

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7566699号
(P7566699)

(45)発行日 令和6年10月15日(2024.10.15)

(24)登録日 令和6年10月4日(2024.10.4)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 C 311/56 (2006.01)

C 0 7 C 311/56

C S P

A 6 1 K 31/18 (2006.01)

A 6 1 K 31/18

A 6 1 K 31/26 (2006.01)

A 6 1 K 31/26

A 6 1 K 31/341 (2006.01)

A 6 1 K 31/341

A 6 1 K 31/343 (2006.01)

A 6 1 K 31/343

請求項の数 19 (全315頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-131251(P2021-131251)

(22)出願日 令和3年8月11日(2021.8.11)

(62)分割の表示 特願2017-560843(P2017-560843)
)の分割

原出願日 平成28年2月16日(2016.2.16)

(65)公開番号 特開2021-185159(P2021-185159)
A)

(43)公開日 令和3年12月9日(2021.12.9)

審査請求日 令和3年9月9日(2021.9.9)

(31)優先権主張番号 2015900507

(32)優先日 平成27年2月16日(2015.2.16)

(33)優先権主張国・地域又は機関
オーストラリア(AU)

(73)特許権者 503319102

ザ ユニバーシティ オブ クイーンズラ
ンド
オーストラリア国, クイーンズランド
4 0 7 2, セント ルシア

(73)特許権者 517284599

ザ・プロヴォースト・フェローズ・ファ
ウンデーション・スカラーズ・アンド・
ジ・アザー・メンバーズ・オブ・ボード
・オブ・ザ・カレッジ・オブ・ザ・ホー
リー・アンド・アンディヴァイデッド・
トリニティ・オブ・クイーン・エリザベ
ス・ニア・ダブリン
アイルランド・ダブリン・2・カレッジ
・グリーン・(番地なし)

最終頁に続く

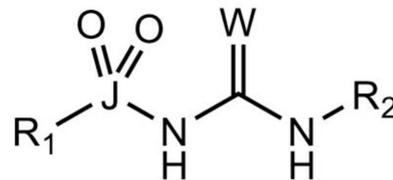
(54)【発明の名称】 スルホニル尿素及び関連化合物並びにその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物であって、

【化1】



式 (I)

式中、WはOであり、

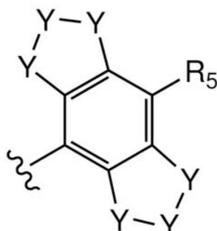
JはSであり、

R₁は、5員又は6員ヘテロシクリルからなる群から選択され、それらの全ては場合によつて置換されていてもよく、いずれかの場合による置換基は独立して、C₁~10アルキル、C₃~6シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、C₁~10アルコキシ、C₂~10アルケニル、C₂~10アルキニル、C₆~C₁₂アリーール、アリーールオキシ、ヘテロアリーール、ヘテロシクリル、ハロ、ヒドロキシル、ハロゲン化アルキル、アミノ、アルキルアミノ、アリーールアミノ、アシル、アミド、CN、NO₂、N₃、CH₂OH、CONH₂、CONR₂₄R₂₅、CO₂R₂₄、CH₂

OR₂₄、NHCOR₂₄、NHCO₂R₂₄、C₁～3アルキルチオ、トリチル、モノメトキシトリチル、R₂₄SO、R₂₄SO₂、CF₃S、CF₃SO₂、及びトリアルキルシリルからなる群から選択され、R₂₄及びR₂₅はそれぞれ独立してH及びC₁～10アルキルから選択され、

R₂は、2,6-ジアルキルフェニル、2,6-ジアルキル-4-ハロフェニル、2,6-ジシクロアルキルフェニル、2,6-ジシクロアルキル-4-ハロフェニル及び

【化2】



10

から選択され、

式中、Yは出現毎に独立してC及びOから選択され、それらは場合によってヒドロキシルで置換されていてもよく、

R₅は、水素、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル及びC₃～C₅シクロアルキルからなる群から選択され、

炭素原子を介してR₁はJに直接結合し、R₂も隣接する窒素に直接結合しており、

R₁が5員ヘテロシクリルである場合、前記5員ヘテロシクリルは1、2または3個の環窒素原子を含まない化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項2】

R₁は、6員ヘテロシクリルであり、それらの全ては請求項1に規定されたように場合によって置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R₁は、完全に飽和したヘテロシクリルであり、それらの全ては請求項1に規定されたように場合によって置換されていてもよい、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

R₁は、窒素ヘテロシクリルであり、それらの全ては請求項1に規定されたように場合によって置換されていてもよい、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

R₁は、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ピラン、モルホリン、ピペラジン及びピペリジンからなる群から選択され、それらの全ては、請求項1に規定されたように場合によって置換されていてもよい、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

R₁は、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、モルホリン、ピペラ及びピペリジンからなる群から選択され、それらの全ては、請求項1に規定されたように場合によって置換されていてもよい、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

R₁は、ピペラジン及びピペリジンからなる群から選択され、それらの全ては、請求項1に規定されたように場合によって置換されていてもよい、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

R₁は、請求項1に規定されたように場合によって置換されたピペリジンである、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

R₁は、

20

30

40

50

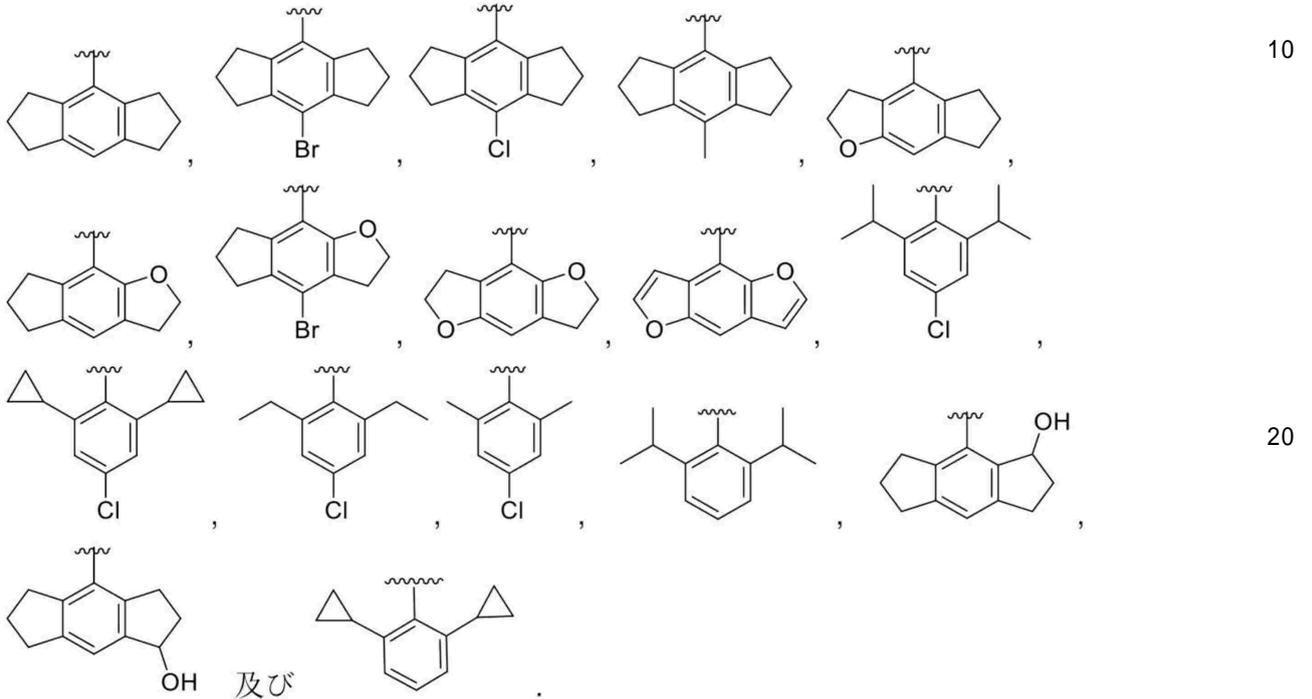
【化3】



からなる群から選択され、

このようなR₁基それぞれと組み合わせて、R₂は独立して、

【化4】

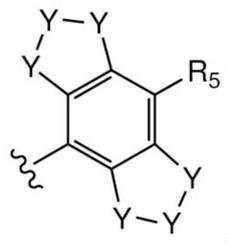


からなる群から選択される、請求項1、2、3、5または6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項10】

R₂は、

【化5】



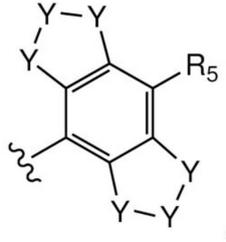
から選択され、

式中、Y及びR₅は、請求項1から9のいずれか一項に規定した通りである、請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

R₂は、

【化6】



から選択され、

式中、Yは出現毎に炭素であり、R₅は水素又はハロである、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

R₂は置換又は水素化インダセン、2,6-ジアルキルフェニル、2,6-ジアルキル-4-ハロフェニル、2,6-ジシクロアルキルフェニル及び2,6-ジシクロアルキル-4-ハロフェニルから選択される、請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物。

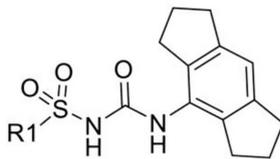
【請求項13】

R₂はヘキサヒドロインダセン、2,6-ジイソプロピルフェニル、2,6-ジイソプロピル-4-クロロフェニル、2,6-ジシクロプロピルフェニル及び2,6-ジシクロプロピル-4-クロロフェニルから選択される、請求項1から12のいずれか一項に記載の化合物。

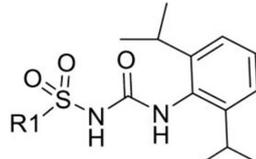
【請求項14】

式(1a)、(1b)又は(1c)の化合物であって、

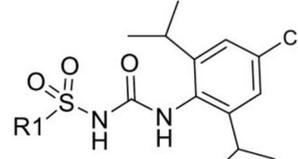
【化7】



式 (1a)



式 (1b)



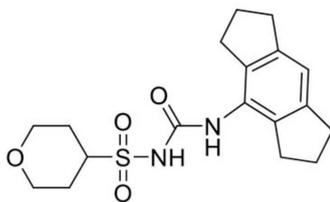
式 (1c)

式中、R₁は請求項1から13のいずれか一項に規定した通りである化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物。

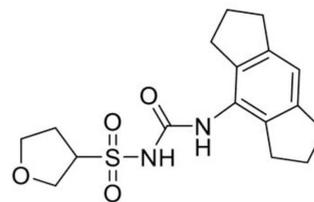
【請求項15】

以下の化合物：

【化8】



及び



並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物からなる群から選択される、請求項1から3、5、6及び9から14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項16】

NLRP3インフラマソームの阻害剤としての使用のための、請求項1から15のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物並びに薬学的に許容される担体、希釈剤及び/又は賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項17】

10

20

30

40

50

請求項1から15のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物並びに薬学的に許容される担体、希釈剤及び/又は賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項18】

- (a) 医薬品;及び/又は
- (b) 疾患、障害又は状態の治療又は予防;及び/又は
- (c) NLRP3インフラマソームの活性化の阻害にตอบสนองするものである疾患、障害又は状態の治療又は予防;及び/又は
- (d) IL-1、IL-17、IL-18、IL-1、IL-37、IL-33及びTh17細胞の1つ又は複数の調節にตอบสนองする疾患、障害又は状態の治療又は予防;及び/又は
- (e) 免疫系の疾患、障害又は状態の治療又は予防;及び/又は 10
- (f) 炎症性の疾患、障害若しくは状態か、又は自己免疫疾患、障害若しくは状態の治療又は予防;及び/又は
- (g) 皮膚の疾患、障害又は状態の治療又は予防;及び/又は
- (h) 心血管系の疾患、障害又は状態の治療又は予防;及び/又は
- (i) 癌、腫瘍又はその他の悪性病変の治療又は予防;及び/又は
- (j) 腎臓系の疾患、障害又は状態の治療又は予防;及び/又は
- (k) 胃腸管の疾患、障害又は状態の治療又は予防;及び/又は
- (l) 呼吸器系の疾患、障害又は状態の治療又は予防;及び/又は
- (m) 内分泌系の疾患、障害又は状態の治療又は予防;及び/又は
- (n) 中枢神経系(CNS)の疾患、障害又は状態の治療又は予防;及び/又は 20
- (o) クリオパイリン関連周期性症候群(CAPS):マックルウェルズ症候群(MWS)、家族性寒冷自己炎症性症候群(FCAS)及び新生児期発症多臓器性炎症性疾患(NOMID)を含む恒常的炎症;自己炎症性疾患を含む:家族性地中海熱(FMF)、TNF受容体関連周期性症候群(TRAPS)、メバロン酸キナーゼ欠損症(MKD)、高グロブリン血症D及び周期熱症候群(HIDS)、インターロイキン1受容体アンタゴニストの欠損症(DIRA)、マジード症候群、化膿性関節炎、壊疽性膿皮症及びざ瘡(PAPA)、A20のハプロ不全(HA20)、小児肉芽腫性動脈炎(PGA)、PLCG2関連抗体不全及び免疫調節異常(PLAID)、PLCG2関連自己炎症、抗体不全及び免疫調節異常(APLAID)、B細胞免疫不全を伴う鉄芽球性貧血、周期熱及び発育遅延(SIFD);スイト症候群、慢性非細菌性骨髄炎(CNO)、慢性再発性多巣性骨髄炎(CRMO)及び滑膜炎、ざ瘡、膿疱症、骨増殖症、骨炎症候群(SAPHO);多発硬化症(MS)、1型糖尿病、乾癬 30
- 、関節リウマチ、ベーチェット病、シェーグレン症候群及びシュニッツラー症候群を含む自己免疫疾患;慢性閉塞性肺疾患(COPD)、ステロイド耐性喘息、石綿肺、珪肺症及び嚢胞性線維症を含む呼吸器疾患;パーキンソン病、アルツハイマー病、運動ニューロン疾患、ハンチントン病、脳性マラリア及び肺炎球菌性髄膜炎による脳損傷を含む中枢神経系疾患;2型糖尿病、アテローム性動脈硬化、肥満、痛風、偽痛風を含む代謝疾患;眼の上皮の疾患、加齢黄斑変性(AMD)、角膜感染症、ブドウ膜炎及びドライアイを含む眼の疾患;慢性腎臓疾患、シュウ酸腎症及び糖尿病性腎症を含む腎臓疾患;非アルコール性脂肪性肝炎及びアルコール性肝臓疾患を含む肝臓疾患;接触過敏症及び日焼けを含む皮膚における炎症反応;骨関節炎、若年性原因不明の全身炎症、成人発症スチル病、再発性多発軟骨炎を含む関節における炎症反応;チクングニア及びロスリバーを含むアルファウイルス並びにデング及びジカウイルスを含むフラビウイルス、インフルエンザ、HIVを含むウイルス感染;化膿性汗腺炎(HS)及びその他の嚢胞が原因の皮膚疾患;肺癌転移、膵臓癌、胃癌、骨髄異形成症候群、白血病を含む癌;多発性筋炎;脳卒中;心筋梗塞;移植片対宿主病;高血圧;大腸炎;蠕虫感染;細菌感染;腹部大動脈瘤;創傷治癒;鬱病、心理的ストレス;ドレスラー症候群を含む心膜炎、虚血再灌流傷害並びに個体がNLRP3に生殖系列又は体細胞の非サイレント突然変異を有することが決定された任意の疾患からなる群から選択される疾患、障害又は状態の治療又は予防;及び/又は
- (p) ほ乳類における疾患、障害又は状態の診断を容易にするために、請求項1から15のいずれか一項に記載の標識化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はその金属イオンキレート複合体を、ほ乳類又はほ乳類から得た生物学的試料に投与する工程 40
- 50

を含む、ほ乳類における疾患、障害又は状態の診断;及び/又は

(q)生物学的標的を請求項1から15のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物に曝露する工程を含む、生物学的標的の活性の調節;及び/又は

(r)生物学的標的が、NLRP3インフラマソーム、IL-1、IL-17、IL-18、IL-1、IL-37、IL-33及びTh17細胞からなる群から選択される、生物学的標的を請求項1から15のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物に曝露する工程を含む、生物学的標的の活性の調節

における使用のための、請求項16または17に記載の医薬組成物。

【請求項19】

(a)NLRP3インフラマソームの障害;及び/又は

10

(b)疾患、障害又は状態の治療又は予防;及び/又は

(c)NLRP3インフラマソームの活性化の障害に応答するものである疾患、障害又は状態の治療又は予防;及び/又は

(d)IL-1、IL-17、IL-18、IL-1、IL-37、IL-33及びTh17細胞の1つ又は複数の調節に
応答する疾患、障害又は状態の治療又は予防;及び/又は

(e)免疫系の疾患、障害又は状態の治療又は予防;及び/又は

(f)炎症性の疾患、障害若しくは状態か、又は自己免疫疾患、障害若しくは状態の治療又は
予防;及び/又は

(g)皮膚の疾患、障害又は状態の治療又は予防;及び/又は

(h)心血管系の疾患、障害又は状態の治療又は予防;及び/又は

20

(i)癌、腫瘍又はその他の悪性病変の治療又は予防;及び/又は

(j)腎臓系の疾患、障害又は状態の治療又は予防;及び/又は

(k)胃腸管の疾患、障害又は状態の治療又は予防;及び/又は

(l)呼吸器系の疾患、障害又は状態の治療又は予防;及び/又は

(m)内分泌系の疾患、障害又は状態の治療又は予防;及び/又は

(n)中枢神経系(CNS)の疾患、障害又は状態の治療又は予防;及び/又は

(o)クリオパイリン関連周期性症候群(CAPS):マックルウェルズ症候群(MWS)、家族性寒冷
自己炎症性症候群(FCAS)及び新生児期発症多臓器性炎症性疾患(NOMID)を含む恒常的炎
症;自己炎症性疾患を含む:家族性地中海熱(FMF)、TNF受容体関連周期性症候群(TRAPS)

30

、メバロン酸キナーゼ欠損症(MKD)、高グロブリン血症D及び周期熱症候群(HIDS)、イン
ターロイキン1受容体アンタゴニストの欠損症(DIRA)、マジード症候群、化膿性関節炎、

壊疽性膿皮症及びざ瘡(PAPA)、A20のハプロ不全(HA20)、小児肉芽腫性動脈炎(PGA)、
PLCG2関連抗体不全及び免疫調節異常(PLAID)、PLCG2関連自己炎症、抗体不全及び免
疫調節異常(APLAID)、B細胞免疫不全を伴う鉄芽球性貧血、周期熱及び発育遅延(SIFD);

スイート症候群、慢性非細菌性骨髄炎(CNO)、慢性再発性多巣性骨髄炎(CRMO)及び滑膜
炎、ざ瘡、膿疱症、骨増殖症、骨炎症候群(SAPHO);多発硬化症(MS)、1型糖尿病、乾癬

、関節リウマチ、ベーチェット病、シェーグレン症候群及びシュニッツラー症候群を含む
自己免疫疾患;慢性閉塞性肺疾患(COPD)、ステロイド耐性喘息、石綿肺、珪肺症及び嚢胞
性線維症を含む呼吸器疾患;パーキンソン病、アルツハイマー病、運動ニューロン疾患、ハ
ンチントン病、脳性マラリア及び肺炎球菌性髄膜炎による脳損傷を含む中枢神経系疾患;2

40

型糖尿病、アテローム性動脈硬化、肥満、痛風、偽痛風を含む代謝疾患;眼の上皮の疾患、
加齢黄斑変性(AMD)、角膜感染症、ブドウ膜炎及びドライアイを含む眼の疾患;慢性腎臓疾
患、シュウ酸腎症及び糖尿病性腎症を含む腎臓疾患;非アルコール性脂肪性肝炎及びアルコ
ール性肝臓疾患を含む肝臓疾患;接触過敏症及び日焼けを含む皮膚における炎症反応;骨関
節炎、若年性原因不明の全身炎症、成人発症スチル病、再発性多発軟骨炎を含む関節にお
ける炎症反応;チングニア及びロスリパーを含むアルファウイルス並びにデング及びジカ
ウイルスを含むフラビウイルス、インフルエンザ、HIVを含むウイルス感染;化膿性汗腺炎
(HS)及びその他の嚢胞が原因の皮膚疾患;肺癌転移、膵臓癌、胃癌、骨髄異形成症候群、白
血病を含む癌;多発性筋炎;脳卒中;心筋梗塞;移植片対宿主病;高血圧;大腸炎;蠕虫感染;細菌
感染;腹部大動脈瘤;創傷治癒;鬱病、心理的ストレス;ドレスラー症候群を含む心膜炎、虚血

50

再灌流傷害並びに個体がNLRP3に生殖系列又は体細胞の非サイレント突然変異を有することが決定された任意の疾患からなる群から選択される疾患、障害又は状態の治療又は予防;及び/又は

(p)ほ乳類における疾患、障害又は状態の診断を容易にするために、請求項1から15のいずれか一項に記載の標識化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はその金属イオンキレート複合体を、ほ乳類又はほ乳類から得た生物学的試料に投与する工程を含む、ほ乳類における疾患、障害又は状態の診断;及び/又は

(q)生物学的標的を請求項1から15のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物に曝露する工程を含む、生物学的標的の活性の調節;及び/又は

(r)生物学的標的が、NLRP3インフラマソーム、IL-1、IL-17、IL-18、IL-1、IL-37、IL-33及びTh17細胞からなる群から選択される、生物学的標的を請求項1から15のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物に曝露する工程を含む、生物学的標的の活性の調節

10

のための医薬の製造における、請求項1から15のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、疾患の医学的処置及び診断の分野に関する。より詳細には、本発明は、新規スルホニル尿素及び関連化合物、並びにNLRP3の調節又はNLRP3若しくは炎症プロセスの関連成分の活性化の阻害に応答する疾患又は状態の治療又は同定におけるそれらの使用に関する。

20

【背景技術】

【0002】

本明細書の背景技術への言及は、このような技術がオーストラリア又はその他の場所における共通の一般知識を構成することを認めたものとして解釈されるべきではない。

【0003】

NOD様受容体(NLR)ファミリー、パイリンドメイン含有タンパク質3(NLRP3)インフラマソームは、炎症プロセスの成分であり、これが異常に活性化するとクリオパイリン関連周期性症候群(CAPS)等の遺伝性障害並びに多発性硬化症、2型糖尿病、アルツハイマー病及びアテローム性動脈硬化等の複合疾患が発病する。

30

【0004】

NLRP3は、病原体由来、環境及び宿主由来の多くの因子を検知する細胞内シグナル伝達分子である。活性化すると、NLRP3はカスパーゼ活性化及び動員ドメインを含有するアポトーシス関連スペック様タンパク質(ASC)に結合する。次に、ASCは重合して、ASCスペックとして知られる大きな凝集体を形成する。重合したASCは次にシステインプロテアーゼカスパーゼ-1と相互作用して、インフラマソームと称する複合体を形成する。これによって、カスパーゼ-1が活性化し、これは炎症誘発性サイトカインIL-1及びIL-18を活性型に切断し、ピロトーシスとして知られる炎症性細胞死の1種を媒介する。ASCスペックはまた、カスパーゼ-8を動員して活性化し、pro-IL-1及びpro-IL-18をプロセッシングし、アポトーシスによる細胞死の引き金となり得る。

40

【0005】

カスパーゼ-1は、プロ-IL-1及びプロ-IL-18を活性型に切断し、これらは細胞から分泌される。活性型カスパーゼ-1はまた、ガスデルミン-Dを切断して、ピロトーシスの引き金となる。ピロトーシスによる細胞死経路を制御することによって、カスパーゼ-1はまた、IL-33及び高移動度グルーブタンパク質ボックス1(HMGB1)等のアラミン分子の放出を媒介する。カスパーゼ-1はまた、細胞内IL-1R2を切断し、分解し、IL-1を放出させる。ヒト細胞において、カスパーゼ-1はまた、IL-37のプロセッシング及び分泌を制御することができる。細胞骨格及び解糖系の成分等のいくつかのその他のカスパーゼ-1基質は、カスパーゼ-1依存性炎症に関与することがある。

50

【0006】

NLRP3依存性ASCスペックは、細胞外環境に放出され、そこでカスパーゼ-1を活性化し、カスパーゼ-1基質のプロセッシングを誘導し、炎症を広げることができる。

【0007】

NLRP3インフラマソーム活性化から生じた活性型サイトカインは、炎症の重要な推進要因であり、その他のサイトカイン経路と相互作用して感染及び傷害に対する免疫応答を形成する。例えば、IL-1 シグナル伝達は、炎症誘発性サイトカインIL-6及びTNFの分泌を誘導する。IL-1 及びIL-18は、IL-23と相乗的に作用して、T細胞受容体の関与がなくても記憶CD4 Th17細胞及び T細胞によるIL-17産生を誘導する。IL-18及びIL-12はまた相乗的に作用して、記憶T細胞及びNK細胞からのIFN- 産生を誘導し、Th1応答を推進する。

10

【0008】

その他の細胞内パターン認識受容体(PRR)も、インフラマソームを形成することができる。これらには、NLRP1及びNLRC4等のその他のNLRファミリーメンバー、並びにメラノーマ2(AIM2)に存在しない2本鎖DNA(dsDNA)センサー等の非NLR PRR並びにインターフェロンガンマ誘導性タンパク質16(IFI16)が含まれる。NLRP3依存性IL-1 のプロセッシングはまた、カスパーゼ-1の下流の間接的な非標準的経路によって活性化され得る。

【0009】

遺伝性CAPS疾患マックルウェルズ症候群(MWS)、家族性寒冷自己炎症性症候群及び新生児期発症多臓器性炎症性疾患は、NLRP3の機能獲得型突然変異によって引き起こされるので、NLRP3は炎症プロセスの重要な成分として定義される。NLRP3はまた、2型糖尿病、アテローム性動脈硬化、肥満及び痛風等の代謝障害を特に含む、いくつかの複合疾患の病理発生に関与している。

20

【0010】

中枢神経系の疾患におけるNLRP3の役割は明らかになりつつあり、肺疾患も、NLRP3によって影響を受けることが示された。更に、NLRP3は肝臓疾患、腎臓疾患の発症及び加齢において役割を担う。これらの関連の多くは、Nlrp3^{-/-}マウスを使用して明らかにされたが、これらの疾患におけるNLRP3の特異的活性化にも深い理解が得られた。2型糖尿病において、膵臓における膵島アミロイドポリペプチドの沈着は、NLRP3及びIL-1 シグナル伝達を活性化し、細胞死及び炎症を引き起こす。

30

【0011】

いくつかの低分子はNLRP3インフラマソームを阻害することが示された。グリブライドは、NLRP3の活性化に応じてマイクロモル濃度でIL-1 産生を阻害するが、NLRC4及びNLRP1の活性化には応じない。その他の以前に特徴付けられたNLRP3阻害剤には、パルテノライド、3,4-メチレンジオキシ- -ニトロステレン及びジメチルスルホキシド(DMSO)が含まれるが、これらの薬剤は効力が限られ、非特異的である。

【0012】

NLRP3関連疾患の現在の治療法には、IL-1を標的とする生物学的薬剤が含まれる。これらは、組換えIL-1受容体アンタゴニストのアナキナラ、IL-1 中和抗体のカナキヌマブ及び可溶性デコイIL-1受容体のリロナセプトである。これらのアプローチによってCAPSを治療することができることが明らかとなり、これらの生物学的薬剤は、その他のIL-1 関連疾患のための臨床試験で使用されたことがある。

40

【0013】

いくつかの低分子はNLRP3インフラマソームを阻害することが示された。グリブライドは、NLRP3の活性化に応じてマイクロモル濃度でIL-1 産生を阻害するが、NLRC4及びNLRP1の活性化には応じない。その他の以前に特徴付けられたNLRP3阻害剤には、パルテノライド、3,4-メチレンジオキシ- -ニトロステレン及びジメチルスルホキシド(DMSO)が含まれるが、これらの薬剤は効力が限られ、非特異的である。

【0014】

ある種のジアリールスルホニル尿素含有化合物は、サイトカイン放出阻害薬(CRID)とし

50

て同定されることがある(Perregaux等、J. Pharmacol. Exp. Ther. 299、187～197頁、2001年)。CRIDは、IL-1 の翻訳後プロセッシングを阻害するジアリールスルホニル尿素含有化合物の1種である。IL-1 の翻訳後プロセッシングには、カスパーゼ-1の活性化及び細胞死が伴う。CRIDは、活性化した単核球を抑制し、したがって、カスパーゼ-1は不活性のまま、細胞膜潜伏(latency)は保持される。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0015】

【文献】Perregaux等、J. Pharmacol. Exp. Ther. 299、187～197頁、2001年

【文献】Handbook of Excipients 6版、Rowe, Sheskey & Quinn編(Pharmaceutical Press) 10

【文献】<http://www.cancer.gov/cancertopics/types/alphalist>

【文献】<http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1365-2249.2011.04440.x/asset/j.1365-2249.2011.04440.x.pdf?v=1&t=i60c1phf&s=d26f50a2622926cc6b4bc855bd911ae9dc9750cf>

【文献】Urbanら、Synth. Commun. 2003、33(12)、2029～2043頁

【文献】Satish K. Nair、Daniel Elbaum及びDavid W. Christianson. J. Biol. Chem. 1996、271:1003～100頁

【文献】Lixuan Mu、Wensheng Shi、Guangwei She、Jack C. Chang及びShuit-Tong Lee. Angew. Chem. Int. Ed. 2009、48、3469～3472頁 20

【文献】Pawan Kumar、Navneet Chandak、Poul Nielsen、Pawan K. Sharma. Bio org. Med. Chem. 2012、20、3843～3849頁

【文献】Monteら、J. Med. Chem. 1996、39、2953～2961頁

【文献】Pleら、J. Med. Chem. 2004、47、871～887頁

【文献】Chun Li、Etienne Henry、Naresh Kumar Mani、Jie Tang、Jean-Claude Brochon、Eric Deprez及びJuan Xie Eur. J. Org. Chem. 2010、2395～2405頁

【文献】Crocker等、2013年 Immunol Cell Biol 91:625頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

薬理的及び/若しくは生理学的及び/若しくは物理化学的特性が改善された化合物並びに/又は公知の化合物の有用な代替物となる化合物を提供する必要性がある。

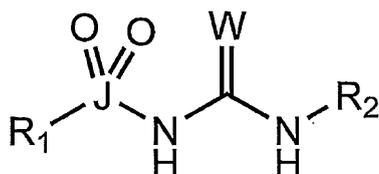
【課題を解決するための手段】

【0017】

本発明の第1の態様によれば、式(I)の化合物であって、

【0018】

【化1】



式(I)

【0019】

式中、WはO、S及びSeから選択され、

JはS及びSeから選択され、

R₁は、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルからなる群から選択され、それらの全ては場合によって置換されていてもよく、

R₂は、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルからなる群から選択され、それらの全ては場合によって置換されていてもよく、

炭素原子を介してR₁はJに直接結合し、R₂も隣接する窒素に直接結合している化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグが提供される。

