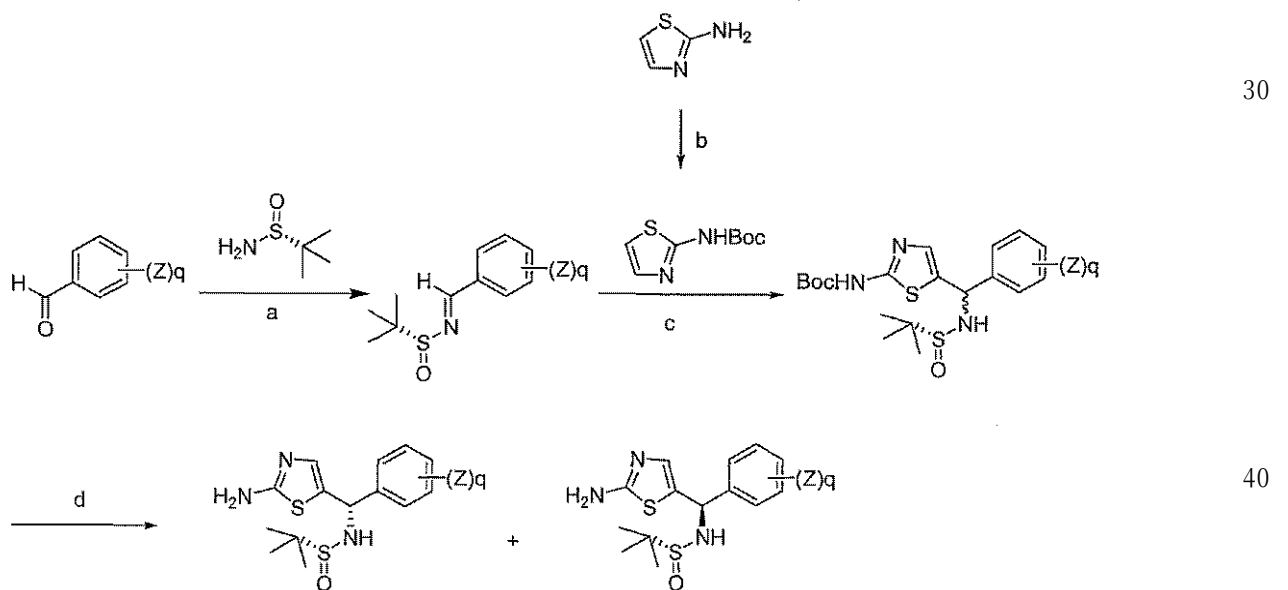
下のスキーム I I I は、本発明の化合物を調製するための別のプロセスを示す。

【0131】

スキーム I I I、ステップ A：

【0132】

【化 4 6】



b) $\text{Ti}(\text{OPr})_4$ 、ジオキサン；b) $(\text{Boc})_2\text{O}$ 、 Et_3N 、DMAP、THF；c) $n\text{-BuLi}$ 、 -78°C 、THF；d) 50% TFA、 CH_2Cl_2 。

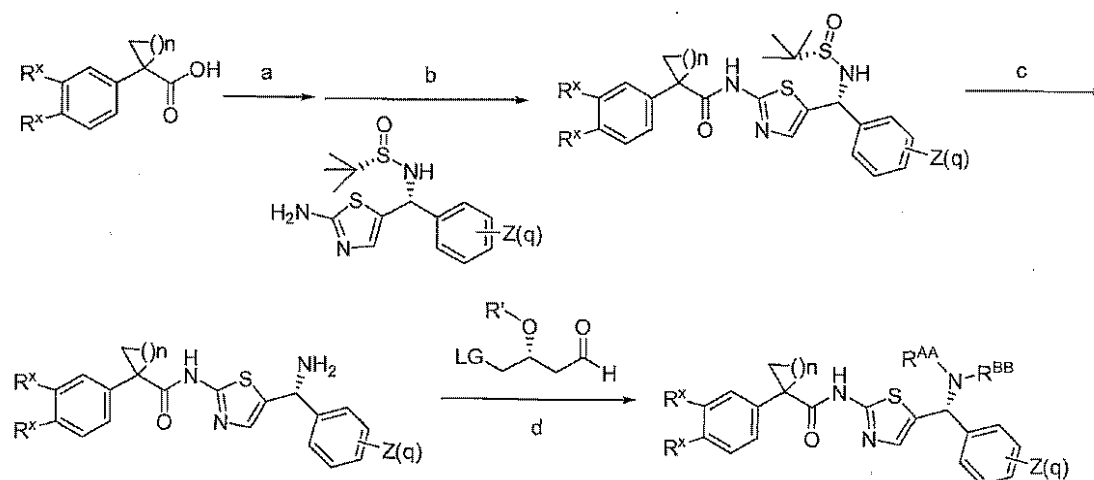
【0133】

スキーム I I I、ステップ B：

【0134】

50

【化 4 7】



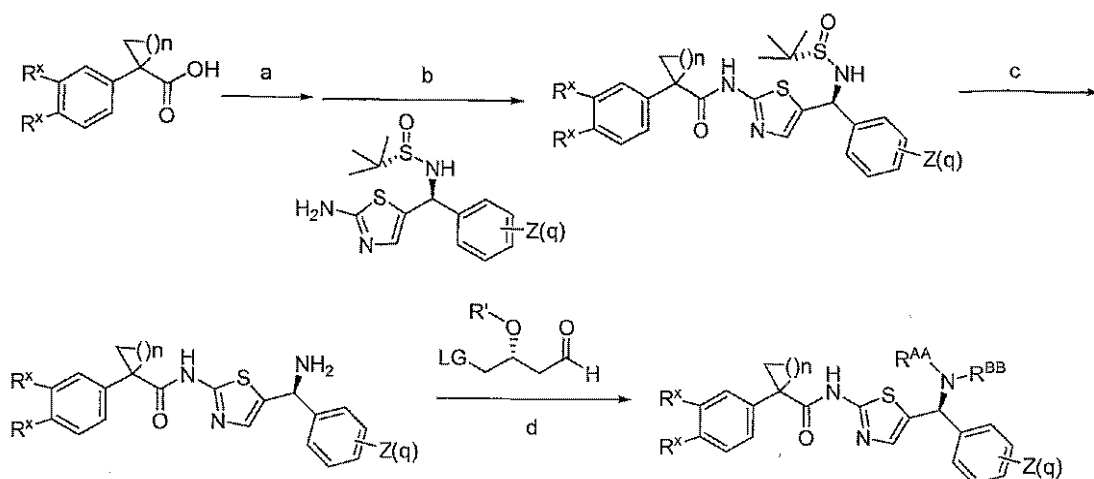
a) SOCl_2 、DMF、 60°C ; b) Et_3N 、 CH_2Cl_2 ; c) ジオキサン中HCl、 CH_3OH ; d) NaBH_4 (LG=脱離基)。

【 0 1 3 5 】

スキーム I I I、ステップ C：

【 0 1 3 6 】

【化 4 8】



a) SOCl_2 、DMF、 60°C ; b) Et_3N 、 CH_2Cl_2 ; c) ジオキサン中HCl、 CH_3OH ; d) NaBH_4 (LG=脱離基)。

【 0 1 3 7 】

本発明の化合物を調製するための、さらなる例が、以下に詳述される。

【 0 1 3 8 】

5. 使用法、製剤および投与

薬学的に受容可能な組成物

上述のとおり、本発明は、CFTRの調節物質として有用であり、したがって囊胞性線維症、遺伝性気腫、遺伝性ヘモクロマトーシス、プロテインCの欠損等の凝固一線溶障害、1型遺伝性血管浮腫、家族性高コレステロール血症等の脂質プロセッシング障害、1型カイロミクロン血症、無 β -リポたんぱく血症、I細胞病／偽ハーラー等のリソソーム蓄積症、ムコ多糖症、サンドホフ／テイサックス病、クリグラー・ナジャールII型、多腺性内分泌障害／高インスリン血症、糖尿病（インシュリン受容体による）、ラロン型小人症

、ミエロペルオキシダーゼ欠損、原発性副甲状腺機能低下症、黒色腫、糖鎖欠損糖タンパク質症候群1型、遺伝性気腫、先天性甲状腺機能亢進症、骨形成不全、遺伝性線維素原減少症、ACT欠損症、尿崩症(DI)、中枢性DI、腎原発性DI、シャルコー・マリー・トゥース症候群、ペリツェウス・メルツバッハー病、アルツハイマー病等の神経変性疾患、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上性麻痺(plasy)、ピック病、ハンティングトン病、脊髄小脳性運動失調I型、脊髄性および延髄性筋萎縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体、および筋緊張性ジストロフィー等のいくつかのポリグルタミン神経疾患、ならびに遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病(プリオンタンパク質のプロセッシング障害による)等の海綿状脳症、ファブリー病、およびストロイスラー・シャインカ症候群等の病気、疾患または状態の治療に有用な化合物を提供する。

10

【0139】

したがって、本発明の別の態様では、本明細書に記載の任意の化合物を含み、薬学的に受容可能な担体、補助剤または媒体を選択的に含む、薬学的に受容可能な組成物が提供される。一定の実施形態では、これらの組成物は、選択的に、一つ以上の追加的な治療剤をさらに含む。

【0140】

当然のことながら、一定の本発明の化合物は、治療においては、遊離形態、または必要に応じて、薬学的に受容可能な誘導体として存在しうる。本発明によれば、薬学的に受容可能な誘導体には、薬学的に受容可能な塩類、エステル類、かかるエステル類の塩類、または必要な患者に投与されると、本明細書に別途記載される化合物、またはその代謝産物または残基を、直接または間接的に提供できる、他のアダクトまたは誘導体が含まれるが、これに限定されない。

20

【0141】

本明細書で使用されるところの、「薬学的に受容可能な塩」という用語は、適切な医学的判断の範囲内において、不適切な毒性、刺激、アレルギー反応を伴うことなく、ヒトおよび下等動物の組織と接触した使用に適し、利益／リスクの比率が見合う塩類を指す。「薬学的に受容可能な塩」とは、本発明の化合物またはそのエステルの任意の無毒性塩を意味し、レシピエントに投与されると、直接または間接的に、本発明の化合物または阻害活性をもったその代謝産物または残基を提供できるものをいう。本明細書で使用されるところの、「阻害活性をもったその代謝産物または残基」という用語は、その代謝産物または残基も、ATP結合カセット輸送体の抑制物質であることを意味する。

30

【0142】

薬学的に受容可能な塩類は、公知である。たとえば、参照により本明細書に組み込まれる、J. Pharmaceutical Sciences, 1977年, 66, 1-19で、S. M. Berge等が、薬学的に受容可能な塩類を詳細に記載する。本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩類には、適切な無機および有機酸類および塩基類から得られるものを含む。薬学的に受容可能な無毒性酸付加塩の例には、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸等の無機酸類、または、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸またはマロン酸等の有機酸類により形成されるか、イオン交換等の従来技術で使用する他の方法を用いて形成される、アミノ基の塩類がある。他の薬学的に受容可能な塩類には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロ燐酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、沃化水素塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-ートル

40

50

エンスルホン酸塩、ウンデカノエート、吉草酸塩の塩類などが含まれる。適切な塩基から得られる塩類には、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウムおよび N^+ (C_{1-4} アルキル)₄の塩類が含まれる。本発明は、本明細書に開示される化合物の、任意の塩基性窒素を含む基の四級化も想定する。かかる四級化により、水または油溶性または分散可能な生成物が得られる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩類には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等が含まれる。さらなる薬学的に受容可能な塩類には、ハライド、水酸化物、カルボキシレート、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩およびアリールスルホン酸塩等の対イオンを適宜使用して形成される、無毒性アンモニウム、四級アンモニウムおよびアミンのカチオンが含まれる。

【0143】

上述の通り、本発明の薬学的に受容可能な組成物には、薬学的に受容可能な担体、補助剤または溶媒がさらに含まれ、これには、本明細書で用いられるところでは、望ましい特定の剤形に適した、ありとあらゆる溶媒、希釈剤、または他の液体溶媒、分散または懸濁補助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤または乳化剤、保存剤、固体結合剤、潤滑剤などが含まれる。Remington's Pharmaceutical Sciences, 第16版, E. W. Martin (Mack Publishing Co., ペンシルベニア州イーストン、1980年)は、薬学的に受容可能な組成物の調製に使用される様々な担体と、その調合のための公知技術を明らかにする。従来の担体媒体は、いずれも、何らかの不適切な生体影響を生じたり、あるいは薬学的に受容可能な組成物の他のいずれかの成分と有害な態様で相互作用するなどにより、本発明の化合物に不適合でない限り、本発明の範囲内における使用が予定される。薬学的に受容可能な担体として役立つ材料の例としては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミン等の血清タンパク質、リン酸塩、グリシン等の緩衝物質、ソルビン酸、またはソルビン酸カリウム、植物性飽和脂肪酸類の部分グリセリド混合物、水、塩類または電解質類、たとえば硫酸プロタミン、燐酸水素二ナトリウム、燐酸カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩類、コロイダルシリカ、三珪酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート類、ワックス類、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー類、羊毛脂、ラクトース、ブドウ糖およびスクロース等の糖類；トウモロコシ澱粉およびジャガイモ澱粉等の澱粉類；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース等のセルロースおよびその誘導体類；トラガント末；モルト；ゼラチン；タルク；カカオ脂および座薬ワックス等の賦形剤；落花生油、綿実油等の油類；サフラワー油；ごま油；オリーブ油；トウモロコシ油および大豆油；プロピレングリコールまたはポリエチレングリコール等のグリコール類；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル等のエステル類；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム等の緩衝剤；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張生食水；リンゲル液；エチルアルコール、および燐酸緩衝液、ならびにラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム等の他の無毒性の適合する潤滑剤、ならびに着色剤、離型剤、被覆剤、甘味、香味および芳香剤、保存剤および酸化防止剤も、配合者の判断にしたがい組成物中に存在しうる。

【0144】

化合物および薬学的に受容可能な組成物の使用法

さらに別の態様においては、本発明は、C F T R に関する状態、病気、または疾患を治療する方法を提供する。一定の実施形態では、本発明は、C F T R の欠損に関する状態、病気、または疾患を治療する方法を提供し、その方法には、化学式 (I) の化合物を含む組成物を、それを必要とする対象、好ましくは哺乳類に投与するステップが含まれる。

【0145】

一定の好ましい実施形態においては、本発明は、嚢胞性線維症、遺伝性気腫 (α1-アンチトリプシンによる；P i Z 変異体ではない)、遺伝性ヘモクロマトーシス、プロテインCの欠損等の凝固-線溶障害、1型遺伝性血管浮腫、家族性高コレステロール血症等の脂質プロセッシング障害、1型カイロミクロン血症、無β-リポたんぱく血症、I細胞病／

10

20

30

40

50

偽ハーラー等のリソソーム蓄積症、ムコ多糖症（リソソームの分解酵素による）、サンドホフ／テイサックス病（ β -ヘキソサミニダーゼによる）、クリグラー・ナジャール I I 型（UDP-グルクロニルシアル酸転移酵素による）、多腺性内分泌障害／高インスリン血症、糖尿病（インシュリン受容体による）、ラロン型小人症（成長ホルモン受容体による）、ミエロペルオキシダーゼ欠損、原発性副甲状腺機能低下症（プレプロ副甲状腺ホルモンによる）、黒色腫（チロシナーゼによる）の治療方法を提供する。ER機能異常の第二区分に関連する病気は、糖鎖欠損糖タンパク質症候群 1 型、遺伝性気腫（ $\alpha 1$ -アンチトリプシン（PiZ 変異体による）、先天性甲状腺機能亢進症、骨形成不全（I、II、IV 型プロコラーゲンによる）、遺伝性線維素原減少症（フィブリノーゲンによる）、ACT 欠損症（ $\alpha 1$ -アンチキモトリプシンによる）、尿崩症（DI）、中枢性 DI（バソプレッシンホルモン／V2-受容体による）、腎原発性 DI（アクアポリン II による）、シャルコー・マリー・トゥース症候群（末梢性ミエリタンパク質 22 による）、ペリツェウス・メルツバッハー病、アルツハイマー病（ β APP およびプレセニリンによる）等の神経変性疾患、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上性麻痺、ピック病、ハンティングトン病、脊髄小脳性運動失調 I 型、脊髄性および延髄性筋萎縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体、および筋緊張性ジストロフィー等のいくつかのポリグルタミン神経疾患、ならびに遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病（プリオンタンパク質プロセッシング異常による）等の海綿状脳症、ファブリー病（リソソーム α -ガラクトシダーゼ A による）、ストロイスラー・シャインカ症候群、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、ドライアイ病、およびシェーグレン症候群であり、当該哺乳類に対して、化学式（I）の化合物を含む組成物、または前述のその好ましい実施形態を、有効量投与するステップが含まれる。

【0146】

代替的な好ましい実施形態によれば、本発明は、化学式（I）の化合物、または前述のその好ましい実施形態を含む、有効な量の組成物を、当該哺乳類に対して投与するステップを含む、組成物を当該哺乳類に対して投与するステップを含む、嚢胞性線維症の治療方法を提供する。

【0147】

本発明によれば、化合物または薬学的に受容可能な組成物の「有効な量」とは、嚢胞性線維症、遺伝性気腫（ $\alpha 1$ -アンチトリプシンによる；PiZ 変異体ではない）、遺伝性ヘモクロマトーシス、プロテイン C の欠損等の凝固線溶障害、1 型遺伝性血管浮腫、家族性高コレステロール血症等の脂質プロセッシング障害、1 型カイロミクロン血症、無 β -リポたんぱく血症、I 細胞病／偽ハーラー等のリソソーム蓄積症、ムコ多糖症（リソソームの分解酵素による）、サンドホフ／テイサックス病（ β -ヘキソサミニダーゼによる）、クリグラー・ナジャール I I 型（UDP-グルクロニルシアル酸転移酵素による）、多腺性内分泌障害／高インスリン血症、糖尿病（インシュリン受容体による）、ラロン型小人症（成長ホルモン受容体による）、ミエロペルオキシダーゼ欠損、原発性副甲状腺機能低下症（プレプロ副甲状腺ホルモンによる）、黒色腫（チロシナーゼによる）の一つ以上を治療し、または重症度を抑えるために有効な量をいう。ER機能異常の第二区分に関連する病気は、糖鎖欠損糖タンパク質症候群 1 型、遺伝性気腫（ $\alpha 1$ -アンチトリプシン（PiZ 変異体による）、先天性甲状腺機能亢進症、骨形成不全（I、II、IV 型プロコラーゲンによる）、遺伝性線維素原減少症（フィブリノーゲンによる）、ACT 欠損症（ $\alpha 1$ -アンチキモトリプシンによる）、尿崩症（DI）、中枢性 DI（バソプレッシンホルモン／V2-受容体による）、腎原発性 DI（アクアポリン II による）、シャルコー・マリー・トゥース症候群（末梢性ミエリタンパク質 22 による）、ペリツェウス・メルツバッハー病、アルツハイマー病（ β APP およびプレセニリンによる）等の神経変性疾患、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上性麻痺、ピック病、ハンティングトン病、脊髄小脳性運動失調 I 型、脊髄性および延髄性筋萎縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体、および筋緊張性ジストロフィー等のいくつかのポリグルタミン神経疾患、ならびに遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病（プリオンタンパク質プロセッシング異常による）等の海綿状脳症、ファブリー病（リソソーム α -ガラクトシダーゼ A による）、ストロイ

スラー・シャインカ症候群、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、ドライアイ病、およびシェーグレン症候群である。

【0148】

本発明の方法によれば、化合物および組成物は、嚢胞性線維症、遺伝性気腫（ $\alpha 1$ -アンチトリプシンによる；P i Z変異体ではない）、遺伝性ヘモクロマトーシス、プロテインCの欠損等の凝固-線溶障害、1型遺伝性血管浮腫、家族性高コレステロール血症等の脂質プロセッシング障害、1型カイロミクロン血症、無 β -リポたんぱく血症、I細胞病／偽ハーラー等のリソソーム蓄積症、ムコ多糖症（リソソームの分解酵素による）、サンドホフ／テイサックス病（ β -ヘキソサミニダーゼによる）、クリグラー・ナジャールII型（UDP-グルクロニルシアル酸-転移酵素による）、多腺性内分泌障害／高インスリン血症、糖尿病（インシュリン受容体による）、ラロン型小人症（成長ホルモン受容体による）、ミエロペルオキシダーゼ欠損、原発性副甲状腺機能低下症（プレプロ副甲状腺ホルモンによる）、黒色腫（チロシナーゼによる）の一つ以上を治療し、または重症度抑えるために有効な、任意の量および任意の投与経路を用いて、投与されればよい。ER機能異常の第二区分に関連する病気は、糖鎖欠損糖タンパク質症候群1型、遺伝性気腫（ $\alpha 1$ -アンチトリプシン（P i Z変異体による）、先天性甲状腺機能亢進症、骨形成不全（I、II、IV型プロコラーゲンによる）、遺伝性線維素原減少症（フィブリノーゲンによる）、ACT欠損症（ $\alpha 1$ -アンチキモトリプシンによる）、尿崩症（DI）、中枢性DI（バソプレッシンホルモン／V2-受容体による）、腎原発性DI（アクアポリンIIによる）、シャルコー・マリー・トゥース症候群（末梢性ミエリントンパク質22による）、ペリツェウス・メルツバッハー病、アルツハイマー病（ β APPおよびプレセニリンによる）等の神経変性疾患、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上性麻痺、ピック病、ハンティングトン病、脊髄小脳性運動失調I型、脊髄性および延髄性筋萎縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体、および筋緊張性ジストロフィー等のいくつかのポリグルタミン神経疾患、ならびに遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病（プリオンタンパク質プロセッシング異常による）等の海綿状脳症、ファブリー病（リソソーム α -ガラクトシダーゼAによる）、ストロイスラー・シャインカ症候群、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、ドライアイ病、およびシェーグレン症候群である。

【0149】

必要とされる厳密な量は、生物種、年齢および対象の一般的な状態、感染の重症度、特定の薬剤、その投与様式などによって、対象ごとに異なる。本発明の化合物は、投与が容易かつ投与量が均一になる、用量単位の形態で調製されるのが好ましい。本明細書で使用されるところの、「用量単位の形態」という用語は、治療される患者に適した、薬剤の物理的に不連続的な単位を意味する。しかし、当然のことながら、本発明の化合物および組成物の一日の合計使用量は、適切な医学的判断の範囲で、主治医によって決定されることとなる。任意の特定の患者または生物の、具体的な有効服用レベルは、治療される疾患や疾患の重症度；使用される特定の化合物の活性；使用される特定の組成物；患者の年齢、体重、一般的な健康状態、性別および食事；使用される特定の化合物の投与時間、投与経路および排泄速度；治療の期間；使用される特定の化合物と併せて、または同時に使用される薬物等の要素を含む、医術において周知の様々な要素に依存する。本明細書で使

【0150】

本発明の薬学的に受容可能な組成物は、ヒトおよび他の動物に対して、治療される感染の重症度に応じて、経口または経鼻スプレー等の形で、経口、直腸、非経口、嚢内、腔内、腹膜内、局所（粉末、軟膏またはドロップにより）、口腔投与されうる。一定の実施形態では、本発明の化合物は、望ましい治療効果を得るために、一日につき対象の体重あたりで、約0.01mg/kg～約50mg/kg、好ましくは約1mg/kg～約25mg/kgの投与量レベルで、一日一回以上、経口または非経口投与されればよい。

【0151】

経口投与用の液体剤形としては、薬学的に受容可能なエマルジョン、ミクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルなどが挙げられる。液体剤形には、活性化化合物に加え、たとえば水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤等、たとえばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸ジエチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1、3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油類（特に綿実、落花生類、トウモロコシ、胚芽、オリーブ、キャスタおよびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール類およびソルビタンの脂肪酸エステル類、およびそれらの混合物等の、従来技術で一般に使用される不活性希釈剤が含まれる。口腔用組成物には、不活性希釈剤の他に、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、香味剤および芳香剤等の補助剤も含まれる。

10

【0152】

適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて、公知の技術により、無菌の注射可能な水性または油性の懸濁液等の注射可能な製剤を調製する。無菌注射可能製剤は、無毒性の非経口的に許容可能な希釈剤または溶媒中の、無菌の注射可能溶液、懸濁液またはエマルジョン、たとえば1、3-ブタンジオール中の溶液の形でよい。使用しうる許容可能な溶剤および溶媒には、水、リンゲル液、U. S. P. および等張食塩水などがある。さらに、無菌の不揮発性油類が、従来、溶媒または懸濁媒として使用される。この目的においては、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む、任意の無刺激性の不揮発性油を使用できる。さらに、オレイン酸等の脂肪酸類も、注射剤の製剤に使用される。

【0153】

20

注射可能製剤は、たとえば、細菌を留めるフィルタで濾過したり、または、使用前に滅菌水または他の無菌注射剤媒体に溶解または分散される、無菌の固体組成物の形で滅菌剤を取り込むことによって、滅菌される。