【0020】

本発明の第2の態様によれば、第1の態様の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ並びに薬学的に許容される担体、希釈剤及び/又は賦形剤を含む医薬組成物が提供される。

10

【0021】

本発明の第3の態様は、有効量の第1の態様の化合物又はその薬学的に有効な塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、或いは第2の態様の医薬組成物を投与して、それによって疾患、障害又は状態を治療又は予防する工程を含む、疾患、障害又は状態の治療又は予防方法にある。

【0022】

本発明の第4の態様は、疾患、障害又は状態の治療又は予防において使用するための第1の態様の化合物又はその薬学的に有効な塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、或いは第2の態様の医薬組成物を提供する。

【0023】

本発明の第5の態様は、疾患、障害又は状態の治療又は予防のための医薬品の製造における第1の態様の化合物又はその薬学的に有効な塩、溶媒和物若しくはプロドラッグの使用を提供する。

20

【0024】

一実施形態では、疾患、障害又は状態は、NLRP3インフラマソームの活性化の阻害にตอบสนองする。

【0025】

上記態様の特定の非限定的な実施形態では、疾患、障害又は状態は、免疫系、心血管系、内分泌系、胃腸管、腎臓系、呼吸器系、中枢神経系の疾患、障害若しくは状態であり、癌若しくはその他の悪性病変であり、及び/又は病原体によって引き起こされるか、若しくは病原体に関連する。

30

【0026】

本発明の第6の態様では、ほ乳類における疾患、障害又は状態の診断を容易にするために、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)若しくは(II)の標識化合物、又はその薬学的に有効な塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを、ほ乳類又はほ乳類から得られた生物学的試料に投与する工程を含む、ほ乳類における疾患、障害又は状態を診断する方法が提供される。

【0027】

本発明の第7の態様は、生物学的標的を第1の態様の化合物又はその薬学的に許容される塩に曝露する工程を含む、生物学的標的の活性を調節する方法にある。

【0028】

生物学的標的は、NLRP3インフラマソーム、IL-1、IL-17、IL-18、IL-1、IL-37、IL-33及びTh17細胞からなる群から選択することができる。

40

【0029】

上記の個々の項で言及した本発明の様々な特性及び実施形態は、適切ならば、その他の項に準用する。したがって、一項目で明記した特性は、適切ならばその他の項で明記した特性と組み合わせることができる。

【0030】

本発明の更なる特性及び利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。

【0031】

本発明を容易に理解して実行するために、ここで好ましい実施形態を添付の図面を参照

50

して例として説明する。

【図面の簡単な説明】

【0032】

【図1A】マウスに様々な用量レベルを投与した後の公知のスルホニル尿素(MCC950)の血漿濃度を表したグラフである。

【図1B】マウスに様々な用量レベルを投与した後の公知のスルホニル尿素(MCC950)の血漿濃度を表したグラフである。

【図1C】マウスに様々な用量レベルを投与した後の公知のスルホニル尿素(MCC950)の血漿濃度を表したグラフである。

【図2A】マウスに様々な用量レベルを投与した後の本発明のスルホニル尿素(MCC7840)の血漿濃度を表したグラフである。

10

【図2B】マウスに様々な用量レベルを投与した後の本発明のスルホニル尿素(MCC7840)の血漿濃度を表したグラフである。

【図2C】マウスに様々な用量レベルを投与した後の本発明のスルホニル尿素(MCC7840)の血漿濃度を表したグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0033】

本発明は、少なくとも部分的に、ある種のスルホニル尿素及び関連化合物が有利な特性を有し、NLRP3インフラマソームの活性化の阻害並びに/又はIL-1及び/若しくはIL-17及び/若しくはIL-18、及び/若しくはIL-1、及び/若しくはIL-37、及び/若しくはIL-33の阻害において有用な活性を示し、並びにTh17等のヘルパーT細胞の活性を妨害又は調節するという発見に基づいている。特に、本発明の化合物は、炎症プロセス或いはNLRP3インフラマソーム並びに/又はIL-1及び/若しくはIL-17及び/若しくはIL-18、及び/若しくはIL-1、及び/若しくはIL-37、及び/若しくはIL-33及び/若しくはTh17細胞が役割を担う広範囲の障害の治療に有用である。

20

【0034】

ヒトCAPS患者及びCAPSのマウスモデルから得られた証拠によって、NLRP3依存性プロセス全てを阻害することがIL-1シグナル伝達等の単一のNLRP3依存性プロセスを阻害するよりも有効なもので、本発明者等はNLRP3阻害がIL-1生物製剤を上回る優れた治療になると確信するようになった。

30

【0035】

CAPSの個体はIL-1及びIL-18両方の分泌調節不全を示し、抗IL-1生物製剤で治療したCAPS患者は残存疾患を有する。骨の肥大及び間接変形等の症状はIL-1生物製剤では予防されない。更に、難聴等の中枢神経系が関与する症状は、中枢神経系への浸透が乏しいと思われるIL-1生物製剤を使用して制御することが困難である。CAPSのマウスモデルにおける研究は、IL-1シグナル伝達又はIL-18の不足だけでは、特に高齢の動物において、全身炎症を遮断するのに不十分であることを示している。CAPSの重症モデルにおいて、カスパーゼ-1シグナル伝達の完全な欠如のみが疾患を完全に回復させた。

【0036】

第1の態様の化合物等のスルホニル尿素含有化合物によるNLRP3の特異的阻害は、ASCスペック形成並びにカスパーゼ-8及びカスパーゼ-1活性化を含むNLRP3の下流のプロセス全てを遮断することができる。したがって、NLRP3阻害は、IL-1、IL-18及びIL-37プロセシング及び分泌、ガスデルミンD切断、ピロトーシス並びにIL-1、IL-33及びHMGBの放出等のカスパーゼ-1依存性プロセス全てを遮断する。更に、ASCスペックのNLRP3依存性細胞外放出は遮断され、カスパーゼ-8依存性pro-IL-1及びpro-IL-18切断及びアポトーシス細胞死が妨害される。したがって、第1の態様の化合物によるNLRP3の特異的阻害は、複数の下流炎症シグナルを妨害し、したがって、IL-1遮断単独よりも有効な抗炎症療法であることが明らかとなるはずである。

40

【0037】

抗IL-1生物製剤は、NLRP3とは別の供給源に由来するIL-1を遮断するが、その他のイ

50

ンフラマソーム(例えば、NLRC4、NLRP1、NLRP6、AIM2)によって産生されたこのようなIL-1及びその後の経路によって生じたIL-1は、病原体に対する宿主防御に重要なことがある。例えば、IL-1/IL-1Rアンタゴニストを投与された患者は、高い上気道感染率を示す。したがって、本化合物によるNLRP3の特異的阻害は、抗IL-1生物製剤と比較して少ない全身性の免疫抑制をもたらす可能性がある。

【0038】

Nlrp3/カスパーゼ-1軸によって生じたIL-1 及びIL-18は、CD4 Th17細胞及び T細胞によるIL-17産生の推進に不可欠な役割を果たす。IL-1 及びIL-18は、IL-23と相乗的に作用して、TCRの関与がなくても記憶CD4 Th17細胞及び T細胞によるIL-17産生を誘導する。IL-1推進IL-17はまた、乾癬、1型糖尿病、関節リウマチ、2型真性糖尿病、アテローム性動脈硬化、肥満、痛風及び、最近は喘息に関与している。

10

【0039】

本質的に、これらの疾患はそれぞれ、可溶性アラミン、又は細胞外に蓄積した代謝物の不完全な貪食作用によって推進される組織マクロファージ、樹状細胞又は脳のミクログリアの活性化が関与することが示された。NLRP3はこれらの事象を検知し、IL-1放出を導き、攻撃物質を排除するために炎症を引き起こす。疾患は、このプロセスが慢性又は過剰に活性化されたときに生じ、これによってなぜそれほど多くの疾患にNLRP3の関与が示されたかが説明される。したがって、NLRP3活性化を防止するように作用する阻害剤は、IL-17推進、並びにIL-1推進疾患において有用であり得る。

【0040】

この特許明細書では、「含む(comprises)」、「含む(comprising)」、「含む(includes)」、「含む(including)」という用語又は類似の用語は、非排他的な包含を意味するものであり、したがって、要素のリストを含む方法又は組成物は、それらの要素のみを含むのではなく、リストに挙げていないその他の要素を含む可能性がある。

20

【0041】

他に規定しなければ、本明細書で使用した技術用語及び科学用語は全て、本発明が属する業界の当業者によって通常理解されるのと同じ意味を有する。

【0042】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、無機塩基又は有機塩基及び無機酸又は有機酸を含む薬学的に許容される非毒性の塩基又は酸から調製された塩等の全身又は局所投与のために毒物学的に安全である塩を意味する。薬学的に許容される塩は、アルカリ及びアルカリ土類、アンモニウム、アルミニウム、鉄、アミン、グルコサミン、塩酸塩、硫酸塩、スルホン酸塩、硫酸水素塩、硝酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、酒石酸水素塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、ナブシレート、フマル酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、テレフタル酸塩、パモ酸塩、ピペラジン、ペクチン酸塩及びS-メチルメチオニン塩等を含む群から選択することができる。

30

【0043】

「アルキル」という用語は、例えば、1個から約12個の炭素原子、好ましくは1個から約9個の炭素原子、より好ましくは1個から約6個の炭素原子、更により好ましくは1個から約4個の炭素原子、更により好ましくは1個から2個の炭素原子を含有する直鎖又は分枝鎖アルキル置換基を意味する。このような置換基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソアミル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、ヘキシル、ヘプチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2-エチルブチル、3-エチルブチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル等からなる群から選択することができる。言及した炭素の数は、炭素主鎖及び炭素分枝に関するが、任意の置換基に属する炭素原子、例えば、主となる炭素鎖から枝分かれしたアルコキシ置換基の炭素原子は含まない。置換アルキルには、ハロ(例えば、Cl、F、Br及びI);ハロゲン化アルキル(例えば、CF₃、2-Br-エチル、CH₂F、CH₂Cl、CH₂CF₃又はCF₂CF₃);ヒドロキシル;アミノ;カルボキシレート;カルボキシアミド;アルキルアミノ;アリールアミノ;アルコキシ;アリールオキシ;ニトロ;アジド;シアノ;チオ;

40

50

スルホン酸;硫酸塩;ホスホン酸;リン酸塩;及びホスホン酸塩からなる群から選択される1つ又は複数の部分で置換されたアルキル並びに「場合によって置換された」の定義のもとで記載されたアルキルが含まれる。

【0044】

「アルケニル」という用語は、2個から12個の炭素原子、好ましくは2個から9個の炭素原子、より好ましくは2個から6個の炭素原子を有し、少なくとも1個の炭素-炭素2重結合を有する、場合によって置換された不飽和の直鎖又は分枝鎖炭化水素基を意味する。適切ならば、アルケニル基は、特定の数の炭素原子を有することができ、例えば、C₂~C₆アルケニルは、直鎖又は分枝鎖の配置で2、3、4、5又は6個の炭素原子を有するアルケニル基を含む。言及した炭素の数は、炭素主鎖及び炭素分枝鎖に関するが、任意の置換基に属する炭素原子は含まない。このような置換基の例は、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、s-及びt-ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプタ-1,3-ジエン、ヘキサ-1,3-ジエン、ノナ-1,3,5-トリエン等からなる群から選択することができる。置換アルケニルには、ハロ(例えば、Cl、F、Br及びI);ハロゲン化アルキル(例えば、CF₃、2-Br-エチル、CH₂F、CH₂Cl、CH₂CF₃又はCF₂CF₃);ヒドロキシル;アミノ;カルボキシレート;カルボキシアミド;アルキルアミノ;アリールアミノ;アルコキシ;アリールオキシ;ニトロ;アジド;シアノ;チオ;スルホン酸;硫酸塩;ホスホン酸;リン酸塩及びホスホン酸塩からなる群から選択される1個又は複数の部分で置換されたアルケニル並びに「場合によって置換された」の定義のもとで記載されたアルケニルが含まれる。

10

【0045】

本明細書で使用される「アルコキシ」という用語は、酸素原子によって結合した直鎖又は分枝鎖アルキル基(すなわち、-O-アルキル)を意味し、アルキルは前述の通りである。特定の実施形態では、アルコキシとは、1個から10個の炭素原子を含む酸素結合基(「C₁~10アルコキシ」)を意味する。更なる実施形態では、アルコキシとは、1個から8個の炭素原子(「C₁~8アルコキシ」)、1個から6個の炭素原子(「C₁~6アルコキシ」)、1個から4個の炭素原子(「C₁~4アルコキシ」)又は1個から3個の炭素原子(「C₁~3アルコキシ」)を含む酸素結合基を意味する。

20

【0046】

「シクロアルキル」及び「シクロアルケニル」という用語は、場合によって置換された、飽和及び不飽和の単環式、2環式又は3環式炭素基を意味する。適切ならば、シクロアルキル又はシクロアルケニル基は、特定数の炭素原子を有することができ、例えば、C₃~C₆シクロアルキル又はシクロアルケニルは、その範囲内に、3、4、5又は6個の炭素原子を有する炭素環基を含む。このような置換基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル等からなる群から選択することができる。置換シクロアルキル又はシクロアルケニルには、ハロ(例えば、Cl、F、Br及びI);ハロゲン化アルキル(例えば、CF₃、2-Br-エチル、CH₂F、CH₂Cl、CH₂CF₃又はCF₂CF₃);ヒドロキシル;アミノ;カルボキシレート;カルボキシアミド;アルキルアミノ;アリールアミノ;アルコキシ;アリールオキシ;ニトロ;アジド;シアノ;チオ;スルホン酸;硫酸塩;ホスホン酸;リン酸塩及びホスホン酸塩からなる群から選択される1個又は複数の部分による置換並びに「場合によって置換された」の定義の下で記載された置換が含まれる。

30

40

【0047】

本明細書で使用される「アルキルチオ」という用語は、1つ又は複数のアルキル置換基を有するチオ基を意味し、アルキルは上記のように定義される。

【0048】

本明細書で使用される「アミノ」という用語は、構造NR₂₃によって表される部分を意味し、アルキルによって置換された1級アミン並びに2級及び3級アミン(すなわち、アルキルアミノ)を含む。したがって、R₂₃は、例えば、2個の水素原子、2個のアルキル部分、又は1個の水素原子及び1個のアルキル部分を表すことができる。

【0049】

50

「アリアル」という用語は、各環が最高8員である安定した単環式、2環式又は3環式炭素環を意味し、少なくとも1個の環がヒュッケル $4n+2$ 則によって定義された芳香族である。この用語には、記載したように、少なくとも1個の環がアリアルである限り、飽和炭素環又はヘテロアリアル若しくは複素環式基を含む多環系が含まれる。

【0050】

本明細書で使用される、「アラルキル」及び「アリアルアルキル」という用語は、上記で定義したようなアルキル基を介して分子に結合した上記で定義したようなアリアル基を意味する。

【0051】

「ヘテロアリアル」という用語は、1つ又は複数の(特に1個から4個の)非炭素原子(特に、N、O若しくはS)又はそれらの組合せを含有するアリアル基を意味し、ヘテロアリアル基は場合によって1つ又は複数の炭素又は窒素原子で置換されている。ヘテロアリアル環はまた、1つ又は複数の環式炭化水素、複素環式、アリアル又はヘテロアリアル環と融合していてもよい。ヘテロアリアルには、これらに限定されないが、1個のヘテロ原子を有する5員ヘテロアリアル(例えば、チオフエン、ピロール、フラン);1、2位又は1、3位に2個のヘテロ原子を有する5員ヘテロアリアル(例えば、オキサゾール、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、プリン);3個のヘテロ原子を有する5員ヘテロアリアル(例えば、トリアゾール、チアジアゾール);4個のヘテロ原子を有する5員ヘテロアリアル(例えば、テトラゾール);1個のヘテロ原子を有する6員ヘテロアリアル(例えば、ピリジン、キノリン、イソキノリン、フェナントレン、5,6-シクロヘプテノピリジン);2個のヘテロ原子を有する6員ヘテロアリアル(例えば、ピリダジン、シンノリン、フタラジン、ピラジン、ピリミジン、キナゾリン);3個のヘテロ原子を有する6員ヘテロアリアル(例えば、1,3,5-トリアジン)及び4個のヘテロ原子を有する6員ヘテロアリアルが含まれる。「置換ヘテロアリアル」とは、置換基として1つ又は複数の非干渉基を有し、「場合によって置換された」の下に定義されたものを含むヘテロアリアルを意味する。

【0052】

本明細書で使用される「ヘテロシクリル」とは、環内に5個から8個の原子を有し、それらの原子の1個から4個がヘテロ原子である非芳香族環を意味する。複素環式環はまた、1つ又は複数の環式炭化水素、複素環式、アリアル又はヘテロアリアル環と融合していてもよい。複素環には、部分的及び完全に飽和した複素環式基が含まれる。複素環式系は別の部分に、この基の任意の数の炭素原子又はヘテロ原子を介して結合していてもよく、飽和及び不飽和のいずれであってもよい。複素環の非限定的な例には、 $C_4 \sim C_6$ セレノ環、ピロリジニル、ピロリニル、ピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルフォリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ピラゾリニル、ジチオリル、オキサチオリル、ジオキサニル、ジオキシニル、オキサジニル、アゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、オキセピニル及びチアピニル、イミダゾリニル、チオモルホリニル等が含まれる。

【0053】

置換基に関して「場合によって置換された」とは、1つ又は複数の部分で場合によって置換された置換基、例えば、場合によって置換された $C_1 \sim 10$ アルキル(例えば、場合によって置換された $C_1 \sim 6$ アルキル);場合によって置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル(例えば、場合によって置換されたシクロプロピル);場合によって置換されたヒドロキシアルキル;場合によって置換された $C_1 \sim 10$ アルコキシ(例えば、場合によって置換された $C_1 \sim 6$ アルコキシ);場合によって置換された $C_2 \sim 10$ アルケニル;場合によって置換された $C_2 \sim 10$ アルキニル;場合によって置換された $C_6 \sim C_{12}$ アリアル;アリアルオキシ;場合によって置換されたヘテロアリアル;場合によって置換されたヘテロシクリル;ハロ(例えば、Cl、F、Br及びI);ヒドロキシル;ハロゲン化アルキル(例えば、 CF_3 、2-Br-エチル、 CH_2F 、 CH_2CF_3 及び CF_2CF_3);アミノ(例えば、 NH_2 、 $NR_{12}H$ 及び $NR_{12}R_{13}$);アルキルアミノ;アリアルアミノ;アシル;アミド; CN ; NO_2 ; N_3 ; CH_2OH ; $CONH_2$; $CONR_{24}R_{25}$; CO_2R_{24} ; CH_2OR_{24} ; $NHCOR_{24}$; $NHCO_2R_{24}$; $C_1 \sim 3$ アルキルチオ;硫酸塩;スルホン酸;メタンスルホニルを含むアルキル又はアラルキルスルホニル等のスルホン酸エステル;ホスホン酸;リン酸塩;ホスホン酸塩;一、二又

10

20

30

40

50

は三リン酸エステル;トリチル又はモノメトキシトリチル; $R_{24}SO$; $R_{24}SO_2$; CF_3S 及び CF_3SO_2 ;ジメチル-t-ブチルシリル又はジフェニルメチルシリル等のトリアルキルシリルからなる群から選択される置換基を意味し、 R_{24} 及び R_{25} はそれぞれ独立してH又は場合によって置換されたC1~10アルキル、C1~6アルキル若しくはC1~4アルキルから選択される。

【0054】

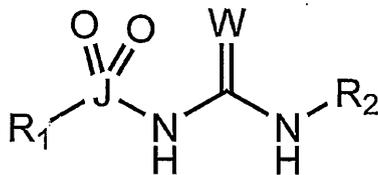
構造中の原子の数の範囲が示されたらいつでも(例えば、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ 、 $C_1 \sim C_9$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 又は $C_2 \sim C_{20}$ 、 $C_2 \sim C_{12}$ 、 $C_2 \sim C_{10}$ 、 $C_2 \sim C_9$ 、 $C_2 \sim C_8$ 、 $C_2 \sim C_6$ 、 $C_2 \sim C_4$ アルキル、アルケニル等)、指示した範囲内にある炭素原子の任意の部分範囲又は個々の数も使用できることが明確に意図される。したがって、例えば、本明細書で参照した任意の化学基(例えば、アルキル等)に関して使用したような1~12個の炭素原子(例えば、 $C_1 \sim C_{12}$)、1~9個の炭素原子(例えば、 $C_1 \sim C_9$)、1~6個の炭素原子(例えば、 $C_1 \sim C_6$)、1~4炭素原子(例えば、 $C_1 \sim C_4$)、1~3個の炭素原子(例えば、 $C_1 \sim C_3$)又は2~8個の炭素原子(例えば、 $C_2 \sim C_8$)の範囲の列挙は、適切ならば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11及び/又は12個の炭素原子、並びに、それらの任意の部分範囲(例えば、適切ならば、1~2個の炭素原子、1~3個の炭素原子、1~4個の炭素原子、1~5個の炭素原子、1~6個の炭素原子、1~7個の炭素原子、1~8個の炭素原子、1~9個の炭素原子、1~10個の炭素原子、1~11個の炭素原子、1~12個の炭素原子、2~3個の炭素原子、2~4個の炭素原子、2~5個の炭素原子、2~6個の炭素原子、2~7個の炭素原子、2~8個の炭素原子、2~9個の炭素原子、2~10個の炭素原子、2~11個の炭素原子、2~12個の炭素原子、3~4個の炭素原子、3~5個の炭素原子、3~6個の炭素原子、3~7個の炭素原子、3~8個の炭素原子、3~9個の炭素原子、3~10個の炭素原子、3~11個の炭素原子、3~12個の炭素原子、4~5個の炭素原子、4~6個の炭素原子、4~7個の炭素原子、4~8個の炭素原子、4~9個の炭素原子、4~10個の炭素原子、4~11個の炭素原子、及び/又は4~12個の炭素原子等)を包含し、明確に記載する。

【0055】

本発明の第1の態様によれば、式(I)の化合物であって、

【0056】

【化2】



式(I)

【0057】

式中、WはO、S及びSeから選択され、

JはS及びSeから選択され、

R_1 は、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシリルからなる群から選択され、それらの全ては場合によって置換されていてもよく、

R_2 は、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシリルからなる群から選択され、それらの全ては場合によって置換されていてもよく、

炭素原子を介して R_1 はJに直接結合し、 R_2 も隣接する窒素に直接結合している化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグが提供される。

【0058】

好ましい一実施形態では、WはOである。

【0059】

好ましい一実施形態では、JはSである。

【0060】

特に好ましい実施形態では、WはOであり、JはSである。

【0061】

一実施形態では、R₁は、C₅又はC₆シクロアルキル、5員又は6員ヘテロアリアル、少なくとも1個の環がヘテロアリアル、フェニル、ピフェニル、フェニルヘテロシクリル、5員又は6員ヘテロシクリル及びヘテロシクリルシクロアルキルである2環式ヘテロアリアルからなる群から選択され、それらの全ては場合によって置換されていてもよい。

【0062】

ある種の実施形態では、WはOであり、JはSであり、R₁は、ピラゾール、フラン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ピラン、ピロリジン、ピロール、トリアゾール、
10 テトラゾール、イミダゾール、ピリジン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、置換フェニル、フェニルヘテロアリアル、フェニルヘテロシクリル、ピフェニル、キノリン、イソキノリン、ナフチル、ピラジン及びピリミジンからなる群から選択され、それらの全ては、適切ならば、場合によって置換されていてもよい。

【0063】

一実施形態では、WがOであり、JがSであり、R₁が2-フラン又は2-チオフェンであるとき、それは未置換2-フラン又は2,5-置換フラン及び未置換2-チオフェン又は2,5-置換チオフェンから選択される。

【0064】

一実施形態では、WがOであり、JがSであり、R₁が2,5-置換フラン又は2,5-置換チオフェンであるとき、2,5-置換フラン又は2,5-置換チオフェンは3級アルコール基で置換されて
20 いない。

【0065】

ある種の実施形態では、R₁が未置換フランであるとき、それは先行技術のスルホニル尿素であるCRID3よりも約10倍高いレベルで血液脳関門を横断する能力を有することが見
だされた。

【0066】

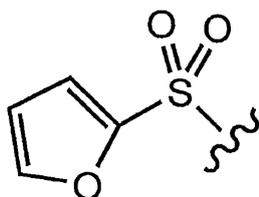
上記の実施形態では、2,5-置換への言及は、環に対する更なる置換の存在を排除せず、
番号付けした置換が存在しなければならないことを示しているにすぎない。例えば、2,4,
5-置換は、このような用語の範囲内で考えられる。
30

【0067】

2-フラン及び2-チオフェンへの言及は、環が以下に示したように環の2位でスルホニル
硫黄と連結していることを意味する。

【0068】

【化3】



40

【0069】

一実施形態では、R₁は5員ヘテロシクリル又はヘテロアリアルであり、それらのそれぞれは場合によって置換されていてもよく、N、O及びSから選択される少なくとも1個、好
ましくは少なくとも2個の環ヘテロ原子を含む。

【0070】

ある種の実施形態では、R₁は含窒素ヘテロシクリル又は含窒素ヘテロアリアルであり、
それらのそれぞれは場合によって置換されていてもよい。
50

【0071】

一実施形態では、 R_1 は5員含窒素ヘテロシクリル又は5員含窒素ヘテロアリアルであり、それらのそれぞれは場合によって置換されていてもよい。

【0072】

一実施形態では、 R_1 は5員ヘテロシクリル又は5員ヘテロアリアルであり、それぞれは少なくとも2個の環窒素原子を含み、環のそれぞれは場合によって置換されていてもよい。

【0073】

一実施形態では、 W は O であり、 J は S であり、 R_1 は、キノリン、イソキノリン、ナフチル、ピラジン、テトラゾール、イミダゾール、ピロリジン、ピロール、テトラヒドロピラン、ピラン、ペペリジン、ピペラジン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン及びトリアゾールからなる群から選択され、それらのそれぞれは場合によって置換されていてもよい。

10

【0074】

一実施形態では、 R_1 及び/又は R_2 は、セレノ環を含んでいてもよい。

【0075】

一実施形態では、 R_2 は、環のそれぞれが場合によって置換されていてもよい2環式及び3環式炭化水素、5、6及び7員複素環又はヘテロアリアル、並びに置換フェニルからなる群から選択されていてもよい。

【0076】

3環式炭化水素はインダセンであり得ることが適切である。

【0077】

一実施形態では、 R_2 は、5、6又は7員含窒素複素環、6員含窒素ヘテロアリアル及びシクロアルキル環と融合したアリアルから選択されていてもよい。

20

【0078】

式(1)の化合物の一実施形態では、 W は O であり、 J は S であり、 R_1 は、

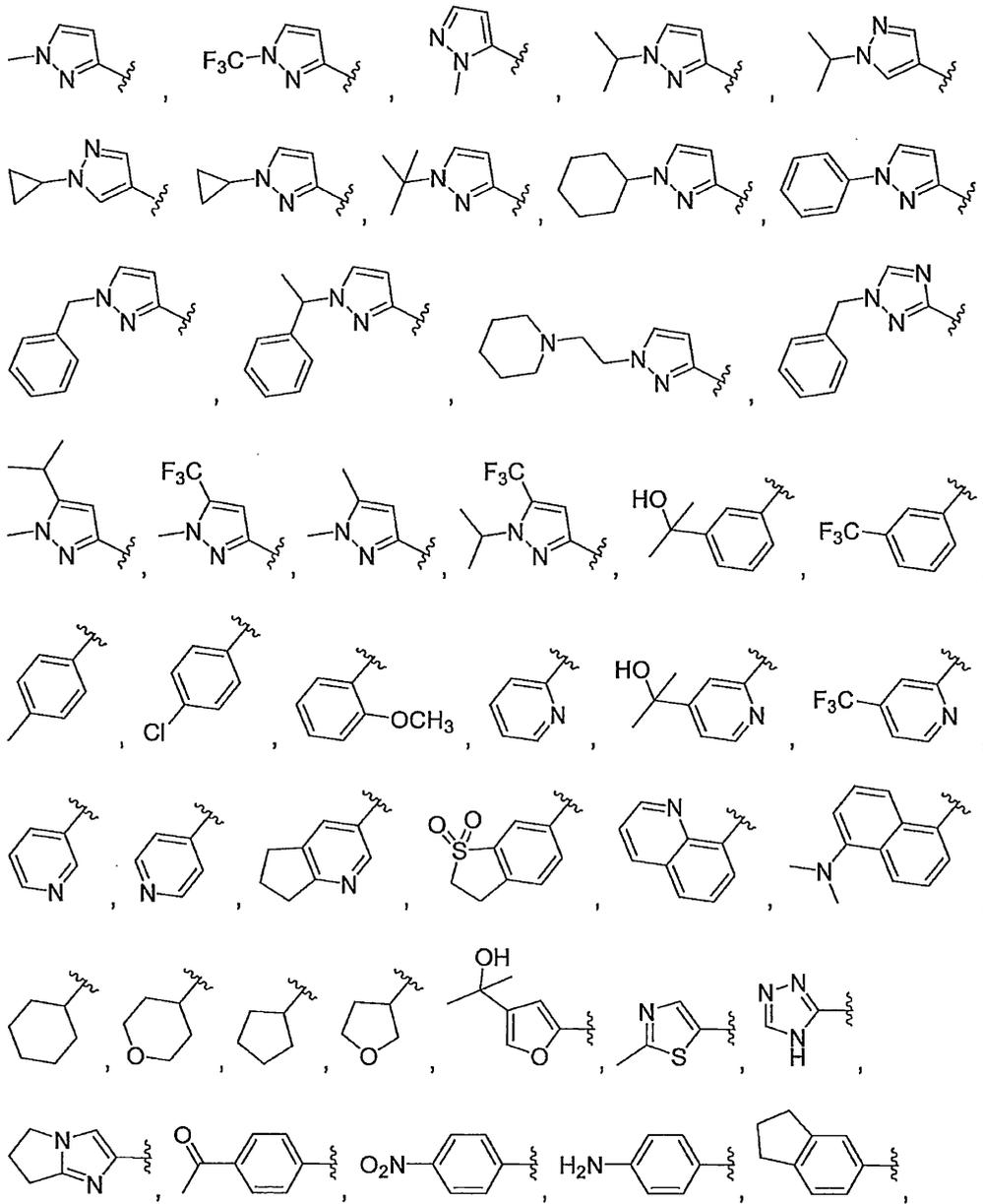
【0079】

30

40

50

【化4A】



10

20

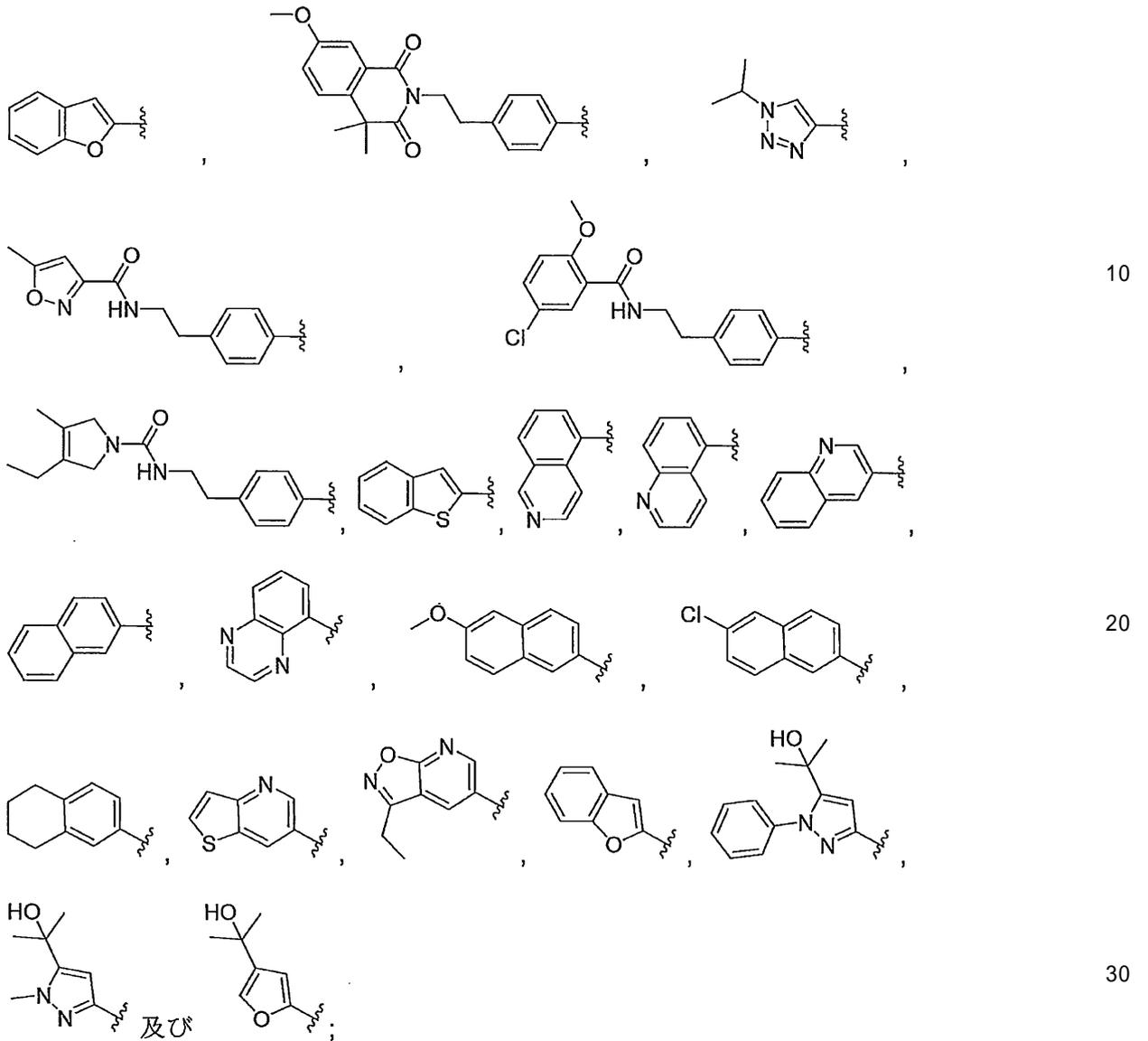
30

【0080】

40

50

【化4B】



【0081】

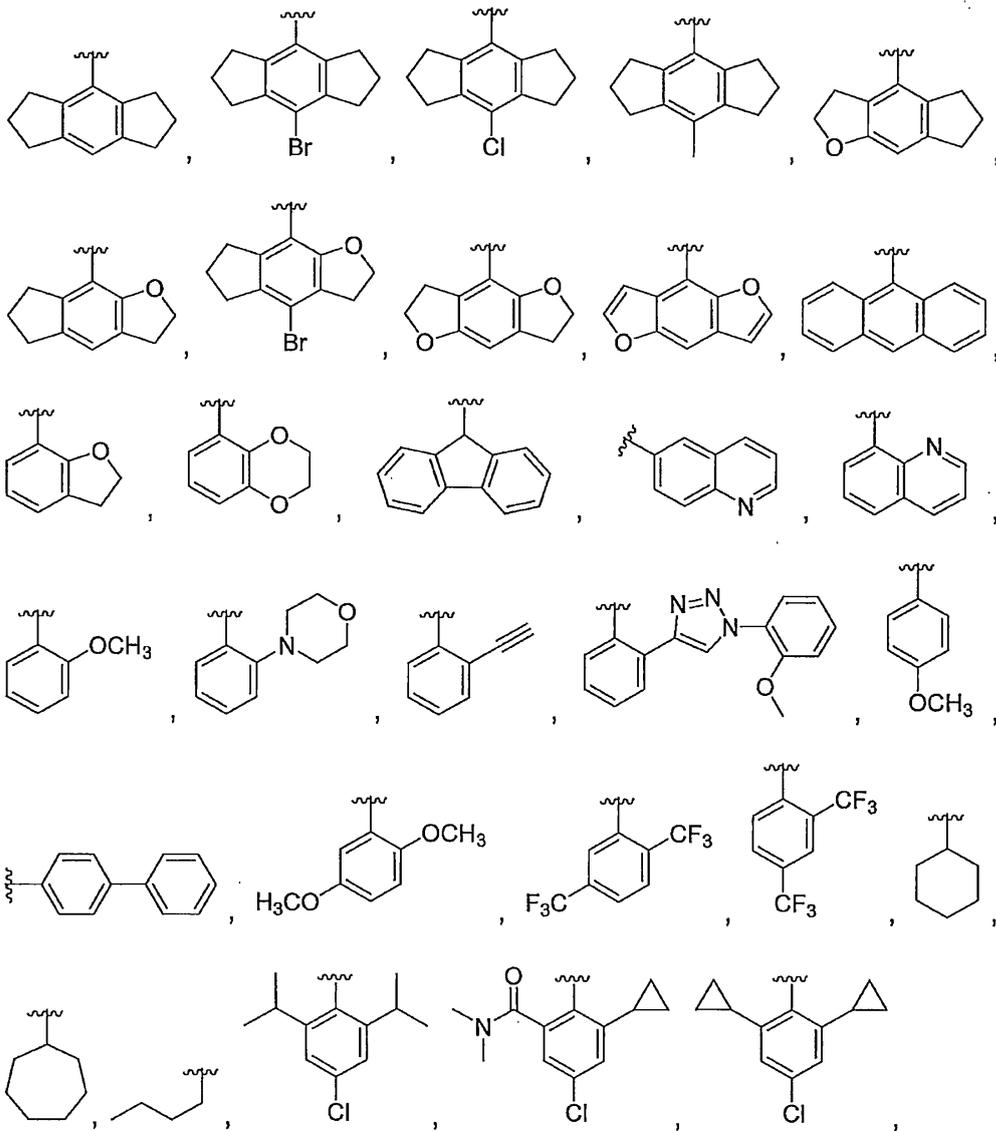
からなる群から選択されていてもよく、これらのR₁基のそれぞれについて、R₂は

【0082】

40

50

【化 5 A】



10

20

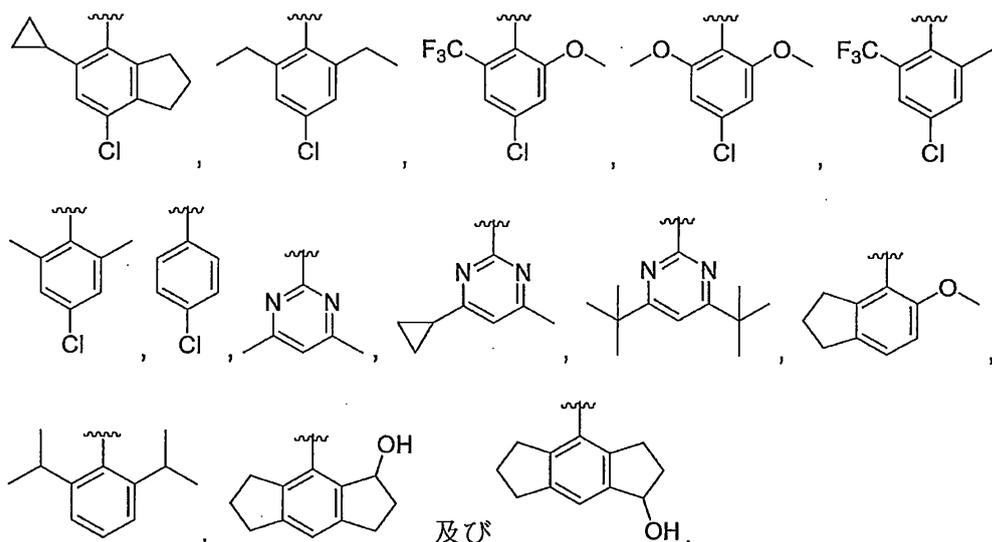
30

【 0 0 8 3 】

40

50

【化5B】



10

【0084】

からなる群から独立して選択されていてもよい。

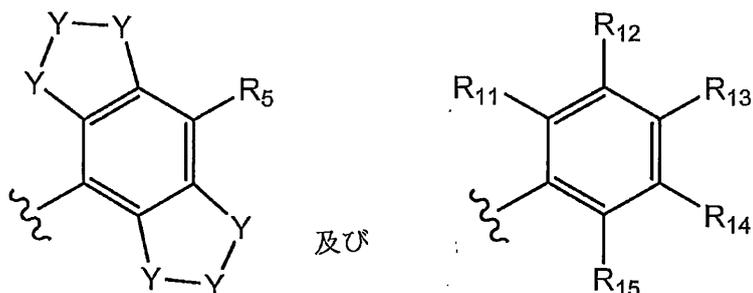
20

【0085】

第1の態様の任意の実施形態では、JがSであり、WがOであるとき、上記で挙げたR₁基のいずれかと組合せて、R₂は、

【0086】

【化6】



30

【0087】

から選択されていてもよく、

式中、Yは出現毎に独立してC、N、S及びOから選択され、それらは適切ならば、場合によって置換されていてもよく、

40

R₅、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄及びR₁₅は独立して、水素、ハロ、シアノ、アミド、スルホンアミド、アシル、ヒドロキシル、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₃~C₅シクロアルキル及びC₁~C₆アルコキシからなる群から選択されていてもよく、それらの基は全て、適切ならば、ハロ、シアノ又はC₁~C₆アルコキシで場合によって置換されていてもよく、

R₁₁及びR₁₂は組み合わせさせてフェニル、5若しくは6員含酸素複素環又は5若しくは6員含窒素ヘテロアリールを形成していてもよく、それらのそれぞれは場合によって置換されていてもよく、

R₁₂及びR₁₃は組み合わせさせて5若しくは6員含窒素ヘテロアリールを形成していてもよく、それは場合によって置換されていてもよく、

50

R₁₄及びR₁₅は組み合わせあって5若しくは6員シクロアルキル環、フェニル、5若しくは6員含酸素複素環又は5若しくは6員含窒素ヘテロアリアルを形成していてもよく、それらのそれぞれは場合によって置換されていてもよい。

【0088】

Yは出現毎に炭素であり、R₅は水素又はハロゲンであることが適切である。

【0089】

一実施形態では、R₁₂及びR₁₄は水素であり、R₁₁及びR₁₅はC₁~C₆アルキルであり、R₁₃は水素又はハロゲンである。

【0090】

好ましくは、R₂は置換又は水素化インダセン、2,6-ジアルキルフェニル、2,6-ジアルキル-4-ハロフェニル、2,6-ジシクロアルキルフェニル及び2,6-ジシクロアルキル-4-ハロフェニルから選択される。

10

【0091】

ある種の好ましい実施形態では、第1の態様の式のいずれかについて記載した任意のR₁基と組み合わせ、R₂はヘキサヒドロインダセン、2,6-ジイソプロピルフェニル、2,6-ジイソプロピル-4-クロロフェニル、2,6-ジシクロプロピルフェニル及び2,6-ジシクロプロピル-4-クロロフェニルから選択される。

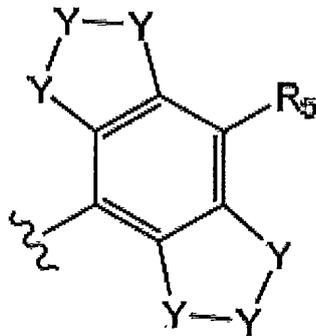
【0092】

一実施形態では、WはOであり、JはSであり、R₁はヘテロアリアルであり、R₂は、

【0093】

20

【化7】



30

【0094】

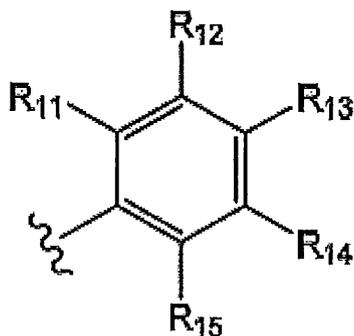
であり、式中、各YはCHであり、R₅はH又はハロゲンであり、好ましくはR₅はHである。

【0095】

一実施形態では、WはOであり、JはSであり、R₁はヘテロアリアルであり、R₂は、

【0096】

【化8】



40

50

【 0 0 9 7 】

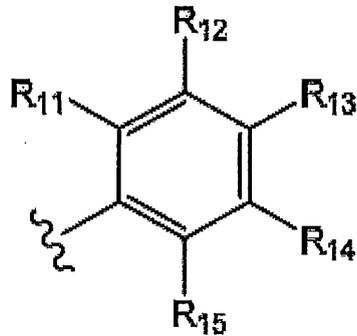
であり、式中、 R_{11} 及び R_{15} は $C_1 \sim 6$ アルキル、好ましくはイソプロピルであり、 R_{12} 及び R_{14} はHであり、 R_{13} はH又はハロゲン、好ましくは、H又はClである。

【 0 0 9 8 】

一実施形態では、WはOであり、JはSであり、 R_1 はヘテロアリアルであり、 R_2 は、

【 0 0 9 9 】

【 化 9 】



10

【 0 1 0 0 】

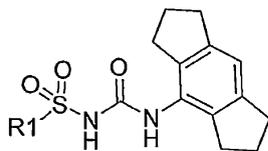
であり、式中、 R_{11} 及び R_{15} はイソプロピルであり、 R_{12} 及び R_{14} はHであり、 R_{13} はH又はClである。

【 0 1 0 1 】

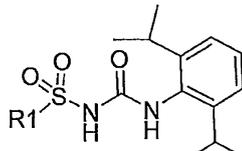
特定の実施形態では、式(I)の化合物は、式(Ia)、(Ib)及び(Ic)の化合物であって、

【 0 1 0 2 】

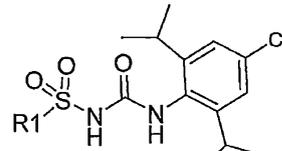
【 化 1 0 】



式(Ia)



式(Ib)



式(Ic)

30

【 0 1 0 3 】

式中、 R_1 は式(I)の任意の実施形態について以前に記載した通りである化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグから選択することができる。

【 0 1 0 4 】

式(Ia)、(Ib)及び(Ic)の化合物の一実施形態では、 R_1 は、ピラゾール、フラン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ピラン、ピロリジン、ピロール、トリアゾール、テトラゾール、イミダゾール、ピリジン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、置換フェニル、フェニルヘテロアリアル、フェニルヘテロシクリル、ピフェニル、キノリン、イソキノリン、ナフチル、ピラジン及びピリミジンからなる群から選択され、それらの全ては、適切ならば、場合によって置換されていてもよい。

40

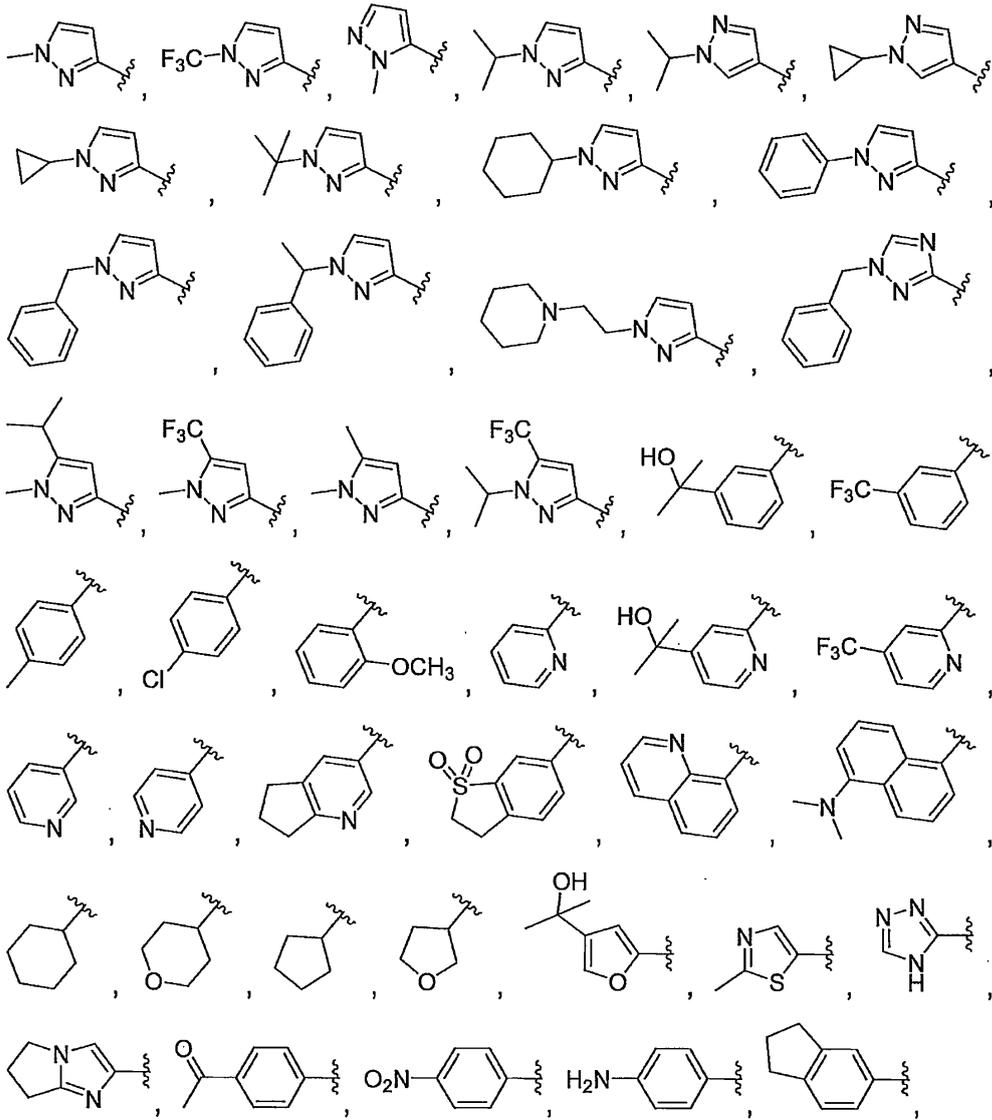
【 0 1 0 5 】

式(Ia)、(Ib)及び(Ic)の化合物の一実施形態では、 R_1 は、

【 0 1 0 6 】

50

【化 1 1 A】



10

20

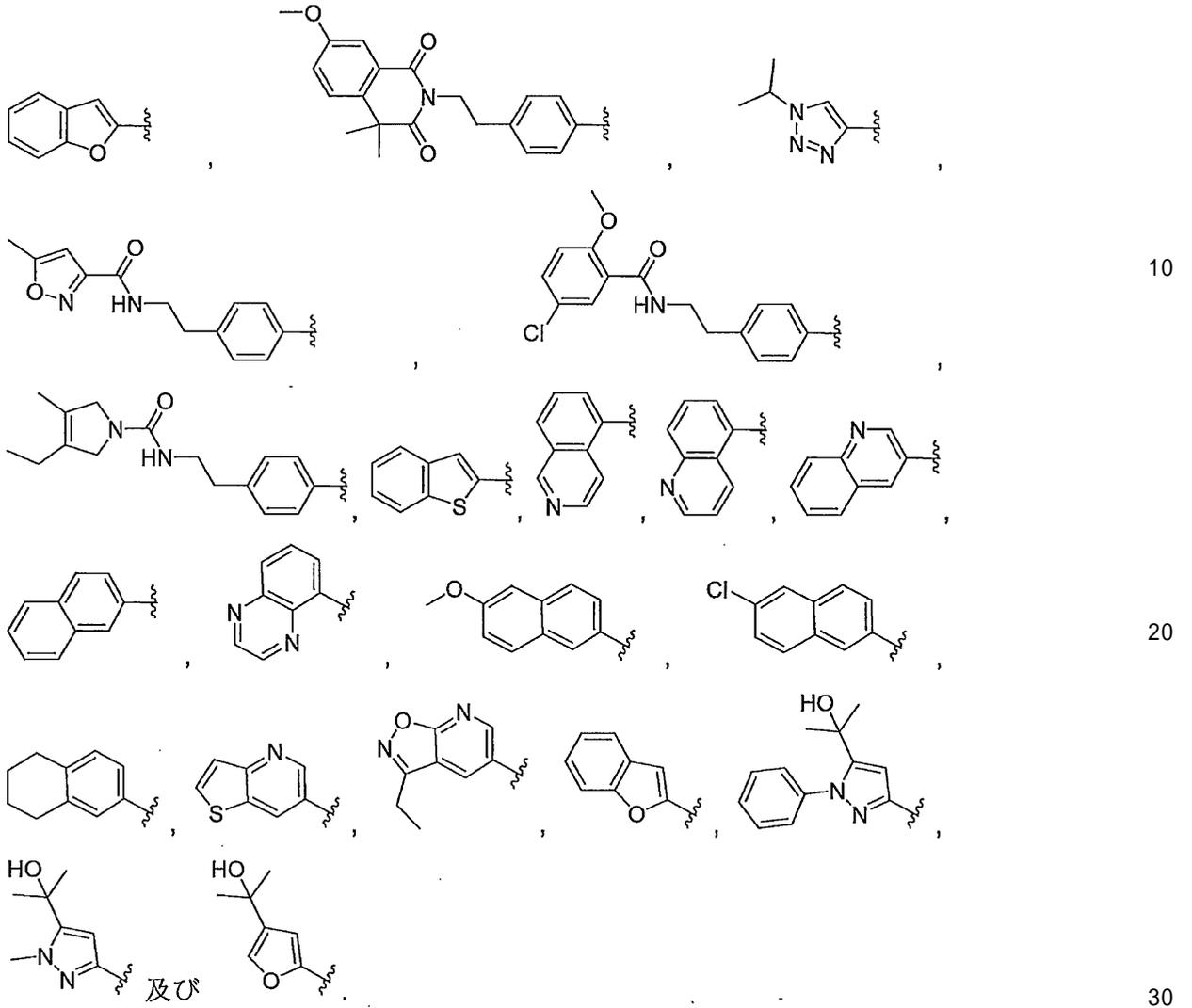
30

【0 1 0 7】

40

50

【化 1 1 B】



【 0 1 0 8 】

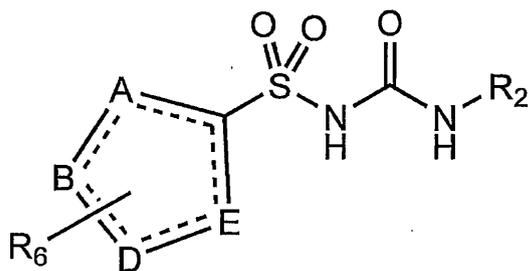
からなる群から選択される。

【 0 1 0 9 】

一実施形態では、式(I)の化合物は、式(II)の化合物であって、

【 0 1 1 0 】

【化 1 2】



式(II)

40

50

【0111】

式中、A、B、D及びEは、独立してC、N、O、S及びSeから選択されるが、それらのうちの少なくとも1つはCであり、

各破線は結合を表していてもよく、

R₂は式(I)、(Ia)、(Ib)若しくは(Ic)の任意の実施形態について以前に定義した通りであるか、又は蛍光基であってもよく、

R₆は出現毎に独立して、水素、ハロ、シアノ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルキルアミノ、C₁~C₆アルキルヒドロキシ、C₃~C₆シクロアルキル、アルキルフェニル、フェニル、ベンジル、C₁~C₆エステル、C₂~C₆アルケニル、C₁~C₆トリフルオロアルキル及びC₁~C₆アルコキシからなる群から選択され、それらのそれぞれは場合によって置換されていてもよく、又はR₆は蛍光基であってもよい化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグから選択することができる。

10

【0112】

式(II)の化合物の好ましい一実施形態では、A、B、D及びEのうちの少なくとも1つはN(すなわち、窒素)である。

【0113】

式(II)の化合物の更に好ましい実施形態では、A、B、D及びEのうちの少なくとも2つはNである。

【0114】

式(II)の化合物の一実施形態では、A、B、D及びEはN及びCから選択される。

20

【0115】

式(II)の化合物の更なる実施形態では、AはCであり、B、D及びEのうちの少なくとも2つはNである。

【0116】

一実施形態では、A、B、D及びEは、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール及びテトラゾールから選択される環を形成する。

【0117】

好ましくは、A、B、D及びEは、ピラゾール又はイミダゾール環から選択される環、最も好ましくはピラゾール環を形成する。

【0118】

一実施形態では、A、B、D及びE及び/又はR₂は、セレンノ環を含んでいてもよい。

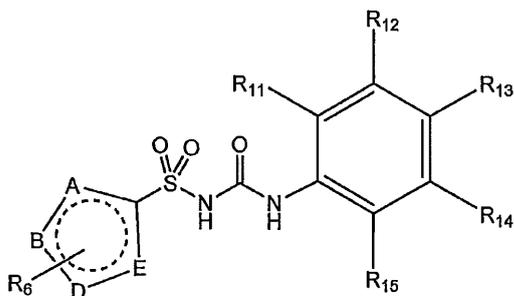
30

【0119】

一実施形態では、式(I)の化合物は、式(IIa)の化合物であって、

【0120】

【化13】



式(IIa)

40

【0121】

式中、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄及びR₁₅は以前に定義した通りであり、

A、B、D及びEはN及びCから選択され、A、B、D及びEのうちの少なくとも2つはNであ

50

り、

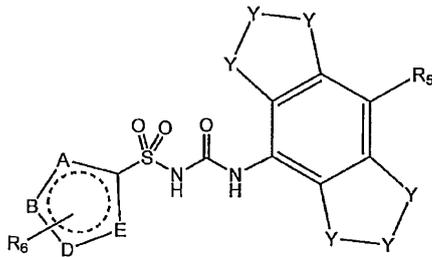
R₆は出現毎に独立して、水素、ハロゲン化物、シアノ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルキルアミノ、C₁~C₆アルキルヒドロキシ、C₃~C₆シクロアルキル、アルキルフェニル、フェニル、ベンジル、C₁~C₆エステル、C₂~C₆アルケニル、C₁~C₆トリフルオロアルキル及びC₁~C₆アルコキシからなる群から選択され、それらのそれぞれは場合によって置換されていてもよい化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグから選択することができる。

【0122】

一実施形態では、式(I)の化合物は、式(IIb)の化合物であって、

【0123】

【化14】



式(IIb)

【0124】

式中、Y及びR₅は以前に定義した通りであり、

A、B、D及びEはN及びCから選択され、A、B、D及びEのうちの少なくとも2つはNであり、

R₆は出現毎に独立して、水素、ハロゲン化物、シアノ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルキルアミノ、C₁~C₆アルキルヒドロキシ、C₃~C₆シクロアルキル、アルキルフェニル、フェニル、ベンジル、C₁~C₆エステル、C₂~C₆アルケニル、C₁~C₆トリフルオロアルキル及びC₁~C₆アルコキシからなる群から選択され、それらのそれぞれは場合によって置換されていてもよい化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグから選択することができる。