【0154】

本発明の化合物の効果を延長するために、皮下または筋肉内注入からの化合物の吸収を遅らせることが望ましい場合が多い。これは、低水溶性の結晶質または非晶質の、液体懸濁液の使用により達成できる。この場合には、化合物の吸収速度は溶解速度に依存し、溶解速度は、結晶サイズおよび結晶形態に依存する。あるいは、化合物を油溶媒に溶解または懸濁することにより、非経口的に投与された化合物形態の吸収を遅らせる。注射可能デポー製剤の形態は、ポリラクチド-ポリグリコリド等の、生分解性ポリマーで、化合物のマイクロカプセルマトリクスを形成することにより作られる。化合物対ポリマーの比率、および使用される特定のポリマーの性質によって、化合物の放出率を制御できる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルソエステル類）およびポリ（アンヒドリド類）が挙げられる。デポー注射可能製剤は、化合物を、体組織に適合するリポソームまたはミクロエマルジョンに取り入れることによっても調製される。

30

【0155】

直腸または腔内投与用の組成物は、周囲温度で固体であるが、体温では液体であるために直腸または腔で溶解して活性化化合物を放出する、カカオ脂、ポリエチレングリコールまたは座薬ワックス等の適切な非刺激性賦形剤または担体と、本発明の化合物とを混合することにより調製される、坐薬が好ましい。

40

【0156】

経口投与用の固体の剤形には、カプセル、錠剤、ピル、粉末および顆粒が含まれる。このような固体の剤形においては、活性化化合物が、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムおよび／またはa) 澱粉、ラクトース、スクロース、ブドウ糖、マンニトールおよびケイ酸等の充填材または増量剤、b) カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロースおよびアカシア等の結合剤、c) グリセロール等の保湿剤、d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカ澱粉、アルギン酸、一定のケイ酸塩類、および炭酸ナトリウム等の崩壊剤、e) パラフィン等の溶液緩剤、f) 第四アンモニウム化合物等の吸収促進剤、g) セチルアルコールおよびグリセロールモノステアレート等の湿潤剤、h) カオリンおよびベントナイト粘土等の吸収剤、お

50

よび i) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体のポリエチレングリコール類、ラウリル硫酸ナトリウムおよびそれらの混合物等の潤滑剤をはじめとする、少なくとも一つの不活性の、薬学的に受容可能な賦形剤または担体と混合される。カプセル、錠剤およびピルの場合には、剤形には、緩衝剤も含まれうる。

【0157】

同様の種類の固体組成物を、高分子量ポリエチレングリコール類等だけでなく、ラクトースまたは乳糖等の賦形剤を使用した、軟ゼラチンカプセルおよび硬ゼラチンカプセルの充填剤として使用してもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル、ピル及び顆粒の固体剤形は、腸溶コーティング等の、薬物製剤技術分野で公知のコーティングおよびシェルを伴って製造されうる。それらには、選択的に乳白剤が含まれればよく、有効成分を、限定的または優先的に腸管の一定部分で、選択的に遅延した態様で放出する組成物であってもよい。使用できる包埋組成物の例としては、高分子物質およびワックスが挙げられる。同様の種類の固体組成物を、高分子量ポリエチレングリコール類等だけでなく、ラクトースまたは乳糖等の賦形剤を使用した、軟ゼラチンカプセルおよび硬ゼラチンカプセルの充填剤として使用してもよい。

【0158】

活性化化合物は、上記の一つ以上の賦形剤を伴う、マイクロカプセル化した形態でもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル、ピル及び顆粒の固体剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティング等の、薬物製剤技術分野で公知のコーティングおよびシェルを伴って製造されうる。そのような固形剤形では、活性化化合物は、スクロース、ラクトースまた澱粉等の、少なくとも一つの不活性希釈剤と混合されうる。このような剤形には、通常行われるように、不活性希釈剤以外の追加的な物質、たとえば錠剤成形潤滑剤、およびステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロース等の他の錠剤成形補助等も含まれうる。カプセル、錠剤およびピルの場合には、剤形には、緩衝剤も含まれうる。それらには、選択的に乳白剤が含まれればよく、有効成分を、限定的または優先的に腸管の一定の部分で、選択的に遅延した態様で放出する組成物であってもよい。使用できる包埋組成物の例としては、高分子物質およびワックスが挙げられる。

【0159】

本発明の化合物の、局所または経皮投与用の剤形には、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入剤またはパッチが含まれる。活性成分は、無菌状態で、薬学的に受容可能な担体および任意の必要な保存剤または緩衝剤と、必要に応じて混合される。眼科用製剤、点耳剤、および点眼剤も、本発明の範囲内として予定される。さらに、本発明は、体への化合物の送達が制御されるという追加的な利点を有する、経皮パッチの使用も予定する。このような剤形は、化合物を適切な媒体に溶解または分散させることにより、調製される。皮膚を通る化合物のフラックスを増加させるために、吸収促進薬を用いることもできる。律速膜を提供し、または化合物を高分子マトリックスまたはゲルに分散させることにより、速度を制御しうる。

【0160】

上に一般的に記載したとおり、本発明の化合物は、C F T R の調節物質として有用である。したがって、いかなる特定の理論にとらわれることも望ましくないが、本化合物および組成物は、C F T R の活性亢進または不活性が、特定の病気、状態または疾患に関連する場合において、病気、状態または疾患を治療し、または重症度を抑えるために有用である。C F T R の活性亢進または不活性が、特定の病気、状態または疾患に関連する場合においては、その病気、状態または疾患を、「C F T R に仲介される病気、状態または疾患」ともいう。したがって、別の態様においては、本発明は、C F T R の活性亢進または不活性が病状に関連する場合において、病気、状態または疾患を治療し、または重症度を抑える方法を提供する。

【0161】

本発明で、C F T R の調節物質として利用される化合物の活性は、従来技術および本明細書の実施例において一般的に記載される方法に従って分析できる。

【0162】

これも当然のことながら、本発明の化合物および薬学的に受容可能な組成物は、併用療法において使用できる。すなわち、化合物および薬学的に受容可能な組成物は、一つ以上の他の望ましい治療法または医学的手順の前、後、または同時に投与されうる。併用処方に使用される療法（治療法または処置）の具体的な組合せには、望ましい治療法および／または処置の適合性、および達成されるべき望ましい治療効果が考慮される。これも当然のことながら、採用される療法は、同じ疾患に対して所期の効果を達成してもよいし（たとえば、本発明の化合物を、同じ疾患の治療に使用される他の薬剤と同時に投与できる）、または、それらが異なる効果を達成してもよい（たとえば副作用の制御）。本明細書で使用されるところにおいては、特定の病気または状態の治療または抑制のために通常投与される追加的な治療剤は、「治療される病気または状態に適する」として知られている。

10

【0163】

本発明の組成物中に存在する、追加的な治療剤の量は、その治療剤だけを活性薬剤として含む組成物において通常投与される量以下となる。好ましくは、開示の本組成物中の、追加的な治療剤の量は、その薬剤だけを活性治療剤として含む組成物中に通常存在する量の、約50%～100%の範囲となる。

【0164】

本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な組成物は、プロテアーゼ、人工弁、代用血管、ステントおよびカテーテル等の、移植可能医療デバイスを被覆するための組成物に取り込まれてもよい。したがって、本発明には、別の態様においては、上に一般的に説明され、本明細書のクラスまたはサブクラスにおいて記載される本発明の化合物と、当該移植可能デバイスを被覆する上で適切な担体とを含む、移植可能デバイスを被覆するための組成物が含まれる。さらに別の態様において、本発明には、上に一般的に説明され、本明細書のクラスまたはサブクラスにおいて記載された本発明の化合物と、移植可能デバイスを被覆するために適切な担体とを含む組成物で被覆された移植可能デバイスが含まれる。適切な被覆、および被覆された移植可能デバイスの一般的な作成法が、米国特許第6,099,562号、第5,886,026号、および第5,304,121号に記載されている。被覆は通常、ヒドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレンビニルアセテートおよびそれらの混合物等の、生体適合性ポリマー材料である。組成物に制御放出特性を与えるために、フルオロシリコーン、ポリサッカライド類（polysaccharides）、ポリエチレングリコール、ホスホリピド類またはそれらの組み合わせによる、適切なトップコートで、被覆をさらに選択的に覆えばよい。

20

30

【0165】

本発明の別の態様は、生体試料または患者における、CFTR活性の調節（たとえば、*in vitro*または*in vivo*で）に関し、その方法には、化学式Iの化合物またはこの化合物を含む組成物を、患者に投与し、または生体試料と接触させることが含まれる。本明細書で用いられるところの、「生体試料」という用語には、細胞培養物またはその抽出物、哺乳類から得た生検材料またはその抽出物、および血液、唾液、尿、便、精液、涙、または他の体液またはその抽出物が含まれるが、これに限定されない。

40

【0166】

生体試料におけるCFTR活性の調節は、当業者に周知の様々な目的に有用である。かかる目的の例には、生物学および病理学的現象におけるCFTRの研究、および新しいCFTR調節物質の比較評価が含まれるが、これらには限定されない。

【0167】

さらに別の実施形態においては、アニオンチャンネルを化学式（I）の化合物と接触させるステップを含む、*in vitro*または*in vivo*で、アニオンチャンネルの活性を調節する方法が提供される。好ましい実施形態においては、アニオンチャンネルは、クロライドチャンネルまたは重炭酸イオンチャンネルである。他の好ましい実施形態では、アニオンチャンネルは、クロライドチャンネルである。

50

【0168】

別の実施形態によれば、本発明は、細胞を化学式（I）の化合物と接触させるステップを含む、細胞膜内の機能的なCFTRの数を増加させる方法を提供する。本明細書において使用されるところの、「機能的なABC輸送体」という用語は、輸送活性が可能なCFTRを意味する。

【0169】

別の好ましい実施形態によれば、膜貫通電位を測定することにより、CFTRの活性が測定される。生体試料の膜を横切る電位を測定するための手段には、光学的膜電位計測法または他の電気生理学的方法等の、従来技術で公知の任意の方法を使用できる。

【0170】

光学的膜電位計測法は、GonzalezおよびTsienにより説明される、電位感受性FRETセンサ（Gonzalez, J. E. およびR. Y. Tsien（1995年）“Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells” *Biophys J* 69（4）：1272-80, およびGonzalez, J. E. およびR. Y. Tsien（1997年）“Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer” *Chem Biol* 4（4）：269-7を参照せよ）を、Voltage/Ion Probe Reader（VIPR）等の、蛍光変化を測定するための計装（Gonzalez, J. E., K. Oades, 等（1999年）“Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets” *Drug Discov Today* 4（9）：431-439を参照せよ）とあわせて利用する。

【0171】

これらの電位感受性アッセイは、膜で溶解する電位感受性の染料、DiSBAC₂（3）と、原形質膜の外葉に結合して、FRETドナーとしての役割をする蛍光ホスホリピド、CC2-DMP Eの間の、蛍光共鳴エネルギー移動（FRET）の変化に基づく。膜電位（Vm）の変化によって、負に帯電したDiSBAC₂（3）が原形質膜で再分布し、CC2-DMP Eからのエネルギー移動の値がこれに応じて変化する。蛍光放出の変化は、96-または384-ウェル・マイクロタイタープレートで細胞ベースのスクリーニングを行うためにつくられた、液体ハンドラと蛍光検出器が一体化された、VIPRTM I Iを使用してモニタできる。

【0172】

別の態様では、本発明は、（i）化学式（I）または上記のいずれかの実施形態の化合物を含む組成物、および（ii）a）組成物を生体試料と接触させるステップと、b）CFTRまたはその断片の活性を測定するステップのための指示を含む、生体試料のCFTRまたはその断片の活性をin vitroまたはin vivoで測定するために使用されるキットを提供する。一実施形態においては、キットには、a）追加的な組成物を生体試料と接触させるステップと、b）当該追加的な化合物の存在下で、当該CFTRまたはその断片の活性を測定するステップと、c）追加的な化合物の存在下での、CFTRの活性を、化学式（I）の組成物の存在下での、CFTRの密度と比較するステップのための指示がさらに含まれる。好ましい実施形態においては、CFTRの密度を測定するために、キットが使用される。

【0173】

本明細書に記載の発明が、より完全に理解できるように、以下の実施例を記載する。当然のことながら、これらの実施例は、例示を目的としたものにすぎず、本発明をいかなる態様でも制限するものと解釈されてはならない。

【実施例】

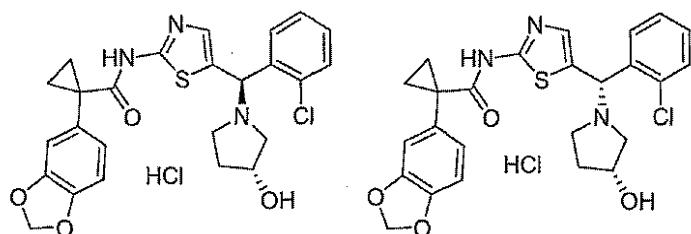
【0174】

実施例 1 :

1-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-6-イル)-N-(5-((R)-(2-クロロフェニル)((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(2)ヒドロクロリドおよび1-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-6-イル)-N-(5-((S)-(2-クロロフェニル)((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(1)ヒドロクロリド

【0175】

【化49】

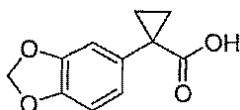


10

1-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-シクロプロパンカルボン酸

【0176】

【化50】



20

ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-カルボニトリル(5.10g 31.7mmol)、1-ブロモ-2-クロロ-エタン(9.000mL 108.6mmol)、および塩化ベンジルトリエチルアンモニウム(BTEAC, 0.181g 0.795mmol)の混合物を、70℃に加熱し、その後、50%(重量/重量)の水酸化ナトリウム水溶液(26mL)を、ゆっくり加えた。反応物を、70℃で24時間攪拌し、その後、72時間加熱して還流させた(浴温130℃)。暗褐色/黒色の反応混合物を、水(400mL)で希釈し、等容量の酢酸エチルおよびジクロロメタンで二度抽出した。塩基性水溶液を、濃塩酸でpH1未満に酸性化し、沈殿物を濾過し、1Mの塩酸で洗浄した。固体材料を、ジクロロメタン(400mL)に溶解し、等容量の1Mの塩酸で二度と、塩化ナトリウムの飽和水溶液で一度抽出した。有機溶液を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾燥させて、白色からややオフホワイトの固体を得た(5.23g, 25.4mmol, 80.1%)。ESI-MS m/z 計算値206.1, 実測値207.1(M+1)⁺。保持時間2.37分。

30

【0177】

【数1】

$$^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO-}d_6\text{)} \delta 1.07\text{-}1.11\text{ (m, 2H), 1.38-}1.42$$

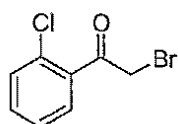
40

(m, 2H), 5.98 (s, 2H), 6.79 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 12.26 (s, 1H).

2-ブロモ-1-(クロロフェニル)-エタノン

【0178】

【化51】



臭素(3.8mL, 65mmol)を、酢酸(75mL)中の1-(2-クロロフェ

50

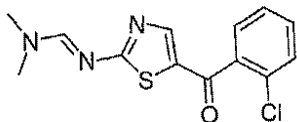
ニル)－エタノンの溶液(10 g, 65 mmol)に0℃で滴下した。その後、混合物を室温に温め、一晚攪拌した。混合物を蒸発乾燥させ、さらなる精製を伴わずに、次のステップで使用した。

【0179】

N'-[5-(2-クロロベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-N,N-ジメチルホルムアミジン

【0180】

【化52】



10

メタノール(80 mL)中のチオ尿素(4.95 g, 65.0 mmol)およびジメトキシメチルジメチルアミン(23.2 g, 195 mmol)の混合物を、30分間加熱して還流させた。混合物を冷却させた後、トリエチルアミン(19.8 g, 195 mmol)およびメタノール(50 mL)中の2-ブロモ-1-(クロロフェニル)-エタノンの溶液(前のステップからの粗製)を加えた。混合物を、4時間加熱して還流した。溶媒を除去し、残留物を直接次の手順で使用した。

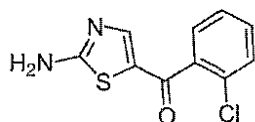
【0181】

(2-アミノチアゾール-5-イル)-(2-クロロフェニル)-メタノン

20

【0182】

【化53】



粗製N'-[5-(2-クロロベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-N,N-ジメチルホルムアミジンを、10%のHCl(150 mL)に溶解し、4時間70℃に加熱した。沈殿物を濾過し、エーテルで洗浄し、その後10%の炭酸ナトリウム溶液(250 mL)に懸濁させた。懸濁液を1時間攪拌し、沈殿物を濾過し、エーテルで洗浄し、空气中で乾燥させ、茶色の固体として(2-アミノチアゾール-5-イル)-(2-クロロフェニル)-メタノンを得た(1-(2-クロロフェニル)-エタノンから8.5 g, 36 mmol, 55%)。

30

【0183】

【数2】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.27 (s, 1H),

7.41-7.58 (m, 4H), 8.37 (s, 2H).

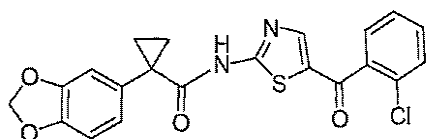
ESI-MS m/z 計算値 238.0, 実測値; 239.3 ($M+1$)⁺

1-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-シクロプロパンカルボン酸[5-(2-クロロベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-アミド

40

【0184】

【化54】



1-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-シクロプロパンカルボン酸(1.29 g, 6.28 mmol)を、窒素下でオープン乾燥フラスコに入れた。塩化チオニル(3

50

mL)とN, N-ジメチルホルムアミド(0.3 mL)を加え、溶液を2時間攪拌させた。減圧下で過剰な塩化チオニルを除去し、得られた固体を、トリエチルアミン(1.77 mL, 12.6 mmol)を含む30 mLの無水1, 4-ジオキサランに懸濁した。この懸濁液に、10 mLの無水1, 4-ジオキサランに懸濁された(2-アミノ-チアゾール-5-イル)-(2-クロロフェニル)-メタノン(1.50 g, 6.28 mmol)をゆっくり加えた。得られた懸濁液を、20分間攪拌させた。混合物を濾過し、濾液を蒸発乾燥させた。粗生成物を、50 mLのジクロロメタンに溶解し、50 mLの1N HCl、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、および飽和塩化ナトリウム水溶液で、三度洗浄した。その後、有機物層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾燥させてベージュの固体としての生成物を得た(1.51 g, 3.54 mmol, 56.4%)。

10

【0185】

【数3】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.20-1.24 (m, 2H), 1.54-1.57 (m, 2H), 6.01 (s, 2H), 6.88 (d, $J=1.3$ Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.56-7.60 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 11.98 (s, 1H).

ESI-MS m/z 計算値 426.0, 実測値; 427.3 ($M+1$)⁺; 保持時間 3.46分。

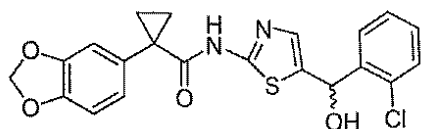
【0186】

20

1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-6-イル)-N-(5-((2-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0187】

【化55】



1-ベンゾ[1,3]ジオキサソール-5-イル-シクロプロパンカルボン酸[5-(2-クロロベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-アミド(1.0 g, 2.3 mmol)を、150 mLの無水メタノールに懸濁させた。水素化ホウ素ナトリウム(1.3 g, 35 mmol)をゆっくり加え、得られた淡黄色の溶液を、室温で1時間攪拌させた。粗生成物を蒸発乾燥させ、その後、少量の酢酸エチルに溶解した。有機物を、等容量の1N塩酸、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、および飽和塩化ナトリウム水溶液によって、三度洗浄した。その後、有機物層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾燥させて、ベージュの固体としての生成物を得た(0.64 g, 1.5 mmol, 63%)。

30

【0188】

【数4】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.10-1.14 (m, 2H), 1.41-1.45 (m, 2H), 6.00 (s, 2H), 6.14 (s, 1H), 6.86 (d, $J=1.0$ Hz, 2H), 6.95 (t, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.71 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 10.93 (s, 1H)

40

ESI-MS m/z 計算値 428.1, 実測値; 429.5 ($M+1$)⁺ 保持時間 3.17分。

【0189】

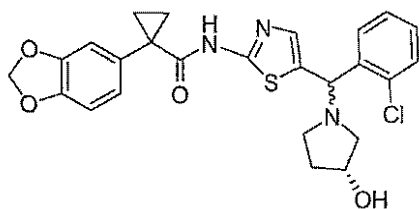
1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-5-イル)-N-(5-((2-クロロフェニル)((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-

50

イル) シクロプロパンカルボキサミド

【0190】

【化56】



10

1-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル-シクロプロパンカルボン酸 [5- [(2-クロロフェニル)-ヒドロキシメチル]-チアゾール-2-イル]-アミド (0.500 g, 1.17 mmol) を、トリエチルアミン (984 μ L, 7.02 mmol) を含む 10 mL の無水ジクロロメタン中に配置した。混合物を 0 °C に冷却し、メタンスルホンクロリド (364 μ L, 4.68 mmol) を加え、直後に (R)-ピロリジン-3-オール (945 μ L, 11.7 mmol) を加え、溶液を室温で 10 分間攪拌させた。粗生成物を、等容量の重炭酸ナトリウムの飽和水溶液、続いて塩化ナトリウムの飽和水溶液で、三度洗浄した。その後、有機物層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾燥させた。カラムクロマトグラフィ (シリカゲルに、20-90 % の酢酸エチルを含むヘキサン) により、粗製混合物を精製し、白色固体としての生成物を得た (194.2 mg, 0.390 mmol, 33.3%)。

20

【0191】

【数5A】

^1H NMR (400

MHz, DMSO- d_6) δ 1.09-1.15 (m, 2H), 1.41-1.44 (m, 2H), 1.54-1.63 (m, 1H), 1.93-2.77 (m, 5H),

【0192】

【数5B】

4.20 (s, 1H), 4.72-4.77 (m, 1H), 4.96 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 6.85 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.37-7.43 (m, 3H), 7.76-7.80 (m, 1H), 11.03 (s, 1H)

30

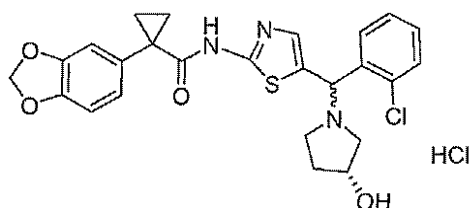
。ESI-MS m/z 計算値 497.1, 実測値; 498.1 ($M+1$)⁺; 保持時間 2.36 分。

【0193】

1-(ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル)-N-(5-((2-クロロフェニル)((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドヒドロクロリド

【0194】

【化57】



40

エーテル中の HCl の溶液 (0.1556 mL, 0.3112 mmol, 1 M) を、100 mL の無水ジクロロメタン中の 1-(ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル)-N-(5-((2-クロロフェニル)((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド (0.1550 g, 0.3112 mmol) の攪拌溶液にゆっくり加えた。溶液を蒸発乾燥させ、純粋な生

50

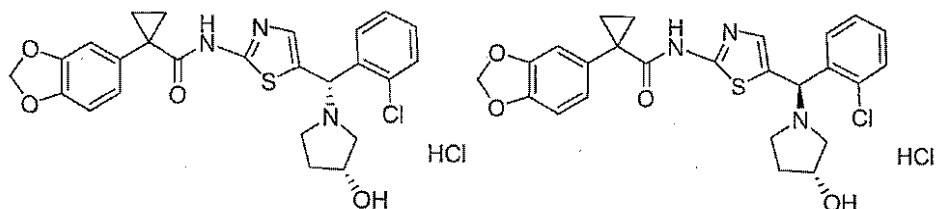
成物 (0.1654 g, 0.3095, 99.45%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 497.1, 実測値; 498.1 ($M+1$)⁺; 保持時間 5.74 分。

【0195】

1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-6-イル)-N-(5-((S)-(2-クロロフェニル)((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(1)ヒドロクロリドおよび1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-6-イル)-N-(5-((R)-(2-クロロフェニル)((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(2)ヒドロクロリド

【0196】

【化58】



上で調製した1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-6-イル)-N-(5-((2-クロロフェニル)((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドヒドロクロリドを、Chiral TechnologiesからのChiralpak AS-H 4.6 mm × 250 mm カラムを利用することを使用して分離した。

【0197】

メタノール中の2 mg/mLの1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-6-イル)-N-(5-((2-クロロフェニル)((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドヒドロクロリドの溶液20-25 μLを、Chiralpak AS-Hカラムに注入し、ヘキサン中10%のエタノールおよびメタノールの50/50 (v/v) 混合物の混合物により、1.5 mL/分で溶出した。

【0198】

これらの条件下での、第一溶出生成物の保持時間は、8.2分(Chiralpak AS-Hカラム)であった。この生成物の、Chiralpak OJ-H 4.6 mm × 250 mmカラム(1.0 mL/分で、ヘキサン中25%のエタノールとメタノールの50/50 (v/v) 混合物)での保持時間は14.5分であった。

【0199】

第二生成物は、Chiralpak AS-Hカラムを使用して、9.6分で溶出した。この第二生成物の、Chiralpak OJ-H 4.6 mm × 250 mmカラム(1.0 mL/分で、ヘキサン中25%のエタノールとメタノールの50/50 (v/v) 混合物)での保持時間は、10.9分であった。

【0200】

実施例2

(R)-1-((2-(1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド)チアゾール-5-イル(2-クロロフェニル)メチル)ピロリジン-3-イル(1S, 2R, 5S)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシルカーボネート

【0201】

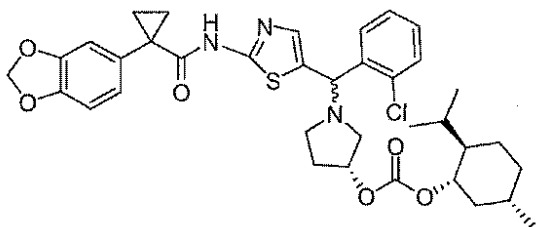
10

20

30

40

【化 5 9】



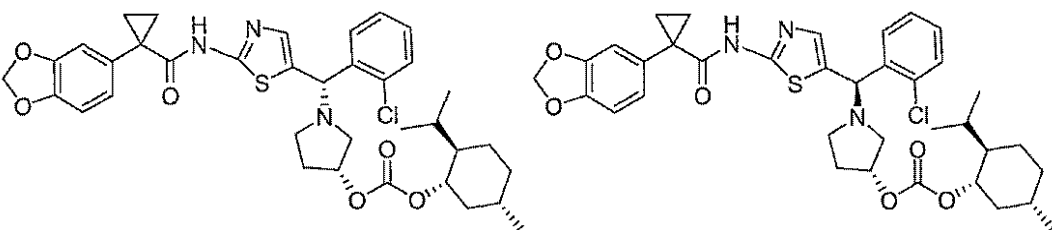
1- (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) -N- (5- ((2-クロロフェニル) ((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) シクロプロパンカルボキサミド (3. 00 g, 6. 02 mmol) を、N, N-ジメチルピリジン-4-アミン (2. 20 g, 18. 0 mmol) を含む 200 mL の無水ジクロロメタンに懸濁させた。 (1S, 2R, 5S) -2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシルクロロホルメート (1. 91 mL, 9. 00 mmol) を、懸濁液にゆっくり加え、得られた混合物を 16 時間加熱して還流した。得られた淡黄色の溶液を、室温に冷却させ、20 mL のメタノールで希釈し、蒸発乾燥させた。ジクロロメタン中 0-5 % 勾配のメタノールを用いて 330 g のシリカゲルで粗製反応混合物を分離し、淡黄色の固体としての純粋な生成物を得た (2. 0087 g, 2. 9529 mmol, 49. 1 %)。ESI-Ms/z 計算値 679. 3, 実測値; 680. 5 (M+1)⁺; 保持時間 3. 88 分。

【0202】

(R)-1- ((S)- (2- (1- (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-6-イル) シクロプロパンカルボキサミド) チアゾール-5-イル) (2-クロロフェニル) メチル) ピロリジン-3-イル (1S, 2R, 5S) -2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシルカーボネートおよび (R)-1- ((R)- (2- (1- (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-6-イル) シクロプロパンカルボキサミド) チアゾール-5-イル) (2-クロロフェニル) メチル) ピロリジン-3-イル (1S, 2R, 5S) -2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシルカーボネート

【0203】

【化 6 0】



上で調製した (R)-1- (2- (1- (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-6-イル) シクロプロパンカルボキサミド) チアゾール-5-イル) (2-クロロフェニル) メチル) ピロリジン-3-イル (1S, 2R, 5S) -2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシルカーボネートを、Chiral Technologies からの Chiralpak AD 21 mm x 250 mm カラムを用いて分離した。イソプロパノール中の上で調製した化合物 30 mg/mL の溶液 1 mL を、Chiralpak AD カラムに注入し、ヘプタン中 7. 5 % のイソプロパノールの混合物により、15 mL/分で溶出した。第一溶出生成物 ((R)-1- ((S)- (2- (1- (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-6-イル) シクロプロパンカルボキサミド) チアゾール-5-イル) (2-クロロフェニル) メチル) ピロリジン-3-イル (1S, 2R, 5S) -2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシルカーボネート) の保持時間は、14. 4 分であった (Chiralpak AD カラム);

【0204】

10

20

30

40

50

【数 6】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.79 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.85-1.84 (m, 18H), 1.86-2.04 (m, 3H), 2.23-2.34 (m, 1H), 2.43-2.51 (m, 1H), 2.62-2.69 (m, 1H), 2.73-2.78 (m, 2H), 4.45-4.54 (m, 1H), 5.04-5.08 (m, 1H), 5.12 (s, 1H), 5.99 (s, 2H), 6.82 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.93-6.97 (m, 2H), 7.25 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.85 (dd, $J=8.1, 1.6$ Hz, 1H)

。ESI-MS m/z 計算値 679.3, 実測値; 680.5 ($M+1$)⁺; 保持時間 3.91 分。

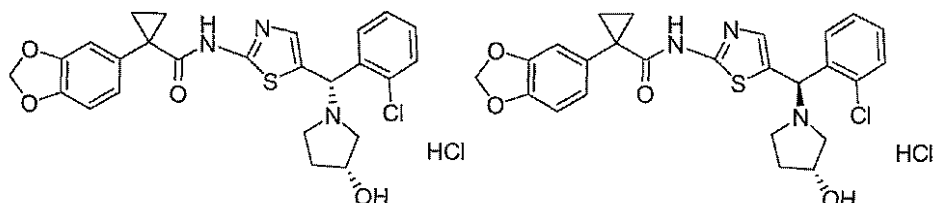
第二溶出生成物 ((R)-1-((R)-(2-(1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド)チアゾール-5-イル)(2-クロロフェニル)メチル)ピロリジン-3-イル(1S, 2R, 5S)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシルカーボネート)の保持時間は、28.6 分 (Chiralpak AD カラム) であった。ESI-MS m/z 計算値 679.3, 実測値; 680.5 ($M+1$)⁺; 保持時間 3.86 分。

【0205】

1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-6-イル)-N-(5-((S)-(2-クロロフェニル)((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド (1) ヒドロクロリドおよび 1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-6-イル)-N-(5-((R)-(2-クロロフェニル)((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド (2) ヒドロクロリド

【0206】

【化 61】



前のステップからの第一溶出生成物 (1.20 g, 1.76 mmol) を、(0.9153 g, 16.31 mmol) の水酸化カリウムを含む 182 mL のメタノール中で、室温で 4 日間攪拌した。その後、溶液を 0℃ に冷却し、16.31 mL の 1N HCl を、反応混合物にゆっくり加えた。得られた溶液を、ほぼ乾燥するまで蒸発させ、その後、100 mL のジクロロメタンと、100 mL の重炭酸ナトリウムの飽和水溶液に分割した。層を分離し、有機物層を、等容量の重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で二度洗浄し、続いて、塩化ナトリウムの飽和水溶液で三度洗浄した。その後、有機物層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、ヘキサン中 20-100% の勾配の酢酸エチルを用いてシリカゲル 120 g で 40 分で精製し、白色固体としての純粋生成物 1 (0.70 g, 1.4 mmol) を得た。その後、この物質を少量のジクロロメタンに溶解し、エーテル中の 1M HCl 1.4 mL を溶液に加えた。溶液を蒸発乾燥させ、白色固体としての HCl 塩 (0.7818 g, 1.463 mmol, 83.1%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 497.1, 実測値; 498.3 ($M+1$)⁺; 保持時間 2.36 分。この生成物の、Chiralpak OJ-H 4.6 mm × 250 mm カラム (1.0 mL/分で、ヘキサン中 25% のエタノールとメタノールの 50/50 (v/v) 混合物) での保持時間は、14.5 分であった。

【0207】

【数 7】

¹H NMR

(400 MHz, DMSO-d₆) δ (遊離塩基) 1.07-1.15 (m, 2H), 1.40-1.44 (m, 2H), 1.51-1.65 (m, 1H), 1.95-2.08 (m, 1H), 2.32-2.58 (m, 4H), 4.10-4.31 (m, 1H), 4.76 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 6.85 (s, 2H), 6.95 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.34-7.44 (m, 3H), 7.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 11.02 (s, 1H)

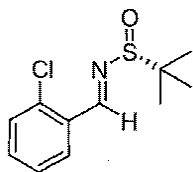
前のステップからの第二溶出生成物 (0.1018 g, 0.1497 mmol) を、室温で、(9.5 mg, 0.17 mmol) の水酸化カリウムを含む 15 mL のメタノール中で、3日間攪拌した。水酸化カリウムのアリコートを加え (64.8 mg, 1.15 mmol)、溶液をさらに3日間攪拌させた。その後、溶液を 0℃ に冷却し、1.319 mL の 1 N HCl を反応混合物にゆっくり加えた。得られた溶液を、ほぼ乾燥するまで蒸発させ、その後、10 mL のジクロロメタンと、10 mL の塩化ナトリウムの飽和水溶液に分割した。その後、有機物層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、ヘキサン中 20-100% の勾配の酢酸エチルを用いて 120 g のシリカゲルで 40 分で精製した。その後、2.5% のトリエチルアミンを含む酢酸エチルで、カラムを洗浄した。純粋な留分を集め、蒸発乾燥させて、白色固体としての純粋な生成物 2 を得た (15.7 mg, 0.0315 mmol)。その後、この物質を少量のジクロロメタンに溶解し、エーテル中の 1 M HCl 0.0315 mL を溶液に加えた。溶液を蒸発乾燥させて、白色固体としての HCl 塩を得た (16.8 g, 0.0315 mmol, 21.0%)。ESI-MS *m/z* 計算値 497.1, 実測値; 498.3 (*M*+1)⁺; 保持時間 2.42 分。Chiralpak OJ-H 4.6 mm × 250 mm カラム (1.0 mL/分で、ヘキサン中 25% のエタノールとメタノールの 50/50 (v/v) 混合物) での保持時間は、10.9 分。

【0208】

(R)-N-(2-クロロベンジリデン)-1,1-ジメチルエチルフルフィンアミド

【0209】

【化 6 2】



攪拌された無水ジオキサン (500 mL) に、2-クロロベンズアルデヒド (34.8 g, 247.5 mmol) を加え、溶液を氷浴で 0℃ に冷却した。無水ジオキサン (100 mL) 中の (R)-2-メチルプロパンスルフィンアミド (30.0 g, 247.5 mmol) の溶液を、アルデヒド溶液に加えた。その後、0℃ で攪拌しながら、Ti(OPr)₄ (105.5 g, 371.3 mmol) を溶液にゆっくり加えた。反応混合物を、25℃ に温め、25℃ で 18 時間攪拌し、NaHCO₃ で急冷し、その後、EtOAc を用いてセライトのショートプラグでろ過した。有機物層を水層から分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィ (0-25% EtOAc/ヘキサン) で精製し、黄色の液体として (R)-N-(2-クロロベンジリデン)-1,1-ジメチルエチルフルフィンアミド (45.1 g, 75%) を得た。

【0210】

【数 8】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (s, 1H), 8.06 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 1H), 1.28 (s, 9H)

。HPLC 保持時間 3.45 分, 10-99% CH₃CN, 5 分ラン; ESI-MS 24

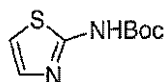
4. 3 m/z (MH^+).

【0211】

tert-ブチルチアゾール-2-イルカルバメート

【0212】

【化63】



無水THF (100 mL) 中の2-アミノチアゾール (20.0 g, 199.7 mmol) と (Boc)₂O (48.0 g, 219.7 mmol) の溶液に、DMA P (20 mg) および Et₃N (36.0 mL, 260.0 mmol) を加えた。反応混合物を、25℃で18時間攪拌し、CH₂Cl₂で希釈し、0.1 N HCl (X1)、塩水 (X1) および H₂O (X1) で洗浄した。有機物層を水層から分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィ (0-40% EtOAc/ヘキサン) で精製し、白色固体として tert-ブチルチアゾール-2-イルカルバメート (20.7 g, 72%) を得た。

【0213】

【数9】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.44 (s, 1H), 7.38 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.58 (s, 9H)

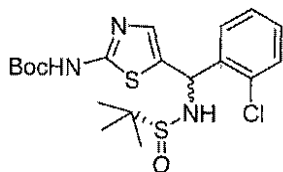
。HPLC 保持時間 2.61 分, 10-99% CH₃CN, 5 分ラン; ESI-MS 145.1 m/z (MH^+)。

【0214】

(R)-N-(1-((2-tert-ブトキシルカルボニルアミノ)チアゾール-5-イル)-1-(2-クロロフェニル)-メチル)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド

【0215】

【化64】



無水THF (175 mL) 中の tert-ブチルチアゾール-2-イルカルバメート (15.0 g, 75.0 mmol) の溶液を攪拌し、-78℃に冷却した。この溶液に、n-BuLi (ヘキサン中 2.5 M: 60.0 mL, 150.0 mmol) をゆっくり加えた。n-BuLi を加え終わったら、混合物を-40℃に温め、-40℃で1時間維持し、その後-78℃に冷却した。この溶液に、前もって-78℃に冷却した、無水THF (175 mL) 中の (R)-N-(2-クロロベンジリデン)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド (10.0 g, 41.0 mmol) の溶液をカニューレでゆっくり加えた。反応物を、0.5 時間-78℃に維持し、室温に温め、室温で2時間攪拌した。その後、反応物を NH₄Cl 水溶液で急冷し、粗生成物を EtOAc (X3) で抽出した。集めた有機物層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィ (0-80% EtOAc/ヘキサン) により精製し、黄色の固体として (R)-N-(1-((2-tert-ブトキシルカルボニルアミノ)チアゾール-5-イル)-1-(2-クロロフェニル)-メチル)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミドのジアステレオマ混合物を得 (15.1 g, 83%)、これを直接次のステップで使用した。

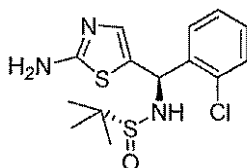
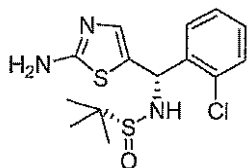
【0216】

(R)-N-(S)-1-(2-アミノチアゾール-5-イル)-1-(2-クロロフ

エニル)メチル)－1, 1－ジメチルエチルスルフィンアミドおよび(R)－N－(R)－1－(2－アミノチアゾール－5－イル)－1－(2－クロロフェニル)メチル)－1, 1－ジメチルエチルスルフィンアミド

【0217】

【化65】



10

CH₂Cl₂ (28 mL) 中の (R)－N－(1－(2－*t*－ブトキシルカルボニルアミノ)チアゾール－5－イル)－1－(2－クロロフェニル)－メチル)－1, 1－ジメチルエチルスルフィンアミド (7.0 g, 15.8 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (28 mL) を加えた。反応物を、3.5 時間室温で攪拌した。トリフルオロ酢酸と CH₂Cl₂ を、減圧下で除去した。粗生成物を、CH₂Cl₂ に再溶解し、NaHCO₃ 水溶液 (20 mL X2) および水 (20 mL X1) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィ (0－5% EtOH/EtOAc) により精製し、(R)－N－(S)－1－(2－アミノチアゾール－5－イル)－1－(2－クロロフェニル)メチル)－1, 1－ジメチルエチルスルフィンアミドおよび (R)－N－(R)－1－(2－アミノチアゾール－5－イル)－1－(2－クロロフェニル)メチル)－1, 1－ジメチルエチルスルフィンアミドを得た。

20

【0218】

(R)－N－(S)－1－(2－アミノチアゾール－5－イル)－1－(2－クロロフェニル)メチル)－1, 1－ジメチルエチルスルフィンアミド：黄色固体、4.3 g (79%)。

【0219】

【数10】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53

(dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 6.07 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 1.26 (s, 9H)

30

。HPLC 保持時間 2.11 分、10－99% CH₃CN, 5 分ラン；ESI-MS 344.0 m/z (MH⁺)。

【0220】

(R)－N－(R)－1－(2－アミノチアゾール－5－イル)－1－(2－クロロフェニル)メチル)－1, 1－ジメチルエチルスルフィンアミド：黄色固体、596 mg, (11%)。HPLC 保持時間 2.35 分、10－99% CH₃CN, 5 分ラン；ESI-MS 344.0 m/z (MH⁺)。

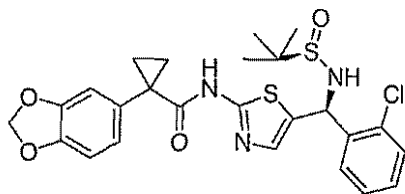
40

【0221】

(S)－N－(5－((R)－*t*－ブチルスルフィニルアミノ(2－クロロフェニル)メチル)チアゾール－2－イル)－1－(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール－5－イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0222】

【化 6 6】



1- (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボン酸 (2.16 g, 10.5 mmol) に、 SOCl_2 (2.3 mL, 31.5 mmol) をゆっくり加え、続いて DMF (3 滴) を加えた。反応混合物を、60℃で0.5時間加熱した。過剰の SOCl_2 を、減圧下で除去した。その後、酸塩化物 (10.5 mmol) を無水 CH_2Cl_2 (16 mL) に溶解し、無水 CH_2Cl_2 (16 mL) 中の (R)-N- (S)-1- (2-アミノチアゾール-5-イル) -1- (2-クロロフェニル) メチル-1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド (3.6 g, 10.5 mmol) と Et_3N (7.33 mL, 52.6 mmol) の冷たい (温度 $\sim$ 0℃) 溶液にゆっくり加えた。反応混合物を、25℃で18時間攪拌し、 CH_2Cl_2 で希釈し、1N HCl (50 mL $\times$ 2)、 NaHCO_3 (50 mL $\times$ 1) および塩水 (50 mL $\times$ 1) で洗浄した。有機物層を水層から分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィ (0-80% EtOAc / ヘキサン) により精製し、黄色の固体としての (S)-N- (5- ((R)- α -ブチルスルフィニルアミノ (2-クロロフェニル) メチル) チアゾール-2-イル) -1- (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミドを得た (4.7 g, 84%)。

【0223】

【数11】

 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ

8.52 (s, 1H), 7.60 (dd, $J=7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J=7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J=7.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J=7.9, 1.8$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.93 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.27 (s, 9H), 1.22 (t, $J=3.3$ Hz, 2H)

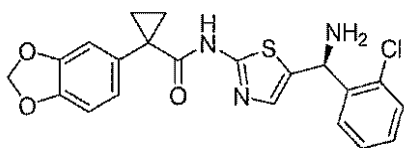
。HPLC 保持時間 3.52 分, 10-99% CH_3CN , 5 分ラン; ESI-MS 32.0 m/z (MH^+)。

【0224】

(S)-N- (5- (アミノ (2-クロロフェニル) メチル) チアゾール-2-イル) -1- (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド

【0225】

【化 6 7】



MeOH (100 mL) 中の (S)-N- (5- ((R)- α -ブチルスルフィニルアミノ (2-クロロフェニル) メチル) チアゾール-2-イル) -1- (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド (11.25 g, 21.19 mmol) の溶液に、ジオキサン (32 mL, 128 mmol) 中の 4M の HCl を加えた。反応混合物を、25℃で1.5時間攪拌し、蒸発乾燥させた。粗生成物を、 CH_2Cl_2 に溶解した。有機物層を、 NaHCO_3 水溶液 (50 mL $\times$ 2)、塩水 (

50 mL X1) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィ (0–2.5% Et_3N – EtOAc) により精製し、(S)–N–(5–(アミノ(2–クロロフェニル)メチル)チアゾール–2–イル)–1–(ベンゾ[d][1,3]ジオキサソール–5–イル)シクロプロパンカルボキサミドを得た (6.5 g, 72%, >99% ee)。

【0226】

【数12】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (s,

1H), 7.60 (dd, $J=7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J=7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.29–7.25 (m, 1H), 7.20 (td, $J=7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 6.89 (td, $J=7.8, 1.7$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 1.86 (bs, 2H), 1.72–1.69 (m, 2H), 1.22–1.19 (m, 2H).

10

。HPLC 保持時間 2.66 分, 10–99% CH_3CN , 5 分ラン; ESI–MS 428.1 m/z (MH^+)。

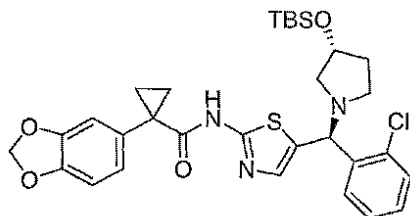
【0227】

1–(ベンゾ[d][1,3]ジオキサソール–5–イル)–N–(5–((S)–(2–クロロフェニル)–(R)–3–ジメチル– α –ブチルシリルヒドロキシピロリジン–1–イル)メチル)チアゾール–2–イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0228】

20

【化68】



MeOH (2.5 mL) 中の (S)–N–(5–(アミノ(2–クロロフェニル)メチル)チアゾール–2–イル)–1–(ベンゾ[d][1,3]ジオキサソール–5–イル)シクロプロパンカルボキサミド (214 mg, 0.5 mmol) の溶液に、(R)–4–クロロ–3–ジメチル– α –ブチルヒドロキシブタナル (142 mg, 0.6 mmol) を加えた。反応混合物を 25 °C で 5 分攪拌してから、 NaBH_4 (28 mg, 0.75 mmol) を加えた。25 °C で 1 時間攪拌を続けた。反応物を、 H_2O で希釈し、 EtOAc で抽出した。集めた有機物層を塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物を、カラムクロマトグラフィ (10–20% EtOAc –ヘキサン) により精製し、1–(ベンゾ[d][1,3]ジオキサソール–5–イル)–N–(5–((S)–(2–クロロフェニル)–(R)–3–ジメチル– α –ブチルシリルヒドロキシピロリジン–1–イル)メチル)チアゾール–2–イル)シクロプロパンカルボキサミドを得た (162 mg, 53%)。

30

【0229】

【数13】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (s, 1H), 7.81 (dd, $J=8.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.25–7.22 (m, 2H), 7.13–7.09 (m, 1H), 6.85 (td, $J=7.7, 1.7$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.36–4.31 (m, 1H), 2.81 (dd, $J=9.8, 6.2$ Hz, 1H), 2.57–2.46 (m, 2H), 2.37 (dd, $J=9.8, 4.5$ Hz, 1H), 2.08–1.99 (m, 1H), 1.73–1.62 (m, 3H), 1.17 (t, $J=3.9$ Hz, 2H), 0.85 (s, 9H), –0.01 (d, $J=6.9$ Hz, 6H)

40

。HPLC 保持時間 3.51 分, 10–99% CH_3CN , 5 分ラン; ESI–MS 61

50

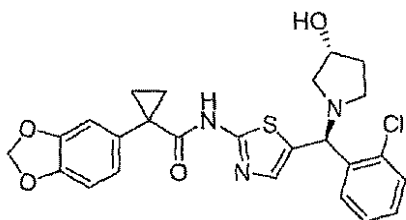
2. 41 m/z (MH⁺).