【0125】

一実施形態では、式(II)の化合物は、

【0126】

10

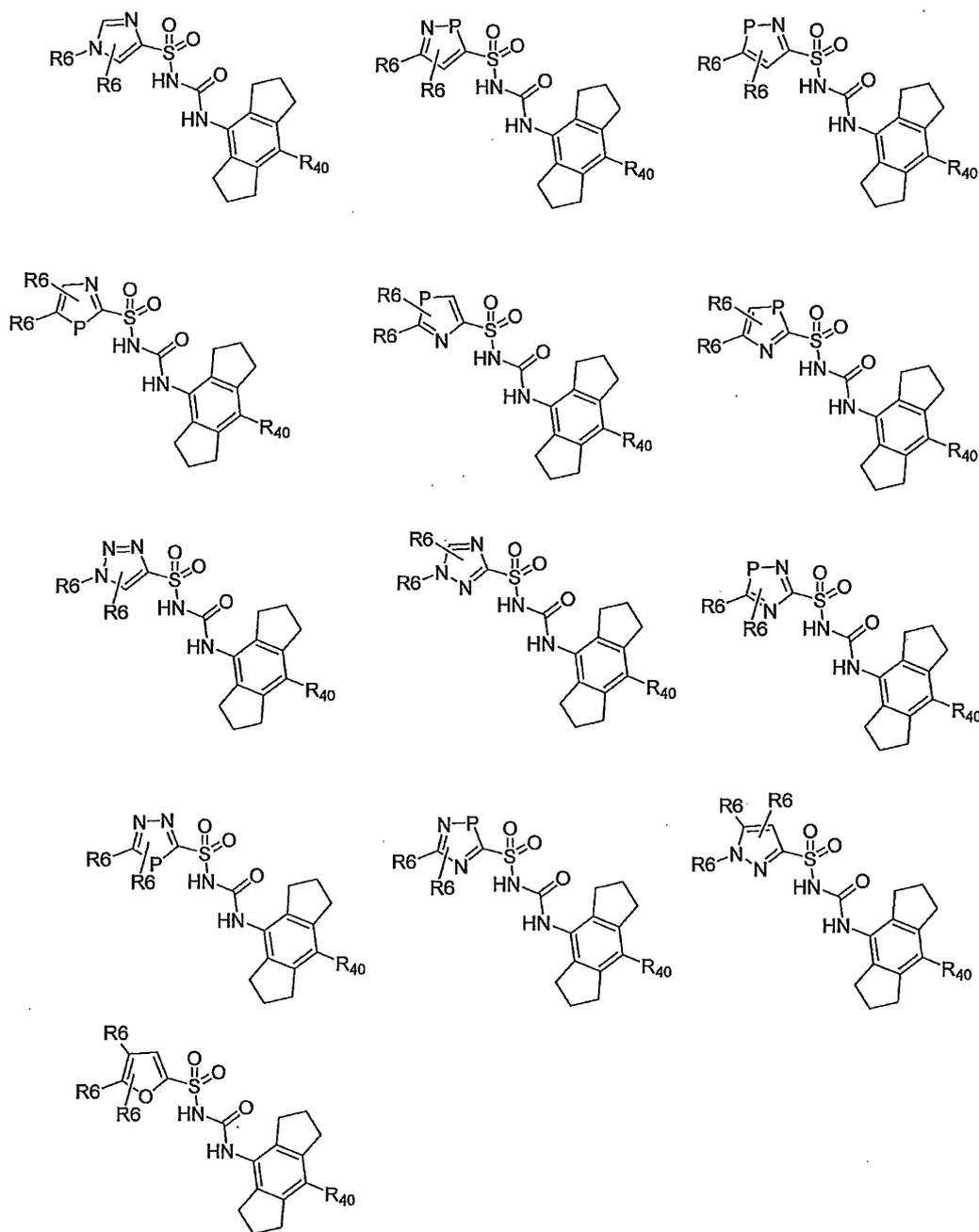
20

30

40

50

【化 1 5 A】



10

20

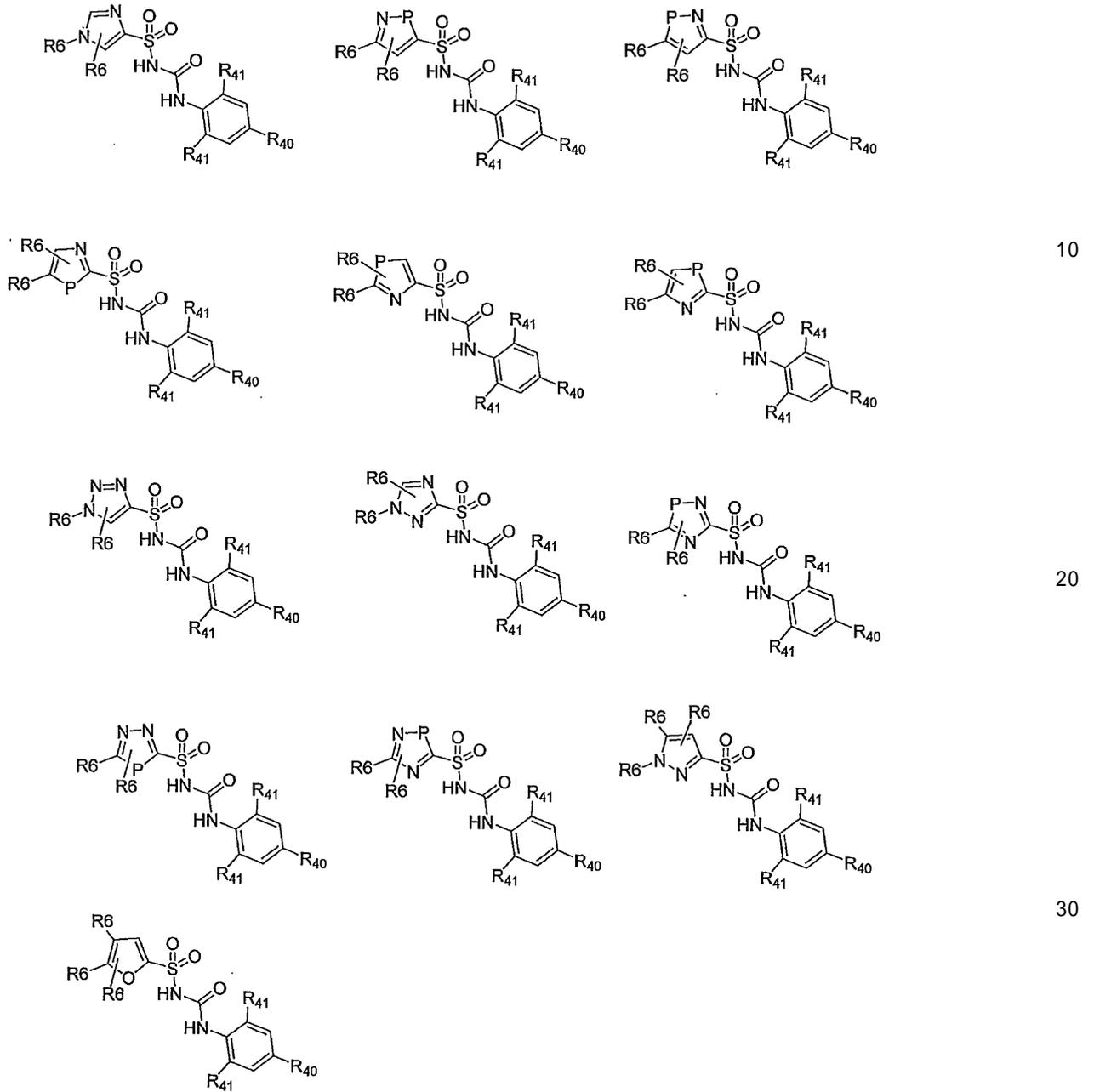
30

【 0 1 2 7】

40

50

【化15B】



【0128】

から選択され、

式中、 R_{40} はH、アルキル及びハロから選択され、

R_{41} はH及びアルキルから選択され、

Pは出現毎に独立してC、O又はSから選択され、

R_6 は、存在する場合、出現毎に独立して式(II)について定義した群から選択される。

【0129】

各環の中心から伸びる R_6 部分は、結合価を考慮して適切ならば、環炭素若しくは環ヘテロ原子に結合した基を表していてもよく、又は存在しなくてもよいことが理解される。

【0130】

式(II)の一実施形態では、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルキルヒドロキシである。

【0131】

式(II)の化合物のある種の実施形態では、例えば、 R_2 がヘキサヒドラインダセンであり

40

30

50

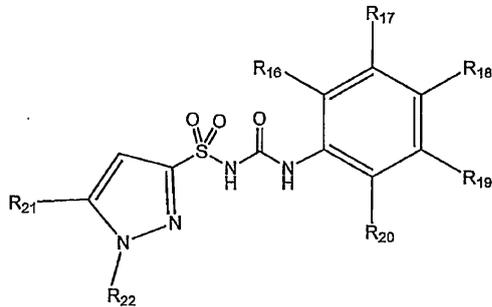
、R₁がフランであるとき、R₆は3級アルコール置換基でなくてもよい。

【0132】

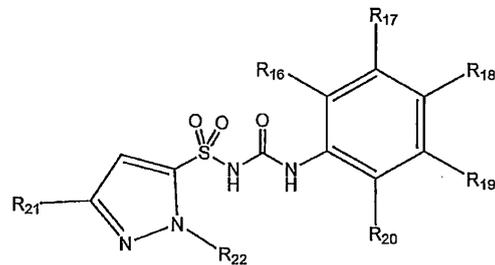
一実施形態では、第1の態様の化合物は、式(IIIa)、(IIIb)若しくは(IIIc)の化合物であって、

【0133】

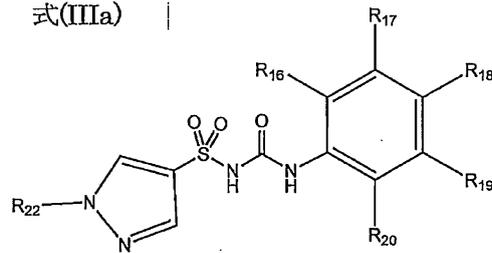
【化16】



式(IIIa)



式(IIIb)



式(IIIc)

【0134】

式中、R₂₁はH、アルキル、ペルハロアルキル又はヒドロキシルアルキルから選択され、R₂₂はH、アルキル、ペルハロアルキル、C₃~C₆シクロアルキル、フェニル又はベンジルから選択され、

R₁₈はH又はハロゲンであり、

R₁₆及びR₁₇はH若しくはアルキルであるか、又はR₁₆及びR₁₇は、それらが結合した炭素原子と一緒に5若しくは6員環を形成し、前記環は飽和、部分的に不飽和又は不飽和であり、前記環は、N、O及びSから選択される1個又は2個のヘテロ原子を場合によって含み、

R₁₉及びR₂₀はH若しくはアルキルであるか、又はR₁₉及びR₂₀は、それらが結合した炭素原子と一緒に5若しくは6員環を形成し、前記環は飽和、部分的に不飽和又は不飽和であり、前記環は、N、O及びSから選択される1個又は2個のヘテロ原子を場合によって含み、

但し、R₂₁及びR₂₂は両方がHであることはなく、

但し、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉及びR₂₀は全てがHであることはない化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグから選択することができる。

【0135】

式(IIIa)、(IIIb)及び(IIIc)の化合物の好ましい実施形態では、

R₂₁はH、アルキル、ペルハロアルキル又はヒドロキシルアルキル、好ましくはC₁~6ペルハロアルキル又はヒドロキシルアルキルから選択され、

R₂₂はH、アルキル、ペルハロアルキル、C₃~C₆シクロアルキル、フェニル又はベンジルから選択され、

R₁₆及びR₁₇は、それらが結合した原子と一緒にシクロペンチル環を形成し、

R₁₉及びR₂₀は、それらが結合した原子と一緒にシクロペンチル環を形成し、

R₁₈はH又はハロゲンであり、好ましくはR₁₈はHであり、

但し、R₂₁及びR₂₂は両方がHであることはない。

【 0 1 3 6 】

式(IIIa)、(IIIb)及び(IIIc)の化合物の別の好ましい実施形態では、

R₂₁はH、アルキル、ペルハロアルキル又はヒドロキシルアルキル、好ましくはC₁~6ペルハロアルキル又はヒドロキシルアルキルから選択され、

R₂₂はH、アルキル、ペルハロアルキル、C₃~C₆シクロアルキル、フェニル及びベンジルから選択され、

R₁₆及びR₂₀は、C₁~6アルキル、好ましくはイソプロピルであり、

R₁₇及びR₁₉はHであり、

R₁₈はH又はハロゲンであり、好ましくはR₁₈はH又はClであり、

但し、R₂₁及びR₂₂は両方がHであることはない。

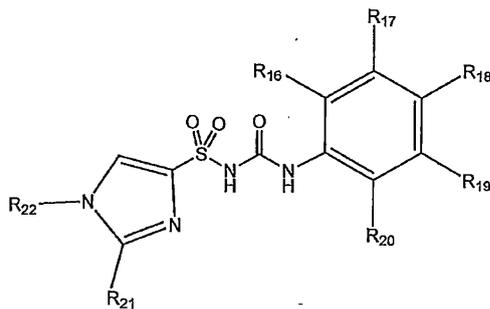
10

【 0 1 3 7 】

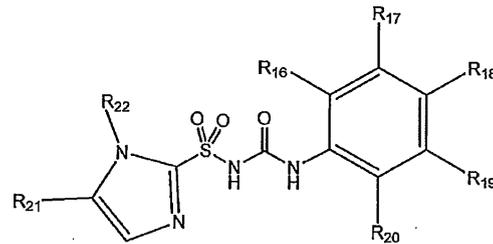
一実施形態では、第1の態様の化合物は、式(IVa)、(IVb)若しくは(IVc)の化合物であって、

【 0 1 3 8 】

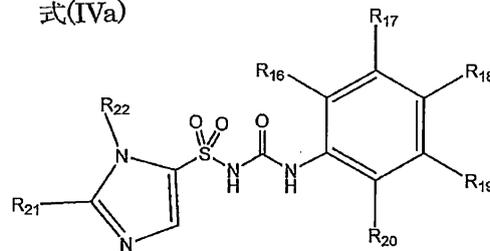
【 化 1 7 】



式(IVa)



式(IVb)



式(IVc)

20

30

【 0 1 3 9 】

式中、R₂₁及びR₂₂はH、アルキル、ペルハロアルキル、ヒドロキシルアルキル、C₃~C₆シクロアルキル、フェニル及びベンジルから選択されるか、又はR₂₁及びR₂₂はそれらが結合した炭素原子と一緒にシクロペンチル若しくはシクロヘキシル環を形成していてもよく、

40

R₁₈はH又はハロゲンであり、

R₁₆及びR₁₇はH若しくはアルキルであるか、又はR₁₆及びR₁₇はそれらが結合した炭素原子と一緒に5若しくは6員環を形成し、前記環は飽和、部分的に不飽和又は不飽和であり、前記環は、N、O及びSから選択される1個又は2個のヘテロ原子を場合によって含み、

R₁₉及びR₂₀はH若しくはアルキルであるか、又はR₁₉及びR₂₀はそれらが結合した炭素原子と一緒に5若しくは6員環を形成し、前記環は飽和、部分的に不飽和又は不飽和であり、前記環は、N、O及びSから選択される1個又は2個のヘテロ原子を場合によって含み、

但し、R₂₁及びR₂₂は両方がHであることはなく、

但し、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉及びR₂₀は全てがHであることはない化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグから選択することができる。

50

【 0 1 4 0 】

式(IVa)、(IVb)及び(IVc)の化合物の好ましい実施形態では、

R₂₁及びR₂₂はH、アルキル、ペルハロアルキル、ヒドロキシルアルキル、C₃~C₆シクロアルキル、フェニル及びベンジルから選択され、好ましくはペルハロアルキル及びヒドロキシルアルキルはC₁~6ペルハロアルキル及びヒドロキシルアルキルであり、

R₁₆及びR₁₇は、それらが結合した原子と一緒にシクロペンチル環を形成し、

R₁₉及びR₂₀は、それらが結合した原子と一緒にシクロペンチル環を形成し、

R₁₈はH又はハロゲンであり、好ましくはR₁₈はHであり、

但し、R₂₁及びR₂₂は両方がHであることはない。

【 0 1 4 1 】

式(IVa)、(IVb)及び(IVc)の化合物の別の好ましい実施形態では、

R₂₁及びR₂₂はH、アルキル、ペルハロアルキル、ヒドロキシルアルキル、C₃~C₆シクロアルキル、フェニル及びベンジルから選択され、好ましくはペルハロアルキル及びヒドロキシルアルキルはC₁~6ペルハロアルキル及びヒドロキシルアルキルであり、

R₁₆及びR₂₀は、C₁~6アルキル、好ましくはイソプロピルであり、

R₁₇及びR₁₉はHであり、

R₁₈はH又はハロゲンであり、好ましくはR₁₈はH又はClであり、

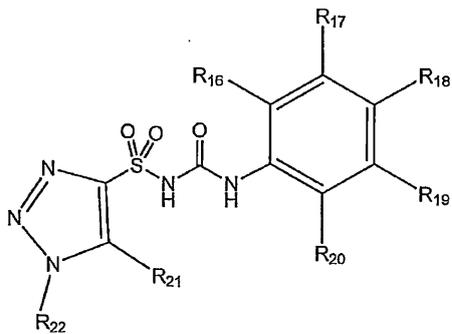
但し、R₂₁及びR₂₂は両方がHであることはない。

【 0 1 4 2 】

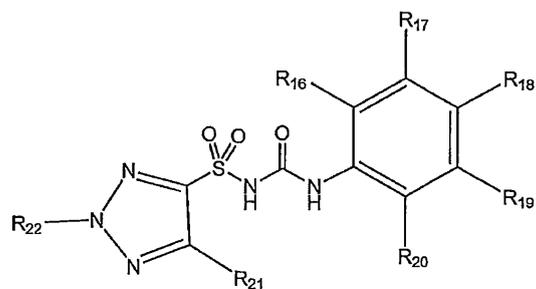
一実施形態では、第1の態様の化合物は、式(Va)、(Vb)若しくは(Vc)の化合物であって

【 0 1 4 3 】

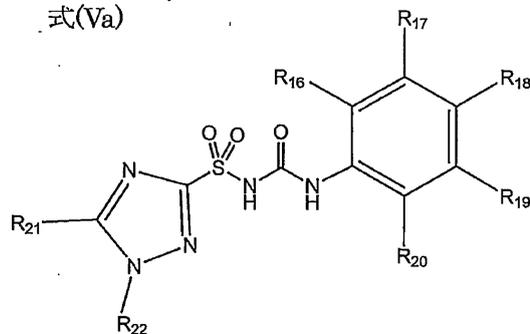
【 化 1 8 】



式(Va)



式(Vb)



式(Vc)

【 0 1 4 4 】

式中、R₂₁及びR₂₂はH、アルキル、ペルハロアルキル、ヒドロキシルアルキル、C₃~C₆シクロアルキル、フェニル及びベンジルから選択され、

R₁₈はH又はハロゲンであり、

R₁₆及びR₁₇はH若しくはアルキルであるか、又はR₁₆及びR₁₇はそれらが結合した炭素

原子と一緒に5若しくは6員環を形成し、前記環は飽和、部分的に不飽和又は不飽和であり、前記環は、N、O及びSから選択される1個又は2個のヘテロ原子を場合によって含み、

R₁₉及びR₂₀はH若しくはアルキルであるか、又はR₁₉及びR₂₀はそれらが結合した炭素原子と一緒に5若しくは6員環を形成し、前記環は飽和、部分的に不飽和又は不飽和であり、前記環は、N、O及びSから選択される1個又は2個のヘテロ原子を場合によって含み、

但し、R₂₁及びR₂₂は両方がHであることはなく、

但し、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉及びR₂₀は全てがHであることはない化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグから選択することができる。

【0145】

式(Va)、(Vb)及び(Vc)の化合物の好ましい実施形態では、

R₂₁及びR₂₂はH、アルキル、ペルハロアルキル、ヒドロキシルアルキル、C₃~C₆シクロアルキル、フェニル及びベンジルから選択され、好ましくはペルハロアルキル及びヒドロキシルアルキルはC₁~6ペルハロアルキル及びヒドロキシルアルキルであり、

R₁₆及びR₁₇は、それらが結合した原子と一緒にシクロペンチル環を形成し、

R₁₉及びR₂₀は、それらが結合した原子と一緒にシクロペンチル環を形成し、

R₁₈はH又はハロゲンであり、好ましくはR₁₈はHであり、

但し、R₂₁及びR₂₂は両方がHであることはない。

【0146】

式(Va)、(Vb)及び(Vc)の化合物の別の好ましい実施形態では、

R₂₁及びR₂₂はH、アルキル、ペルハロアルキル、ヒドロキシルアルキル、C₃~C₆シクロアルキル、フェニル及びベンジルから選択され、好ましくはペルハロアルキル及びヒドロキシルアルキルはC₁~6ペルハロアルキル及びヒドロキシルアルキルであり、

R₁₆及びR₂₀は、C₁~6アルキル、好ましくはイソプロピルであり、

R₁₇及びR₁₉はHであり、

R₁₈はH又はハロゲンであり、好ましくはR₁₈はH又はClであり、

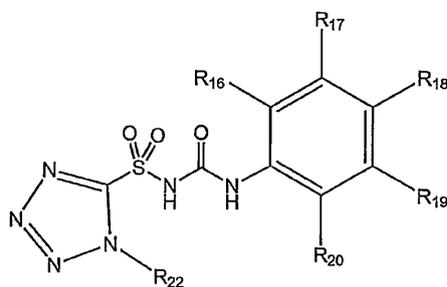
但し、R₂₁及びR₂₂は両方がHであることはない。

【0147】

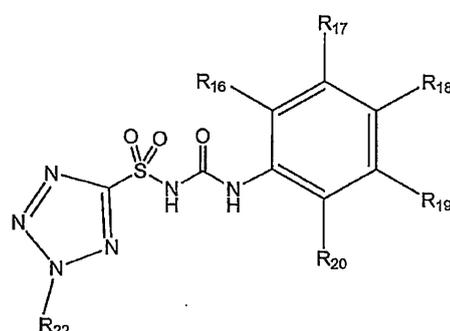
一実施形態では、第1の態様の化合物は、式(VIa)若しくは(VIb)の化合物であって、

【0148】

【化19】



式(VIa)



式(VIb)

【0149】

式中、R₂₂はアルキル、ペルハロアルキル、ヒドロキシルアルキル、C₃~C₆シクロアルキル、フェニル及びベンジルから選択され、

R₁₈はH又はハロゲンであり、

R₁₆及びR₁₇はH若しくはアルキルであるか、又はR₁₆及びR₁₇はそれらが結合した炭素原子と一緒に5若しくは6員環を形成し、前記環は、飽和、部分的に不飽和又は不飽和であり、前記環は、N、O及びSから選択される1個又は2個のヘテロ原子を場合によって含み、

10

20

30

40

50

R₁₉及びR₂₀はH若しくはアルキルであるか、又はR₁₉及びR₂₀はそれらが結合した炭素原子と一緒に5若しくは6員環を形成し、前記環は、飽和、部分的に不飽和又は不飽和であり、前記環は、N、O及びSから選択される1個又は2個のヘテロ原子を場合によって含み、但し、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉及びR₂₀は全てがHであることはない化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグから選択することができる。

【0150】

式(VIa)及び(VIb)の化合物の好ましい実施形態では、

R₂₂はアルキル、ペルハロアルキル、ヒドロキシルアルキル、C₃~C₆シクロアルキル、フェニル及びベンジルから選択され、好ましくはペルハロアルキル及びヒドロキシルアルキルはC₁~₆ペルハロアルキル及びヒドロキシルアルキルであり、

R₁₆及びR₁₇は、それらが結合した原子と一緒にシクロペンチル環を形成し、

R₁₉及びR₂₀は、それらが結合した原子と一緒にシクロペンチル環を形成し、

R₁₈はH又はハロゲンであり、好ましくはR₁₈はHである。

【0151】

式(VIa)及び(VIb)の化合物の別の好ましい実施形態では、

R₂₂はアルキル、ペルハロアルキル、ヒドロキシルアルキル、C₃~C₆シクロアルキル、フェニル及びベンジルから選択され、好ましくはペルハロアルキル及びヒドロキシルアルキルはC₁~₆ペルハロアルキル及びヒドロキシルアルキルであり、

R₁₆及びR₂₀は、C₁~₆アルキル、好ましくはイソプロピルであり、

R₁₇及びR₁₉はHであり、

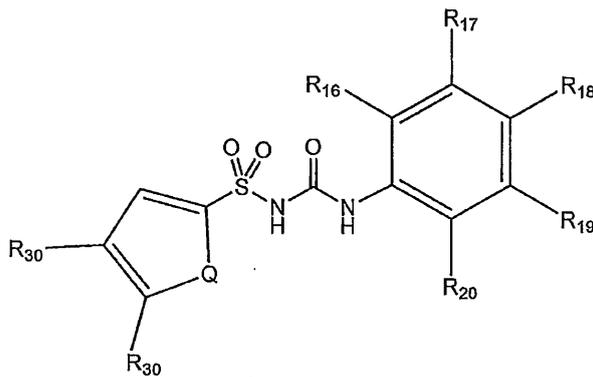
R₁₈はH又はハロゲンであり、好ましくはR₁₈はH又はClである。

【0152】

一実施形態では、第1の態様の化合物は、式(VII)の化合物であって、

【0153】

【化20】



式(VII)

【0154】

式中、QはO又はSであり、

R₃₀は出現毎に独立してアルキル、ペルハロアルキル、ヒドロキシルアルキル、C₃~C₆シクロアルキル及びアルキルアミノから選択され、

R₁₈はH又はハロゲンであり、

R₁₆及びR₁₇はH若しくはアルキルであるか、又はR₁₆及びR₁₇はそれらが結合した炭素原子と一緒に5若しくは6員環を形成し、前記環は、飽和、部分的に不飽和又は不飽和であり、前記環は、N、O及びSから選択される1個又は2個のヘテロ原子を場合によって含み、

R₁₉及びR₂₀はH若しくはアルキルであるか、又はR₁₉及びR₂₀はそれらが結合した炭素原子と一緒に5若しくは6員環を形成し、前記環は、飽和、部分的に不飽和又は不飽和であり、前記環は、N、O及びSから選択される1個又は2個のヘテロ原子を場合によって含み、

但し、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉及びR₂₀は全てがHであることはなく、

但しQがOであり、R₁₆及びR₁₇、並びにこれとは別にR₁₉及びR₂₀がそれらが結合したそれぞれの炭素原子と一緒にシクロペンチル環を形成するとき、R₃₀はC-3ヒドロキシアルキルではない化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグから選択することができる。

【0155】

式(VII)の化合物の好ましい実施形態では、

QはO又はSであり、

R₃₀は出現毎に独立してアルキル、ペルハロアルキル、ヒドロキシアルキル、C₃~C₆シクロアルキル及びアルキルアミノ、好ましくはC₁~₆アルキル、ペルハロアルキル、ヒドロキシアルキル及びアルキルアミノから選択され、

R₁₆及びR₁₇は、それらが結合した原子と一緒にシクロペンチル環を形成し、

R₁₉及びR₂₀は、それらが結合した原子と一緒にシクロペンチル環を形成し、

R₁₈はH又はハロゲンであり、好ましくはR₁₈はHであり、

但し、QがOであるとき、R₃₀はC-3ヒドロキシアルキルではない。

【0156】

式(VII)の化合物の別の好ましい実施形態では、

QはO又はSであり、

R₃₀は出現毎に独立してアルキル、ペルハロアルキル、ヒドロキシアルキル、C₃~C₆シクロアルキル及びアルキルアミノ、好ましくはC₁~₆アルキル、ペルハロアルキル、ヒドロキシアルキル及びアルキルアミノから選択され、

R₁₆及びR₂₀は、C₁~₆アルキル、好ましくはイソプロピルであり、

R₁₇及びR₁₉はHであり、

R₁₈はH又はハロゲンであり、好ましくはR₁₈はH又はClである。

【0157】

第1の態様の化合物、特に式(II)から(VI)の化合物は、先行技術のスルホニル尿素を上回る一連の予期せぬ利益を提供し、これらの利益は、マイクロソーム安定性の改善、透過性の改善、Pgp liabilityの低下、血漿タンパク質結合の低下、半減期の延長、経口生物学的利用率の改善、AUCの改善、C_{max}の改善、Cyp阻害の低下、NLRP3インフラマソームの活性化阻害の改善、及び溶解性の改善から選択することができる。溶解性及びある種のその他の改善は、特に水性環境中で認めることができる。

【0158】

一実施形態では、第1の態様の化合物は、改善された薬物動態特性を示す。公知のスルホニル尿素であるCRID3は3.2時間(マウス)の半減期を有し、これはt_{1/2}をヒトに外挿すると、QD又はBD投与による実質的なトラフレベルを導くことができる。第1の態様の化合物は、例えば、タンパク質結合、代謝及び経口利用率が異なることがある。

【0159】

特に、第1の態様の化合物、とりわけA、B、D及びEが5員含窒素ヘテロアリアル、例えば、ピラゾール環を形成している化合物は、代謝不安定性が少なく、且つ/又は、先行技術で認められる別の構造的に類似のフラン及びチオフェンよりも薬物動態特性が改善していることが見いだされた。

【0160】

一実施形態では、第1の態様の化合物は90²未満のtPSAを有する。

【0161】

第1の態様の化合物の1つの利点は、本化合物がCRID3等の先行技術のスルホニル尿素と比較して著しく低い極性表面積を示し得ることである。

【0162】

更なる一実施形態では、第1の態様の化合物は90²未満のtPSA及び405未満の分子量を有する。

【0163】

一部の実施形態では、3級アルコール基がないと、血漿濃度が増加し、MW及び極性表面

10

20

30

40

50

積両方の低下に役立ち、それによって血液脳関門浸透における全体的な改善をもたらす。

【0164】

式(I)から(VII)の化合物を含む第1の態様の化合物について記載した実施形態のいずれかにおいて、それらの置換基又は任意選択の置換の1つ又は複数の水素は重水素化することができる。

【0165】

本発明の化合物の重水素化類似体は、動的同位体効果によって代謝安定性の増加を示すことができる。

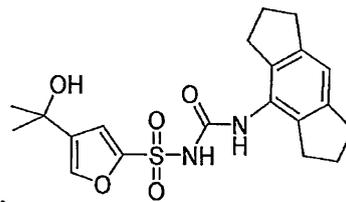
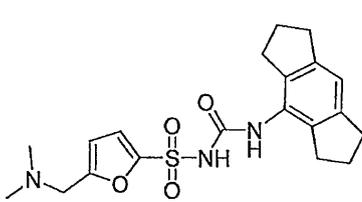
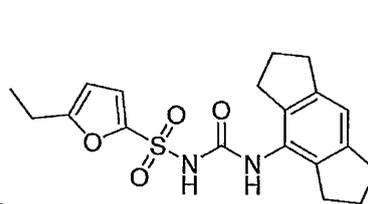
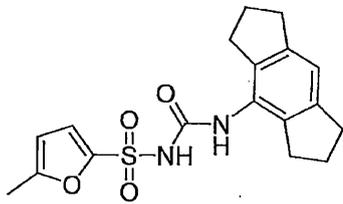
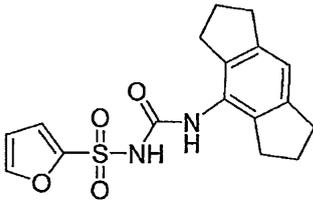
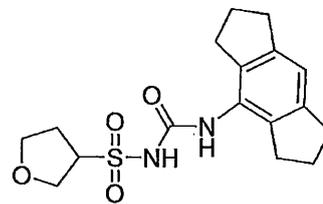
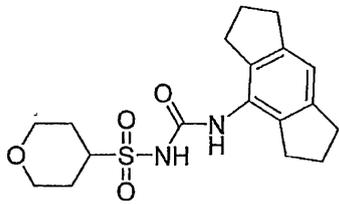
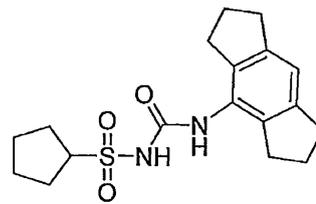
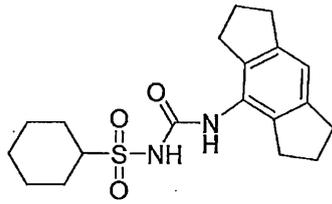
【0166】