【0230】

1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(5-((S)-(2-クロロフェニル)(R)-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(1)

【0231】

【化69】



10

1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(5-((S)-(2-クロロフェニル)(R)-3-ジメチル-*t*-ブチルシリルヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(61 mg, 0.1 mmol) および TBAF (THF 中 1 M, 0.6 mL, 0.6 mmol) の混合物を、25℃で3時間攪拌した。反応物をH₂Oで希釈し、EtOAcで抽出した。集めた有機物層を、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をカラムクロマトグラフィ(10-20% EtOAc-ヘキサン)により精製し、1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(5-((S)-(2-クロロフェニル)(R)-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(1)(30 mg, 62%, >99% ee)を得た。

20

【0232】

【数14】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.00 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 7.8, 1.5

Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 3H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.86 (d, J = 0.7 Hz, 2H),

6.00 (s, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.76 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.20 (ddd, J = 6.6, 3.4 Hz, 1H), 2.56-2.45

30

(m, 2H), 2.43-2.36 (m, 2H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.43 (q, J = 3.7 Hz, 2H),

1.14-1.09 (m, 2H)

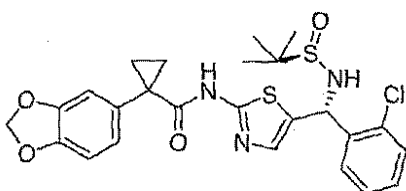
。HPLC 保持時間 2.85 分, 10-99% CH₃CN, 5 分ラン; ESI-MS 498.0 m/z (MH⁺)。

【0233】

(R)-N-(5-((R)-*t*-ブチルスルフィニルアミノ(2-クロロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0234】

【化70】



40

(R)-N-(5-((R)-*t*-ブチルスルフィニルアミノ(2-クロロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミドと同じプロトコルを使用して、(R)-N-(R)-

50

1-(2-アミノチアゾール-5-イル)-1-(2-クロロフェニル)メチル)-1,1-ジメチルエチルスルフィニアミドおよび1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸から、(R)-N-(5-((R)-tert-ブチルスルフィニルアミノ(2-クロロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-シクロプロパンカルボキサミドを調製した。

【0235】

【数15】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (s, 1H), 7.62 (dd, $J=7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J=7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.31-7.20 (m, 2H), 6.87 (td, $J=8.4, 1.7$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), , 6.01 (s, 2H), 3.74 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 1.71-1.68 (m, 2H), 1.24 (s, 9H), 0.88 (t, $J=6.9$ Hz, 2H)

10

。HPLC 保持時間 3.59 分, 10-99% CH_3CN 、5 分ラン; ESI-MS 32.1 m/z (MH^+)。

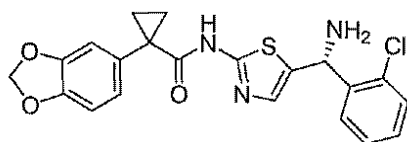
【0236】

(R)-N-(5-(アミノ(2-クロロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

20

【0237】

【化71】



(S)-N-(5-(アミノ(2-クロロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミドのために記載されたものと同じプロトコルを用いて、(R)-N-(5-((R)-tert-ブチルスルフィニルアミノ(2-クロロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミドから、(R)-N-(5-(アミノ(2-クロロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミドを調製した。

30

【0238】

【数16】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (s, 1H), 7.60 (dd, $J=7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J=7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.27 (td, $J=7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.20 (td, $J=7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 6.89 (td, $J=8.2, 1.7$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 1.89 (s, 2H), 1.72-1.70 (m, 2H), 1.22-1.19 (m, 2H)

40

。HPLC 保持時間 2.52 分, 10-99% CH_3CN 、5 分ラン; ESI-MS 428.2 m/z (MH^+)。

【0239】

1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(5-((R)-(2-クロロフェニル)((R)-3-ジメチル-tert-ブチルシリルヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0240】

Clc1ccc(cc1[C@H](C2=CN=C(NC(=O)C3CC3)c2s2)[C@H](C4CCN(C4)C5=CC=CC=C5)C6=CC=CC=C6C7=CC=C(C=C7)O8COC8)C9=CC=CC=C9O9

10

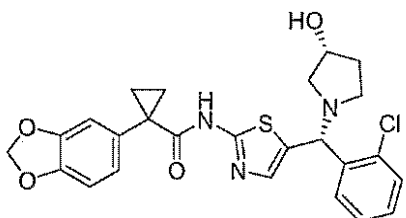
【数 1 7】

20

【 0 2 4 2 】

30

【化 7 3】



40

【 0 2 4 4 】

【数 1 8】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 7.79 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 3H), 7.30-7.26 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 6.02 (s, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.73 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.24-4.18 (m, 1H), 2.72 (dd, $J = 9.9, 6.1$ Hz, 1H), 2.62 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.22 (dd, $J = 9.9, 3.2$ Hz, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.44 (q, $J = 3.8$ Hz, 2H), 1.13 (t, $J = 3.8$ Hz, 2H)

。HPLC 保持時間 2.56 分, 10-99% CH_3CN , 5 分ラン; ESI-MS 498.3 m/z (MH^+)。

10

【0245】

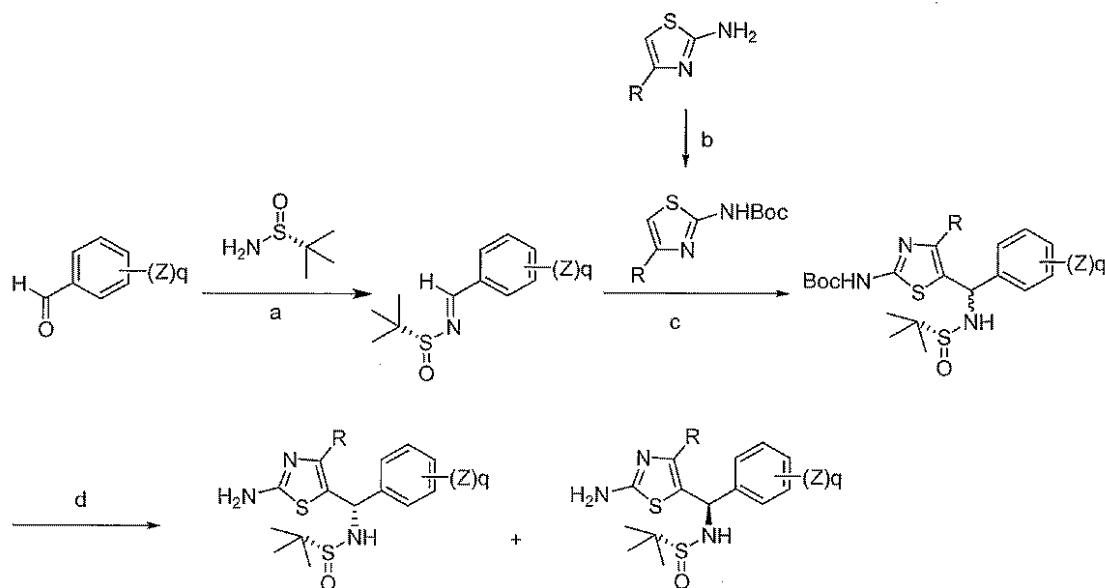
以下のスキーム A、スキーム B およびスキーム C に概説される方法を用いて、下に記載の本発明の代表的な化合物を作った。

【0246】

スキーム A :

【0247】

【化 7 4】



20

30

a) $\text{Ti}(\text{OPr})_4$, ジオキサンまたは THF; b) $(\text{Boc})_2\text{O}$, Et_3N , DMAP, THF; c) $n\text{-BuLi}$, -78°C , THF; d) 50% TFA, CH_2Cl_2 。

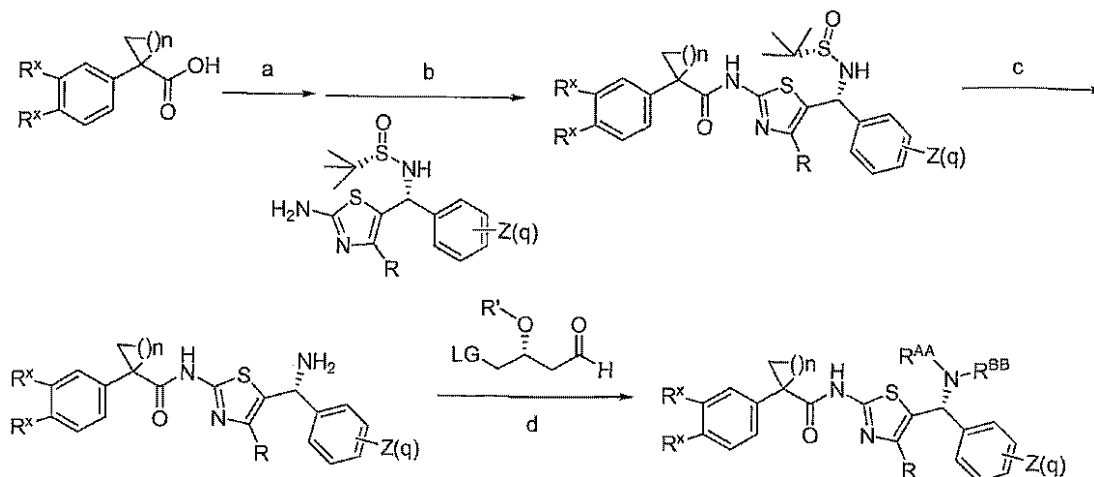
【0248】

スキーム B :

【0249】

40

【化 7 5】



10

a) SOCl_2 , DMF, 60°C ; b) Et_3N , CH_2Cl_2 ; c) ジオキサン中 HCl , CH_3OH ; d) NaBH_4 (LG = 脱離基)。

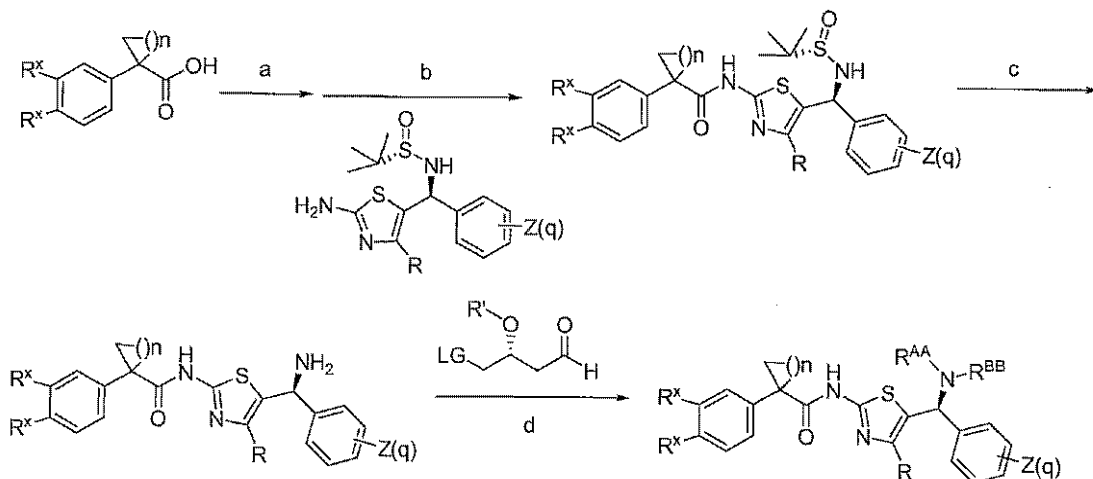
【0 2 5 0】

スキーム C :

20

【0 2 5 1】

【化 7 6】



30

a) SOCl_2 , DMF, 60°C ; b) Et_3N , CH_2Cl_2 ; c) ジオキサン中 HCl , CH_3OH ; d) NaBH_4 (LG = 脱離基)。

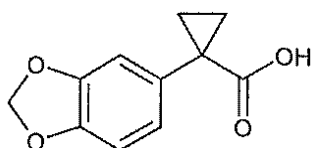
【0 2 5 2】

1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸

40

【0 2 5 3】

【化 7 7】



2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)アセトニトリル (5.10 g, 31.7 mmol)、(1-ブromo-2-クロロエタン (9.000 mL 108.6 mmol)、およびベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (BTEAC, 0.181 g

50

、0.795 mmol)の混合物を、70℃に加熱した後、50% (重量/重量)の水酸化ナトリウム水溶液(26 mL)をゆっくり加えた。反応物を、70℃で88時間撹拌したあと、24時間加熱して還流した(浴温130℃)。暗褐色/黒色の反応混合物を、水(400 mL)で希釈し、等容量の酢酸エチルおよびジクロロメタンで二度抽出した。塩基性水溶液を、濃塩酸でpH1未満によって酸性化し、沈殿物を濾過し、1 Mの塩酸で洗浄した。固形物を、ジクロロメタン(400 mL)に溶解し、等容量の1 M塩酸で二度、および塩水で一度洗浄した。有機溶液を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾燥させて、白色からややオフホワイトの固体を得た(5.23 g, 80.1%)。

【0254】

【数19A】

10

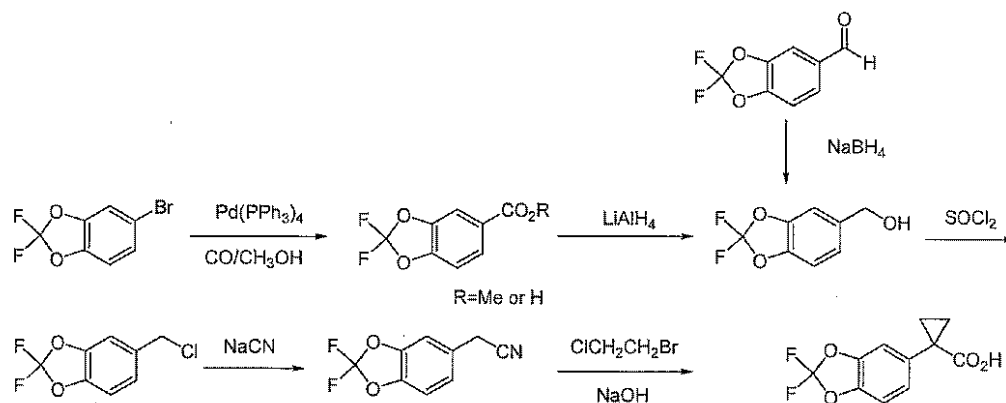
¹H NMR (400

MHz, DMSO-d₆) δ 1.07-1.11 (m, 2H), 1.38-1.42 (m, 2H), 5.98 (s, 2H), 6.79 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 12.26 (s, 1H);

; HPLC 保持時間 2.37 分, 10-99% CH₃CN, 5 分ラン; ESI-MS 206.1 m/z (MH⁺)。

【0255】

【化78】



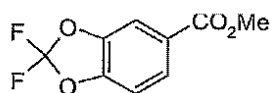
20

メチル 2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-カルボキシレート

30

【0256】

【化79】



アセトニトリル(30 mL)およびトリエチルアミン(10 mL)を含むメタノール(20 mL)中の5-ブromo-2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール(11.8 g, 50.0 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) [5.78 g, 5.00 mmol]の溶液を、一酸化炭素雰囲気下(55 psi)で、75℃(オイルバス温度)で15時間撹拌した。冷却した反応混合物を濾過し、濾液を蒸発乾燥させた。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製し、メチル 2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-カルボキシレート(11.5 g)を得、直接次のステップで使用した。

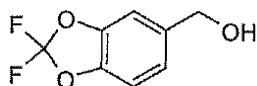
40

【0257】

(2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル)メタノール

【0258】

【化 8 0】



方法A：無水テトラヒドロフラン（20 mL）に溶解した、前のステップからのメチル 2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-カルボキシレート（11.5 g）を、無水THF（100 mL）中の水素化リチウムアルミニウム（4.10 g, 106 mmol）の懸濁液に0℃でゆっくり加えた。その後、混合物室温に温め、1時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、水（4.1 g）、続いて水酸化ナトリウム（10%水溶液, 4.1 mL）で処置した。得られたスラリーを濾過し、THFで洗浄した。集めた濾液を蒸発乾燥させ、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製し、無色油状物として（2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル）メタノールを得た（二ステップで7.2 g, 6%）。

10

方法B：無水THF（400 mL）中の2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-カルバルデヒド（125 g, 0.67 mol）の溶液に、 NaBH_4 （28 g, 0.74 mol）を、0℃で少しずつ加えた。混合物を0℃で1時間攪拌した後、500 mLの水に注いだ。混合物を、酢酸エチル（200 mL x 3）で抽出した。有機相を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空濃縮して、無色油状物としての（2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル）メタノールを得た（120 g, 95%）。

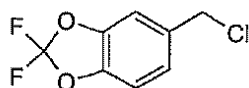
20

【0 2 5 9】

5-（クロロメチル）-2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール

【0 2 6 0】

【化 8 1】



不希釈の塩化チオニル（500 mL）中の（2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル）メタノール（120 g, 0.64 mol）の溶液を、25℃で2時間攪拌した。過剰の塩化チオニルを減圧留去した。残留物を、飽和 NaHCO_3 （400 mL）およびジクロロメタン（200 mL）に分割した。分離した水層を、ジクロロメタン（300 mL x 3）により抽出した。集めた有機物層を乾燥させ、濾過し、真空濃縮して、5-（クロロメチル）-2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール（117.6 g, 89%）を得、直接次のステップで使用した。

30

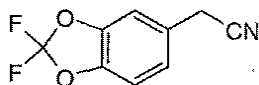
【0 2 6 1】

2-（2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル）アセトニトリル

【0 2 6 2】

【化 8 2】

40



DMSO（800 mL）中の5-（クロロメチル）-2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール（117.6 g, 前のステップからの粗製）および NaCN （84 g, 1.7 mmol）の混合物を、25℃で2時間攪拌した。反応混合物を、氷に注ぎ、 EtOAc で抽出（500 mL x 3）した。集めた有機物層を、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空濃縮して粗生成物を得、カラムクロマトグラフィ（P. E. / EtOAc 10 : 1）により精製して、2-（2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル）アセトニトリル（77.8 g, 66%）を得た。

50

【0263】

【数19B】

 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ

7.06-7.07 (m, 3 H), 3.75 (s, 2 H)

。

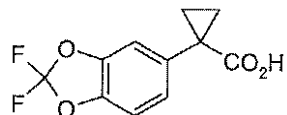
【0264】

1- (2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボン酸

【0265】

10

【化83】



1- (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボン酸に用いられる手順により、2- (2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) アセトニトリルから始めて、1- (2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボン酸を作った。白色固体を得た (86%)。

20

【0266】

【数20】

 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.14-7.04 (m, 2 H), 6.98-6.96 (m, 1 H), 1.74-1.64 (m, 2 H), 1.26-1.08 (m, 2 H); ESI-MS m/z 計算値 242.04, 実測値 241.58 ($M-1$)。

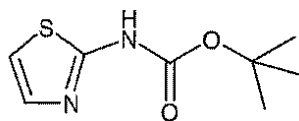
【0267】

tert-ブチルチアゾール-2-イルカルバメート

【0268】

【化84】

30



無水 THF (100 mL) 中のアミノチアゾール (20.0 g, 199.7 mmol) および $(\text{Boc})_2\text{O}$ (48.0 g, 219.7 mmol) の溶液に、DMA P (20 mg) および Et_3N (36.0 mL, 260.0 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で18時間攪拌し、DCMで希釈し、0.1 Nの HCl、 H_2O および塩水で洗浄した。有機物層を水層から分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィ (0-40% EtOAc / ヘキサン) により精製し、白色固体として tert-ブチルチアゾール-2-イルカルバメートを得た (20.7 g, 72%)。

40

【0269】

【数21】

 ^1H -

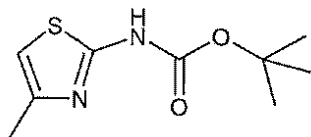
NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.44 (s, 1H), 7.38 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 1.58 (s, 9H)

; HPLC 保持時間 2.61 分, 10-99% CH_3CN , 5 分ラン; ESI-MS 145.1 m/z (MH^+)。

【0270】

50

t e r t -ブチル 4 -メチルチアゾール - 2 -イルカルバメート
 【0271】
 【化85】



無水THF (110 mL) 中の 4 -メチルチアゾール - 2 -アミン (25 g, 219 mmol) および (Boc)₂O (53 g, 241 mmol) の溶液に、DMA P (250 mg) および Et₃N (39.6 mL, 285 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で 18 時間攪拌した。その後、LC-MS により出発物質が検出されなくなるまで、反応物を 5 時間加熱して還流した。反応物を室温に冷却し、濾過して沈殿物を除去した。濾液を濃縮した後、CH₂Cl₂ に溶解し、0.1 N の HCl 水溶液、H₂O および塩水で洗浄した。有機物層を、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物をヘキサンに懸濁し、その後濾過して、クリーム色の固体として t e r t -ブチル 4 -メチルチアゾール - 2 -イルカルバメートを得た (30.9 g, 66%)。

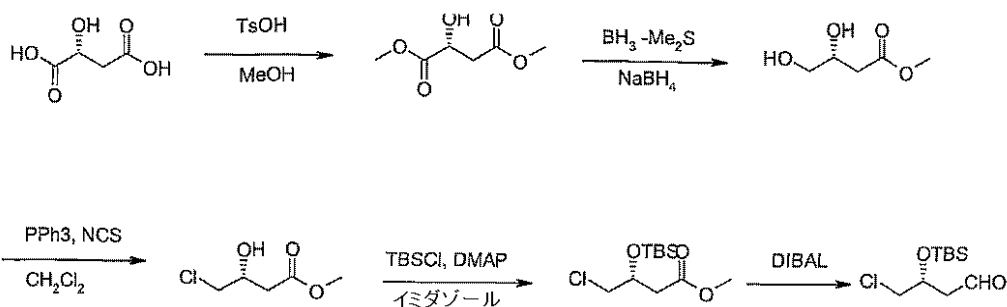
【0272】
 【数22】

¹H-

NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.30 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 2.20 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 1.47 (s, 9H)

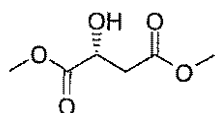
; HPLC 保持時間 2.68 分, 10-99% CH₃CN, 5 分ラン; ESI-MS 15.3 m/z (MH⁺)。

【0273】
 【化86】



(R) -ジメチル 2 -ヒドロキシスクシネート

【0274】
 【化87】



CH₃OH (500 mL) 中の (R) - 2 -ヒドロキシスクシン酸 (134 g, 1 mol) の溶液に、トルエン - 4 -スルホン酸 (9.5 g, 0.05 mol) を加えた。混合物を、一晩加熱して還流させた。メタノールを蒸発させた後、残留物に水 (250 mL) を加えた。混合物を、飽和 NaHCO₃ 溶液で pH 7 - 8 に塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。集めた有機物層を、塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、(R) -ジメチル 2 -ヒドロキシスクシネートを得た (140 g, 86%)。

【0275】

【数 2 3】

 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.46 (dd, $J=6$ Hz, 4.8 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.64 (s, 3 H), 3.42 (s, 1 H), 2.69-2.85 (m, 2 H).

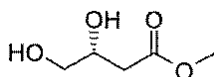
。

【0 2 7 6】

(R)－メチル 3, 4－ジヒドロキシブタノエート

【0 2 7 7】

【化 8 8】



10

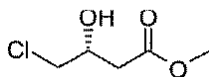
THF (1400 mL) 中の (R)－ジメチル 2－ヒドロキシスクシネート (140 g, 0.86 mol) の溶液に、 $\text{Me}_2\text{S} \cdot \text{BH}_3$ (86 mL, 10 M) を 20℃ で 30 分で滴下状に加えた。混合物を、20℃ で 30 分間攪拌した。 NaBH_4 (1.63 g, 42.9 mmol) を 10℃ で加え、10℃ で 30 分間攪拌した。混合物を室温に温め、1 時間攪拌した。氷水浴で冷却しながら、 CH_3OH (200 mL) を、混合物にゆっくり加えた。得られた混合物を蒸発させて、(R)－メチル 3, 4－ジヒドロキシブタノエートを得た (130 g, 粗製)。

【0 2 7 8】

(R)－メチル 4－クロロ－3－ヒドロキシブタノエート

【0 2 7 9】

【化 8 9】



CH_2Cl_2 (1.8 L) 中の (R)－メチル 3, 4－ジヒドロキシブタノエート (125.1 g, 0.93 mol) の溶液に、 PPh_3 (244.5 g, 0.93 mol) を加え、 NCS (124.2 g, 0.93 mol) を氷水冷下でゆっくり加えた。混合物を、5℃ で 20 分間攪拌した後、室温で 18 時間攪拌した。溶媒を蒸発させた後に、残留物を、カラムクロマトグラフィ (P. E \ E. A 20 : 1－5 : 1, 勾配) により精製し、(R)－メチル 4－クロロ－3－ヒドロキシブタノエートを得た (三ステップで 33 g, 26%)。

【0 2 8 0】

【数 2 4】

 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.18-4.25 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.55-3.60 (m, 2 H), 3.32-3.33 (d, $J=4.2$ Hz, 1 H), 2.52-2.68 (m, 2 H).

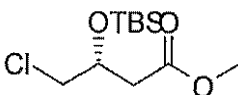
。

【0 2 8 1】

(R)－メチル 3－(tert－ブチルジメチルシリルオキシ)－4－クロロブタノエート

【0 2 8 2】

【化 9 0】



CH_2Cl_2 (240 mL) 中の (R)－メチル 4－クロロ－3－ヒドロキシブタノエート (15 g, 98.7 mmol) の溶液を、tert－ブチルクロロジメチルシリル (17.82 g, 118.2 mmol)、イミダゾール (33.6 g, 493.5 mmol)

50

o 1) および触媒量のDMA P (0.6 g, 4.92 mmol)とともに、N₂下で、室温で一晩攪拌した。反応混合物を、水(150 mL)に注ぎ込み、冷えたHCl水溶液(0.5 M)の滴下により、pH 6-7に酸性化した。CH₂Cl₂(3×60 mL)により、水相を抽出した。集めた有機相を、飽和Na₂CO₃溶液、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、(R)-メチル3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-クロロブタノエートを得た(30 g, 粗製)。

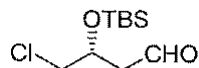
【0283】

(R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-クロロブタナール

【0284】

【化91】

10



CH₂Cl₂中の(R)-メチル3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-クロロブタノエート(27.9 g, 104.7 mmol)の溶液に、DIBAL-H(120 mL, トルエン中1 M, 120 mmol)を、-78℃で、N₂雰囲気下で滴下した。混合物を、-78℃で4時間攪拌した。反応混合物に、CH₃OH(80 mL)を-78℃でゆっくり加えた。その後、温度を段階的に室温まで温めた。混合物を濾過し、ケーキをCH₂Cl₂で洗浄した。集めた濾液を、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィ(PE)により精製して、(R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-クロロブタナールを得た(二ステップで13 g, 60%)。

20

【0285】

【数25】

¹H NMR

(300 MHz, CDCl₃) δ 9.80 (t, J=1.6 Hz, 1H), 4.35-4.42 (m, 1H), 3.53 (dd, J=11.1 Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.46 (dd, J=12 Hz, 6.3 Hz, 1H), 2.63-2.82 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).

。

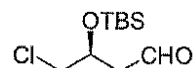
30

【0286】

(S)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-クロロブタナール

【0287】

【化92】



(R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-クロロブタナールと同じ経路により、(S)-2-ヒドロキシスクシン酸から始めて、(S)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-クロロブタナールを調製した。

40

【0288】

【数26】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.72 (dd, J=1.6, 2.2 Hz, 1H), 4.33-4.28 (m, 1H), 3.46 (dd, J=4.7, 11.1 Hz, 1H), 3.39 (dd, J=6.4, 11.1 Hz, 1H), 2.68 (dd, J=1.5, 4.7 Hz, 1H), 2.62 (dd, J=2.3, 6.8 Hz, 1H), 0.79 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

。

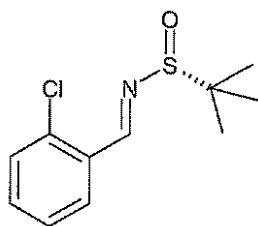
【0289】

(R)-N-(2-クロロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムイド

50

【0290】

【化93】



10
 攪拌された無水ジオキサン（500 mL）に、2-クロロベンズアルデヒド（34.8 g, 247.5 mmol）を加え、溶液を氷浴で0℃に冷却した。無水ジオキサン（100 mL）中の（R）-2-メチルプロパンスルフィンアミド（30.0 g, 247.5 mmol）の溶液を、アルデヒド溶液に加えた。その後、0℃で攪拌しながら、Ti(OPr)₄（105.5 g, 371.3 mmol）を、溶液にゆっくり加えた。反応混合物を室温に温め、18時間攪拌し、その後、飽和NaHCO₃水溶液で急冷し、EtOAcを用いて、セライトのショートプラグでろ過した。有機物層を水層から分離し、Na₂SO₄で乾燥させて、濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィ（0-25% EtOAc／ヘキサン）により精製し、黄色の液体として（R）-N-（2-クロロベンジリデン）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドを得た（45.1 g, 75%）。

【0291】

【数27A】

¹H-

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H),

【0292】

【数27B】

7.37-7.33 (m, 1H), 1.28 (s, 9H)

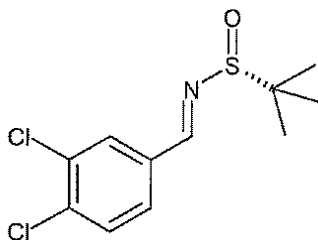
; HPLC 保持時間 3.45 分, 10-99% CH₃CN, 5 分ラン; ESI-MS 244.3 m/z (MH⁺)。

【0293】

（R）-N-（3,4-ジクロロベンジリデン）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【0294】

【化94】



40
 （R）-N-（2-クロロベンジリデン）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドに使用する手順により、3,4-ジクロロベンズアルデヒドおよび（R）-2-メチルプロパンスルフィンアミドから始めて、（R）-N-（3,4-ジクロロベンジリデン）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドを作った。静置すると結晶する黄色の油を得た（93%）。

【0295】

【数 2 8】

 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (s, 1H), 7.96(d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J=1.9, 8.3$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 1.27 (s, 9H); HPLC 保持時間 3.72 分, 10–99% CH_3CN , 5 分ラン; ESI-MS 278.1 m/z (MH^+)。

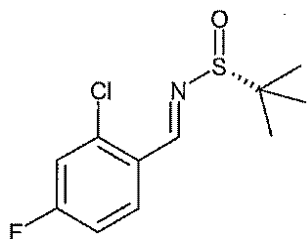
【0296】

(R)-N-(2-クロロ-4-フルオロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド

【0297】

10

【化 9 5】



(R)-N-(2-クロロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドに使用する手順により、2-クロロ-4-フルオロベンズアルデヒドおよび (R)-2-メチルプロパンスルフィニアミドから始めて、(R)-N-(2-クロロ-4-フルオロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドを作った。無色固体を得た (74%)。

20

【0298】

【数 2 9】

 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (s, 1H), 8.11 (dd, $J=8.8, 6.2$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J=8.4, 2.5$ Hz, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 1.29 (s, 9H); HPLC 保持時間 3.46 分, 10–99% CH_3CN , 5 分ラン; ESI-MS 262.1 m/z (MH^+)。

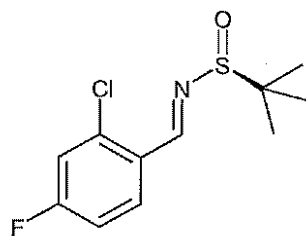
30

【0299】

(S)-N-(2-クロロ-4-フルオロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド

【0300】

【化 9 6】



40

(R)-N-(2-クロロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドに使用する手順により、2-クロロ-4-フルオロベンズアルデヒドおよび (S)-2-メチルプロパンスルフィニアミドから始めて、(S)-N-(2-クロロ-4-フルオロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドを作った。無色固体を得た (78%)。

【0301】

【数 3 0】

 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ

9.00 (s, 1H), 8.11 (dd, $J = 6.2, 8.8$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 2.5, 8.4$ Hz, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H),
1.29 (s, 9H)

; HPLC 保持時間 3.49 分, 10-99% CH_3CN , 5 分ラン; ESI-MS 262.1 m/z (MH^+)。

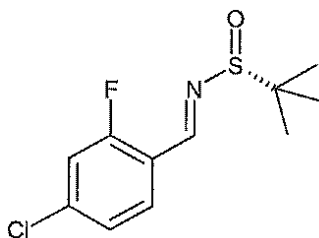
【0302】

(R)-N-(4-クロロ-2-フルオロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド

10

【0303】

【化 9 7】



(R)-N-(2-クロロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドに使用する手順により、4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドおよび (R)-2-メチルプロパンスルフィニアミドから始めて、(R)-N-(4-クロロ-2-フルオロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドを作った。無色固体を得た (65%)。

20

【0304】

【数 3 1】

 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ

8.84 (s, 1H), 7.97 - 7.93 (m, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 1.27 (s, 9H)

; HPLC 保持時間 3.53 分, 10-99% CH_3CN , 5 分ラン; ESI-MS 262.0 m/z (MH^+)。

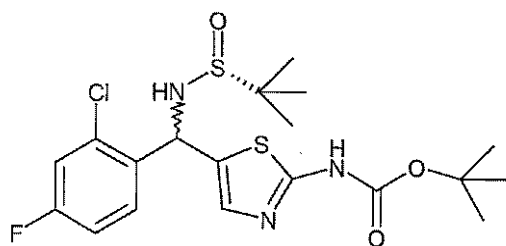
30

【0305】

(R)-tert-ブチル 5-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)(1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)チアゾール-2-イルカルバメート

【0306】

【化 9 8】



40

無水 THF (25 mL) 中の tert-ブチルチアゾール-2-イルカルバメート (2.0 g, 10.0 mmol) の溶液を攪拌し、 -78°C に冷却した。この溶液に、n-BuLi (ヘキサン中 2.5 M: 8.0 mL, 20.0 mmol) をゆっくり加えた。n-BuLi を加え終わったら、混合物を、 -78°C で 1 時間維持した。前もって -78°C に冷却した、無水 THF (25 mL) 中の (R, E)-N-(2-クロロ-4-フルオロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (1.4 g, 5.4 mmol) の溶液を、カニューレを介して上記の溶液にゆっくり加えた。反応物を、0.5 時間

50

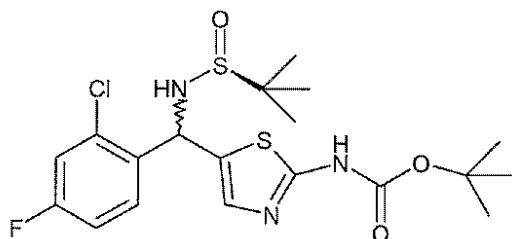
78℃に保ち、室温に温め、NH₄Cl水溶液で急冷し、EtOAc (x3) で抽出した。集めた有機物層を、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィ (0-80% EtOAc / ヘキサン) により精製し、黄色の固体として、(R)-tert-ブチル 5-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)(1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)チアゾール-2-イルカルバメートのジアステリオマ混合物を得 (2.1g, 84%)、これを、さらなる精製を行わずに使用した。

【0307】

(S)-tert-ブチル 5-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)(1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)チアゾール-2-イルカルバメート

【0308】

【化99】



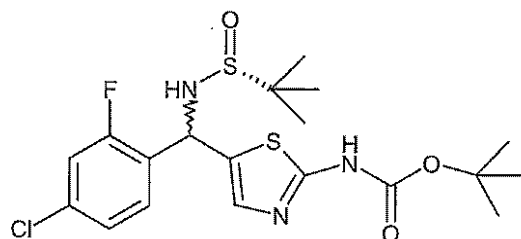
(R)-tert-ブチル 5-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)(1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)チアゾール-2-イルカルバメートに使用する手順により、tert-ブチルチアゾール-2-イルカルバメートおよび (S)-N-(2-クロロ-4-フルオロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドから始めて、(S)-tert-ブチル 5-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)(1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)チアゾール-2-イルカルバメートを作った。粗生成物を、カラムクロマトグラフィにより精製し、橙黄色の固体として (S)-tert-ブチル 5-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)(1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)チアゾール-2-イルカルバメートのジアステリオマ混合物を得 (95%)、これを、さらなる精製を行わずに使用した。

【0309】

(R)-tert-ブチル 5-((4-クロロ-2-フルオロフェニル)(1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)チアゾール-2-イルカルバメート

【0310】

【化100】



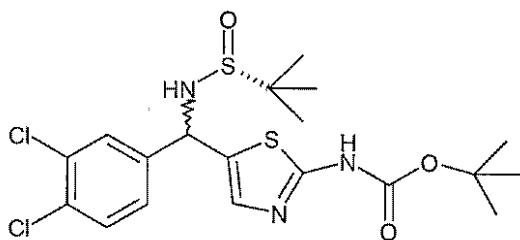
(R)-tert-ブチル 5-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)(1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)チアゾール-2-イルカルバメートに使用する手順により、tert-ブチルチアゾール-2-イルカルバメートおよび (R)-N-(4-クロロ-2-フルオロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドから始めて、(R)-tert-ブチル 5-((4-クロロ-2-フルオロフェニル)(1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)チアゾール-2-イルカルバメートを作った。粗生成物を、カラムクロマトグラフィにより精製し、(R)-tert-ブチル 5-((4-クロロ-2-フルオロフェニル)(1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)チアゾール-2-イルカルバメートのジアステリオマ混合物 (78%) を得、これを、さらなる精製を行わずに使用した。

【0311】

(R)-tert-ブチル5-((3,4-ジクロロフェニル)(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)チアゾール-2-イルカルバメート

【0312】

【化101】



10

(R)-tert-ブチル5-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)チアゾール-2-イルカルバメートに使用する手順により、tert-ブチルチアゾール-2-イルカルバメートおよび(R)-N-(3,4-ジクロロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドから始めて、(R)-tert-ブチル5-((3,4-ジクロロフェニル)(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)チアゾール-2-イルカルバメートを作った。粗生成物を、カラムクロマトグラフィ(過剰のtert-ブチルチアゾール-2-イルカルバメートを、70% EtOAc/ヘキサンで溶出し、続いて所望の生成物を0-15% MeOH/EtOAcで溶出)により精製し、黄色の固体として、(R)-tert-ブチル5-((3,4-ジクロロフェニル)(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)チアゾール-2-イルカルバメートのジアステリオマ混合物を得(92%)、これを、さらなる精製を行わずに使用した。

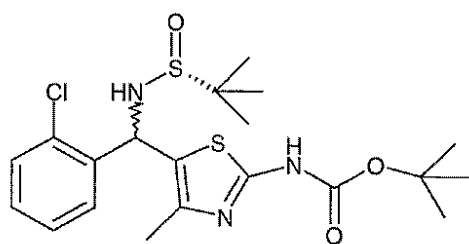
20

【0313】

(R)-tert-ブチル5-((2-クロロフェニル)(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-4-メチルチアゾール-2-イルカルバメート

【0314】

【化102】



30

(R)-tert-ブチル5-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)チアゾール-2-イルカルバメートに使用する手順により、tert-ブチル4-メチルチアゾール-2-イルカルバメートおよび(R)-N-(2-クロロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドから始めて、(R)-tert-ブチル5-((2-クロロフェニル)(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-4-メチルチアゾール-2-イルカルバメートを作った。粗生成物をシリカゲルに吸着し、カラムクロマトグラフィ(20-80% EtOAc/ヘキサン)により精製し、クリーム色の固体として、(R)-tert-ブチル5-((2-クロロフェニル)(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-4-メチルチアゾール-2-イルカルバメートのジアステレオマ混合物を得、これを、さらなる精製を行わずに使用した。

40

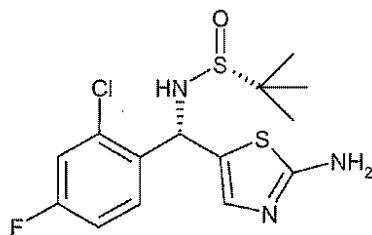
【0315】

(R)-N-((S)-(2-アミノチアゾール-5-イル)(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

50

【0316】

【化103】



CH₂Cl₂ (6 mL) 中の (R)-tert-ブチル 5-((2-クロロ-4-フルオロフェニル) (1, 1-ジメチルエチルスルフィニアミド) メチル) チアゾール-2-イルカルバメート (1.6 g, 3.5 mmol) の溶液に、TFA (6 mL) を加えた。反応物を、室温で 2 時間攪拌した。TFA および CH₂Cl₂ を、減圧下で除去した。粗生成物を、CH₂Cl₂ に再溶解させ、NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、EtOAc から再結晶して、無色固体として (R)-N-((S)-2-アミノチアゾール-5-イル) (2-クロロ-4-フルオロフェニル) メチル-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドを得た (672 mg, 53%)。

【0317】

【数32】

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (dd, J = 8.7, 5.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.06 (td, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 1.28 (s, 9H)

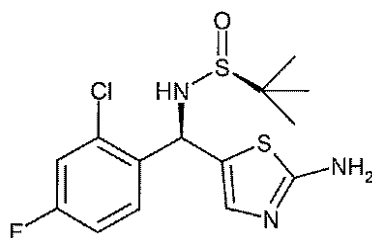
; HPLC 保持時間 2.28 分, 10-99% CH₃CN, 5 分ラン; ESI-MS 362.3 m/z (MH⁺)。

【0318】

(S)-N-((R)-2-アミノチアゾール-5-イル) (2-クロロ-4-フルオロフェニル) メチル-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド

【0319】

【化104】



(R)-N-((S)-2-アミノチアゾール-5-イル) (2-クロロ-4-フルオロフェニル) メチル-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドに使用する手順により、(S)-tert-ブチル 5-((4-クロロ-2-フルオロフェニル) (1, 1-ジメチルエチルスルフィニアミド) メチル) チアゾール-2-イルカルバメートから始めて、(S)-N-((R)-2-アミノチアゾール-5-イル) (2-クロロ-4-フルオロフェニル) メチル-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドを作った。粗生成物を、カラムクロマトグラフィ (0-5% EtOH/EtOAc) により精製し、所望の生成物を得た (38%)。

【0320】

10

20

30

40

【数 3 3】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.14 (br s, 2H), 7.54 (dd, $J = 5.7, 8.7$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 2.6, 8.1$ Hz, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 6.73 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 1.26 (s, 9H); HPLC 保持時間 2. 23 分, 10-99% CH_3CN , 5 分ラン; ESI-MS 362. 3 m/z (MH^+)。

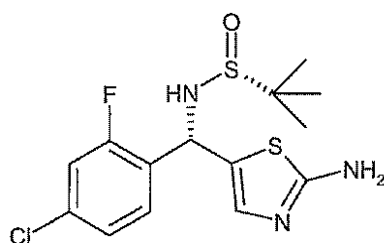
【0 3 2 1】

(R)-N-((S)-(2-アミノチアゾール-5-イル)(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィнамイド

10

【0 3 2 2】

【化 1 0 5】



(R)-N-((S)-(2-アミノチアゾール-5-イル)(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムイドに使用する手順により、(R)-tert-ブチル 5-((4-クロロ-2-フルオロフェニル)(1,1-ジメチルエチルスルフィナムイド)メチル)チアゾール-2-イルカルバメートから始めて、(R)-N-((S)-(2-アミノチアゾール-5-イル)(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムイドを作った。粗生成物を、カラムクロマトグラフィ(0-5% EtOH/EtOAc)により精製して、橙色の固体を得た(87%)。

20

【0 3 2 3】

【数 3 4】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (br s, 2H), 7.36 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 1.7, 8.3$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 1.9, 10.1$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.81 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 1.25 (s, 9H); HPLC 保持時間 2. 29 分, 10-99% CH_3CN , 5 分ラン; ESI-MS 362. 3 m/z (MH^+)。

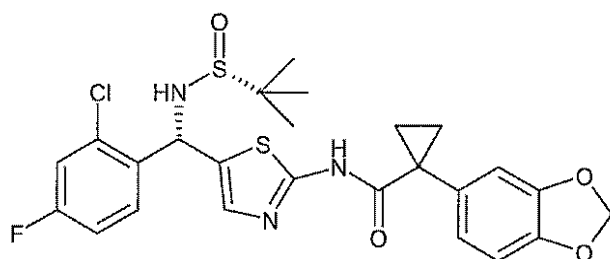
30

【0 3 2 4】

1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(5-((S)-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィナムイド)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0 3 2 5】

【化 1 0 6】



40

無水 CH_2Cl_2 (6 mL) 中の 1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イ

50

ル) シクロプロパンカルボン酸 (618 mg, 3.0 mmol) の溶液に、(COCl)₂ (0.3 mL, 3.4 mmol) を -10℃ でゆっくり加え、続いて、DMF (3 滴) を加えた。反応混合物を、-10℃ で 0.5 時間攪拌した。過剰の (COCl)₂ を、減圧下で除去した。その後、酸塩化物 (10.5 mmol) を、無水 CH₂Cl₂ (3 mL) に溶解し、無水 CH₂Cl₂ (3 mL) 中の (R)-N-((S)-(2-アミノチアゾール-5-イル)(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (648 mg, 1.8 mmol) および Et₃N (1.8 mL, 6 mmol) の溶液にゆっくり加えた。反応混合物を、室温で 1 時間攪拌し、CH₂Cl₂ で希釈し、1 N の HCl、NaHCO₃ および塩水で洗浄した。有機物層を水層から分離し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィ (40-60% EtOAc/ヘキサン) により精製し、無色固体として 1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(5-((S)-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドを得た (680 mg, 69%)。

【0326】

【数35】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 8.60 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 8.7, 5.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 6.90 (td, J = 8.3, 1.7 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 3.90 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 1.73 (td, J = 5.4, 2.0 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.29 (s, 9H)

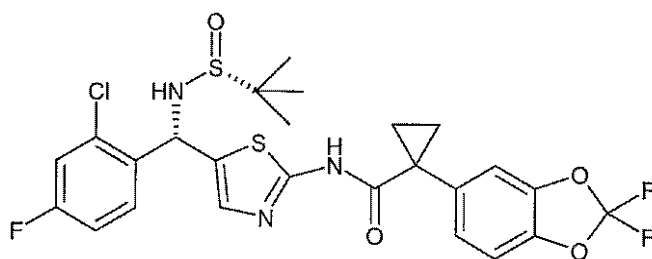
。HPLC 保持時間 3.65 分, 10-99% CH₃CN, 5 分ラン; ESI-MS 550.5 m/z (MH⁺)。

【0327】

N-((S)-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0328】

【化107】



1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(5-((S)-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドに使用する手順により、1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸および (R)-N-((S)-(2-アミノチアゾール-5-イル)(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドから始めて、N-((S)-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミドを作った。収率 (77%)。

【0329】

【数 3 6】

 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,

CDCl_3) δ 8.63 (s, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.7, 5.9$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21-7.11 (m, 4H), 7.06 (td, $J = 8.2, 2.5$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 1.82-1.79 (m, 2H), 1.32-1.25 (m, 11H)

; HPLC 保持時間 3.90 分, 10-99% CH_3CN , 5 分ラン; ESI-MS 586.3 m/z (MH^+)。

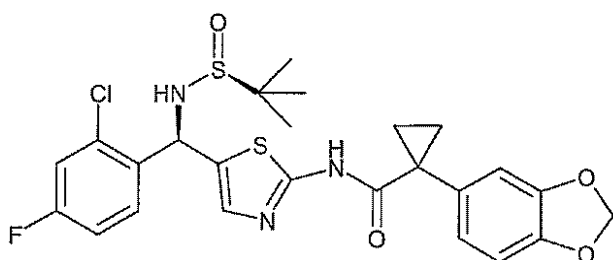
【0330】

1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(5-((R)-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)((S)-1,1-ジメチルエチルスルフィナムド)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

10

【0331】

【化108】



20

1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(5-((S)-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィナムド)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドに使用する手順により、1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸および(S)-N-((R)-(2-アミノチアゾール-5-イル)(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムドから始めて、1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(5-((R)-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)((S)-1,1-ジメチルエチルスルフィナムド)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドを作った。収率(50%)。

30

【数 3 7】

 $^1\text{H-NMR}$

(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.10 (s, 1H), 7.78 (dd, $J = 6.3, 8.8$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 2.6, 8.8$ Hz, 1H), 7.35 (td, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.86 (s, 2H), 6.45 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.95 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.46-1.43 (m, 2H), 1.25-1.24 (m, 2H), 1.14 (s, 9H)

; HPLC 保持時間 3.65 分, 10-99% CH_3CN , 5 分ラン; ESI-MS 550.5 m/z (MH^+)。

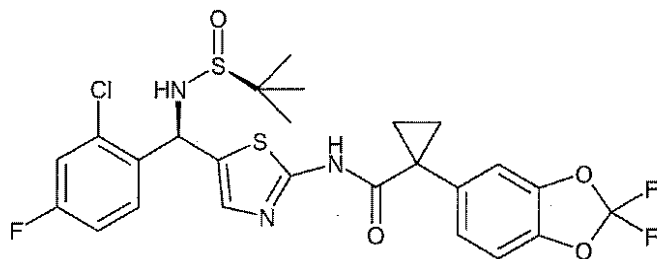
40

【0332】

N-(5-((R)-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)((S)-1,1-ジメチルエチルスルフィナムド)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0333】

【化 1 0 9】



1-（ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル）-N-（5-（（S）-（2-クロロ-4-フルオロフェニル）（（R）-1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド）メチル）チアゾール-2-イル）シクロプロパンカルボキサミドに使用する手順により、1-（2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル）シクロプロパンカルボン酸および（S）-N-（（R）-（2-アミノチアゾール-5-イル）（2-クロロ-4-フルオロフェニル）メチル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドから始めて、N-（5-（（R）-（2-クロロ-4-フルオロフェニル）（（S）-1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド）メチル）チアゾール-2-イル）-1-（2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル）シクロプロパンカルボキサミドを作った。収率（50%）。

【0334】

【数38】

¹H-NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ 11.38 (s, 1H), 7.78 (dd, *J* = 6.2, 8.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.44 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.21 (dd, *J* = 1.6, 8.3 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.45 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.54 - 1.50 (m, 2H), 1.22 - 1.21 (m, 2H), 1.14 (s, 9H)

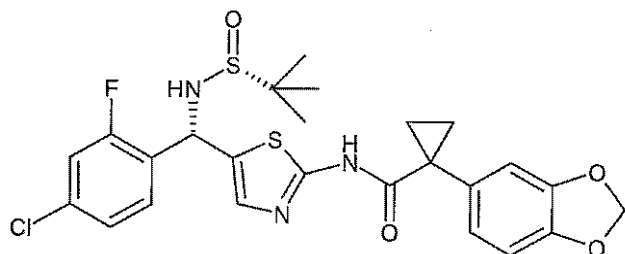
; HPLC 保持時間 3.90 分, 10-99% CH₃CN, 5 分ラン; ESI-MS 586.3 *m/z* (MH⁺)。

【0335】

1-（ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル）-N-（5-（（S）-（4-クロロ-2-フルオロフェニル）（（R）-1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド）メチル）チアゾール-2-イル）シクロプロパンカルボキサミド

【0336】

【化 1 1 0】



1-（ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル）-N-（5-（（S）-（2-クロロ-4-フルオロフェニル）（（R）-1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド）メチル）チアゾール-2-イル）シクロプロパンカルボキサミドに使用する手順により、1-（ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル）シクロプロパンカルボン酸および（R）-N-（（S）-（2-アミノチアゾール-5-イル）（4-クロロ-2-フルオロフェニル）メチル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドから始めて、1-（ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル）-N-（5-（（S）-（4-ク

10

20

30

40

50

ロロ-2-フルオロフェニル) ((R)-1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル) チアゾール-2-イル) シクロプロパンカルボキサミドを作った。収率 (64%)

【0337】

【数39】

¹H-NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (s, 1H), 7.43 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 1.5, 8.3 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 2.0, 10.0 Hz, 1H), 6.89 (td, J = 8.0, 1.7 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.01 - 5.99 (m, 3H), 3.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 1.73 - 1.70 (m, 2H), 1.28 - 1.23 (m, 11H)

10

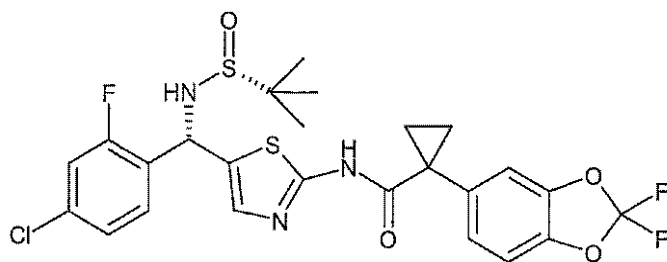
; HPLC 保持時間 3.69 分, 10-99% CH₃CN, 5 分ラン; ESI-MS 550.5 m/z (MH⁺)。

【0338】

N-(5-((S)-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)((R)-1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0339】