一実施形態では、第1の態様の化合物は、

10

【0167】

【化21A】



【0168】

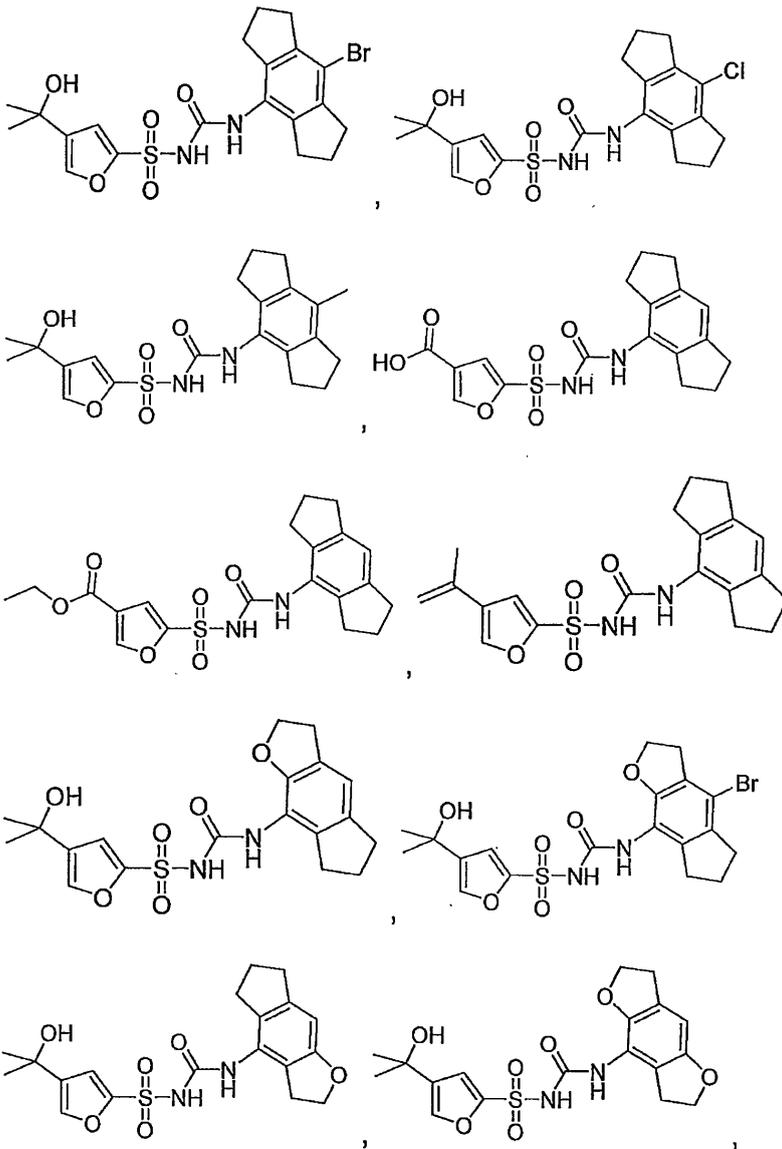
20

30

40

50

【化 2 1 B】



10

20

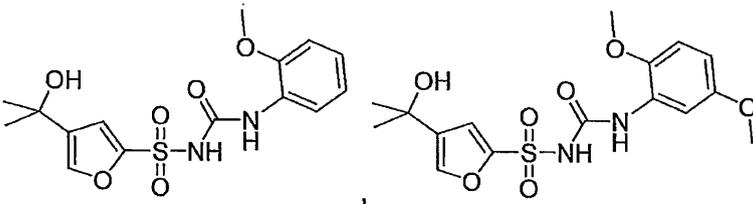
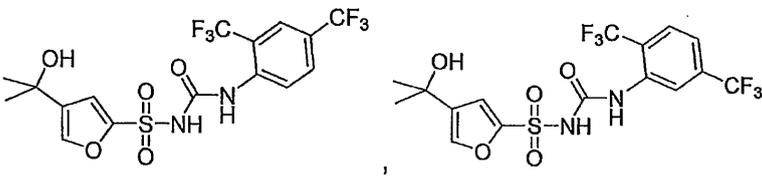
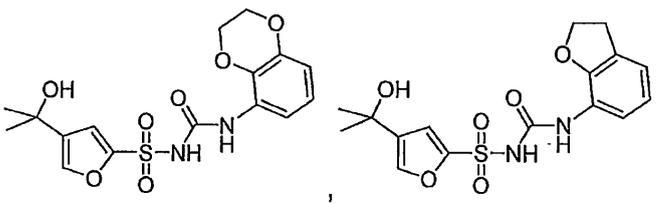
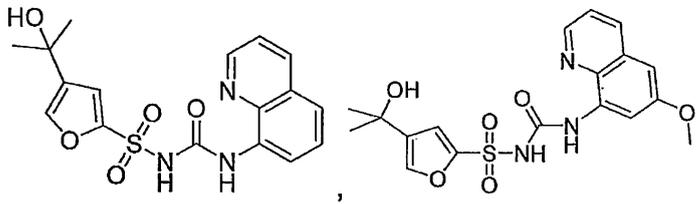
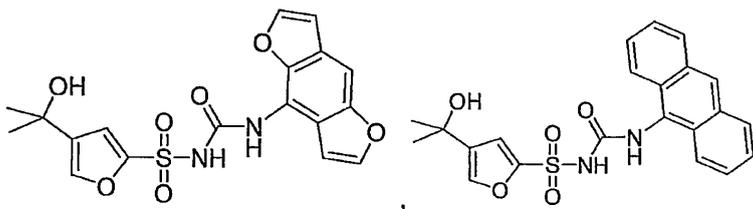
30

【 0 1 6 9 】

40

50

【化 2 1 C】



【 0 1 7 0 】

10

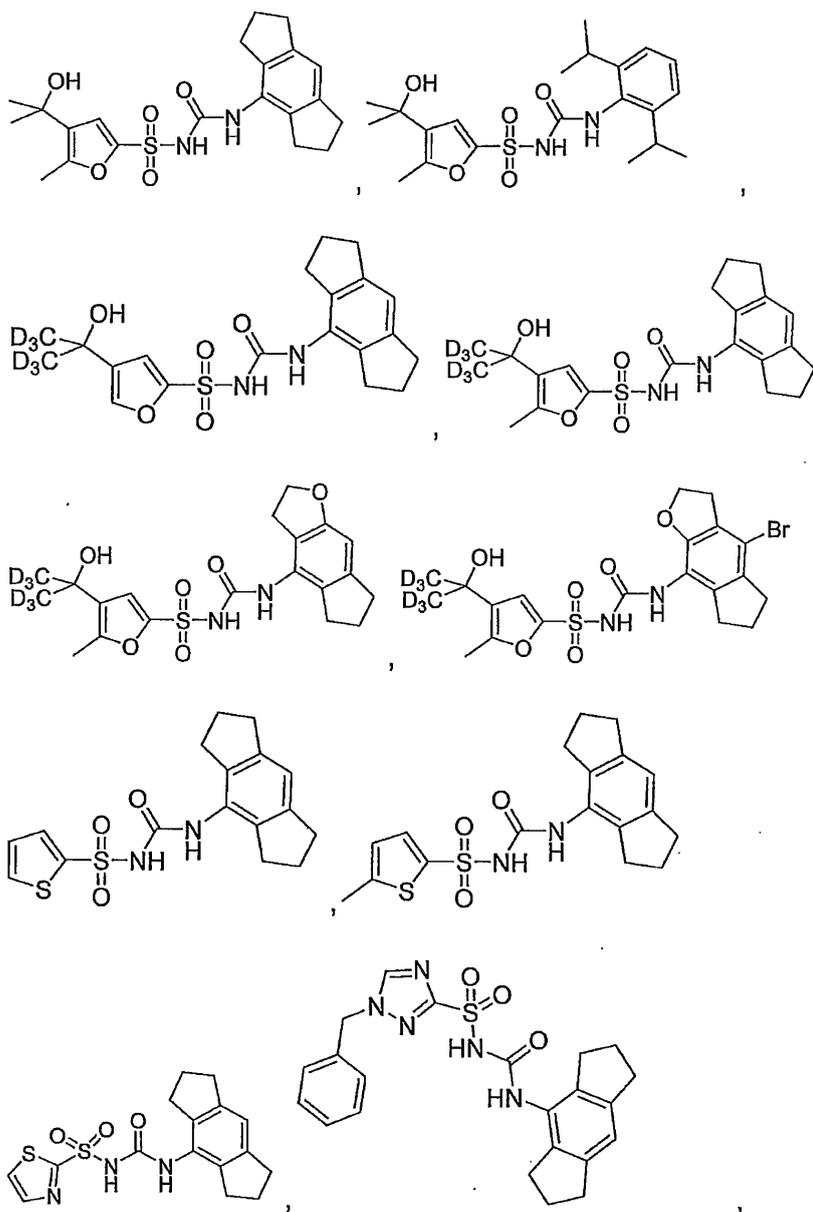
20

30

40

50

【化 2 1 D】



10

20

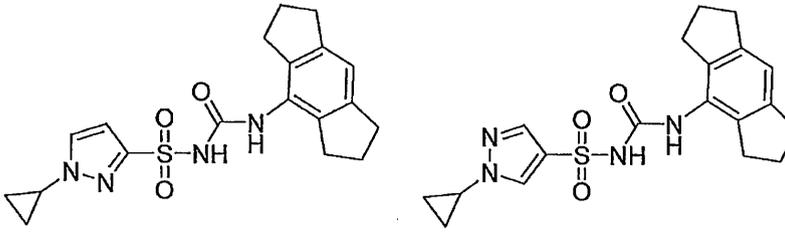
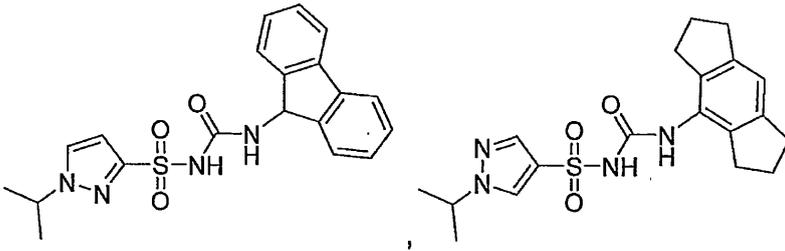
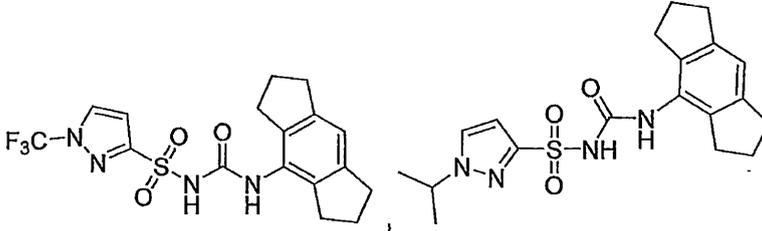
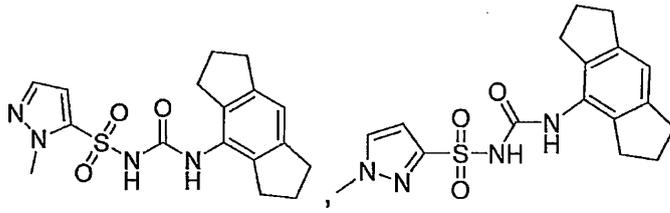
30

【 0 1 7 1】

40

50

【化 2 1 E】



【 0 1 7 2 】

10

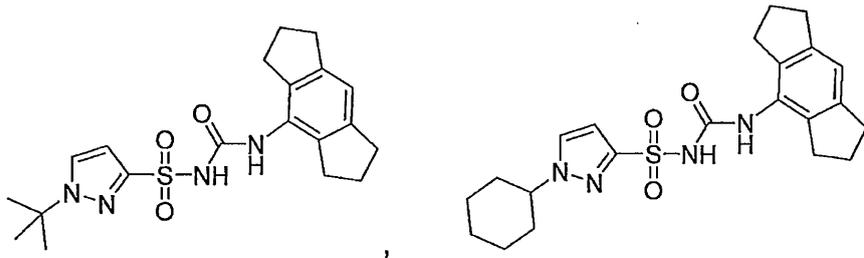
20

30

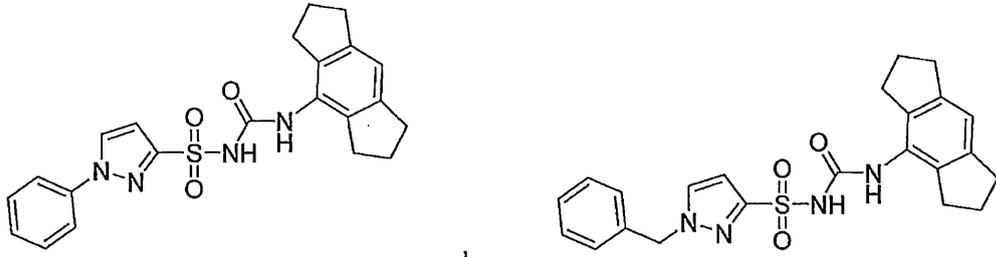
40

50

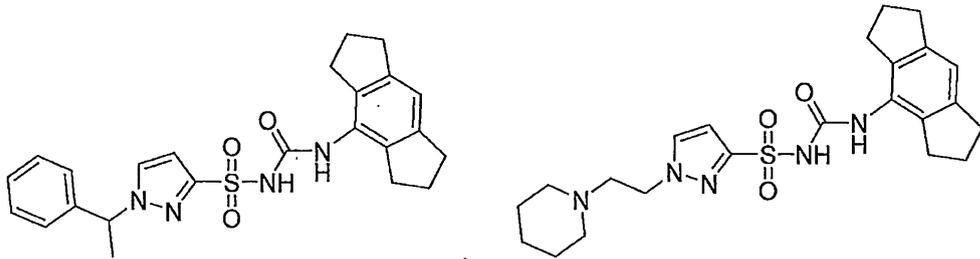
【化 2 1 F】



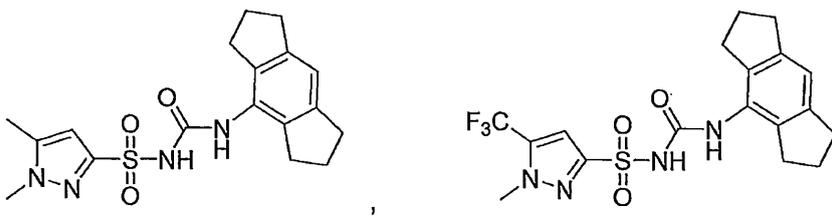
10



20



30

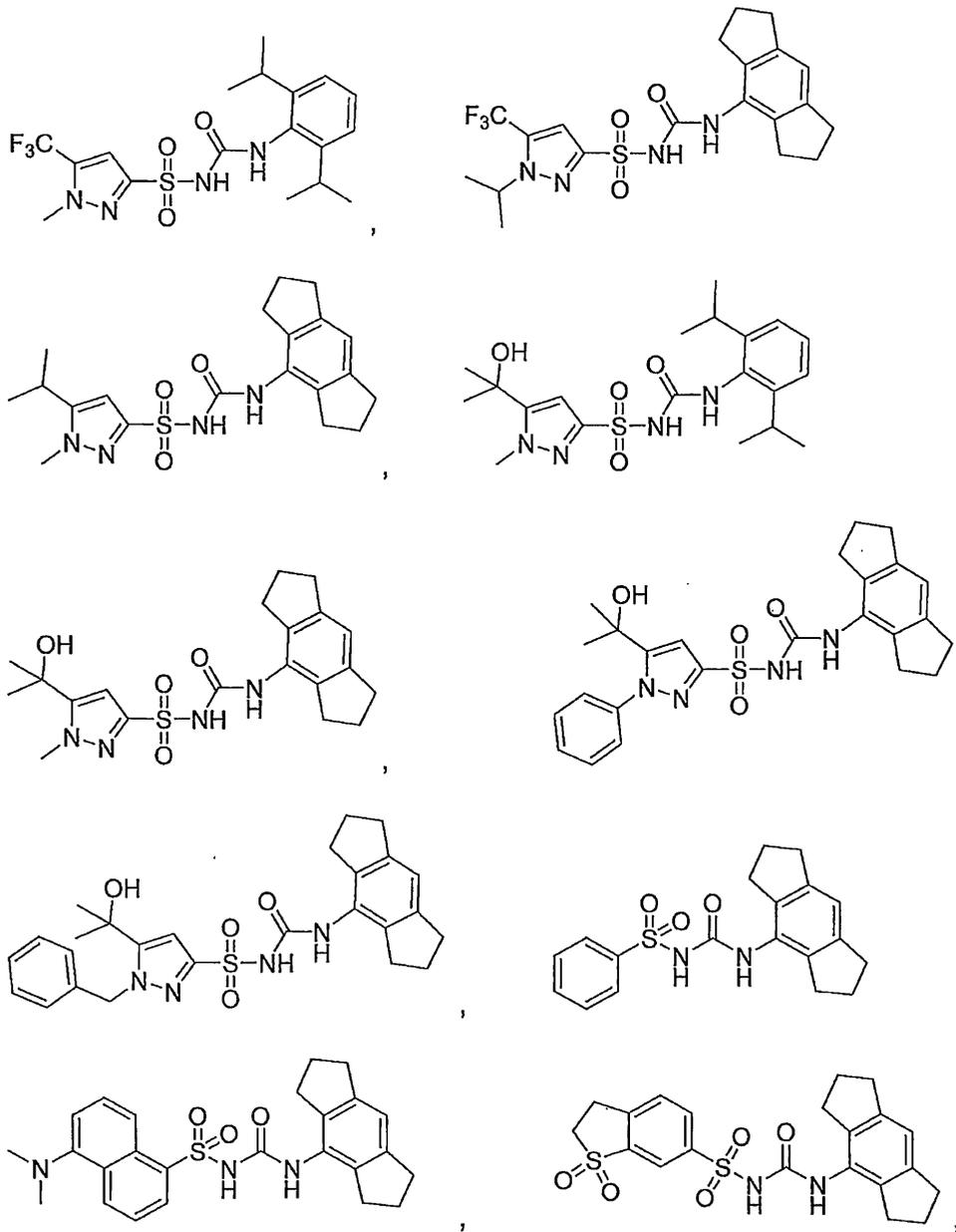


【 0 1 7 3 】

40

50

【化 2 1 G】



10

20

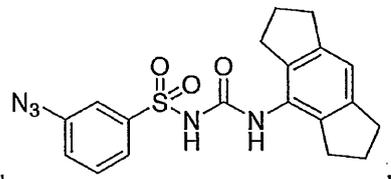
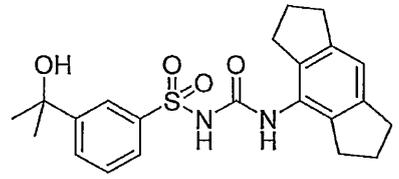
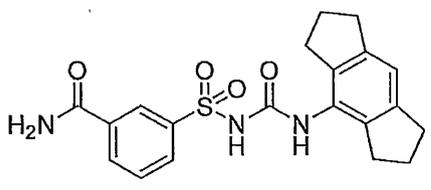
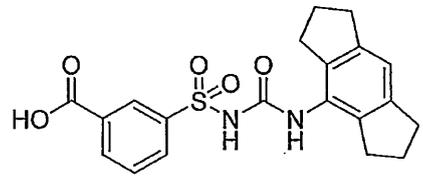
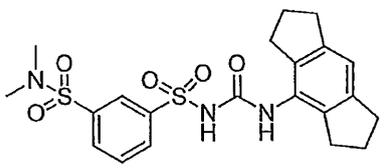
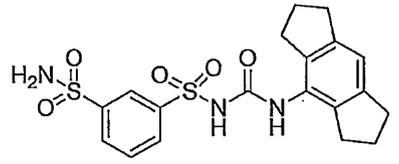
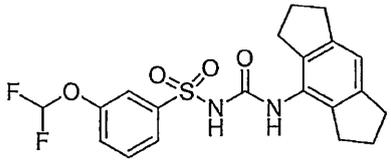
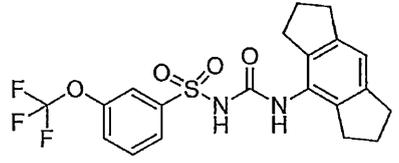
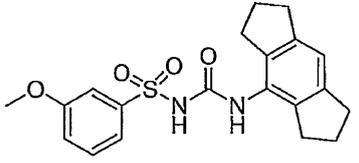
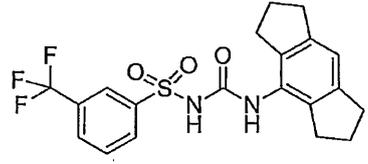
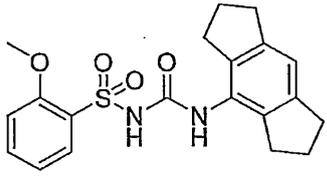
30

【 0 1 7 4 】

40

50

【化 2 1 H】



【 0 1 7 5 】

10

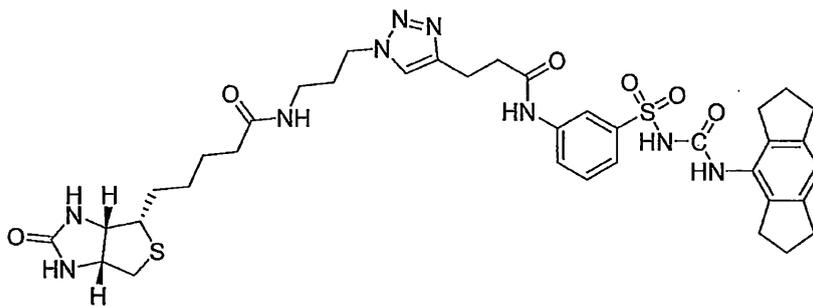
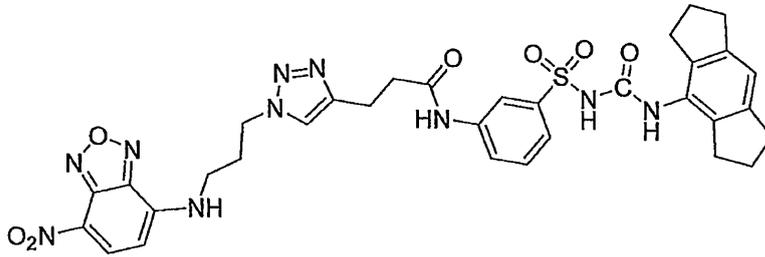
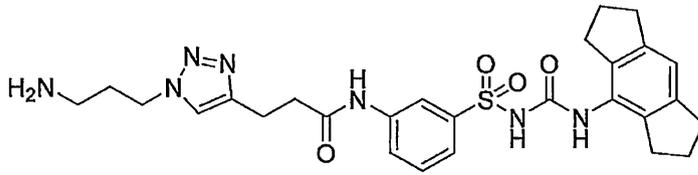
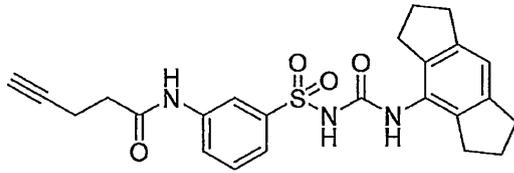
20

30

40

50

【化 2 1 I】



【 0 1 7 6 】

10

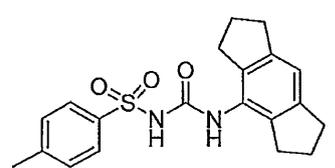
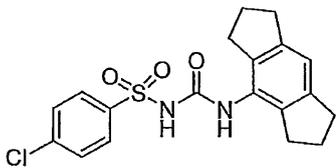
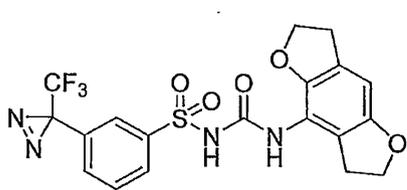
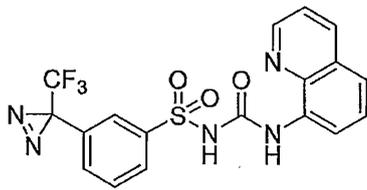
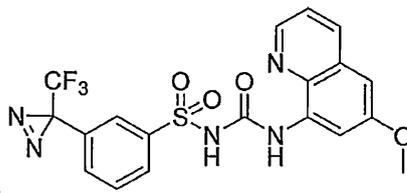
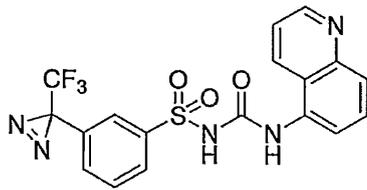
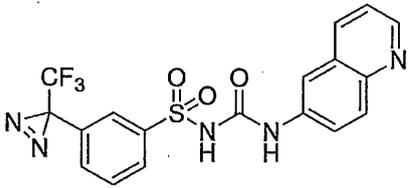
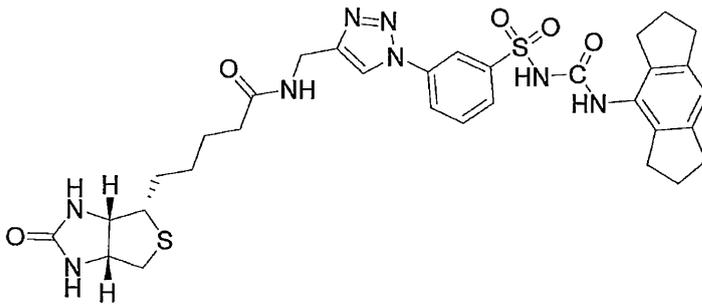
20

30

40

50

【化 2 1 J】



【 0 1 7 7 】

10

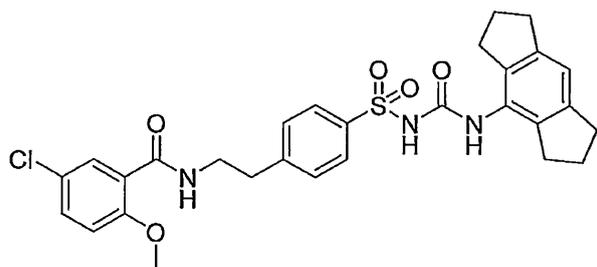
20

30

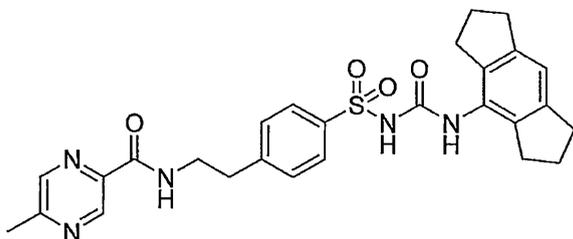
40

50

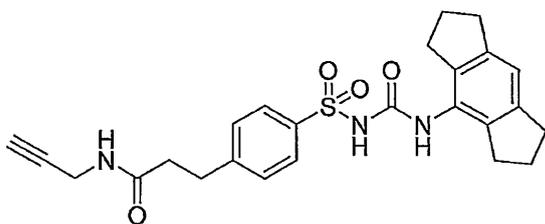
【化 2 1 K】



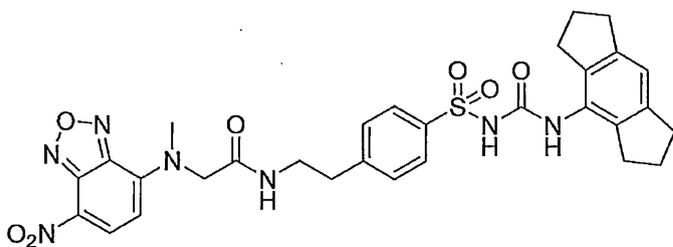
10



20



30

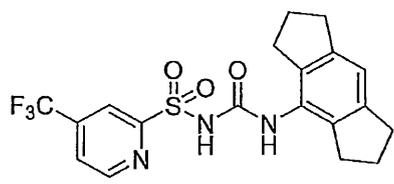
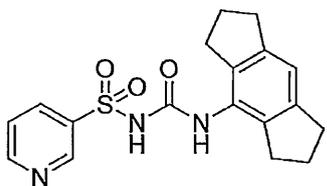
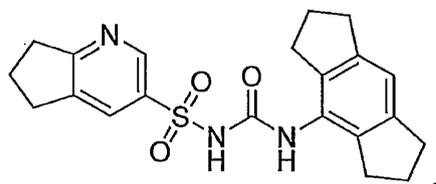
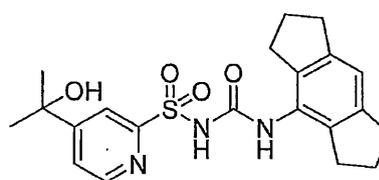
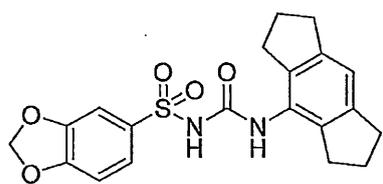
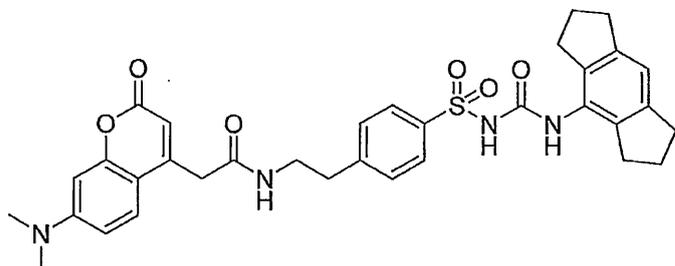
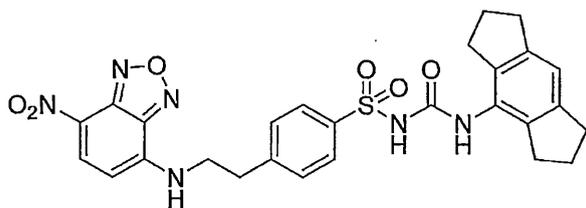


【 0 1 7 8 】

40

50

【化 2 1 L】



【 0 1 7 9 】

10

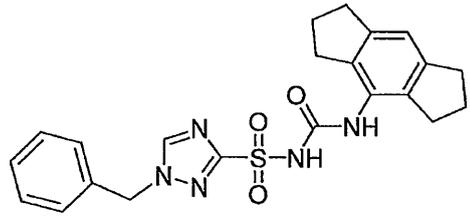
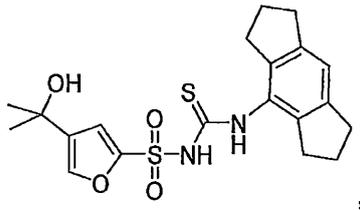
20

30

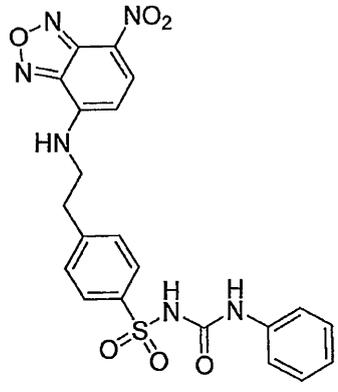
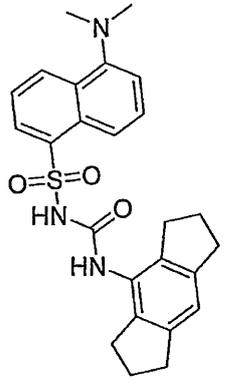
40

50

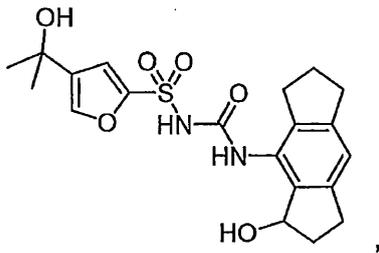
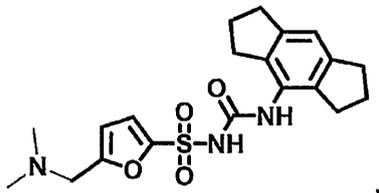
【化 2 1 M】