【化111】



20

1-(ベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-イル)-N-(5-((S)-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)((R)-1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドに使用する手順により、1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸および(R)-N-((S)-(2-アミノチアゾール-5-イル)(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドから始めて、N-(5-((S)-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)((R)-1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミドを作った。収率 (53%)。

30

【0340】

【数40】

¹H-NMR (400 MHz,

40

DMSO-*d*₆) δ 11.37 (s, 1H), 7.66 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 1.5, 8.3 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.33 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 1.55 - 1.52 (m, 2H), 1.24 - 1.22 (m, 2H), 1.13 (d, J = 9.5 Hz, 9H)

; HPLC 保持時間 3.93 分, 10-99% CH₃CN, 5 分ラン; ESI-MS 586.5 m/z (MH⁺)。

【0341】

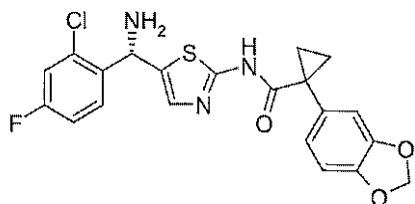
(S)-N-(5-(アミノ(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル)チアゾール

50

ルー 2-イル) - 1 - (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド

【0342】

【化112】



10

MeOH (5 mL) 中の 1 - (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) - N - (5 - ((S) - (2-クロロ-4-フルオロフェニル) ((R) - 1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル) チアゾール-2-イル) シクロプロパンカルボキサミド (659 mg, 1.2 mmol) の溶液に、ジオキサン (1.8 mL, 7.2 mmol) 中の 4 M の HCl を加えた。反応混合物を、室温で 1.5 時間攪拌し、蒸発乾燥させた。粗生成物を、CH₂Cl₂ に溶解した。有機物層を、NaHCO₃ 水溶液 (50 mL x 2)、塩水 (50 mL x 1) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮して、無色固体として、(S) - N - (5 - (アミノ (2-クロロ-4-フルオロフェニル) メチル) チアゾール-2-イル) - 1 - (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミドを得、これを、さらなる精製を行わずに使用した。

20

【0343】

【数41】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (br s, 1H), 7.63 (dd, J = 6.1, 8.7 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 2.6, 8.4 Hz, 1H), 6.99 (td, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.91 - 6.86 (m, 2H), 6.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.78 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 1.74 - 1.67 (m, 2H), 1.30 - 1.22 (m, 2H)

; HPLC 保持時間 2.67 分, 10-99% CH₃CN, 5 分ラン; ESI-MS 446.3 m/z (MH⁺)。

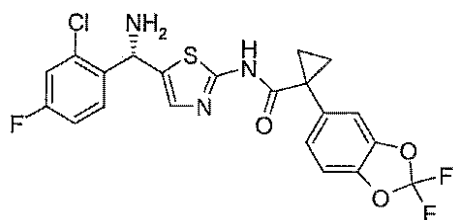
30

【0344】

(S) - N - (5 - (アミノ (2-クロロ-4-フルオロフェニル) メチル) チアゾール-2-イル) - 1 - (2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド

【0345】

【化113】



40

(S) - N - (5 - (アミノ (2-クロロ-4-フルオロフェニル) メチル) チアゾール-2-イル) - 1 - (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミドに使用する手順により、N - (5 - ((S) - (2-クロロ-4-フルオロフェニル) ((R) - 1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル) チアゾール-2-イル) - 1 - (2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミドから始めて、(S) - N - (5 - (アミノ (2-クロロ-4-フルオロフェニル) メチル) チアゾール-2-イル) - 1 - (2, 2-ジフル

50

オロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミドを作った。粗生成物を、さらなる精製を伴わずに使用した。

【0346】

【数42】

^1H -

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 1H), 7.65 (dd, $J = 6.1, 8.7$ Hz, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 3H), 7.12 - 7.10 (m, 2H), 7.02 (td, $J = 8.3, 2.6$ Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 1.83 - 1.77 (m, 2H), 1.28 - 1.25 (m, 2H)

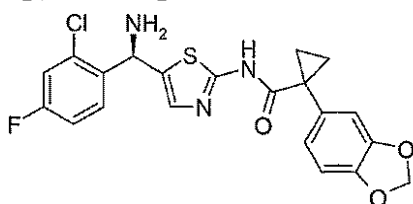
; HPLC 保持時間 2.87 分, 10-99% CH_3CN , 5 分ラン; ESI-MS 48 10
2.3 m/z (MH^+)。

【0347】

(R)-N-(5-(アミノ(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド

【0348】

【化114】



20

(S)-N-(5-(アミノ(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミドに使用する手順により、1-(ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル)-N-(5-(R)-(2-クロロ-4-フルオロフェニル) ((S)-1, 1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)チアゾール-2-イル) シクロプロパンカルボキサミドから始めて、(R)-N-(5-(アミノ(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミドを作った。粗生成物を、カラムクロマトグラフィ (0-2.5% $\text{Et}_3\text{N}/\text{EtOAc}$) により精製し、淡黄色の固体を得た (77%)。

30

【0349】

【数43】

^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.80

(br s, 1H), 7.80 (dd, $J = 6.4, 8.8$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 2.6, 8.8$ Hz, 1H), 7.27 (td, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 6.00 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 1.44 - 1.41 (m, 2H), 1.13 - 1.10 (m, 2H)

40

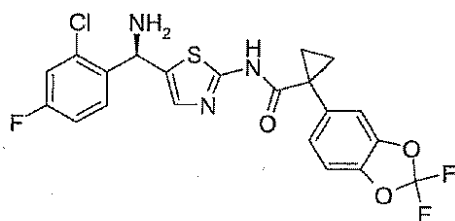
; HPLC 保持時間 2.67 分, 10-99% CH_3CN , 5 分ラン; ESI-MS 44
6.3 m/z (MH^+)。

【0350】

(R)-N-(5-(アミノ(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド

【0351】

【化 1 1 5】



(R) - N - (5 - (アミノ (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル) チアゾール - 2 - イル) - 1 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) シクロプロパンカルボキサミドに使用する手順により、N - (5 - ((R) - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ((S) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル) チアゾール - 2 - イル) - 1 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) シクロプロパンカルボキサミドから始めて、(R) - N - (5 - (アミノ (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル) チアゾール - 2 - イル) - 1 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) シクロプロパンカルボキサミドを作った (7 9 %) 。

【 0 3 5 2 】

【数 4 4 A】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.80 (dd, $J = 6.4, 8.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 2.6, 8.8$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.27

【 0 3 5 3 】

【数 4 4 B】

(td, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 1.8, 8.3$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 1.52 - 1.49 (m, 2H), 1.21 - 1.19 (m, 2H)

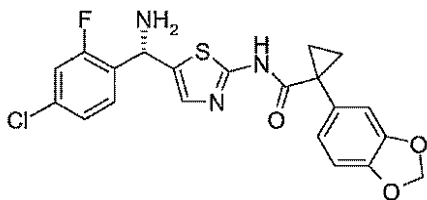
; HPLC 保持時間 2.91 分, 10 - 99% CH_3CN , 5 分ラン; ESI-MS 482 m/z (MH^+) 。

【 0 3 5 4 】

(S) - N - (5 - (アミノ (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) メチル) チアゾール - 2 - イル) - 1 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) シクロプロパンカルボキサミド

【 0 3 5 5 】

【化 1 1 6】



(R) - N - (5 - (アミノ (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル) チアゾール - 2 - イル) - 1 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) シクロプロパンカルボキサミドに使用する手順により、1 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - N - (5 - ((S) - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル) チアゾール - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミドから始めて、(S) - N - (5 - (アミノ (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) メチル) チアゾール - 2 - イル) - 1 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) シクロプロパンカルボキサミドを作った (7 9 %) 。

【 0 3 5 6 】

10

20

30

40

50

【数 4 5】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (s, 1H), 7.47 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.14 - 7.12 (m, 2H), 7.05 (dd, $J = 2.0, 10.1$ Hz, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 2H), 6.81 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.61 (s, 1H), 1.86 (s, 2H), 1.71 (dd, $J = 3.6, 6.7$ Hz, 2H), 1.22 - 1.19 (m, 2H)

; HPLC 保持時間 2.71 分, 10-99% CH_3CN , 5 分ラン; ESI-MS 446.3 m/z (MH^+)。

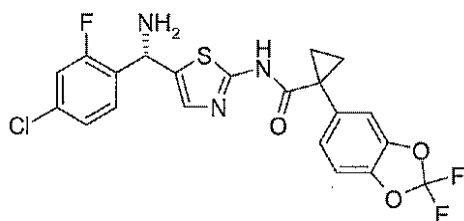
【0357】

(S)-N-(5-(アミノ(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

10

【0358】

【化 1 1 7】



20

(R)-N-(5-(アミノ(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミドに使用する手順により、N-(5-(S)-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミドから始めて、(S)-N-(5-(アミノ(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミドを作った(88%)。

30

【0359】

【数 4 6】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.20 (br s, 1H), 7.66 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 3H), 7.20 (dd, $J = 1.7, 8.3$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 1.52 - 1.49 (m, 2H), 1.22 - 1.20 (m, 2H)

; HPLC 保持時間 2.94 分, 10-99% CH_3CN , 5 分ラン; ESI-MS 482.3 m/z (MH^+)。

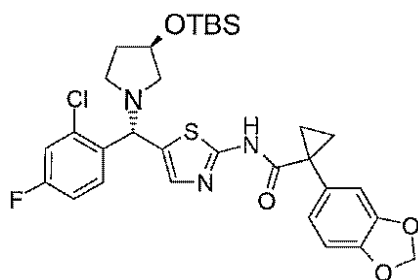
【0360】

1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(5-(S)-((R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-1-イル)(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

40

【0361】

【化 1 1 8】



MeOH (10 mL) 中の (S) -N-(5-(アミノ(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド (1.2 mmol) の溶液に、(R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-クロロブタナール (341 mg, 1.4 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で5分間攪拌した。その後、NaBH₄ (68 mg, 1.8 mmol) を加え、室温で1時間攪拌を続けた。反応物を、H₂Oで希釈し、EtOAcで抽出した。集めた有機物層を、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をカラムクロマトグラフィ (10-20% EtOAc/ヘキサン) により精製し、1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(5-((S) - ((R) -3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-1-イル) (2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドを得た (二ステップで446 mg, 59%)。

【0362】

【数47A】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

8.45 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 8.6, 6.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.01-6.94 (m, 2H), 6.85 (td, J = 8.3, 1.7 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H),

【0363】

【数47B】

2.77 (dd, J = 9.9, 6.2 Hz, 1H), 2.51-2.48 (m, 2H), 2.36 (dd, J = 9.9, 4.3 Hz, 1H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 3H), 1.18 (t, J = 3.0 Hz, 2H), 0.85 (s, 9H), -0.01 (d, J = 7.3 Hz, 6H)

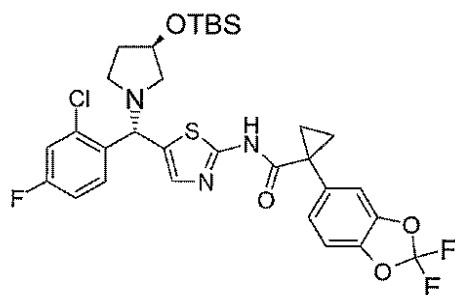
; HPLC 保持時間 3.59 分, 10-99% CH₃CN, 5分ラン; ESI-MS 630.6 m/z (MH⁺)。

【0364】

N-(5-((S) - ((R) -3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-1-イル) (2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0365】

【化 1 1 9】



1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(5-((S) - ((R) -3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-1-イル) (2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

10

20

30

40

50

(R) - 3 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) ピロリジン-1-イル) (2-クロロ-4-フルオロフェニル) メチル) チアゾール-2-イル) シクロプロパンカルボキサミドに使用する手順により、(S) - N - (5 - (アミノ (2-クロロ-4-フルオロフェニル) メチル) チアゾール-2-イル) - 1 - (2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミドおよび (R) - 3 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) - 4-クロロブタナールから始めて、N - (5 - ((S) - ((R) - 3 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) ピロリジン-1-イル) (2-クロロ-4-フルオロフェニル) メチル) チアゾール-2-イル) - 1 - (2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミドを作った (二ステップで56%)。

10

【0366】

【数48】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (s, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.6, 6.3$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.13 (td, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 2.76 (dd, $J = 9.8, 6.2$ Hz, 1H), 2.50 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.37 (dd, $J = 10.0, 4.2$ Hz, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.79-1.64 (m, 3H), 1.24 - 1.19 (m, 2H), 0.85 (s, 9H), -0.01 (d, $J = 7.4$ Hz, 6H)

; HPLC 保持時間 3.80 分, 10-99% CH_3CN , 5 分ラン; ESI-MS 66.4 m/z (MH^+)。

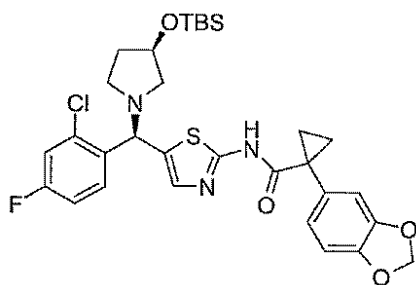
20

【0367】

1 - (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) - N - (5 - ((R) - ((R) - 3 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) ピロリジン-1-イル) (2-クロロ-4-フルオロフェニル) メチル) チアゾール-2-イル) シクロプロパンカルボキサミド

【0368】

【化120】



30

1 - (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) - N - (5 - ((S) - ((R) - 3 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) ピロリジン-1-イル) (2-クロロ-4-フルオロフェニル) メチル) チアゾール-2-イル) シクロプロパンカルボキサミドに使用する手順により、(R) - N - (5 - (アミノ (2-クロロ-4-フルオロフェニル) メチル) チアゾール-2-イル) - 1 - (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミドおよび (R) - 3 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) - 4-クロロブタナールから始めて、1 - (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) - N - (5 - ((R) - ((R) - 3 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) ピロリジン-1-イル) (2-クロロ-4-フルオロフェニル) メチル) チアゾール-2-イル) シクロプロパンカルボキサミドを作った (99%)。

40

【0369】

【数 4 9】

¹H

NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.01 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 6.4, 8.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.36 (m, 2H), 7.29 (td, *J* = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.85 (m, 2H), 5.99 (s, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.38 - 4.34 (m, 1H), 2.83 (dd, *J* = 6.2, 9.9 Hz, 1H), 2.58 - 2.54 (m, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.14 (dd, *J* = 3.7, 9.9 Hz, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.68 - 1.57 (m, 1H), 1.43 - 1.40 (m, 2H), 1.12 - 1.10 (m, 2H), 0.82 (s, 9H), -0.00 (s, 3H), -0.02 (s, 3H)

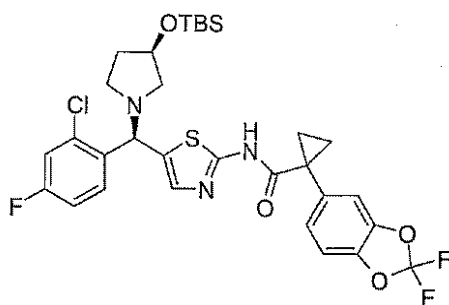
; HPLC 保持時間 3.60 分, 10-99% CH₃CN, 5 分ラン; ESI-MS 630.5 m/z (MH⁺)。 10

【0370】

N-(5-((R)-((R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-1-イル)(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0371】

【化121】



20

1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(5-((S)-((R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-1-イル)(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドに使用する手順により、(R)-N-(5-(アミノ(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミドおよび(R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-クロロブタナールから始めて、N-(5-((R)-((R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-1-イル)(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミドを作った(92%)。 30

【0372】

【数 5 0】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.32 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 6.4, 8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 4H), 7.20 (dd, *J* = 1.5, 8.3 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.40 - 4.35 (m, 1H), 2.83 (dd, *J* = 6.1, 9.9 Hz, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.15 (dd, *J* = 3.7, 9.9 Hz, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.63 - 1.57 (m, 1H), 1.51 - 1.48 (m, 2H), 1.25 - 1.24 (m, 2H), 0.83 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.02 (s, 3H)

; HPLC 保持時間 3.79 分, 10-99% CH₃CN, 5 分ラン; ESI-MS 666.3 m/z (MH⁺)。 40

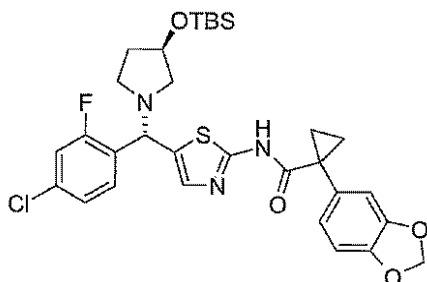
【0373】

50

1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(5-((S)-((R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-1-イル)(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0374】

【化122】



10

1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(5-((S)-((R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-1-イル)(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドに使用する手順により、(S)-N-(5-(アミノ(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミドおよび(R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-クロロブタナールから始めて、1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(5-((S)-((R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-1-イル)(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドを作った(89%)。

【0375】

【数51】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (s, 1H), 7.64 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.11 (dd, $J = 1.9, 8.4$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 2.0, 9.9$ Hz, 1H), 6.90 - 6.85 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.35 - 4.33 (m, 1H), 2.83 (dd, $J = 6.2, 9.8$ Hz, 1H), 2.55 - 2.50 (m, 2H), 2.35 (dd, $J = 4.4, 9.8$ Hz, 1H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 1.93 - 1.91 (m, 1H), 1.73 - 1.70 (m, 2H), 1.22 - 1.20 (m, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H)

30

; HPLC 保持時間 3.59 分, 10-99% CH_3CN , 5 分ラン; ESI-MS 630.5 m/z (MH^+)。

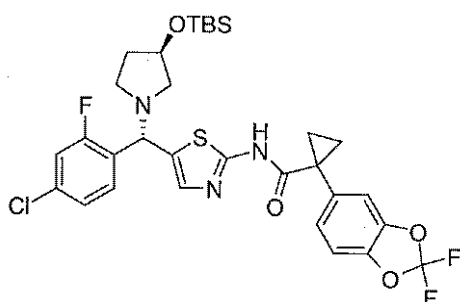
【0376】

N-(5-((S)-((R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-1-イル)(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

40

【0377】

【化123】



50

1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(5-((S)-((R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-1-イル)(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドに使用する手順により、(S)-N-(5-(アミノ(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミドおよび(R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-クロロブタナールから始めて、N-(5-((S)-((R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-1-イル)(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミドを作った(90%)。

10

【0378】

【数52】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.33 (s, 1H), 7.63 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 5H), 7.20 (dd, $J=1.5, 8.3$ Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 1H), 2.69 (dd, $J=6.1, 9.8$ Hz, 1H), 2.49 - 2.45 (m, 2H), 2.34 (dd, $J=3.9, 9.9$ Hz, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.62 - 1.55 (m, 1H), 1.52 - 1.49 (m, 2H), 1.24 - 1.19 (m, 2H), 0.83 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.01 (s, 3H)

; HPLC 保持時間 3.79 分, 10-99% CH_3CN , 5 分ラン; ESI-MS 66

20

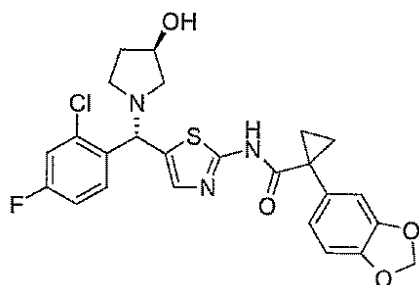
6.3 m/z (MH^+)。

【0379】

1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(5-((S)-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0380】

【化124】



30

1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(5-((S)-((R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-1-イル)(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(365 mg, 0.58 mmol)およびTBAF (THF中1M, 2.3 mL, 2.3 mmol)の混合物を、室温で一晩攪拌した。反応物を、 H_2O で希釈し、EtOAcで抽出した。集めた有機物層を、塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。溶媒を除去した後、残留物をカラムクロマトグラフィ(20-50% EtOAc/ヘキサン)により精製し、1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(5-((S)-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドを得た(183 mg, 61%, >99% de)。

40

【0381】

【数 5 3】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.41 (s, 1H), 7.72 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.80 (td, $J = 8.5, 1.6$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.58-2.56 (m, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.28-2.27 (m, 1H), 2.12-2.11 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 3H), 1.19-1.10 (m, 2H)

; HPLC 保持時間 2.68 分, 10-99% CH_3CN , 5 分ラン; ESI-MS 16.2 m/z (MH^+)。

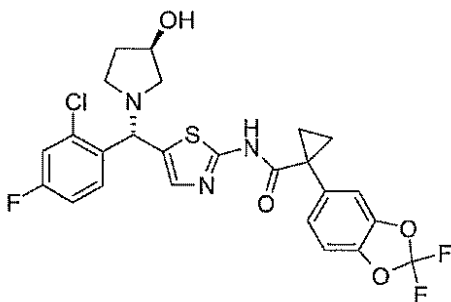
10

【0382】

N-(5-((S)-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0383】

【化125】



20

1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(5-((S)-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドに使用する手順により、N-(5-((S)-(R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-1-イル)(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミドから始めて、N-(5-((S)-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミドを作った(77%)。

30

【0384】

【数 5 4】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.36 (s, 1H), 7.80 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 7.17 (td, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 2H), 7.11-7.01 (m, 4H), 5.05 (s, 1H), 4.35-4.33 (m, 1H), 2.84-2.83 (m, 1H), 2.67-2.64 (m, 1H), 2.50 (dd, $J = 10.0, 4.9$ Hz, 1H), 2.38-2.34 (m, 1H), 2.20 (dd, $J = 12.9, 5.8$ Hz, 1H), 1.87-1.76 (m, 3H), 1.30-1.23 (m, 2H)

40

; HPLC 保持時間 2.91 分, 10-99% CH_3CN , 5 分ラン; ESI-MS 552.4 m/z (MH^+)。

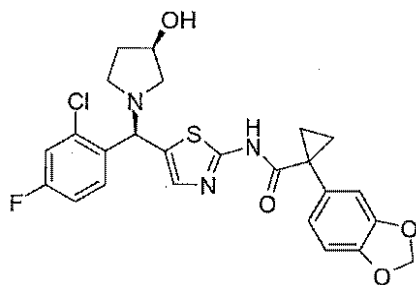
【0385】

1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(5-((R)-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0386】

50

【化 1 2 6】



1-((ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(5-((S)-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドに使用する手順により、1-((ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(5-((R)-((R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-1-イル)(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドから始めて、1-((ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(5-((R)-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドを作った(61%, >99% de)。

【0387】

【数55】

¹H

NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.01 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 6.4, 8.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.36 (m, 2H), 7.30 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.00 (s, 2H), 4.94 (s, 1H), 4.72 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.19 - 4.18 (m, 1H), 2.70 - 2.66 (m, 1H), 2.60 - 2.56 (m, 1H), 2.34 - 2.30 (m, 1H), 2.20 (dd, J = 3.1, 9.9 Hz, 1H), 2.00 - 1.95 (m, 1H), 1.60 - 1.57 (m, 1H), 1.44 - 1.41 (m, 2H), 1.14 - 1.08 (m, 2H)

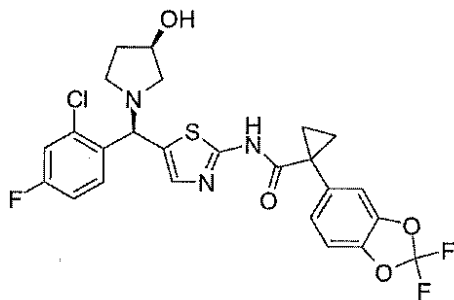
; HPLC 保持時間 2.72 分, 10-99% CH₃CN, 5 分ラン; ESI-MS 516.3 m/z (MH⁺)。

【0388】

N-(5-((R)-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0389】

【化 1 2 7】



1-((ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(5-((S)-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドに使用する手順により、N-(5-((R)-((R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-1-イル)(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)

－1－（2，2－ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール－5－イル）シクロプロパンカルボキサミドから始めて、N－（5－（（R）－（2－クロロ－4－フルオロフェニル）（（R）－3－ヒドロキシピロリジン－1－イル）メチル）チアゾール－2－イル）－1－（2，2－ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール－5－イル）シクロプロパンカルボキサミドを作った（73%，>99% de）。

【0390】

【数56】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.32 (s, 1H),

7.80 (dd, J = 6.4, 8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 4H), 7.20 (dd, J = 1.6, 8.3 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.72 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.20 - 4.19 (m, 1H), 2.71 - 2.67 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.34 - 2.29 (m, 1H), 2.20 (dd, J = 3.2, 9.8 Hz, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.62 - 1.54 (m, 1H), 1.54 - 1.48 (m, 2H), 1.23 - 1.17 (m, 2H)

10

; HPLC 保持時間 2.94 分, 10-99% CH₃CN, 5 分ラン; ESI-MS 552.5 m/z (MH⁺)。

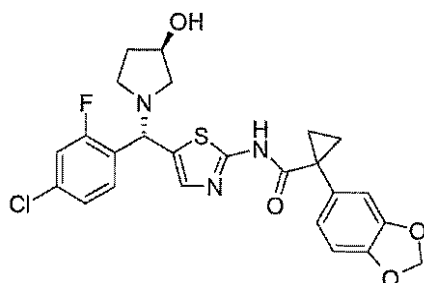
【0391】

1－（ベンゾ[d][1,3]ジオキソール－5－イル）－N－（5－（（S）－（4－クロロ－2－フルオロフェニル）（（R）－3－ヒドロキシピロリジン－1－イル）メチル）チアゾール－2－イル）シクロプロパンカルボキサミド

20

【0392】

【化128】



30

1－（ベンゾ[d][1,3]ジオキソール－5－イル）－N－（5－（（S）－（2－クロロ－4－フルオロフェニル）（（R）－3－ヒドロキシピロリジン－1－イル）メチル）チアゾール－2－イル）シクロプロパンカルボキサミドに使用する手順により、1－（ベンゾ[d][1,3]ジオキソール－5－イル）－N－（5－（（S）－（（R）－3－（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）ピロリジン－1－イル）（4－クロロ－2－フルオロフェニル）メチル）チアゾール－2－イル）シクロプロパンカルボキサミドから始めて、1－（ベンゾ[d][1,3]ジオキソール－5－イル）－N－（5－（（S）－（4－クロロ－2－フルオロフェニル）（（R）－3－ヒドロキシピロリジン－1－イル）メチル）チアゾール－2－イル）シクロプロパンカルボキサミドを作った（37%，>99% de）。

40

【0393】

【数57】

^1H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, 1H), 7.62 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 1.9, 8.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 2.1, 9.9 Hz, 1H), 6.90 - 6.85 (m, 2H), 6.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.92 (s, 1H), 4.34 - 4.28 (m, 1H), 2.86 - 2.80 (m, 1H), 2.63 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.50 - 2.46 (m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 4H), 1.24 - 1.18 (m, 2H)

50

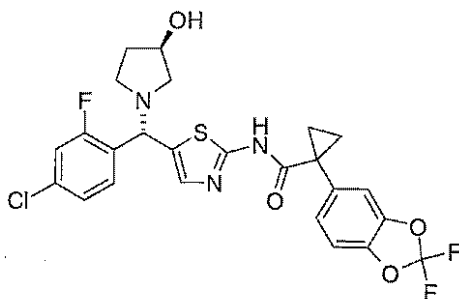
; HPLC 保持時間 2.77 分, 10-99% CH₃CN, 5 分ラン; ESI-MS 516.3 m/z (MH⁺).

【0394】

N-(5-((S)-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0395】

【化129】



10

1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(5-((S)-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドに使用する手順により、N-(5-((S)-((R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-1-イル)(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミドから始めて、N-(5-((S)-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミドを作った(78%, >99% de)。

20

【0396】

【数58】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.32 (s, 1H),

7.66 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 4H), 7.20 (dd, J = 1.6, 8.3 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.75 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.21 - 4.16 (m, 1H), 2.57 (dd, J = 6.1, 9.8 Hz, 1H), 2.51 - 2.44 (m, 1H), 2.41 - 2.33 (m, 2H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.60 - 1.45 (m, 3H), 1.24 - 1.15 (m, 2H)

30

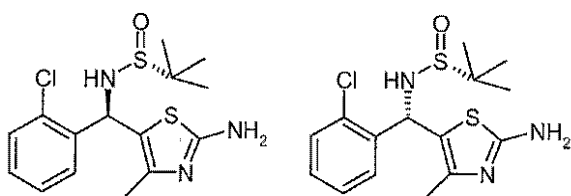
; HPLC 保持時間 2.97 分, 10-99% CH₃CN, 5 分ラン; ESI-MS 552.5 m/z (MH⁺)

(R)-N-((R)-(2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-イル)(2-クロロフェニル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムイドおよび(R)-N-((S)-(2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-イル)(2-クロロフェニル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムイド

40

【0397】

【化130】



CH₂Cl₂ (83 mL) 中の(R)-tert-ブチル 5-((2-クロロフェニル

50

)(1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)-4-メチルチアゾール-2-イルカルバメート(19.0g, 41.6mmol)の溶液に、TFA(83mL)を加えた。反応物を、室温で1時間攪拌した。反応物を濃縮した後、CH₂Cl₂と飽和NaHCO₃水溶液に分割した。1NのNaOH溶液を加えて、水層をpH>12に塩基性化し、CH₂Cl₂で抽出した。集めた有機物層を、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルに吸着し、カラムクロマトグラフィ(70-100%EtOAc/ヘキサン。EtOAcは、2%のNH₄OHを含み、混合物を維持するために攪拌された)により精製して、(R)-N-((R)-(2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-イル)(2-クロロフェニル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドおよび(R)-N-((S)-(2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-イル)(2-クロロフェニル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド、および両者のジアステレオマ混合物を得た(7.1g, 47%)。第一溶出生成物(異性体A)(白色固体, 3.0g, 20%, >99%de);

【0398】

【数59A】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (dd, J=1.6, 7.7 Hz, 1H), 7.38-7.22 (m, 3H), 6.15 (d, J=2.5 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.87 (d, J=2.3 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.27 (s, 9H);

; HPLC 保持時間 3.08 分, 10-99% CH₃CN, 15 分ラン; ESI-MS 58.3 m/z (MH⁺)。第二溶出生成物(異性体B)(黄色の蠟質の固体, 5.0g, 33%, 98%de);

【0399】

【数59B】

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 7.64 (dd, J=7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.32-7.21 (m, 2H), 6.19 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.65 (d, J=1.2 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.26 (s, 9H)

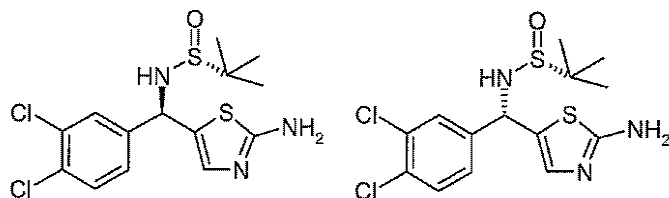
; HPLC 保持時間 3.77 分, 10-99% CH₃CN, 15 分ラン; ESI-MS 58.3 m/z (MH⁺)。

【0400】

(R)-N-((R)-(2-アミノチアゾール-5-イル)(3,4-ジクロロフェニル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドおよび(R)-N-((S)-(2-アミノチアゾール-5-イル)(3,4-ジクロロフェニル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド

【0401】

【化131】



(R)-N-((R)-(2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-イル)(2-クロロフェニル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドおよび(R)-N-((S)-(2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-イル)(2-クロロフェニル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドの手順により、(R)-tert-ブチル5-((3,4-ジクロロフェニル)(1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)チアゾール-2-イルカルバメートから始めて、(R)-N-(S)-1-(2-アミノチアゾール-5-イル)-1-(3,4-ジクロロフェニル)メチル-1,1-ジメチルエチルスルフィニアミドおよび(R)-N-(R)-1-(2-アミノチア

10

20

30

40

50

ゾール-5-イル)-1-(3,4-ジクロロフェニル)メチル)-1,1-ジメチルエチルスルフィニアミドを作った。粗生成物を、カラムクロマトグラフィ(5% EtOH/EtOAcで異性体Aを溶出、20% EtOH/EtOAcで異性体Bを溶出)により精製した。異性体A(黄色固体, 5.67 g, 35%, >99% de);

【0402】

【数60A】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (d, J

=2.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.25 (dd, J=2.2, 8.5 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.63 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.84 (d, J=3.5 Hz, 1H), 1.26 (s, 9H)

10

; HPLC 保持時間 2.37 分, 10-99% CH_3CN , 5 分ラン; ESI-MS 378.0 m/z (MH^+)。異性体B(黄色固体, 3.64 g, 23%, 96% de);

【0403】

【数60B】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.3 Hz, 1H),

7.25 (dd, J=2.1, 8.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J=0.5 Hz, 1H), 5.65 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H),

3.88 (d, J=2.3 Hz, 1H), 1.26 (s, 9H)

; HPLC 保持時間 2.50 分, 10-99% CH_3CN , 5 分ラン; ESI-MS 378.2 m/z (MH^+)。

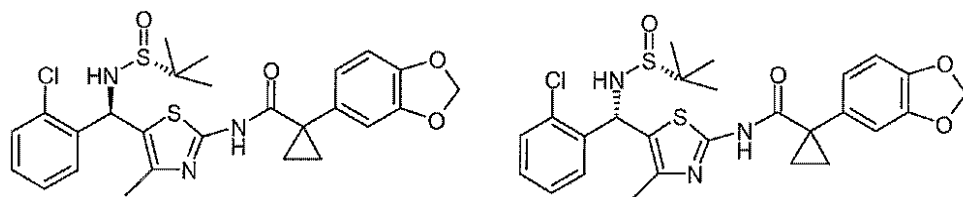
20

【0404】

1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(5-((R)-(2-クロロフェニル)-(R)-1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドおよび1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(5-((S)-(2-クロロフェニル)-(R)-1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0405】

【化132】



30

1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸(864 mg, 4.2 mmol)に、 SOCl_2 (916 μL , 12.6 mmol)をゆっくり加え、続いてDMF(3滴)を加えた。反応混合物を、60°Cで0.5時間加熱した。過剰の SOCl_2 を、減圧下で除去した。その後、酸塩化物を無水 CH_2Cl_2 (6 mL)に溶解し、無水 CH_2Cl_2 (18 mL)中の(R)-N-((2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-イル)-(2-クロロフェニル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド(異性体A)(1.35 g, 3.8 mmol)および Et_3N (2.92 mL, 21.0 mmol)の溶液にゆっくり加えた。反応混合物を、室温で18時間攪拌し、 CH_2Cl_2 で希釈し、1NのHCl溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液および塩水で洗浄した。有機物層を、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮して、橙色の固体として1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(5-((2-クロロフェニル)-(R)-1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(異性体A)を得(1.54 g、75%)、これを、さらなる精製を行わずに使用した。HPLC 保持時間 3.59 分, 10-99% CH_3CN , 5 分ラン; ESI-MS 546.5 m/z (MH^+)。

40

50

【0406】

異性体Aに使用する手順により、1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸および(R)-N-((2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-イル)(2-クロロフェニル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド(異性体B)から始めて、1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(5-((2-クロロフェニル)((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィナムド)メチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(異性体B)を作った。粗生成物をシリカゲルに吸着し、カラムクロマトグラフィ(25-60% EtOAc/ヘキサン)により精製して、薄い橙色の固体としての生成物を得た(62%)。

10

【0407】

【数61】

 $^1\text{H NMR (400 MHz, CDCl}_3) \delta$ 8.48 (s, 1H),

 7.70 (dd, $J=7.8, 1.6$ Hz, 1H), $7.34-7.20$ (m, 3H), $6.88-6.79$ (m, 3H), 6.26 (d, $J=1.9$ Hz, 1H),

 6.01 (s, 2H), 3.55 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), $1.28-1.18$ (m, 11H)

; HPLC 保持時間 3.69 分, 10-99% CH₃CN, 5 分ラン; ESI-MS 546.5 m/z (MH⁺)。

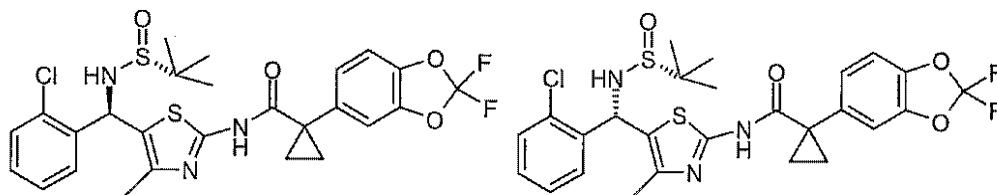
【0408】

N-(5-((R)-(2-クロロフェニル)((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィナムド)メチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミドおよび N-(5-((S)-(2-クロロフェニル)((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィナムド)メチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

20

【0409】

【化133】



30

1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(5-((2-クロロフェニル)((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィナムド)メチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(異性体A)に使用する手順により、1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸および(R)-N-((2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-イル)(2-クロロフェニル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド(異性体A)から始めて、N-(5-((2-クロロフェニル)((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィナムド)メチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド(異性体A)を作った。粗生成物をシリカゲルに吸着し、カラムクロマトグラフィ(25-100% EtOAc/ヘキサン)により精製し、橙色の固体を得た(55%)。

40

【0410】

【数62】

 $^1\text{H NMR (400 MHz, CDCl}_3) \delta$ 8.36 (s, 1H), 7.67 (dd, $J=7.7,$
 1.6 Hz, 1H), $7.35-7.21$ (m, 3H), $7.17-7.07$ (m, 3H), 6.21 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J=2.4$
 $\text{Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.26-1.18 (m, 11H)$

50

; HPLC 保持時間 3.81 分, 10-99% CH₃CN, 5 分ラン; ESI-MS 582.3 m/z (MH⁺).

【0411】

1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(5-((2-クロロフェニル)((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィアミド)メチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(異性体A)に使用する手順により、1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸および(R)-N-(2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-イル)(2-クロロフェニル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィアミド(異性体B)から始めて、N-(5-((2-クロロフェニル)((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィアミド)メチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド(異性体B)を作った。粗生成物をシリカゲルに吸着し、カラムクロマトグラフィ(30-80% EtOAc/ヘキサン)により精製し、橙色の固体を得た(37%)。

10

【0412】

【数63】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (s, 1H), 7.70 (dd, J=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 3H), 7.16-7.07 (m, 3H), 6.26 (d, J=2.0 Hz, 1H), 3.55 (d, J=1.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.28-1.21 (m, 11H)

20

; HPLC 保持時間 3.98 分, 10-99% CH₃CN, 5 分ラン; ESI-MS 582.3 m/z (MH⁺).

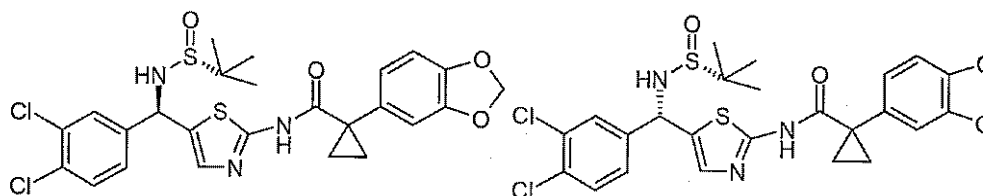
【0413】

1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(5-((R)-(3,4-ジクロロフェニル)((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィアミド)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドおよび1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(5-((S)-(3,4-ジクロロフェニル)((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィアミド)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0414】

30

【化134】



1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(5-((2-クロロフェニル)((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィアミド)メチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(異性体A)に使用する手順により、1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸、(COCl)₂および(R)-N-(2-アミノチアゾール-5-イル)(3,4-ジクロロフェニル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィアミド(異性体A)から始めて、1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(5-((3,4-ジクロロフェニル)((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィアミド)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(異性体A)を作った。粗生成物を、カラムクロマトグラフィ(60-80% EtOAc/ヘキサン)により精製し、黄色の固体を得た(2.70 g, 72%)。

40

【0415】

【数 6 4】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 6.90 (dd, $J = 1.8, 7.9$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.74 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 1.73 - 1.71 (m, 2H), 1.28 - 1.21 (m, 11H); HPLC 保持時間 3.80 分, 10 - 99% CH_3CN , 5 分ラン; ESI-MS 56.2 m/z (MH^+)。

【0 4 1 6】

1 - (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) -N- (5 - ((2-クロロフェニル) ((R) - 1, 1-ジメチルエチルスルフィニアミド) メチル) -4-メチルチアゾール-2-イル) シクロプロパンカルボキサミド (異性体 A) に使用する手順により、1 - (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボン酸、(COCl)₂ および (R) -N- ((2-アミノチアゾール-5-イル) (3, 4-ジクロロフェニル) メチル) -2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (異性体 B) から始めて、1 - (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) -N- (5 - ((3, 4-ジクロロフェニル) ((R) - 1, 1-ジメチルエチルスルフィニアミド) メチル) チアゾール-2-イル) シクロプロパンカルボキサミド (異性体 B) を作った。粗生成物を、カラムクロマトグラフィ (60 - 100% EtOAc / ヘキサン) により精製し、黄色の固体を得た (2.65 g, 71%)。

【0 4 1 7】

【数 6 5】

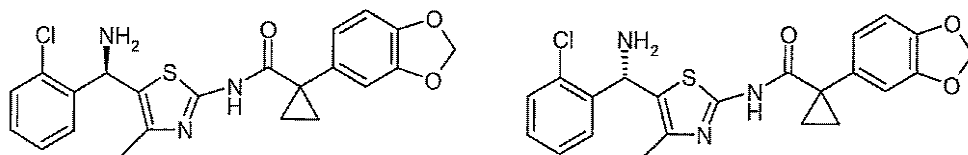
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 2H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 6.81 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.02 (dd, $J = 1.4, 1.9$ Hz, 2H), 5.77 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 1.72 (dd, $J = 3.2, 6.7$ Hz, 2H), 1.28 - 1.22 (m, 11H); HPLC 保持時間 3.91 分, 10 - 99% CH_3CN , 5 分ラン; ESI-MS 56.4 m/z (MH^+)。

【0 4 1 8】

(R) -N- (5 - (アミノ (2-クロロフェニル) メチル) -4-メチルチアゾール-2-イル) -1 - (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド および (S) -N- (5 - (アミノ (2-クロロフェニル) メチル) -4-メチルチアゾール-2-イル) -1 - (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド

【0 4 1 9】

【化 1 3 5】



MeOH (13 mL) 中の 1 - (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) -N- (5 - ((2-クロロフェニル) ((R) - 1, 1-ジメチルエチルスルフィニアミド) メチル) -4-メチルチアゾール-2-イル) シクロプロパンカルボキサミド (異性体 A), (1.47 g, 2.69 mmol) の溶液に、4 M の HCl を含むジオキサン (4 mL, 16 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で 3 時間攪拌した後、濃縮した。粗生成物を、 CH_2Cl_2 に溶解し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (x 2) および塩水で洗浄し、その後 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をシリカゲルに吸着し、カラムクロマトグラフィ (70 - 100% EtOAc / ヘキサン) により精製し、橙色の固体とし

て、N-（5-（アミノ（2-クロロフェニル）メチル）-4-メチルチアゾール-2-イル）-1-（ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル）シクロプロパンカルボキサミド（異性体A）を得た（540mg, 45%）。

【0420】

【数66】

$^1\text{H NMR}$ (400

MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.80 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.00 (s, 2H), 5.56 (s, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.10 (m, 2H)

; HPLC 保持時間 2.65 分, 10-99% CH₃CN, 5 分ラン; ESI-MS 44 2.5 m/z (MH⁺)。 10

【0421】

異性体Aに使用する手順により、1-（ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル）-N-（5-（（2-クロロフェニル）（R）-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド）メチル）-4-メチルチアゾール-2-イル）シクロプロパンカルボキサミド（異性体B）から始めて、N-（5-（アミノ（2-クロロフェニル）メチル）-4-メチルチアゾール-2-イル）-1-（ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル）シクロプロパンカルボキサミド（異性体B）を作った（90%）。

【0422】

【数67】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.80 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.00 (s, 2H), 5.56 (s, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.10 (m, 2H)

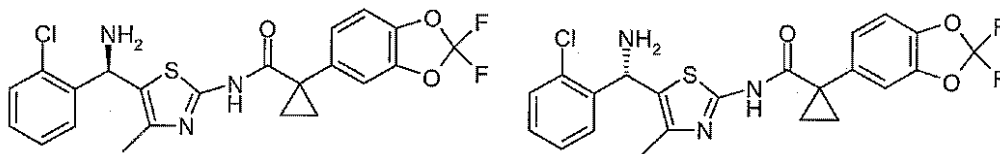
; HPLC 保持時間 2.69 分, 10-99% CH₃CN, 5 分ラン; ESI-MS 44 2.3 m/z (MH⁺)。 20

【0423】

(R)-N-（5-（アミノ（2-クロロフェニル）メチル）-4-メチルチアゾール-2-イル）-1-（2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル）シクロプロパンカルボキサミドおよび (S)-N-（5-（アミノ（2-クロロフェニル）メチル）-4-メチルチアゾール-2-イル）-1-（2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル）シクロプロパンカルボキサミド 30

【0424】

【化136】



N-（5-（アミノ（2-クロロフェニル）メチル）-4-メチルチアゾール-2-イル）-1-（ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル）シクロプロパンカルボキサミド（異性体A）に使用する手順により、N-（5-（（2-クロロフェニル）（R）-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド）メチル）-4-メチルチアゾール-2-イル）-1-（2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル）シクロプロパンカルボキサミド（異性体A）から始めて、N-（5-（アミノ（2-クロロフェニル）メチル）-4-メチルチアゾール-2-イル）-1-（2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル）シクロプロパンカルボキサミド（異性体A）を作った（83%）。

【0425】

40

【数 6 8】

¹H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.81 (m, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 4H), 7.27 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 1.7, 8.3 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.48 (m, 2H), 1.17 (m, 2H)

; HPLC 保持時間 2.84 分, 10-99% CH₃CN, 5 分ラン; ESI-MS 478.1 m/z (MH⁺).

【0426】

N-(5-(アミノ(2-クロロフェニル)メチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド(異性体A)に使用する手順により、N-(5-(2-クロロフェニル)-(R)-1,1-ジメチルエチルスルフィナムド)メチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド(異性体B)から始めて、N-(5-(アミノ(2-クロロフェニル)メチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド(異性体B)を作った(65%)。

10

【0427】

【数 6 9】

¹H NMR (400

20

MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.81 (m, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 1.7, 8.3 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.48 (m, 2H), 1.18 (m, 2H)

; HPLC 保持時間 2.84 分, 10-99% CH₃CN, 5 分ラン; ESI-MS 478.1 m/z (MH⁺).