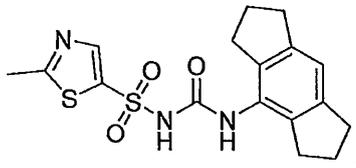
10



20



30

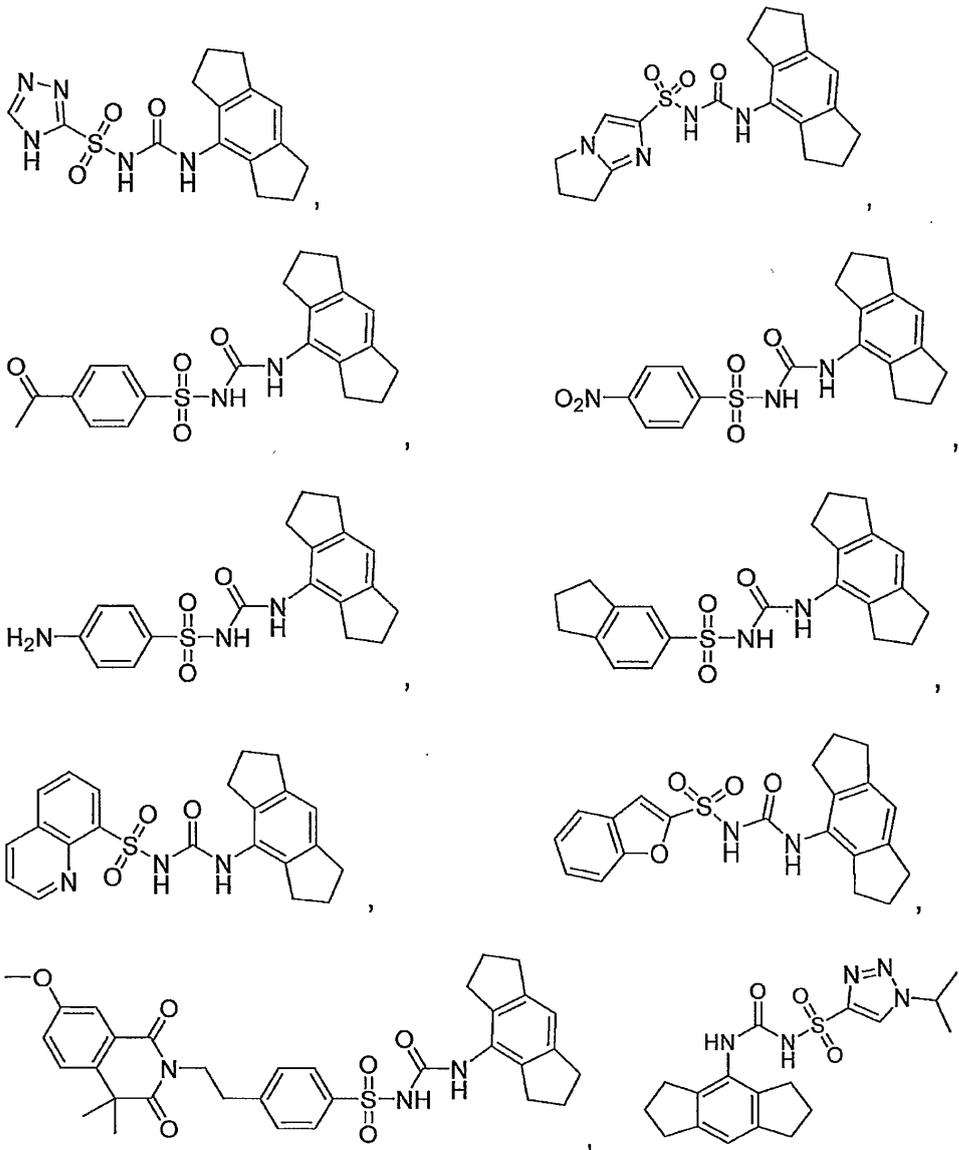


【 0 1 8 0 】

40

50

【化 2 1 N】



10

20

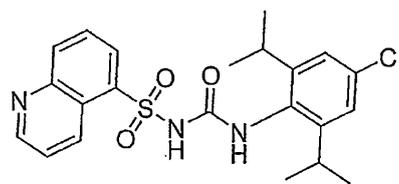
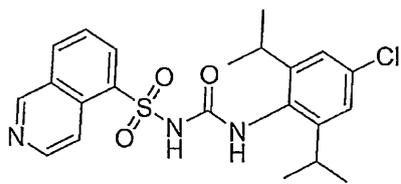
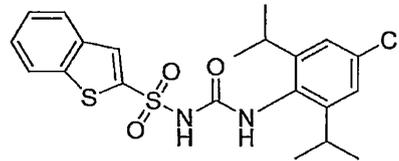
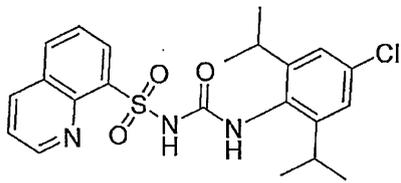
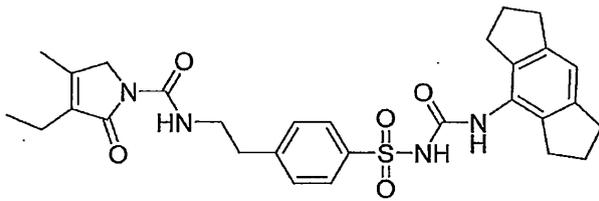
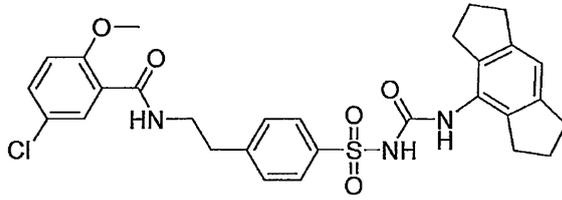
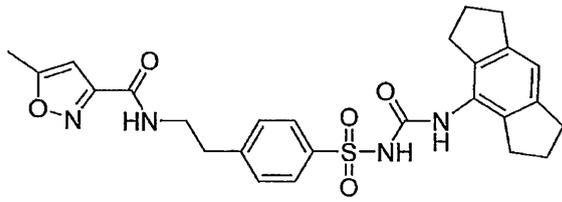
30

【 0 1 8 1 】

40

50

【化 2 1 0】



【 0 1 8 2 】

10

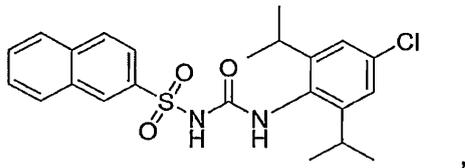
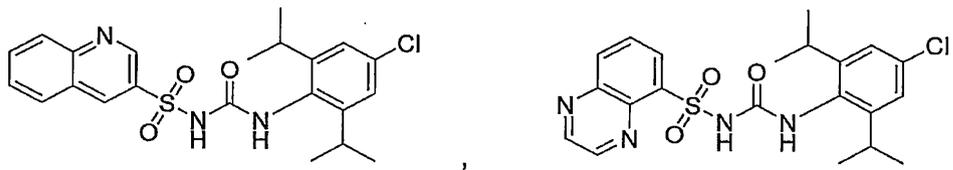
20

30

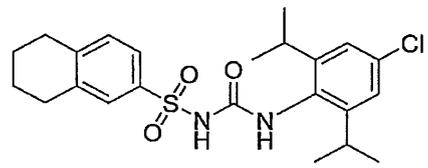
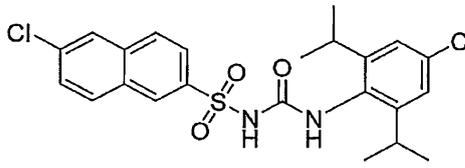
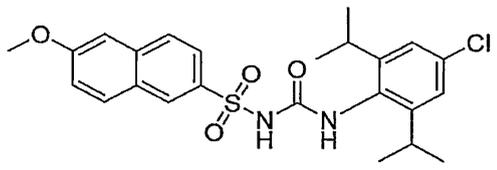
40

50

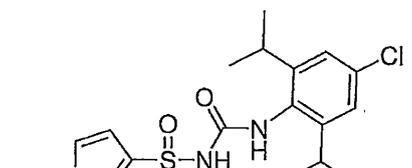
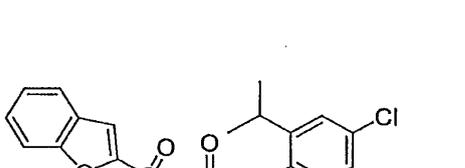
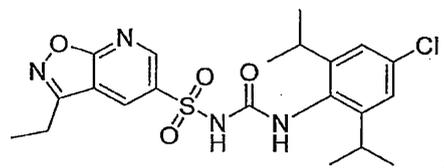
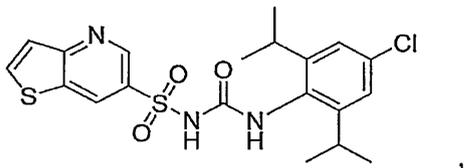
【化 2 1 P】



10



20



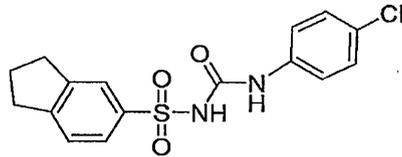
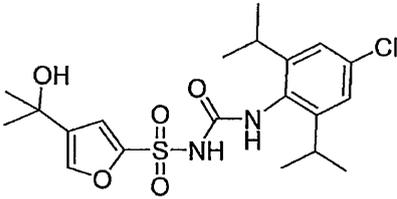
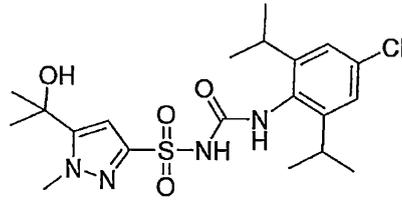
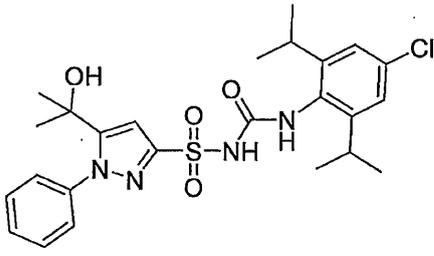
30

【 0 1 8 3 】

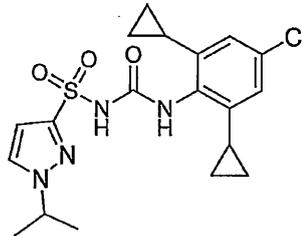
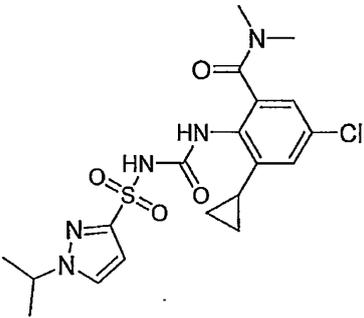
40

50

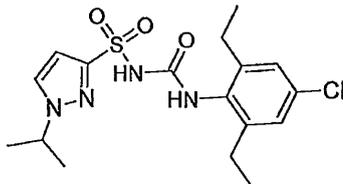
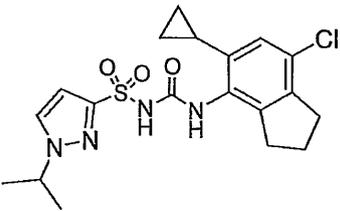
【化 2 1 Q】



10



20



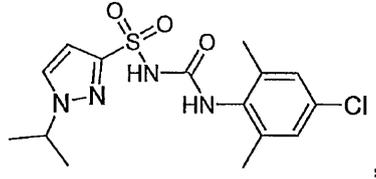
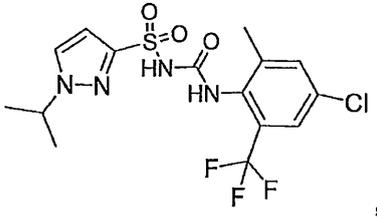
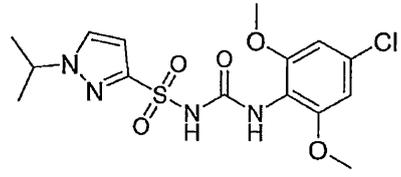
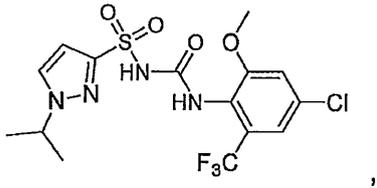
30

【 0 1 8 4 】

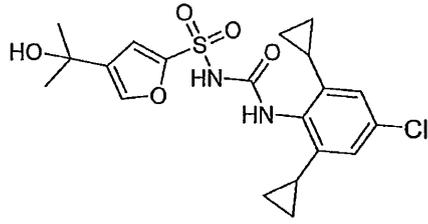
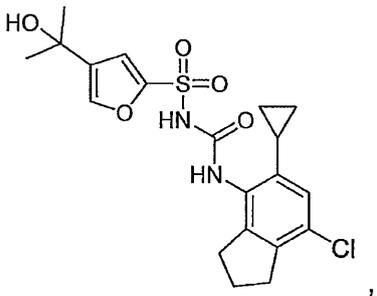
40

50

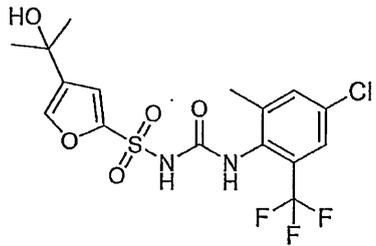
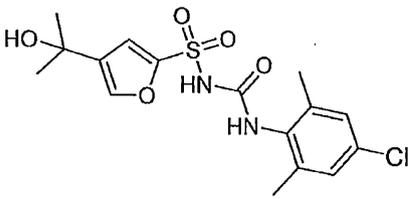
【化 2 1 R】



10



20



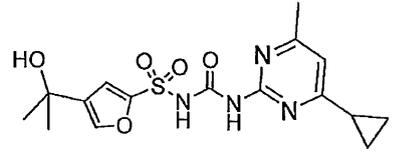
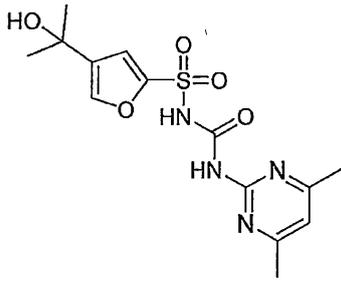
30

【 0 1 8 5 】

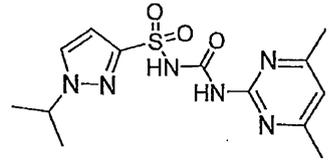
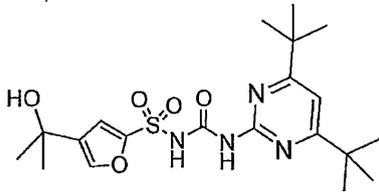
40

50

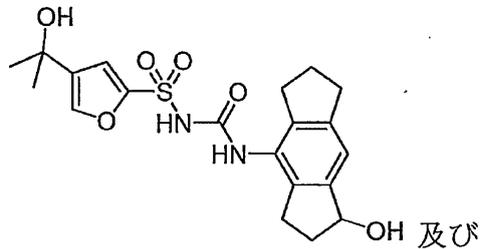
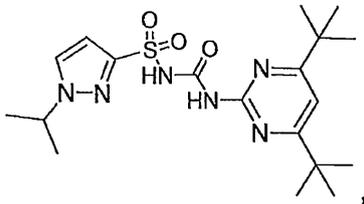
【化 2 1 5】



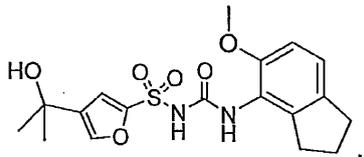
10



20



OH 及び



30

【 0 1 8 6 】

からなる群から選択される。

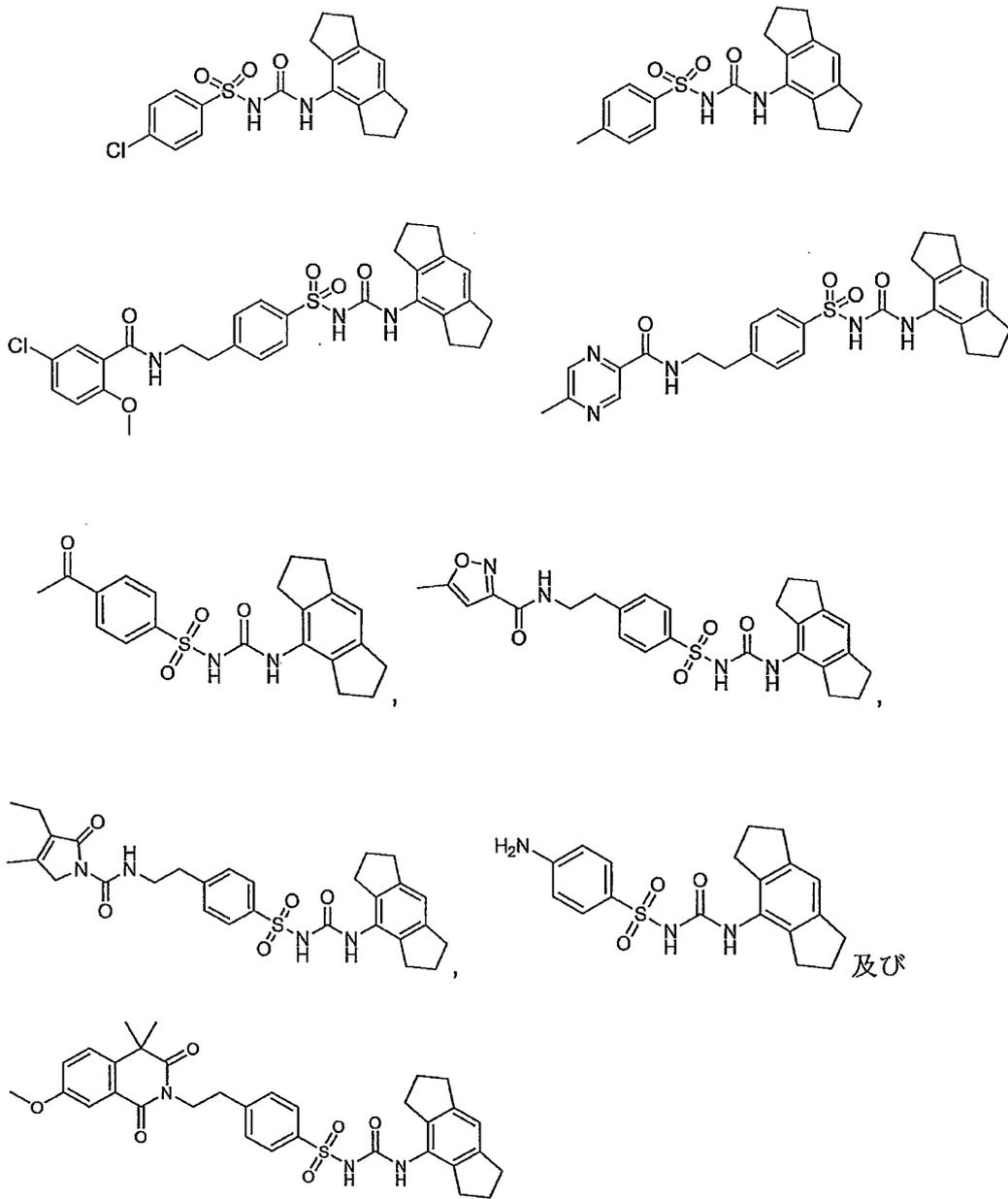
【 0 1 8 7 】

ある種の実施形態では、第1の態様の化合物は、公知の抗糖尿病薬と比較して改善された特性を示すことができる。このような化合物の例には以下の化合物が含まれ得る：

【 0 1 8 8 】

40

【化 2 2】



【0189】

式(I)のこれらの4つの化合物は、現在のスルホニル尿素抗糖尿病薬の非常に強力な種類と見なすことができる。実験の項目で提示したIC₅₀データは、この点を反映している。公知の薬物は任意の治療的に有意な程度までNLRP3を標的としないので、NLRP3インフラマソームに対して任意の有意な効果を発揮するために非常に高い用量を使用する必要があると考えられる。上記で示した4つの化合物及び第1の態様のその他の化合物は、NLRP3インフラマソームに対するIC₅₀の有意な低下において有利に改善された特性を示しており、更に、既存の糖尿病薬及びその他の薬物では実現できない、創傷治癒の改善及び本明細書に記載したその他の利点等のNLRP3阻害に関連した利益をもたらす。

【0190】

第1の態様の任意の1つ又は複数の実施形態では、式(I)から(VII)の化合物の任意の1つ又は複数に関連して、化合物は、NLRP3インフラマソームの活性化の阻害剤である。

【0191】

したがって、本発明は、HMDMを使用した細胞ベースのアッセイ(プロトコールについ

10

20

30

40

50

ては実験の項を参照)において、上記の比較化合物よりも著しく低いNLRP3 IC₅₀値を示すスルホニル尿素及び関連薬物を提供することが理解されるであろう。現在知られている糖尿病薬は、治療用量ではNLRP3インフラマソームの強力な阻害剤ではなく、任意のこのような阻害を実現するためには、推奨レベル以外の用量が必要であろう。本化合物は、使用する用量を低くすることが可能なため、毒性作用の危険性を限定する。

【0192】

更なる実施形態では、第1の態様の化合物の1つ又は複数は、これに限定されないがインシュリン放出を含む一連の用途に適用することができるフォトスイッチ(photoswitchable)化合物として有用であり得る。このような化合物は、一実施形態では、

【0193】

【化23】



【0194】

からなる群から選択することができ、式中、R₂は以前に記載した式(I)から(VII)の化合物の実施形態の任意の1つ又は複数で定義した通りである。

【0195】

本発明のある種の実施形態では、第1の態様の1つ又は複数の化合物は、光親和性プローブ等のプローブとして、或いは、直接、又は、ビオチン化、蛍光若しくは光親和性プローブを与える結合部分によって修飾することができる反応中間体として使用するために適していることがあり、これらに限定されないが、以下に示したものが含まれ、

【0196】

10

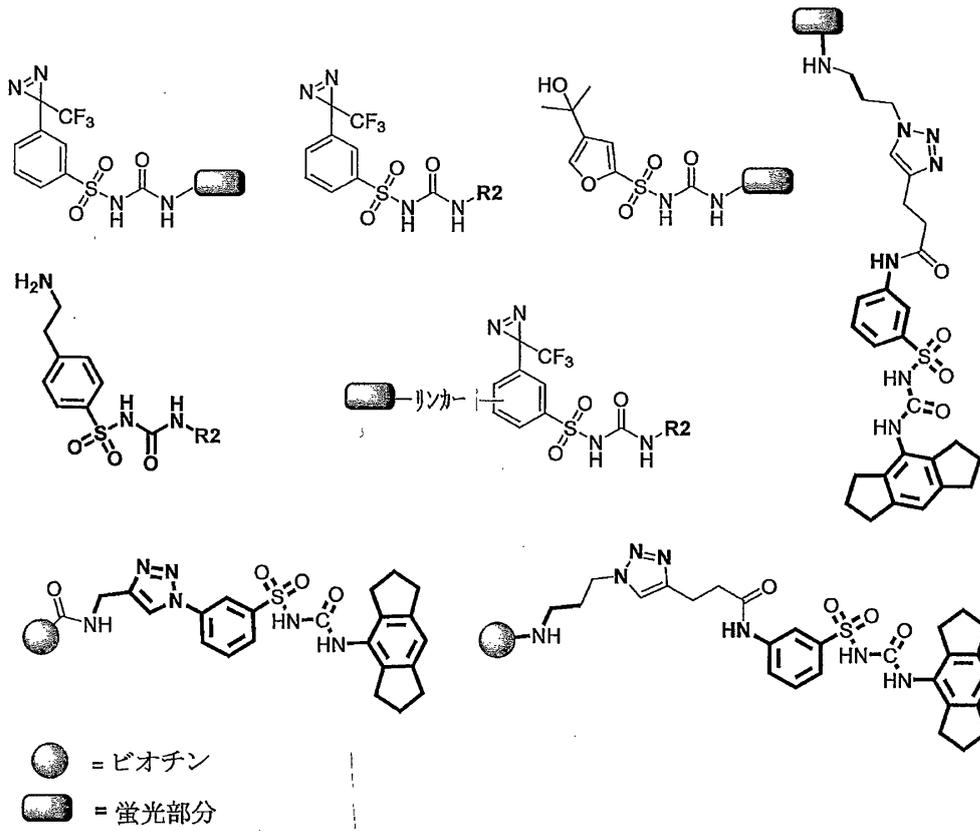
20

30

40

50

【化24A】

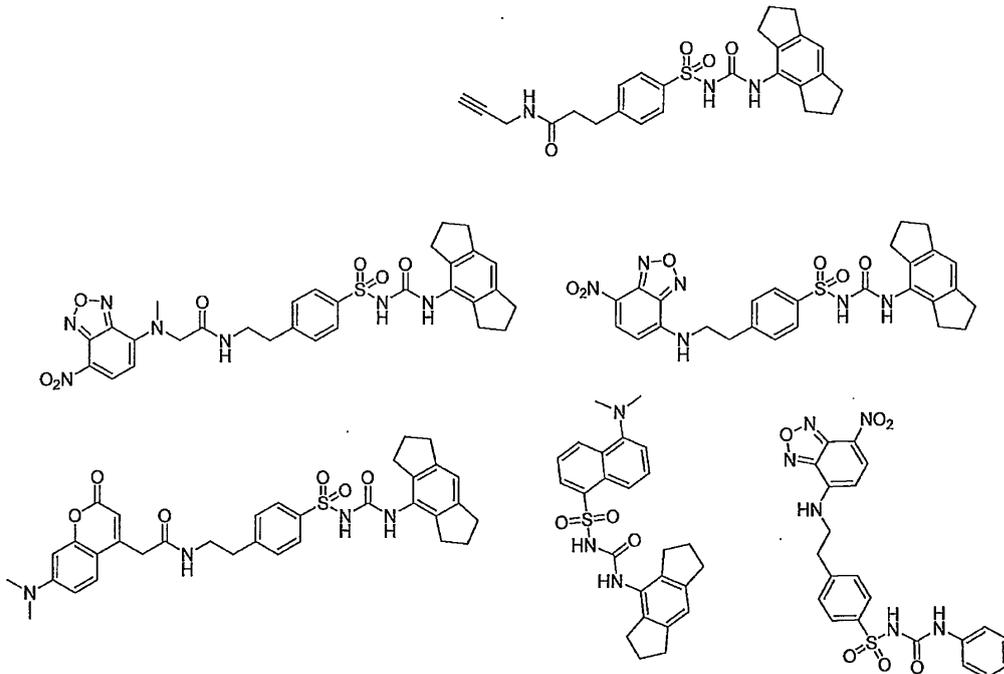


10

20

【0197】

【化24B】



30

40

【0198】

式中、R₂は式(I)から(VII)について記載した実施形態の任意の1つ又は複数で定義した通りである。

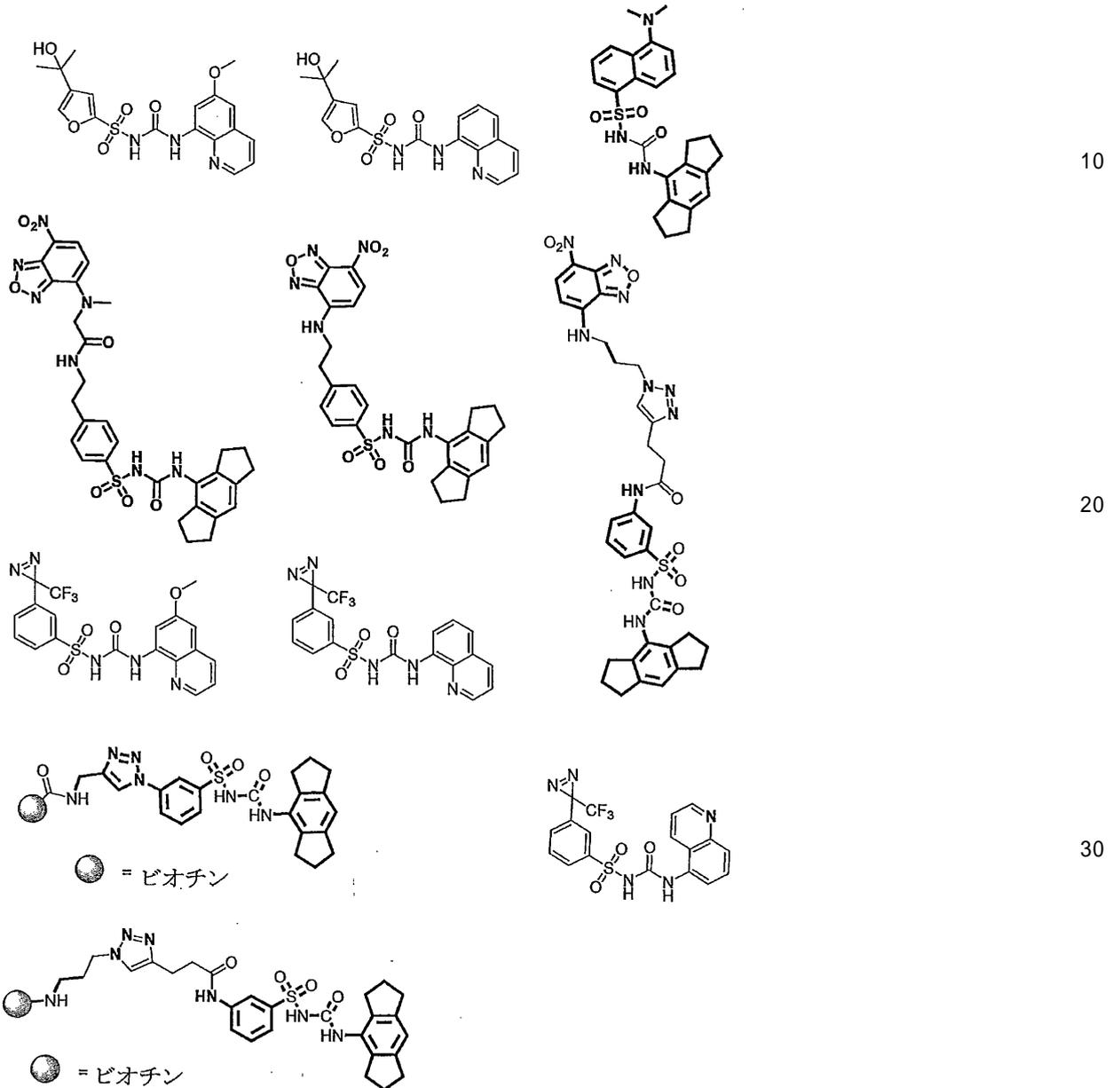
50

【 0 1 9 9 】

特に、プローブ又は反応中間体等の化合物は、以下のものから選択することができる：

【 0 2 0 0 】

【 化 2 5 】



【 0 2 0 1 】

第1の態様の化合物は、上記の化合物のいくつかで示したように、ビオチン、又は蛍光基又は光親和性標識等の分子への結合を可能にする当業界でよく理解されている手段によって修飾又は誘導体化することができることが理解されるであろう。

【 0 2 0 2 】

一実施形態では、式(I)又は(II)の化合物は、スルホニル部分に結合した以下に示した基(すなわち、R₁基として)から選択される構造を含まない：

【 0 2 0 3 】

10

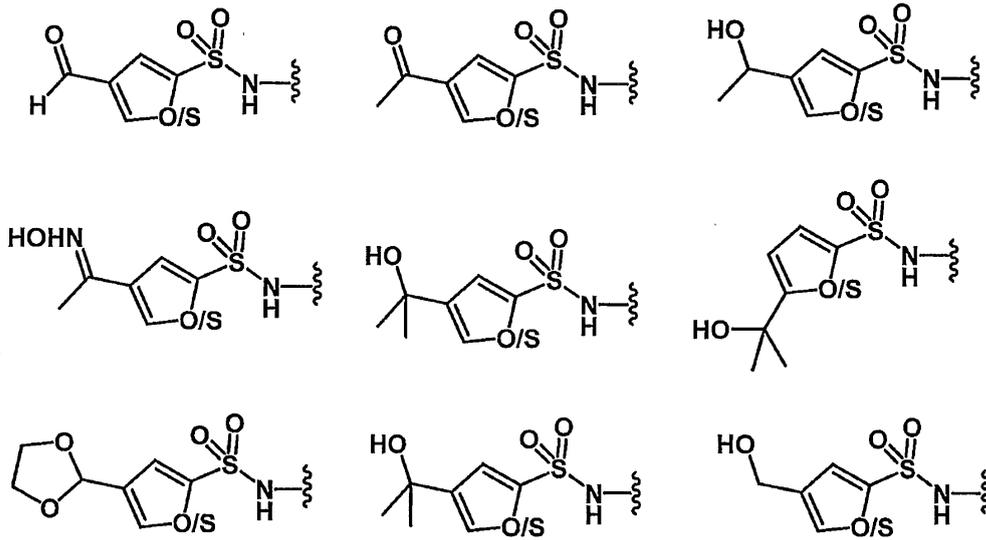
20

30

40

50

【化26】



10

【0204】

一実施形態では、式(I)から(VII)の任意の化合物を含む第1の態様の化合物は、SとしてJ、OとしてWを有し、R₂はヘキサヒドロインダセン、2,6-ジイソプロピルフェニル及び2,6-ジイソプロピル-4-クロロフェニルから選択され、R₁は2,4-二置換フラン、2,4-二置換チオフェン、2,5-二置換フラン及び2,5-二置換チオフェンの1つではない。

20

【0205】

一実施形態では、式(I)から(VII)の任意の化合物を含む第1の態様の化合物は、SとしてJ、OとしてWを有し、R₁は置換トリアゾール、チアジアゾール、4-置換ピリジン及び1,2-二置換イミダゾールから選択され、R₂は非置換フェニル、ハロ、トリフルオロメチル、ニトロ又はチオメチルの1つ又は複数で置換された2-若しくは4-クロロフェニル又は3,4-置換フェニルではない。

【0206】

一実施形態では、式(I)から(VII)の任意の化合物を含む第1の態様の化合物は、SとしてJ、OとしてWを有し、R₁は置換トリアゾール、チアジアゾール、ベンゾチアゾール及び置換ピリミジンから選択され、R₂はチオフェン、3-クロロフェニル、4-エトキシフェニル、置換ベンズイミダゾール又は置換ベンゾチアゾールではない。

30

【0207】

一実施形態では、式(I)から(VII)の任意の化合物を含む第1の態様の化合物は、SとしてJ、OとしてWを有し、R₁はエトキシ置換ベンゾチアゾールであり、R₂は2,6-ジイソプロピルフェニルではない。

【0208】

一実施形態では、式(I)から(VII)の任意の化合物を含む第1の態様の化合物は、SとしてJ、OとしてWを有し、R₁はベンゾフラン、ベンゾチオフェン及びインドールから選択され、R₂は3-若しくは3,4-ハロ、メチル、エチル又はトリフルオロメチル置換フェニルではない。

40

【0209】

一実施形態では、式(I)から(VII)の任意の化合物を含む第1の態様の化合物は、SとしてJ、OとしてWを有し、R₂は置換ピリミジンであり、R₁はエステル又はカルボキシで置換されたピラゾールではない。

【0210】

一実施形態では、式(I)から(VII)の任意の化合物を含む第1の態様の化合物は、SとしてJ、及びOとしてWを有し、尿素窒素に直接結合しているR₂の炭素原子はカルボニル炭素で

50

はない。

【0211】

一実施形態では、式(I)から(VII)の任意の化合物を含む第1の態様の化合物は、SとしてJ、及びOとしてWを有し、尿素窒素に直接結合しているR₂の炭素原子はアリール、ヘテロアリール又は複素環式環炭素である。

【0212】

一実施形態では、式(I)から(VII)の任意の化合物を含む第1の態様の化合物は、SとしてJ、及びOとしてWを有し、R₂は置換フェニルであり、R₁はピラゾールであり、R₁ピラゾールは、アリール又はヘテロアリール基で置換されていない。

【0213】

一実施形態では、式(I)から(VII)の任意の化合物を含む第1の態様の化合物は、SとしてJ、OとしてWを有し、R₁はピラゾールであり、スルホニル尿素リンカーはその4位で枝分かれしており、ピラゾールは、1及び5位で6員複素環と融合してピラゾロピリミジン誘導体を形成していない。

【0214】

一実施形態では、式(I)から(VII)の任意の化合物を含む第1の態様の化合物は、

1. 1-(4-クロロ-2,6-ジイソプロピル-フェニル)-3-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-ベンゼンスルホニル]-尿素;
2. 1-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)-3-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-フラン-2-スルホニル]-尿素;
3. 1-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-4-アザ-s-インダセン-8-イル)-3-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-フラン-2-スルホニル]-尿素;
4. 1-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)-3-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-チオフエン-2-スルホニル]-尿素;
5. 1-(4-[1,3]ジオキサラン-2-イル-フラン-2-スルホニル)-3-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)-尿素;
6. 1-(2,6-ジイソプロピル-フェニル)-3-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-フラン-2-スルホニル]-尿素;
7. 1-(2,6-ジイソプロピル-フェニル)-3-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-チオフエン-2-スルホニル]-尿素;
8. 1-(4-アセチル-チオフエン-2-スルホニル)-3-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)-尿素;
9. 1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-スルホニル)-3-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)-尿素;
10. 1-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)-3-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-チオフエン-2-スルホニル]-尿素;
11. 1-(8-クロロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)-3-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-フラン-2-スルホニル]-尿素;
12. 1-(4-アセチル-フラン-2-スルホニル)-3-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)-尿素;
13. 1-(8-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)-3-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-フラン-2-スルホニル]-尿素;
14. 1-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピル-フェニル)-3-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-ベンゼンスルホニル]-尿素;及び
15. 1-(6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-スルホニル)-3-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)-尿素;
16. 1-(4-クロロ-2,6-ジイソプロピル-フェニル)-3-(1H-インドール-6-スルホニル)-尿素;
17. 1-(4-クロロ-2,6-ジイソプロピル-フェニル)-3-(5-フルオロ-1H-インドール-6-スルホニル)-尿素;

10

20

30

40

50

18. 1-[1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-u-イル]-3-(1H-インドール-6-スルホニル)-尿素;

19. 1-(5-フルオロ-1H-インドール-6-スルホニル)-3-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-5-インダセン-4-イル)-尿素;

20. 1-[4-クロロ-2,6-ジイソプロピル-フェニル]-3-[2-フルオロ-5-(2-メチル-(1,3)ジオキソラン-2-イル)-ベンゼンスルホニル]-尿素;

21. 3-[3-[4-クロロ-2,6-ジイソプロピル-フェニル]-ウレイドスルホニル]-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド;

22. 1-[2-フルオロ-5-(2-メチル-(1,3)ジオキソラン-2-イル)ベンゼンスルホニル]-3-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-インダセン-4-イル)-尿素;

23. 3-[3-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-S-インダセン-4-イル)-ウレイドスルホニル]-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド;

24. 4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-フラン-2-スルホンアミド
からなる群から選択される化合物ではない。

【0215】

本発明の一部の実施形態では、第1の態様の化合物の治療上不活性なプロドラッグが提供される。プロドラッグとは、ほ乳類に投与したとき、全部又は一部が本発明の化合物に変換される化合物である。ほとんどの実施形態では、プロドラッグはインビボにおいて活性薬物分子に変換され治療効果を発揮することができる薬理的に不活性な化学誘導体である。本明細書に記載した化合物はいずれも、プロドラッグとして投与して、化合物の活性、生物学的利用率又は安定性を増加させるか、そうでなければ化合物の特性を変化させることができる。プロドラッグの典型的な例には、活性化化合物の官能基部分に生物学的に不安定な保護基を有する化合物が含まれる。プロドラッグには、これらに限定されないが、酸化、還元、アミノ化、脱アミノ化、ヒドロキシル化、脱ヒドロキシル化、加水分解、脱水、アルキル化、脱アルキル化、アシル化、脱アシル化、リン酸化及び/又は脱リン酸化して活性化化合物を生成することができる化合物が含まれる。

【0216】

いくつかのプロドラッグリガンドは公知である。全体的に、遊離アミン又はカルボン酸残基等の化合物の1つ又は複数のヘテロ原子のアルキル化、アシル化又はその他の親油性修飾は、極性を低下させ、化合物の細胞への進入を可能にすることができる。遊離アミン及び/又はカルボン酸部分の1つ又は複数の水素原子を置き換えることができる置換基の例には、これらに限定されないが、以下が含まれる:アリール;ステロイド;炭水化物(糖を含む);1,2-ジアシルグリセロール;アルコール;アシル(低級アシルを含む);アルキル(低級アルキルを含む);スルホン酸エステル(フェニル基が本明細書で与えられたアリールの定義で提供したような1つ又は複数の置換基で場合によって置換されている、メタンスルホニル及びベンジル等のアルキル又はアリールアルキルスルホニルを含む);場合によって置換されたアリールスルホニル;脂質(リン脂質を含む);ホスファチジルコリン;ホスホコリン;アミノ酸残基若しくは誘導体;アミノ酸アシル残基若しくは誘導体;ペプチド;コレステロール;又はインビボで投与されると遊離アミンを提供するその他の薬学的に許容される脱離基。これらの部分のいずれも、開示した活性剤と組み合わせて使用して所望する効果を実現することができる。

【0217】

一部の実施形態では、1つ又は複数の不斉中心を有する化合物が提供される。本発明の化合物のラセミ混合物は活性があり、選択的で生物学的に利用可能であり得る一方、単離された異性体は同様に興味深いことがある。

【0218】

第1の態様の化合物は、(R)若しくは(S)配置のいずれかであり得るか、又はそれらの混合物を含んでもよい不斉中心を含有していてもよい。したがって、本発明はまた、適用可能であれば、個々に又は任意の割合で混合した、本明細書に記載した化合物の立体異性体を含む。立体異性体には、これらに限定されないが、鏡像異性体、ジアステレオマー、

10

20

30

40

50

ラセミ混合物及びそれらの組合せを含めることができる。このような立体異性体は、従来の技術を使用して、鏡像異性体の出発物質を反応させるか、又は本発明の化合物及びプロドラッグの異性体を分離することによって、調製し、分離することができる。異性体には、幾何異性体を含めることができる。幾何異性体の例には、これらに限定されないが、2重結合に対してシス異性体又はトランス異性体が含まれる。その他の異性体も本発明の化合物内にあるものと考えられる。異性体は、純粋な形態で、又は本明細書に記載した化合物のその他の異性体と混合して使用することができる。

【0219】

光学活性型を調製し、活性を測定する様々な方法が当業界では知られている。このような方法には、本明細書に記載した標準的試験及び当業界で周知であるその他の類似の試験が含まれる。本発明による化合物の光学異性体を得るために使用することができる方法の例には、以下のものが含まれる：

i) 個々の鏡像異性体の肉眼的結晶を手動で分離する、結晶の物理的な分離。この技術は特に、別々の鏡像異性体の結晶が存在する場合(すなわち、その物質が集合体である場合)、及び結晶が視覚的に区別できる場合に使用することができる。

ii) 個々の鏡像異性体がラセミ体の溶液から別々に結晶化され、後者が固形状の集合体である場合にのみ可能である、同時結晶化。

iii) 鏡像異性体と酵素との反応速度の違いによるラセミ体の部分的又は完全な分離を行う、酵素的分割。

iv) 少なくとも1つの合成工程で、所望する鏡像異性体の鏡像異性的に純粋又は豊富な合成前駆体を得るための酵素反応を使用した合成技術である酵素的不斉合成。

v) 生成物中において非対称(すなわち不斉性)を生じる条件下で、所望する鏡像異性体を光学不活性な前駆体から合成し、それはキラル触媒又はキラル助剤を使用して実現することができる、化学的不斉合成。

vi) ラセミ化合物を、個々の鏡像異性体をジアステレオマーに変換する鏡像異性的に純粋な試薬(キラル助剤)と反応させるジアステレオマー分離。得られたジアステレオマーは次に、より明確なそれらの構造的な違いによってクロマトグラフィー又は結晶化によって分離され、その後キラル助剤を除去して所望する鏡像異性体を得られる。

vii) 原則として、最終的に全物質が所望する鏡像異性体から結晶性ジアステレオマーに変換されるように、ラセミ体から得られたジアステレオマーが所望する鏡像異性体から得られたジアステレオマーの溶液中において優勢となるように平衡化するか、又は所望する鏡像異性体から得られたジアステレオマーの優先的な結晶化によって平衡が傾く、第1次及び第2次不斉転換。次いで、所望する鏡像異性体はジアステレオマーから放出される。

viii) 速度論的条件下で鏡像異性体とキラル、非ラセミ試薬又は触媒との反応速度の違いによって、ラセミ体を部分的又は完全に分割する(又は部分的に分割された化合物を更に分割する)ことを含む速度論的分割。

ix) 所望する鏡像異性体为非キラル出発物質から得られ、立体化学的完全性が合成過程で損なわれないか、又は最小限にのみ損なわれる、非ラセミ前駆体からのエナンチオ選択的合成。

x) 固定相との異なる相互作用によって、ラセミ体の鏡像異性体を液体移動相中に分離させる。異なる相互作用を引き起こすために、固定相はキラル物質によって作製されていてもよく、又は移動相は追加の不斉物質を含有していてもよい、キラル液体クロマトグラフィー。

xi) ラセミ体を揮発させ、気体移動相中において、固定された非ラセミキラル吸着相を含有するカラムとの相互作用の違いによって鏡像異性体を分離する、キラルガスクロマトグラフィー。

xii) ある鏡像異性体を特定のキラル溶媒に優先的に溶解させることによって鏡像異性体を分離する、キラル溶媒による抽出。

xiii) ラセミ体を薄い膜バリアに接触させるように配置する、キラル膜を横断する輸送。バリアは典型的に2種類の混和可能な流体を分離し、一方がラセミ体を含有し、濃度差又

10

20

30

40

50

は圧力差等の推進力によって膜バリアを横断する優先的輸送を引き起こす。分離は、ラセミ体の1鏡像異性体だけの通過を可能にする膜の非ラセミキラル性の結果として生じる。

【0220】

化合物は、1種の鏡像異性体が、特に、95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、又は99%以上、100%を含む程度まで過剰に存在する鏡像異性体の混合物等、鏡像異性体が豊富な組成物中で場合によっては提供してもよい。

【0221】

本明細書で使用される(R)、(S)、(R,R)、(S,S)、(R,S)及び(S,R)という用語は、組成物が、その化合物の指定された異性体をその他の異性体よりも多い割合で含有することを意味する。好ましい実施形態では、これらの用語は、組成物が、少なくとも90質量%の指定された異性体及び10質量%以下の1つ若しくは複数のその他の異性体、又はより好ましくは約95質量%の指定された異性体及び5%以下の1つ若しくは複数のその他の異性体を含有することを示す。一部の実施形態では、組成物は、少なくとも99質量%の指定された異性体及び1質量%以下の1つ若しくは複数のその他の異性体を含有していてもよく、又は100質量%の指定された異性体及び0質量%の1つ又は複数のその他の異性体を含有していてもよい。これらのパーセントは、組成物中に存在する本発明の化合物の全量をベースにしている。

【0222】

第1の態様の化合物はそれ自体で、又は、適切ならば、薬学的に許容されるエステル、アミド、塩、溶媒和物、プロドラッグ若しくは異性体の形態で利用することができる。例えば、化合物は、薬学的に許容される塩として提供することができる。使用する場合、薬物化合物の塩は、薬理的且つ薬学的に許容されるべきであるが、薬学的に許容されない塩は、遊離活性化合物又はその薬学的に許容される塩を調製するために適宜使用することができ、本発明の範囲から排除されない。このような薬理的及び薬学的に許容される塩は、文献で詳述されている標準的方法を使用して、薬物と有機酸又は無機酸とを反応させることによって調製することができる。

【0223】

本発明によって有用な化合物の薬学的に許容される塩の例には、酸付加塩が含まれる。しかし、薬学的に許容されない酸の塩は、例えば、化合物の調製及び精製において有用であり得る。本発明による適切な酸付加塩には、有機酸及び無機酸が含まれる。好ましい塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、ピルビン酸、酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、オキサロ酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸及びイセチオン酸から形成された塩が含まれる。その他の有用な酸付加塩には、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、サリチル酸等が含まれる。薬学的に許容される塩の特定の例には、これらに限定されないが、硫酸塩、ピロ硫酸塩、硫酸水素塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリン酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カブロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1,4-ジオエート、ヘキシン-1,6-ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 α -ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩及びマンデル酸塩が含まれる。

【0224】

酸付加塩は、適切な塩基で処理することによって遊離塩基に再変換することができる。本発明によって有用な化合物又はプロドラッグに存在し得る酸部分の塩基性塩の調製は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、水酸化カルシウム、トリエチ

10

20

30

40

50

ルアミン等の薬学的に許容される塩基を使用して類似の方法で調製することができる。

【0225】

本発明による活性剤化合物のエステルは、化合物の分子構造内に存在し得るヒドロキシル及び/又はカルボキシル基の官能基化によって調製することができる。アミド及びプロドラッグはまた、当業者に公知の技術を使用して調製することができる。例えば、アミドは、適切なアミン反応体を使用してエステルから調製することができるか、又はアンモニア若しくは低級アルキルアミンとの反応によって無水物若しくは酸塩化物から調製することができる。更に、本発明の化合物のエステル及びアミドは、0 から60 の温度で、適切な有機溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、アセトン、メタノール、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド)中で、カルボニル化剤(例えば、ギ酸エチル、無水酢酸、メトキシアセチルクロリド、塩化ベンゾイル、イソシアン酸メチル、クロロギ酸エチル、メタンホルニルクロリド)及び適切な塩基(例えば、4-ジメチルアミノピリジン、ピリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウム)との反応によって作製することができる。プロドラッグは典型的に、個体の代謝系によって修飾されるまで、治療上不活性な化合物を生じる部分を共有結合させることによって調製する。薬学的に許容される溶媒和物の例には、これらに限定されないが、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸又はエタノールアミンと組み合わせた本発明による化合物が含まれる。

10

【0226】

固形組成物の場合、本発明の方法で使用した化合物は、様々な形態で存在していてもよいことが理解される。例えば、化合物は、安定な、及びやや安定な結晶形態並びに等方性の形態、及びアモルファスの形態で存在していてもよく、それらの全てが本発明の範囲内にあるものとする。

20

【0227】

本発明による活性剤として有用な化合物が塩基である場合、所望する塩は、遊離塩基の、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸による処理、又は酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、グルクロン酸及びガラクトン酸等のピラノシジル酸、クエン酸及び酒石酸等のアルファ-ヒドロキシ酸、アスパラギン酸及びグルタミン酸等のアミノ酸、安息香酸及びケイ皮酸等の芳香族酸、p-トルエンスルホン酸及びエタンスルホン酸等スルホン酸等の有機酸による処理を含む、当業界で公知の任意の適切な方法によって調製することができる。

30

【0228】

活性剤として本明細書に記載した化合物が酸である場合、所望する塩は、遊離酸のアミン(1級、2級若しくは3級)、アルカリ金属又はアルカリ土類金属水酸化物等の無機塩基又は有機塩基による処理を含む当業界で公知の任意の適切な方法によって調製することができる。適切な塩の実例には、グリシン及びアルギニン等のアミノ酸、アンモニア、1級、2級及び3級アミン、並びにピペリジン、モルホリン及びピペラジン等の環式アミンから得られた有機塩並びにナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム及びリチウムから得られた無機塩が含まれる。

【0229】

本発明の第2の態様によれば、式(I)から(VII)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ並びに薬学的に許容される担体、希釈剤及び/又は賦形剤を含む医薬組成物が提供される。

40

【0230】

薬学的に許容される担体、希釈剤及び/又は賦形剤は、希釈剤、溶媒、pH緩衝剤、結合剤、充填剤、乳化剤、崩壊剤、ポリマー、滑沢剤、油、脂肪、ワックス、コーティング剤、粘度変更剤、流動促進剤等の1つ又は複数であってもよく、それらを含んでもよいことが適切である。

【0231】

本発明の化合物の塩形態は、溶解性が改善されているので特に有用であり得る。

50

【0232】

一実施形態では、医薬組成物にはシクロデキストリンが含まれる。

【0233】

シクロデキストリンはアルファ、ベータ又はガンマシクロデキストリンから選択することができる。

【0234】

一実施形態では、シクロデキストリンは、メチルシクロデキストリン、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン及びスルホブチルエーテルシクロデキストリンから選択される。

【0235】

シクロデキストリンは本発明の化合物の製剤化及び送達に著しい利点をもたらすことが見いだされた。

10

【0236】

例えば、ヒドロキシプロピルベータシクロデキストリン又はメチルベータシクロデキストリンを含む本発明の1つ又は複数の化合物等のシクロデキストリン製剤は、コレステロール封鎖(sequestration)/コレステロール低下において、又はNLRP3阻害を介して非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、アルコール性肝臓疾患、アテローム性動脈硬化のために、またアルツハイマー病(AD)においても、使用することができる。

【0237】

希釈剤には、結晶セルロース、ラクトース、マンニトール、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、カオリン、乾燥デンプン、粉末糖等の1つ又は複数を含めることができる。結合剤には、ポビドン、デンプン、ステアリン酸、ガム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の1つ又は複数を含めることができる。崩壊剤には、デンプン、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム等の1つ又は複数を含めることができる。溶媒には、エタノール、メタノール、イソプロパノール、クロロホルム、アセトン、メチルエチルケトン、塩化メチレン、水等の1つ又は複数を含めることができる。滑沢剤には、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、ステアリルフマル酸ナトリウム、水素化植物油、ペヘン酸グリセリル等の1つ又は複数を含めることができる。流動促進剤は、コロイド状二酸化ケイ素、タルク又はコーンスターチ等の1つ又は複数であってもよい。緩衝剤には、リン酸緩衝剤、ホウ酸緩衝剤及び炭酸緩衝剤を含めることができるが、それらに限定されない。充填剤には、ゼラチン、デンプン及び合成ポリマーゲルを含む1つ又は複数のゲルを含めることができるが、それらに限定されない。コーティング剤には、フィルム形成剤、溶媒及び可塑剤等の1つ又は複数を含めることができる。適切なフィルム形成剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール、アクリル酸塩等の1つ又は複数であってもよい。適切な溶媒は、水、エタノール、メタノール、イソプロパノール、クロロホルム、アセトン、メチルエチルケトン、塩化メチレン等の1つ又は複数であってもよい。可塑剤は、プロピレングリコール、ヒマシ油、グリセリン、ポリエチレングリコール、ポリソルベート等の1つ又は複数であってもよい。

20

30

40

【0238】

本発明によって有用であり得る賦形剤の非限定的な例を提供する、Handbook of Excipients 6版、Rowe, Sheskey & Quinn編(Pharmaceutical Press)を参照する。

【0239】

薬学的に許容される担体、希釈剤及び/又は賦形剤の選択は、少なくとも部分的に、製剤の投与形態に左右されることが理解されるであろう。ほんの一例として、組成物は、錠剤、カプセル、カプレット、粉末、注射可能な液体、座剤、徐放製剤、浸透圧ポンプ製剤の形態又は投与に有効且つ安全な任意のその他の形態であってもよい。

【0240】

医薬組成物は、ほ乳類の疾患、障害又は状態の治療又は予防のためであることが適切で

50

ある。

【0241】

本発明の第3の態様は、有効量の、式(I)から(VII)の化合物又はその薬学的に有効な塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、或いは第2の態様の医薬組成物を投与して、それによって疾患、障害又は状態を治療又は予防する工程を含む、疾患、障害又は状態の治療又は予防方法にある。

【0242】

本発明の第4の態様は、疾患、障害又は状態の治療又は予防において使用するための式(I)から(VII)の化合物又はその薬学的に有効な塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、或いは第2の態様の医薬組成物を提供する。

10

【0243】

本発明の第5の態様は、疾患、障害又は状態の治療又は予防のための医薬品の製造における式(I)から(VII)の化合物又はその薬学的に有効な塩、溶媒和物若しくはプロドラッグの使用を提供する。

【0244】

本明細書で全体的に使用したように、「投与する(administering)」又は「投与(administration)」等の用語は、特定の経路又は媒体によって等、ほ乳類に化合物又は組成物を導入することを記載する。投与経路には、投与の局所、非経口及び経口を含む経腸、頬側、舌下、経鼻、経肛門、胃腸管、皮下、筋肉内及び皮内経路を含めることができるが、それらに限定されない。

20

【0245】

「治療する(treat)」、「治療(treatment)」又は「治療すること(treating)」とは、対象が経験した疾患、障害又は状態の既存の徴候又は症状を少なくとも改善、軽減又は抑制するために化合物又は組成物を対象に投与することを意味する。

【0246】

「予防する(prevent)」、「予防(preventing)」又は「予防の(preventative)」とは、疾患、障害又は状態の徴候又は症状を示していないが、予防しないとこのような徴候又は症状を示す可能性があることが予測又は懸念される対象に製剤を予防的に投与することを意味する。予防的治療は、予測される症状又は徴候を少なくとも和らげる、又は部分的に改善させることができる。

30

【0247】

本明細書で使用される場合、「有効量」とは、治療する状態の症状の発生を予防する、又は症状の悪化の停止をもたらす、又は、症状の重症度を治療及び緩和するか、若しくは少なくとも軽減するのに十分な関連化合物又は組成物の量の投与を意味する。有効量は、患者の年齢、性別、体重等により当業者により理解される方式で変化する。適切な投薬又は投薬レジームは、所定の試験によって確定することができる。

【0248】

本明細書で使用される場合、「対象」又は「個体」又は「患者」という用語は、治療が望まれる任意の対象、特に脊椎動物対象、更に特にほ乳類対象を意味することができる。適切な脊椎動物には、これらに制限されないが、霊長類、鳥類、家畜動物(例えば、ヒツジ、ウシ、ウマ、ロバ、ブタ)、研究試験用動物(例えば、ウサギ、マウス、ラット、モルモット、ハムスター)、伴侶動物(例えば、ネコ、イヌ)及び捕獲された野生動物(例えば、キツネ、シカ、ディンゴ)が含まれる。好ましい対象は、本明細書に記載したような疾患、障害又は状態の治療を必要とするヒトである。しかし、前述の用語は、症状が必ず存在することを意味しないことが理解されるであろう。

40

【0249】

特定の一実施形態では、疾患、障害又は状態は、NLRP3インフラマソームの活性化の阻害に応答するものである。

【0250】

この実施形態によれば、第1の態様の化合物又はその薬学的に有効な塩、溶媒和物若し

50

くはプロドラッグは、NLRP3の特異的阻害剤である。

【0251】

更なる実施形態では、疾患、障害又は状態は、IL-1、IL-17、IL-18、IL-1、IL-37、IL-33及びTh17細胞の1つ又は複数の調節に応答する。

【0252】

一実施形態では、調節は、IL-1、IL-17、IL-18、IL-1、IL-37及びIL-33の1つ又は複数の阻害である。

【0253】

一実施形態では、Th17細胞の調節は、IL-17の産生及び/又は分泌の阻害による。

【0254】

一般的実施形態では、疾患、障害又は状態は、免疫系、心血管系、内分泌系、胃腸管、腎臓系、呼吸器系、中枢神経系の疾患、障害又は状態であり、癌若しくはその他の悪性病変であり、及び/又は病原体によって引き起こされるか、若しくは病原体に関連する。

【0255】

疾患、障害及び状態の広範な分類によって定義されたこれらの実施形態全体は、互いに排他的でないことが理解されるであろう。この点について、任意の特定の疾患、障害又は状態は、上記の実施形態全体の1つ超によって分類することができる。非限定的な例は、自己免疫疾患及び内分泌系の疾患である1型糖尿病である。

【0256】

一実施形態では、疾患、障害又は状態は免疫系に関する。特定の実施形態では、疾患、障害又は状態は炎症性の疾患、障害若しくは状態又は自己免疫疾患、障害若しくは状態である。

【0257】

一実施形態では、疾患、障害又は状態は皮膚に関する。

【0258】

一実施形態では、疾患、障害又は状態は心血管系に関する。

【0259】

一実施形態では、疾患、障害又は状態は癌、腫瘍又はその他の悪性病変である。本明細書で使用される場合、癌、腫瘍及び悪性病変とは、発癌、腫瘍マーカーの発現、腫瘍抑制因子の発現若しくは活性の欠如及び/又は異常な、若しくは正常ではない細胞表面マーカー発現に関連した1つ又は複数の遺伝子突然変異又はその他の遺伝子変化を含む、異常な、又は正常ではない分子表現型を伴うことが多い、異常な、又は正常ではない細胞増殖、分化及び/又は遊走を特徴とする、疾患、障害若しくは状態、又は疾患、障害若しくは状態に関連した細胞若しくは組織を意味する。一般的実施形態では、癌、腫瘍及び悪性病変には、肉腫、リンパ腫、白血病、固形腫瘍、芽腫、神経膠腫、癌腫、メラノーマ及び転移性癌を含めることができるが、それらに限定されない。癌、腫瘍及び悪性病変のより総括的なリストは、米国国立癌研究所のウェブサイト<http://www.cancer.gov/cancertopics/types/alphabetical>に見いだすことができる。

【0260】

一実施形態では、疾患、障害又は状態は腎臓系に関する。

【0261】

一実施形態では、疾患、障害又は状態は胃腸管に関する。

【0262】

一実施形態では、疾患、障害又は状態は呼吸器系に関する。

【0263】

更なる実施形態では、疾患、障害又は状態は内分泌系に関する。

【0264】

一実施形態では、疾患、障害又は状態は中枢神経系(CNS)に関する。

【0265】

一実施形態では、疾患、障害又は状態は病原体によって引き起こされるか、又は病原体

10

20

30

40

50

に関連する。病原体は、ウイルス、細菌、原生生物、寄生虫又は真菌又はほ乳類に感染することができる任意のその他の生物であってもよいが、それらに限定されない。

【0266】

ウイルスの非限定的な例には、インフルエンザウイルス、サイトメガロウイルス、エプスタインバーウイルス、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、チクングニア及びロスリバーウイルス等のアルファウイルス、デングウイルス、ジカウイルス及びパピローマウイルス等のフラビウイルスが含まれるが、それらに限定されない。