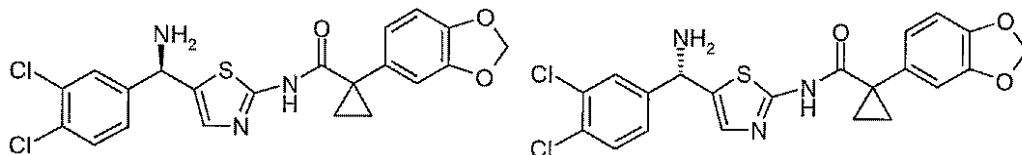
【0428】

(R)-N-(5-(アミノ(3,4-ジクロロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミドおよび(S)-N-(5-(アミノ(3,4-ジクロロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

30

【0429】

【化 1 3 7】



N-(5-(アミノ(2-クロロフェニル)メチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド(異性体A)に使用する手順により、1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(5-(3,4-ジクロロフェニル)-(R)-1,1-ジメチルエチルスルフィナムド)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(異性体A)から始めて、N-(5-(アミノ(3,4-ジクロロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド(異性体A)を作った。粗生成物を、カラムクロマトグラフィ(0-20% MeOH/DCM)により精製した(98%)。

40

【0430】

【数 7 0】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.8 (bs, 1H), 7.70 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J=2.0, 8.4$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.86 (d, $J=0.9$ Hz, 2H), 6.01 (s, 2H), 5.29 (s, 1H), 1.44 - 1.42 (m, 2H), 1.13 - 1.10 (m, 2H)

; HPLC 保持時間 2.81 分, 10-99% CH_3CN , 5 分ラン; ESI-MS 462.3 m/z (MH^+)。

【0431】

10

(異性体 A) に使用する手順により、1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(5-(3,4-ジクロロフェニル)-(R)-1,1-ジメチルエチルスルフィアミド)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(異性体 B) から始めて、N-(5-(アミノ(3,4-ジクロロフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)-1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド(異性体 B) を作った(量)。

【0432】

【数 7 1】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.8 (bs, 1H), 7.70 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J=2.0, 8.4$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.86 (d, $J=0.9$ Hz, 2H), 6.01 (s, 2H), 5.29 (s, 1H), 1.44 - 1.42 (m, 2H), 1.13 - 1.10 (m, 2H)

20

; HPLC 保持時間 2.81 分, 10-99% CH_3CN , 5 分ラン; ESI-MS 462.1 m/z (MH^+)。

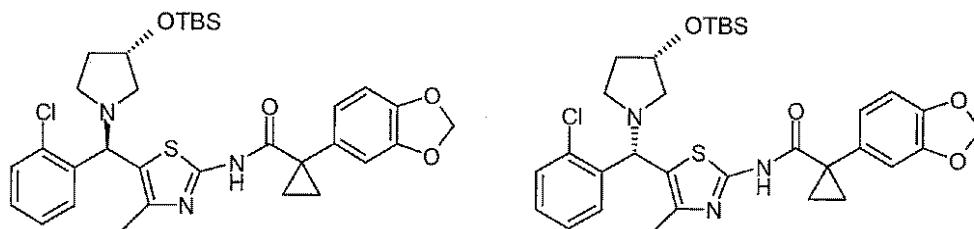
【0433】

1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(5-(R)-((S)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-1-イル)(2-クロロフェニル)メチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドおよび 1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(5-(S)-((S)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-1-イル)(2-クロロフェニル)メチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

30

【0434】

【化 138】



40

MeOH (5 mL) 中の N-(5-(アミノ(2-クロロフェニル)メチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド(異性体 A) (450 mg, 1.02 mmol) の溶液に、(S)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-クロロブタナール (289 mg, 1.22 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 20 分間攪拌した後、 NaBH_4 (58 mg, 1.53 mmol) を加えた。室温で 3 時間攪拌を続けた。約 1 時間後に、反応溶液中に沈殿物/ゴムが形成しはじめたので、MeOH (5 mL) および CH_2Cl_2 (2 mL) を加えて、全てを溶液中に保った。反応物を、 H_2O で希釈し、Et

50

ＯＡｃで抽出した。集めた有機物層を、塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルに吸着し、カラムクロマトグラフィ（０－２５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、淡黄色の固体として、１－（ベンゾ[d][1,3]ジオキソール－５－イル）－Ｎ－（５－（（Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）ピロリジン－１－イル）（２－クロロフェニル）メチル）－４－メチルチアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド（異性体Ａ）を得た（４７０ｍｇ，７４％）。

【０４３５】

【数７２】

^1H NMR (400

MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 6.88-6.83 (m, 2H), 6.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.33 (m, 1H), 2.94 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 2.67 (td, J = 8.3, 3.4 Hz, 1H), 2.53 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.17 (dd, J = 9.9, 4.7 Hz, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 3H), 1.17 (m, 2H), 0.86 (m, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.01 (s, 3H)

10

；ＨＰＬＣ保持時間３．４５分，１０－９９％ CH_3CN ，５分ラン；ＥＳＩ－ＭＳ６２６．５ｍ／ｚ（ MH^+ ）。

【０４３６】

（異性体Ａ）に使用する手順により、Ｎ－（５－（アミノ（２－クロロフェニル）メチル）－４－メチルチアゾール－２－イル）－１－（ベンゾ[d][1,3]ジオキソール－５－イル）シクロプロパンカルボキサミド（異性体Ｂ）および（Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－４－クロロブタナールから始めて、１－（ベンゾ[d][1,3]ジオキソール－５－イル）－Ｎ－（５－（（Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）ピロリジン－１－イル）（２－クロロフェニル）メチル）－４－メチルチアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド（異性体Ｂ）を作った（８１％）。

20

【０４３７】

【数７３】

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (s, 1H),

30

7.86 (dd, J = 7.2, 0.7 Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.88-6.84 (m, 2H), 6.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.34 (m, 1H), 2.84 (dd, J = 9.7, 6.3 Hz, 1H), 2.56-2.46 (m, 2H), 2.37-2.32 (m, 4H), 2.03 (m, 1H), 1.74-1.62 (m, 3H), 1.18 (m, 2H), 0.86 (m, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 3H)

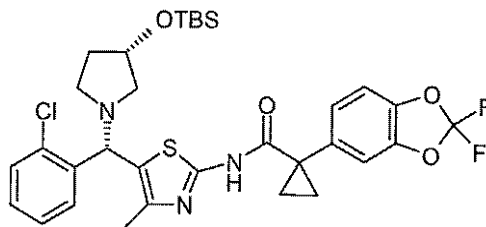
；ＨＰＬＣ保持時間３．５４分，１０－９９％ CH_3CN ，５分ラン；ＥＳＩ－ＭＳ６２６．３ｍ／ｚ（ MH^+ ）。

【０４３８】

Ｎ－（５－（（Ｒ）－（（Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）ピロリジン－１－イル）（２－クロロフェニル）メチル）－４－メチルチアゾール－２－イル）－１－（２，２－ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール－５－イル）シクロプロパンカルボキサミドおよびＮ－（５－（（Ｓ）－（（Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）ピロリジン－１－イル）（２－クロロフェニル）メチル）－４－メチルチアゾール－２－イル）－１－（２，２－ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール－５－イル）シクロプロパンカルボキサミド

40

【０４３９】

CC1=C(C(=N1)NC(=O)C23C4C(C2)C(C3)C4)c5ccccc5C6=CC=C(C=C6)C7=CC=CC=C7N7C(C7)C8=CC=CC=C8C9=CC(=CC=C9)OC(F)(F)F

10

20

20

7.83 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 3H), 7.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.33 (m, 1H), 2.94 (dd, $J = 9.9, 6.2$ Hz, 1H), 2.66 (td, $J = 8.3, 3.7$ Hz, 1H), 2.54 (q, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.18 (dd, $J = 9.9, 4.7$ Hz, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.20 (m, 2H), 0.86 (m, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.01 (s, 3H)

30

40

【数 7 5】

7.85 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 3H), 7.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.34 (m, 1H), 2.83 (dd, $J = 9.7, 6.3$ Hz, 1H), 2.55-2.47 (m, 2H), 2.36-2.33 (m, 4H), 2.04 (m, 1H), 1.79-1.63 (m, 3H), 1.21 (m, 2H), 0.86 (m, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 3H)

50

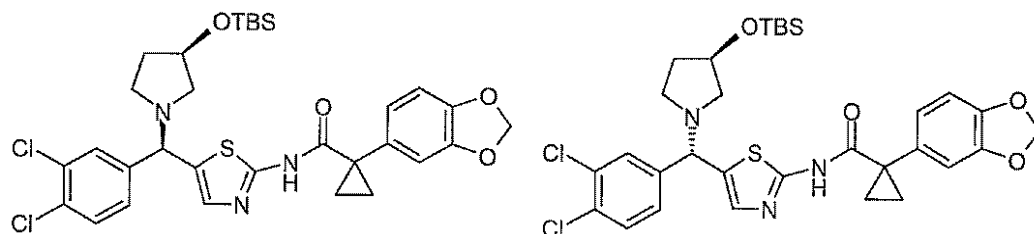
2. 1 m/z (MH^+)。

【0443】

1- (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) -N- (5- ((R) - ((R) -3- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) ピロリジン-1-イル) (3, 4-ジクロロフェニル) メチル) チアゾール-2-イル) シクロプロパンカルボキサミドおよび1- (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) -N- (5- ((S) - ((R) -3- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) ピロリジン-1-イル) (3, 4-ジクロロフェニル) メチル) チアゾール-2-イル) シクロプロパンカルボキサミド

【0444】

【化140】



1- (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) -N- (5- ((S) -3- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) ピロリジン-1-イル) (2-クロロフェニル) メチル) -4-メチルチアゾール-2-イル) シクロプロパンカルボキサミド (異性体A) に使用する手順により、N- (5- (アミノ (3, 4-ジクロロフェニル) メチル) チアゾール-2-イル) -1- (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド (異性体A) および (R) -3- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -4-クロロブタナールから始めて、1- (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) -N- (5- ((R) -3- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) ピロリジン-1-イル) (3, 4-ジクロロフェニル) メチル) チアゾール-2-イル) シクロプロパンカルボキサミド (異性体A) を作った (85%)。

【0445】

【数76】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (s, 1H), 7.51 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J=2.0, 8.3$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.90 - 6.85 (m, 2H), 6.80 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.47 (s, 1H), 4.34 (m, 1H), 2.84 (dd, $J=6.2, 9.8$ Hz, 1H), 2.55 - 2.44 (m, 2H), 2.31 (dd, $J=4.4, 9.9$ Hz, 1H), 2.17 (s, 1H), 1.73 - 1.64 (m, 3H), 1.26 - 1.19 (m, 2H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (s, 6H), 0.02 (s, 6H)

; HPLC 保持時間 3.66 分, 10-99% CH_3CN , 5分ラン; ESI-MS 646.5 m/z (MH^+)。

【0446】

1- (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) -N- (5- ((S) -3- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) ピロリジン-1-イル) (2-クロロフェニル) メチル) -4-メチルチアゾール-2-イル) シクロプロパンカルボキサミド (異性体A) に使用する手順により、N- (5- (アミノ (3, 4-ジクロロフェニル) メチル) チアゾール-2-イル) -1- (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド (異性体B) および (R) -3- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -4-クロロブタナールから始めて、1- (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) -N- (5- ((R) -3- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) ピロリジン-1-イル) (3, 4-ジクロロフェニル) メチル) チアゾール-2-イル) シクロプロパンカルボキサミド (異性体B) を作った (70%)。

【0447】

【数 7 7】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 2.0, 8.3$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.90 - 6.85 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.34 (m, $J = 3.4, 9.4$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J = 6.2, 10.0$ Hz, 1H), 2.67 - 2.62 (m, 1H), 2.53 (dd, $J = 8.2, 16.7$ Hz, 1H), 2.17 (dd, $J = 4.4, 10.0$ Hz, 1H), 2.07 - 1.78 (m, 1H), 1.75 - 1.63 (m, 3H), 1.22 - 1.18 (m, 2H), 0.86 (d, $J = 2.5$ Hz, 9H), 0.01 (m, 6H)

; HPLC 保持時間 3.67 分, 10-99% CH_3CN , 5 分ラン; ESI-MS 64 10
6.4 m/z (MH^+)。

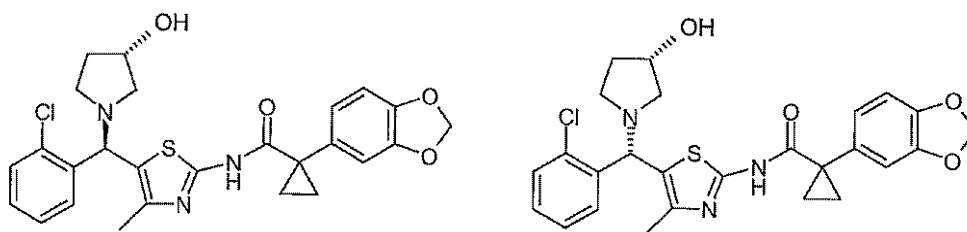
【0448】

1- (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) -N- (5- ((R)- (2-クロロフェニル) ((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) メチル) -4-メチルチアゾール-2-イル) シクロプロパンカルボキサミドおよび 1- (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) -N- (5- ((S)- (2-クロロフェニル) ((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) メチル) -4-メチルチアゾール-2-イル) シクロプロパンカルボキサミド

【0449】

【化 141】

20



1- (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) -N- (5- ((S)-3- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) ピロリジン-1-イル) (2-クロロフェニル) メチル) -4-メチルチアゾール-2-イル) シクロプロパンカルボキサミド (異性体 A) (400 mg, 0.64 mmol) および TBAF (THF 中 1 M, 3.84 mL, 3.84 mmol) の混合物を、室温で 5 時間攪拌した。反応物を、 H_2O と EtOAc に分割した。集めた有機物層を、塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルに吸着し、カラムクロマトグラフィ (25-75% EtOAc/ヘキサン) により精製し、淡黄色の固体として 1- (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) -N- (5- ((2-クロロフェニル) ((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) メチル) -4-メチルチアゾール-2-イル) としてのシクロプロパンカルボキサミド (異性体 A) を得た (245 mg, 75%, >99% de)。

【0450】

【数 7 8】

40

^1H
NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (s, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 6.88-6.84 (m, 2H), 6.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.07 (s, 1H), 4.30 (m, 1H), 2.79 (td, $J = 8.6, 5.8$ Hz, 1H), 2.63-2.56 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (td, $J = 9.0, 5.9$ Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.85 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 1.78-1.65 (m, 3H), 1.18 (m, 2H)

; HPLC 保持時間 2.70 分, 10-99% CH_3CN , 5 分ラン; ESI-MS 51 2.5 m/z (MH^+)。

【0451】

50

(異性体 A) に使用する手順により、1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(5-((S)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-1-イル)(2-クロロフェニル)メチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(異性体 B) から始めて、1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(5-((2-クロロフェニル)((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(異性体 B) を作った(50%, >99% de)。

【0452】

【数79】

¹H NMR (400

10

MHz, CDCl₃) δ 8.44 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.14 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 6.88-6.84 (m, 2H), 6.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.07 (s, 1H), 4.29 (m, 1H), 2.83 (td, J = 8.6, 5.0 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.36-2.29 (m, 4H), 2.17 (m, 1H), 1.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.76-1.66 (m, 3H), 1.19 (m, 2H)

; HPLC 保持時間 2.71 分, 10-99% CH₃CN, 5 分ラン; ESI-MS 512.5 m/z (MH⁺)。

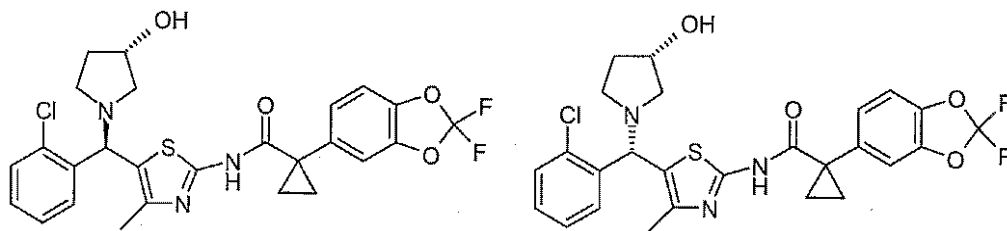
【0453】

N-(5-((R)-(2-クロロフェニル)((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミドおよび N-(5-((S)-(2-クロロフェニル)((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

20

【0454】

【化142】



30

1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(5-((2-クロロフェニル)((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(異性体 A) に使用する手順により、N-(5-((S)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-1-イル)(2-クロロフェニル)メチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド(異性体 A) から始めて、N-(5-((2-クロロフェニル)((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド(異性体 A) を作った(72%)。

40

【0455】

【数80A】

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.17-7.12 (m,

【0456】

50

【数 8 0 B】

3H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.30 (m, 1H), 2.79 (td, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.80-1.71 (m, 3H), 1.21 (m, 2H)

; HPLC 保持時間 2.91 分, 10-99% CH₃CN, 5 分ラン; ESI-MS 48.3 m/z (MH⁺)。

【0457】

1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(5-((2-クロロフェニル)((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(異性体A)に使用する手順により、N-(5-(((S)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-1-イル)(2-クロロフェニル)メチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド(異性体B)から始めて、N-(5-((2-クロロフェニル)((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド(異性体B)を作った(85%)。

【0458】

【数 8 1】

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.14 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.29 (m, 1H), 2.83 (td, J = 8.7, 5.1 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.50 (dd, J = 10.1, 5.1 Hz, 1H), 2.36-2.29 (m, 4H), 2.17 (m, 1H), 1.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 1.82-1.70 (m, 3H), 1.22 (m, 2H)

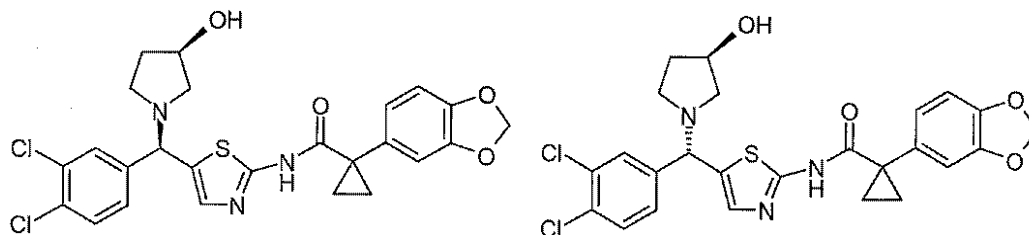
; HPLC 保持時間 2.94 分, 10-99% CH₃CN, 5 分ラン; ESI-MS 48.3 m/z (MH⁺)。

【0459】

1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(5-((R)-(3,4-ジクロロフェニル)((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドおよび 1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(5-(((S)-(3,4-ジクロロフェニル)((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【0460】

【化 143】



1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(5-((2-クロロフェニル)((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(異性体A)に使用する手順により、1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(5-(((R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-1-イル)(3,4-ジクロロ

フェニル) メチル) チアゾール-2-イル) シクロプロパンカルボキサミド (異性体 A) から始めて、1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(5-(3,4-ジクロロフェニル)-(R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル) チアゾール-2-イル) シクロプロパンカルボキサミド (異性体 A) を作った。粗生成物を、カラムクロマトグラフィ (60-90% EtOAc / ヘキサン) により精製した (74%, 98% de)。

【0461】

【数82】

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (s, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 6.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.32 (m, 1H), 2.82 - 2.76 (m, 1H), 2.59 - 2.57 (m, 1H), 2.51 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 2.33 (td, J = 8.9, 6.1 Hz, 1H), 2.16 (dd, J = 5.3, 12.5 Hz, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 4H), 1.22 (dd, J = 5.0, 7.6 Hz, 2H)

10

; HPLC 保持時間 2.81 分, 10-99% CH₃CN, 5 分ラン; ESI-MS 532.2 m/z (MH⁺)。

【0462】

(異性体 A) に使用する手順により、1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(5-(R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-2-イル)-(3,4-ジクロロフェニル)メチル) チアゾール-2-イル) シクロプロパンカルボキサミド (異性体 B) から始めて、1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-(5-(3,4-ジクロロフェニル)-(R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル) チアゾール-2-イル) シクロプロパンカルボキサミド (異性体 B) を作った (78%, 95% de)。

20

【0463】

【数83】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49

(s, 1H), 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 6.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.34 - 4.32 (m, 1H), 2.76 (td, J = 8.5, 6.0 Hz, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.15 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.81 - 1.68 (m, 4H), 1.25 - 1.20 (m, 2H)

30

; HPLC 保持時間 2.80 分, 10-99% CH₃CN, 5 分ラン; ESI-MS 532.2 m/z (MH⁺)。

【0464】

ΔF508-CFTR を修正する化合物の性質を検出および測定するためのアッセイ

I) ΔF508-CFTR を調節する化合物の性質を分析するための膜電位の光学的測定法

40

光学的膜電位計測法は、Gonzalez および Tsien により記載される、電位感受性 FRET センサ (Gonzalez, J. E. および R. Y. Tsien (1995 年) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells" Biophys J 69 (4): 1272-80, および Gonzalez, J. E. および R. Y. Tsien (1997 年) "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer" Chem Biol 4 (4): 269-77 を参照) を、Voltage/Ion Probe Rea

50

der (VIPR) 等の、蛍光変化を測定するための計装 (Gonzalez, J. E., K. Oades, 等 (1999年) "Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets" Drug Discov Today 4 (9): 431-439 を参照) とあわせて利用した。

【0465】

これらの電位感受性アッセイは、膜で溶解する電位感受性の染料、DiSBAC₂ (3) と、原形質膜の外葉に付着して、FRETドナーとしての役割をする蛍光ホスホリピド、CC2-DMP E の間の、蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) の変化に基づく。膜電位 (Vm) の変化によって、負に帯電した DiSBAC₂ (3) が原形質膜で再分布し、CC2-DMP E からのエネルギー移動の値がこれ応じて変化する。蛍光放出の変化は、96-または384-ウェル・マイクロタイタープレートで細胞ベースのスクリーニングを行うためにつくられた、液体ハンドラと蛍光検出器が一体化された、VIPRTM II を使用してモニタされた。

【0466】

細胞培養

膜電位の光学測定には、 $\Delta F508$ -CFTR を安定発現する NIH3T3 マウス繊維芽細胞を使用する。細胞を、 175 cm^2 培養フラスコ中の、2 mM のグルタミン、10 % のウシ胎児血清、1 X の NEAA、 β -ME、1 X の pen/strep、および 25 mM HEPES を添加したダルベッコの変法イーグル培地で、5 % CO₂ および 90 % 湿度で 37 °C に維持する。すべての光学的アッセイで、細胞を、384-ウェルのマトリゲル被覆プレートに、30,000/ウェルで播種し、37 °C で 2 時間培養した後、27 °C で 24 時間培養した。修正アッセイでは、細胞を、27 °C または 37 °C で、化合物を伴って、および伴わずに、16 ~ 24 時間培養した。

【0467】

B) $\Delta F508$ -CFTR を調節する化合物の性質を分析するための電気生理学的アッセイ

1. Using チャンバアッセイ

光学的アッセイで同定された $\Delta F508$ -CFTR の調節物質をさらに特徴づけるために、 $\Delta F508$ -CFTR を発現する分極化した上皮細胞に Using チャンバ実験を行った。Costar Snapwell 細胞培養インサートで増殖させた FRT ^{$\Delta F508$ -CFTR} 上皮細胞を、Using チャンバ (Physiologic Instruments, Inc., カリフォルニア州サンディエゴ) にマウントし、電位クランプシステム (アイオワ州アイオワ大学, Department of Bioengineering, および Physiologic Instruments, Inc., カリフォルニア州サンディエゴ) を使用して単層を連続的に短絡させた。2 mV のパルスを因加することにより、経上皮の電気抵抗を測定した。これらの条件下において、FRT 上皮は、 $4\text{ K}\Omega/\text{cm}^2$ 以上の抵抗を示した。溶液を 27 °C に維持し、空気バブリングした。電極のオフセット電位および流体の抵抗を、細胞フリーのインサートを用いて修正した。これらの条件下で、電流は、頂端膜において発現する $\Delta F508$ -CFTR を通る Cl⁻ の流れを反映する。MP100A-CE インタフェースおよび AcqKnowledge ソフトウェア (v3.2.6; BIOPAC Systems, カリフォルニア州サンタバーバラ) を使用して、I_{sc} をデジタル的に得た。

【0468】

修正化合物の同定

代表的なプロトコルは、側底膜から頂端膜の Cl⁻ 濃度勾配を利用した。この勾配を設定するために、通常のリンゲルを側底膜に用い、他方で頂端の NaCl を、等モルのグルコン酸ナトリウム (NaOH で pH 7.4 に滴定) で置換して、上皮を横切る大きな Cl⁻ 濃度勾配を得た。すべての実験を、正常な単層で行った。 $\Delta F508$ -CFTR を十分に活性化させるため、ホルスコリン (10 μM)、および PDE 抑制物質の IBMX (1

00 μM) を適用し、続いて、CFTR増強物質のゲニステイン (50 μM) を加えた。
【0469】

他の細胞種に観察されるように、 $\Delta F508$ —CFTRを安定発現するFRT細胞の低温培養により、原形質膜内のCFTRの機能密度が高まる。修正化合物の活性を判定するために、細胞を、テスト化合物10 μM とともに37℃で24時間インキュベートした後、3X洗浄し、その後記録した。化合物で処置した細胞内の、cAMPおよびゲニステインに仲介された I_{SC} を、27℃および37℃の対照に標準化し、活性率として表した。修正化合物による細胞のプレインキュベーションによって、37℃の対照と比較して、cAMPおよびゲニステインに仲介された I_{SC} が大幅に増加した。

【0470】

原形質膜内における機能的な $\Delta F508$ —CFTRの密度を高める、修正化合物の活性を判定するために、上記の有孔—パッチー記録法を使用して、修正化合物による処置から24時間後の電流密度を測定した。 $\Delta F508$ —CFTRを十分活性化するため、10 μM ホルスコリンおよび20 μM ゲニステインを細胞に加えた。我々の記録条件下では、27℃で24時間インキュベートした後の電流密度は、37℃で24時間インキュベートした後のものより高かった。これらの結果は、原形質膜内の $\Delta F508$ —CFTRの密度に対する、低温インキュベーションの公知の効果に合致する。CFTR電流密度に対する、修正化合物の効果を判定するために、細胞をテスト化合物10 μM とともに37℃で24時間インキュベートし、電流密度を27℃および37℃の対照 (%活性) と比較した。記録する前に、細胞外の記録媒体で細胞を3X洗浄し、残ったテスト化合物を除去した。10 μM の修正化合物によるプレインキュベーションによって、37℃の対照と比較して、cAMPおよびゲニステインに依存する電流が大幅に増加した。

【0471】

表3は、本発明の例示的实施形態の、EC50および相対的有効性を示す。表3においては、以下の意味が適用される：

EC50：「+++」は、<2 μM を意味し、「++」は、2 μM ～20 μM の間を意味し、「+」は、25 μM ～60 μM の間を意味する。

%有効性：「+」は、<25%を意味し、「++」は、25%～100%の間を意味し、「+++」は、>100%を意味する。

【0472】

【化144】

表3

化合物 No.	EC 50	%有効性
1	+++	+++
2	++	+++
3	+++	+++
4	+++	+++
5	+++	+++
6	+++	+++
7	+++	+++
8	+++	+++
9	+++	+++
10	+++	+++
11	+++	+++
12	+++	++
13	+++	+++

上の表3に示されるように、本発明の化合物は、上記のアッセイで測定されたとおり、予

想以上の良好な修正活性を示す。

フロントページの続き

- (74)代理人 100062409
弁理士 安村 高明
- (74)代理人 100113413
弁理士 森下 夏樹
- (72)発明者 ハディダ ルアー, サラ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92037, ラ ホーヤ, トリー パインズ 2356
ナンバー16
- (72)発明者 チョウ, チンラン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92130, サン ディエゴ, ショアポイント ウェイ
4466
- (72)発明者 パン グーア, フレデリック
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92109, サン ディエゴ, オーモンド コート 83
2
- (72)発明者 ミラー, マーク ティー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92109, サン ディエゴ, ラ ホーヤ ブールバード
5075 ナンバー9
- (72)発明者 マッカートニー, ジェイソン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92007, カーディフ バイ ザ シー, キャロル ビ
ュー ドライブ 2274, アpartment 112
- (72)発明者 アルムガム, ビジャヤラクスマ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92078, サン マルコ, カミノ デ ラ パス 50
6

審査官 春日 淳一

- (56)参考文献 国際公開第2005/049018 (WO, A1)
特表2007-519740 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D, A61K, A61P
CAplus, REGISTRY (STN)