【0267】

病原細菌の非限定的な例には、スタフィロコッカス・アウレウス(*Staphylococcus aureus*)、ヘリコバクター・ピロリ(*Helicobacter pylori*)、パチルス・アントラシス(*Bacillus anthracis*)、百日咳菌(*Bordetella pertussis*)、ジフテリア菌(*Corynebacterium diphtheriae*)、破傷風菌(*Clostridium tetani*)、ボツリヌス菌(*Clostridium botulinum*)、肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、化膿性連鎖球菌(*Streptococcus pyogenes*)、リステリア菌(*Listeria monocytogenes*)、インフルエンザ菌(*Hemophilus influenzae*)、パストレラ・マルトシダ(*Pasteurella multocida*)、志賀赤痢菌(*Shigella dysenteriae*)、結核菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、ライ菌(*Mycobacterium leprae*)、肺炎マイコプラズマ(*Mycoplasma pneumoniae*)、マイコプラズマ・ホミニス(*Mycoplasma hominis*)、髄膜炎菌(*Neisseria meningitidis*)、淋菌(*Neisseria gonorrhoeae*)、リケッチア・リケッチイ(*Rickettsia rickettsii*)、レジオネラ・ニューモフィラ(*Legionella pneumophila*)、肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)、緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、アクネ菌(*Propionibacterium acnes*)、梅毒トレポネーマ(*Treponema pallidum*)、クラミジア・トラコマチス(*Chlamydia trachomatis*)、コレラ菌(*Vibrio cholerae*)、サルモネラ・チフィリウム(*Salmonella typhimurium*)、サルモネラ・チフィ(*Salmonella typhi*)、ライム病菌(*Borrelia burgdorferi*)及びペスト菌(*Yersinia pestis*)が含まれるが、それらに限定されない。

【0268】

原生生物の非限定的な例には、マラリア原虫(*Plasmodium*)、バベシア(*Babesia*)、ジアルジア(*Giardia*)、エントアメーバ(*Entamoeba*)、リーシュマニア(*Leishmania*)及びトリパノソーマ(*Trypanosome*)が含まれるが、それらに限定されない。

【0269】

寄生虫の非限定的な例には、住血吸虫、回虫、サナダムシ及び吸虫を含む蠕虫が含まれるが、それらに限定されない。

【0270】

真菌の非限定的な例には、カンジダ(*Candida*)及びアスペルギルス(*Aspergillus*)種が含まれるが、それらに限定されない。

【0271】

更なる関連する疾患、障害又は状態は、<http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1365-2249.2011.04440.x/asset/j.1365-2249.2011.04440.x.pdf?v=1&t=i60c1phf&s=d26f50a2622926cc6b4bc855bd911ae9dc9750cf>で見いだされる雑誌論文で引用されたものからなる群から選択することができる。

【0272】

特定の実施形態では、疾患、障害又は状態は、クリオパイリン関連周期性症候群(CAPS):マックルウェルズ症候群(MWS)、家族性寒冷自己炎症性症候群(FCAS)及び新生児期発症多臓器性炎症性疾患(NOMID)を含む恒常的炎症;自己炎症性疾患を含む:家族性地中海熱(FMF)、TNF受容体関連周期性症候群(TRAPS)、メバロン酸キナーゼ欠損症(MKD)、高グロブリン血症D及び周期性熱症候群(HIDS)、インターロイキン1受容体アンタゴニストの欠損症(DIRA)、マジード症候群、化膿性関節炎、壊疽性膿皮症及びざ瘡(PAPA)、A20のハプロ口不全(HA20)、小児肉芽腫性動脈炎(PGA)、PLCG2関連抗体不全及び免疫調節異常(PLAID)、PLCG2関連自己炎症、抗体不全及び免疫調節異常(APLAID)、B細胞免疫不全を伴う鉄芽球性貧血、周期性熱及び発育遅延(SIFD);スイート症候群、慢性非細菌性骨髄炎(CNO)、

10

20

30

40

50

慢性再発性多巣性骨髄炎(CRMO)及び滑膜炎、ざ瘡、膿疱症、骨増殖症、骨炎症候群(SAPHO);多発硬化症(MS)、1型糖尿病、乾癬、関節リウマチ、ベーチェット病、シェーグレン症候群及びシュニッツラー症候群を含む自己免疫疾患;慢性閉塞性肺疾患(COPD)、ステロイド耐性喘息、石綿肺、珪肺症及び嚢胞性線維症を含む呼吸器疾患;パーキンソン病、アルツハイマー病、運動ニューロン疾患、ハンチントン病、脳性マラリア及び肺炎球菌性髄膜炎による脳損傷を含む中枢神経系疾患;2型糖尿病、アテローム性動脈硬化、肥満、痛風、偽痛風を含む代謝疾患;眼の上皮の疾患、加齢黄斑変性(AMD)、角膜感染症、ブドウ膜炎及びドライアイを含む眼の疾患;慢性腎臓疾患、シュウ酸腎症及び糖尿病性腎症を含む腎臓疾患;非アルコール性脂肪性肝炎及びアルコール性肝臓疾患を含む肝臓疾患;接触過敏症及び日焼けを含む皮膚における炎症反応;骨関節炎、全身型若年性関節炎、成人発症スチル病、再発性多発軟骨炎を含む関節における炎症反応;アルファウイルス(チクングニア、ロスリパー)及びフラビウイルス(デング及びジカウイルス)、インフルエンザ、HIVを含むウイルス感染;化膿性汗腺炎(HS)及びその他の嚢胞が原因の皮膚疾患;肺癌転移、膵臓癌、胃癌、骨髄異形成症候群、白血病を含む癌;多発性筋炎;脳卒中;心筋梗塞;移植片対宿主病;高血圧;大腸炎;蠕虫感染;細菌感染;腹部大動脈瘤;創傷治癒;鬱病、心理的ストレス;ドレスラー症候群を含む心膜炎、虚血再灌流傷害並びに個体がNLRP3に生殖系列又は体細胞の非サイレント突然変異を有することが決定された任意の疾患からなる群から選択される。

10

【0273】

記載したものの非限定的な1例において、治療する疾患、障害又は状態は、NASHである。NLRP3インフラマソーム活性化は、NASHにおける炎症動員の中心であり、NLRP3を阻害することによって肝臓線維症を予防し、且つ元に戻すことができる。本発明の化合物は、肝臓組織中のNLRP3インフラマソームの機能を妨害することによって、肝臓炎症の組織学的軽減、マクロファージ及び好中球動員の減少、並びにNF- κ B活性化の抑制を引き起こすことができる。NLRP3を阻害することによって、pro-IL-1 β の肝臓発現並びに正規化した肝臓及び循環IL-1 β 、IL-6及びMCP-1のレベルを低下させ、それによって疾患の治療を支援することができる。

20

【0274】

記載したものの更なる非限定的な例において、治療する疾患、障害又は状態は、重症ステロイド耐性(SSR)喘息である。呼吸器感染は、SSR喘息を促進する、肺におけるNLRP3インフラマソーム/カスパーゼ-1/IL-1 β シグナル伝達軸を誘導する。NLRP3インフラマソームは、pro-カスパーゼ-1を動員して活性化し、IL-1 β 応答を誘導する。したがって、NLRP3インフラマソーム誘導IL-1 β 応答は、感染の制御に重要であるが、過剰に活性化すると異常な炎症を引き起こし、SSR喘息及びCOPDの病理発生と関連した。特定の疾患プロセスを標的とする第1の態様の化合物の投与は、ステロイド又はIL-1 β による炎症応答の非特異的阻害よりも治療的に魅力的である。したがって、第1の態様の化合物によるNLRP3インフラマソーム/カスパーゼ-1/IL-1 β シグナル伝達軸の標的化は、SSR喘息及びその他のステロイド耐性の炎症性の状態の治療において有用であり得る。

30

【0275】

記載したものの更なる非限定的な1例において、治療する疾患、障害又は状態は、パーキンソン病である。パーキンソン病は、最も一般的な神経変性運動障害であり、ドーパミン作動性ニューロンの選択的損失を特徴とし、この疾患の病理学的特徴であるレビー小体に、誤って折り畳まれた α -シヌクレイン(Syn)の蓄積を伴う。この疾患の早期には慢性ミクログリア神経炎症が明白であり、病理を促進すると提唱されてきた。

40

【0276】

ミクログリアNLRP3は、パーキンソン病の進行において中心的役割を担うとされている。NLRP3インフラマソームは、Sykキナーゼ依存機構を介して線維化したSynによって活性化され、ドーパミン作動性変性の早期段階ではSyn病理がなくても生じ、ニューロン損失を推進する。第1の態様の化合物は、線維化したSyn又はミトコンドリア機能不全によるNLRP3インフラマソーム活性化を遮断し、それによって黒質線条体ドーパミン作動性系の有効な神経保護をもたらす、パーキンソン病の治療を支援することができる。

50

【0277】

本発明の第6の態様では、ほ乳類における疾患、障害又は状態の診断を容易にするために、式(I)から(VII)の標識化合物、又はその薬学的に有効な塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを、ほ乳類又はほ乳類から得られた生物学的試料に投与する工程を含む、ほ乳類における疾患、障害又は状態を診断する方法が提供される。

【0278】

インフラマソーム活性化、特にNLRP3インフラマソームの活性化は、膨大な数の炎症性疾患の惹起、進行及び慢性的発生を推進することが知られている。第1の態様のスルホニル尿素及び関連化合物は効力があり、NLRP3の特異的な直接的阻害剤である。したがって、NLRP3に特異的な化学的プローブは、炎症中に免疫細胞に存在し、炎症性及びその他の関連疾患の診断に有用である可能性がある。第1の態様の化合物を含むNLRP3活性化プローブは、エキソピボ(血液)又はインピボ(MRI、PET等)診断のために炎症性疾患の有効な代替バイオマーカーとして作用し得る。

10

【0279】

上記に挙げたもの等の炎症性及びその他の関連疾患の診断における第1の態様の化合物の使用は、免疫細胞の近赤外蛍光イメージング並びにIL-1ベータ、pro-カスパーゼ1切断及びIL-18レベルの阻害程度によるエキソピボにおける特徴付けによって実現することができる。特に、患者にIV、IM、SC、PO、局所、IT等で投与した[化合物種]のH2(重水素)、¹³C、¹⁹F、¹⁵N標識変種の磁気共鳴画像法(MRI)を使用したインピボにおける診断において、末梢血単核球(PMBC)、マクロファージ、樹状細胞、CD4⁺T細胞、Th17細胞、Th1細胞及びTh2細胞は関連がある。

20

【0280】

陽電子放射断層撮影(PET)を使用したインピボにおける診断も適切である。PETは、短命な陽電子放射性核種で放射標識した特異的なプローブを必要とする分子イメージング技術である。典型的な同位元素には、¹¹C、¹³N、¹⁵O、¹⁸F、⁶⁴Cu、⁶²Cu、¹²⁴I、⁷⁶Br、⁸²Rb及び⁶⁸Gaが含まれ、¹⁸Fは最も臨床的に利用される。特に、前記化合物のナトリウム(又はその他の1価のカチオン)塩との簡単なイオン交換によって式(I)の化合物の1つ又は複数の安定な⁶⁴Cu又は⁶²Cu塩を簡単な方法で生成することができる。これによって、放射線イメージング、PET等のための診断プローブの迅速な調製が可能になり、診断プローブの強度、位置及び経時的増加によって、患者の炎症状態、及び体内の炎症部位の代替バイオマーカーとして、活性化したNLRP3を有する免疫細胞の程度及び/又は位置を同定することができる。これらはまた、体から取り出された生物学的試料への適用、すなわちインピボにおける診断のために有用である。

30

【0281】

本発明の第7の態様は、生物学的標的を式(I)から(VII)の化合物又はその薬学的に有効な塩、溶媒和物若しくはプロドラッグに曝露する工程を含む、生物学的標的の活性を調節する方法にある。

【0282】

生物学的標的は、NLRP3インフラマソーム、IL-1、IL-17、IL-18、IL-1、IL-37、IL-33及びTh17細胞からなる群から選択することができる。

40

【0283】

調節は、第3から第5の態様で以前に記載した通りであってもよい。

【0284】

本明細書で全体的に使用したように、生物学的試料には、ほ乳類から得られた、又は得ることができる細胞、組織、液体、分子又はその他の生物学的物質を含めることができる。非限定的な例には、尿、血液並びに血清、血漿、リンパ球及び赤血球等のそれらの画分、脳脊髄液、PAP塗抹、鼻及び眼の分泌物、羊水、糞便、精子、組織及び/又は器官の生検並びに核酸(例えば、DNA、RNA)又はタンパク質試料が含まれるが、それらに限定されない。

【0285】

50

以下の実験の項目は、本発明の化合物及びその有効性の一部の特徴付けをより詳細に記載する。意図は、本発明を決して限定することなく、本発明の化合物及びその有効性のある種の特定の実施形態を例示することである。

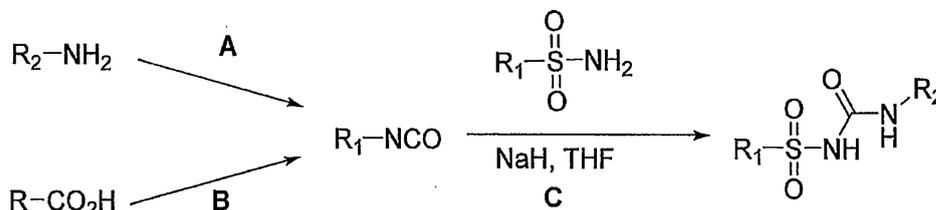
【0286】

実験

一般的な合成方法

【0287】

【化27】



10

【0288】

方法A:

A1: 限定するものではないがテトラヒドロフラン又はジクロロメタン等の無水非プロトン性溶媒中の、限定するものではないがトリエチルアミン等の塩基(1.2当量)を有する又は有しない R_2 アミン中間体(1当量)の溶液に、トリホスゲン(0.4から1.1当量)を添加した。反応物を室温で攪拌し、又は必要な場合には、完了まで、典型的には2から18時間加熱還流した。

20

A2: 無水アセトニトリル又はTHF中のジ-*t*-ブチルジカーボネート(1.2~1.4当量)に、DMAP(15~100mol%)を添加し、5分後、アセトニトリル中の R_2 アミン中間体(1.0当量)の溶液を添加した。反応混合物を室温で30~60分間攪拌した。

【0289】

方法B:

B1: R_2 カルボン酸中間体(1当量)を、2滴のDMFを有する又は有しないトルエン等の非プロトン性溶媒に溶解し、塩化チオニル等の塩素化剤(2当量)を添加した。反応混合物を完了まで加熱還流し、次いで真空中で濃縮して、対応する R_2 酸塩化物中間体を得た。

30

代替方法又は酸塩化物を形成することもここでは同様により有用であり、例えば、トルエン及びDMFを用いず、そのため塩化チオニルを溶媒及び塩素化剤の両方として使用して、上記手順を実行することができる。

R_2 酸塩化物中間体をアセトンに溶解し、0 の水:アセトン(50:50)溶液中のアジ化ナトリウム(1.5当量)の溶液に滴下添加した。氷水を添加して、得られた R_2 アシルアジド中間体を沈殿させ、これをトルエンに溶解し、乾燥($MgSO_4$)させた後、不活性ガスの一定流量を維持しながら、溶液を還流下で無水トルエンに滴下添加した。反応物を完了まで、典型的には2時間加熱して、 R_2 イソシアネートを得た。

40

B2: 乾燥 CH_2Cl_2 中の R_2 酸塩化物(方法B1に示した通りに形成した)に、 NaN_3 (2.0当量)を0 で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、EtOAc中に抽出した。有機層を H_2O (15mL)で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、慎重に蒸発させて、アシルアジドを得た。アシルアジドを乾燥トルエンに溶解し、100 に2時間加熱した。溶媒を除去して、粗製の R_2 イソシアネートを得た。

【0290】

方法C:

C1: R_1 スルホンアミド中間体(1当量)を無水THFに溶解し、減圧下、 NaH (1当量)で処理した。混合物を2時間加熱還流し、次いで室温に冷却し、THF中の R_2 イソシアネート中間体を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を完了まで攪拌還流した。

50

C2: R1スルホンアミド中間体(1当量)を無水THF又は無水メタノールに溶解し、減圧下、NaH(1当量)で処理した。発泡が止んだら、R2イソシアネート中間体を添加し、反応混合物を室温で終夜撹拌した。

C3: 無水THF(5mL/mmol)中のR1スルホンアミド中間体(1当量)に、NaH(1当量)を0で添加し、窒素雰囲気下室温で30分間から2時間、又は完了まで撹拌した。再度0に冷却し、THF中のR2イソシアネート(1.0当量)を添加し、室温で完了まで、典型的には2から16時間撹拌した。

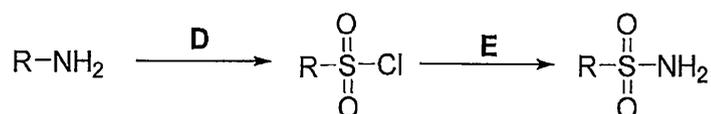
C4: 無水THF又はDCM(5~11mL/mmol)中の粗製のR2イソシアネート(1.0当量)に、R1スルホンアミド(1.0当量)、続いてトリエチルアミン、DIPEA又はDBU等の塩基(1~2当量)を添加し、反応混合物を室温で終夜撹拌した。

C5: 無水MeOH(5mL/mmol)中のR1スルホンアミド中間体(1当量)に、NaOMe(1当量)を添加した[或いは:新たに調製したナトリウムメトキシド(1当量)の1.0mM溶液を、無水メタノール中のR1スルホンアミド(1当量)の1.0mM溶液に添加した]。次いで、溶媒を真空中で除去した。塩をアセトニトリル又はTHF等の無水非プロトン性溶媒中に懸濁させ、アセトニトリル又はTHF等の無水非プロトン性溶媒中のR2イソシアネート(1.0当量)を添加し、混合物を室温で終夜撹拌した。次いで、溶液を完了まで、典型的には90分間加熱還流した。

C6: R1スルホンアミド(1.0当量)を窒素雰囲気下で無水THFに溶解した。固体ナトリウムメトキシド(1.0当量mmol)を一度に添加した。この混合物を室温で3時間撹拌した。THF中のR2イソシアネート(1.17当量)の溶液を滴下添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌した。

【0291】

【化28】



【0292】

方法D:

0のアセトニトリル(7~12mL/mmol)中のアミン(1.0当量)の溶液を、H₂O(0.5~1.2mL/mmol)中のc.HCl(1.25~2.25mL/mmol)、続いてH₂Oに溶解したNaNO₂(1.2当量)の水溶液(0.3~0.5mL/mmolのNaNO₂)で処理した。得られた溶液を0で45分間撹拌した。AcOH(0.5~1.2mL/mmol)、CuCl₂·2H₂O(0.5当量)及びCuCl(0.05当量)を上記混合物に順次添加し、0にて20分間、SO₂ガスでパーズした。得られた反応混合物を0~10で完了まで撹拌した。

【0293】

方法E:

E1: THF(10~20mL/mmol)中のスルホニルクロリド(1当量)の溶液を-78に冷却し、アンモニアガスを溶液に通して15分間バブリングし、更に30分間撹拌を続け、次いで室温に加熱し、2時間又は完了まで撹拌した。

E2: アセトン(20mL/mmol)中のスルホニルクロリド(1当量)の溶液を、室温にて、水に溶解したNH₄HCO₃(4当量)の溶液(1.5mL/mmolのNH₄HCO₃)で処理し、4時間又は完了まで撹拌した。

E3: アセトン(2.5mL/mmol)中のスルホニルクロリド(1当量)の溶液を、0にてNH₃(3.5mL/mmol、H₂O中NH₄OH、28%NH₃ベース)で処理し、2時間又は完了まで撹拌した。

【0294】

方法F

【0295】

10

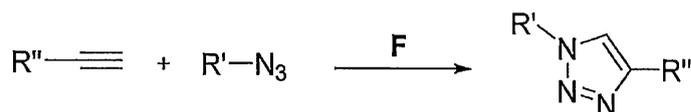
20

30

40

50

【化29】



【0296】

トリアゾール類の合成のための一般的な手順

アルキン(1当量)及びアジド(1.2当量)、5mol%CuSO₄、10mol%NaAscのDMSO中溶液(500μL)を室温で完了まで、典型的には12時間撹拌した。

10

R1スルホンアミド中間体の合成:

【0297】

シクロヘキサンスルホンアミド

【0298】

【化30】



20

【0299】

アセトン(1mL)中のシクロヘキサンスルホニルクロリド(0.1g、0.54mmol)の溶液に、NH₃水溶液(2mL、H₂O中28%NH₄OH)を0 で添加し、反応混合物を室温で約2時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、MeOH/ジクロロメタン(1:9)(5mL)を添加し、NH₄Cl副産物を濾過により除去し、残った溶液を真空中で濃縮した。粗生成物を、0.2%MeOH-CH₂Cl₂溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、シクロヘキサンスルホンアミドをオフホワイトの固体(30mg、34%)として得た。

【0300】

【数1】

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 6.61 (br s, 2H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.80-1.76 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.31-1.19 (m, 4H), 1.16-1.06 (m, 1H).

【0301】

シクロペンタンスルホンアミド

【0302】

【化31】

40



【0303】

アセトン(1mL)中のシクロペンタンスルホニルクロリド(0.1g、0.59mmol)の溶液に、NH₃水溶液(1mL、H₂O中28%NH₄OH)を0 で添加し、反応混合物を室温で約2時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、MeOH/ジクロロメタン(1:9)(5mL)を添加し、NH₄Cl副産

50

物を濾過により除去し、残った溶液を真空中で濃縮した。粗生成物を、35%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、シクロペントンスルホンアミドをオフホワイトの固体(72mg、81%)として得た。

【0304】

【数2】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 6.69$ (br s, 2H), 3.42-3.32 (m, 1H), 1.89-1.84 (m, 4H), 1.68-1.64 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 2H).

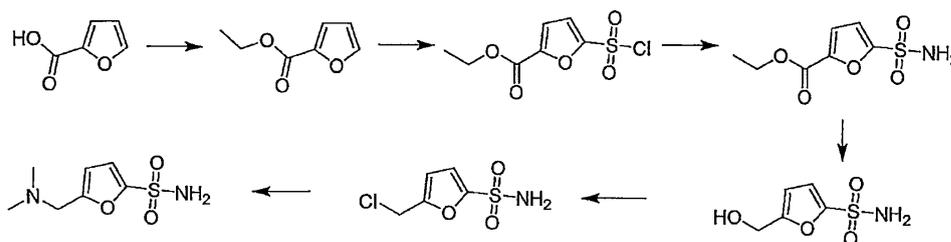
10

【0305】

5-((ジメチルアミノ)メチル)フラン-2-スルホンアミド

【0306】

【化32】



20

【0307】

フラン-2-カルボン酸(5g、44.6mmol)をエタノール(100mL)に溶解し、 $c.\text{H}_2\text{SO}_4$ (1.0 mL)を添加し、溶液を終夜加熱還流した。反応混合物を真空中で濃縮し、次いで酢酸エチル(100mL)と飽和 NaHCO_3 (100mL)との間で分配した。有機相を、水、次いでブラインを用いて洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、真空中で濃縮して、エチルフラン-2-カルボキシレート(4.5g、80%)を得た。

30

【0308】

【数3】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.57$ (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 3.5, 1.2$ Hz, 1H), 4.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

40

【0309】

エチルフラン-2-カルボキシレート(9.0g、64.3mmol)をジクロロメタン(200mL)に溶解し、クロロスルホン酸(7.5g、64.3mmol)を添加した。反応物を室温で6時間又は完了まで攪拌し、次いでピリジン(5.6g、70.7mmol)及び PCl_5 (14.7g、70.7mmol)を少量ずつ添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌し、次いで氷水を用いてクエンチし、30分間攪拌した。混合物を、DCMを用いて抽出し、合わせた有機物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物のエチル5-(クロロスルホニル)フラン-2-カルボキシレート(7g、46%)を更に精製することなく直接使用した。

【0310】

50

【数 4】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.33 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.44 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 2H).

【0 3 1 1】

粗製のエチル5-(クロロスルホニル)フラン-2-カルボキシレート(7g)を、一般方法E1を用いて変換して、エチル5-スルファモイルフラン-2-カルボキシレート(5g、78%)を得た。

10

【0 3 1 2】

【数 5】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.05 (s, 2H), 7.38 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0 3 1 3】

乾燥THF(40mL)中のエチル5-スルファモイルフラン-2-カルボキシレート(2g、9.13mmol)を0℃に冷却し、水素化アルミニウムリチウム(1.05g、27.3mmol)を30分間かけて少量ずつ添加した。反応物を70℃に4時間加熱した。反応物を0℃に冷却し、飽和 NH_4Cl を30分間かけて非常に慎重に滴下添加した(20mL)。反応混合物を、酢酸エチル(100mL)を用いて希釈し、セライトのパッドに通して濾過した。有機相を水(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、真空中で濃縮して、5-(ヒドロキシメチル)フラン-2-スルホンアミド(1.25g、78%)を淡褐色液体として得た。

20

【0 3 1 4】

【数 6】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.71 (s, 2H), 6.88 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.44 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.36 (s, 7H), 2.51 (q, J = 1.8 Hz, 5H), 1.36 (s, 1H).

30

【0 3 1 5】

THF(5mL)中の5-(ヒドロキシメチル)フラン-2-スルホンアミド(0.3g、1.7mmol)を0℃に冷却し、 POCl_3 (0.4g、2.54mmol)をゆっくりと添加した。反応混合物を75℃で2時間攪拌し、次いで室温に冷却した。粗混合物を酢酸エチル(50mL)と飽和 NaHCO_3 水溶液(50mL)との間で分配し、有機相を水(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を、30%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、5-(クロロメチル)フラン-2-スルホンアミドを淡褐色半固体(0.25g、76%)として得た。

40

【0 3 1 6】

【数 7】

50

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.85 (s, 2H), 6.93 (dd, J = 3.5, 1.3 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 3.5, 1.3 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 1.3 Hz, 2H).

【0317】

THF(20mL)中の5-(クロロメチル)フラン-2-スルホンアミド(0.4g、2.05mmol)を0に冷却し、c.HCl(7.5mg、2.05mmol)を添加し、溶液をこの同じ温度で20分間撹拌した。エタノール中5.6M N,N-ジメチルアミン(0.28g、6.15mmol、3当量)を0で添加し、反応管を密封した後、室温で終夜撹拌した。溶媒を真空中で除去し、トルエン($\times 2$)を用いて共沸させて、5-((ジメチルアミノ)メチル)フラン-2-スルホンアミドをガム状物(0.25g、60%)として得た。粗生成物を更に精製することなく直接使用した。

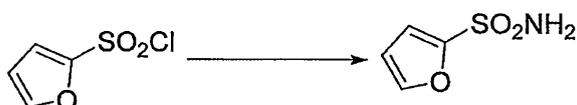
10

【0318】

フラン-2-スルホンアミド

【0319】

【化33】



20

【0320】

フラン-2-スルホニルクロリド(0.30g、1.8mmol)をアンモニア水溶液(1.0mL)に0で添加し、混合物を室温で1時間撹拌した。反応が完了したら、過剰のアンモニア水溶液を真空中で除去した。残留物をイソプロパノールと共沸させ、ペンタンとすり混ぜて、表題化合物を薄褐色固体(0.21g、79%)として得た。

【0321】

【数8】

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.91 (s, 1H), 7.45 (br.s., 2H), 6.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 2.8, 1.6 Hz, 1H). LC-MS 97.4% (ELSD); m/z 146.11 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

【0322】

5-メチルフラン-2-スルホンアミド

【0323】

【化34】

40



【0324】

無水アセトニトリル(4mL)中の2-メチルフラン(2.0g、24.3mmol)の溶液に、SO₃·Py錯体(5.0g、31.6mmol)を添加し、反応混合物を窒素下40で終夜加熱した。反応混合物をEtOAc(5mL)で希釈し、0で2時間撹拌し、得られた沈殿物を濾過により取り出し、乾

50

燥させて、ピリジニウム5-メチルフラン-2-スルホネートをオフホワイトの固体(2.93g、50%)として得た。

【0325】

【数9】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO): $\delta = 8.90$ (dd, $J_1 = 4$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 2H), 8.57 (tt, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J_1 = 4$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 2H), 6.27 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.98 - 5.94 (m, 1H), 2.19 (s, 3H).

10

【0326】

無水DME中のピリジニウム5-メチルフラン-2-スルホネート(1.0g、4.41mmol)のスラリーを、アルゴン下にて、塩化オキサリル(0.53mL、6.21mmol)、次いでDMF(0.32mL、4.41mmol)で処理し、反応物を室温で完了まで撹拌した。反応物を氷水でクエンチし、トルエン(2×50mL)で抽出し、合わせた有機物を飽和 NaHCO_3 水溶液(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、真空中で濃縮して、5-メチルフラン-2-スルホニルクロリドを淡黄色油状物(350mg、47%)として得た。

【0327】

【数10】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.23$ - 7.21 (m, 1H), 6.27 - 6.25 (m, 1H), 2.47 (s, 3H).

20

【0328】

アセトン(1mL)中の5-メチルフラン-2-スルホニルクロリド(0.2g、1.10mmol)の溶液に、 NH_3 水溶液(1mL、 H_2O 中28% NH_4OH)を添加した。反応混合物を室温で約2時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物をジクロロメタン(5mL)中に懸濁させ、 NH_4Cl 副産物を濾過により除去し、残った溶液を真空中で濃縮した。粗生成物を、40%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、5-メチルフラン-2-スルホンアミドをオフホワイトの固体(130mg、73%)として得た。

30

【0329】

【数11】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 7.60$ (s, 2H), 6.83 - 6.82 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.26 - 6.25 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H).

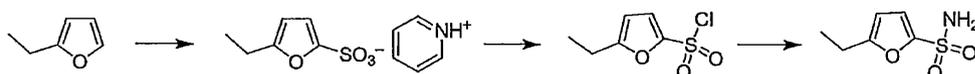
40

【0330】

5-エチル-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)フラン-2-スルホンアミド

【0331】

【化35】



50

【 0 3 3 2 】

無水アセトニトリル(3mL)中の2-エチルフラン(2.0g、20.8mmol)の溶液に、SO₃・Py錯体(4.30g、27.0mmol)を添加した。得られた反応混合物を窒素雰囲気下40℃で23時間又は完了まで加熱した。EtOAc(5mL)を添加し、溶液を0℃で2時間撹拌した。得られた沈殿物を濾過により取り出し、乾燥させて、ピリジン-1-イウム5-エチルフラン-2-スルホネートを褐色吸湿性固体(3.2g、60%)として得、これを精製することなく次の工程において直接使用した。

DME(15mL)中のピリジニウム5-エチルフラン-2-スルホネート(3.2g、12.5mmol)のスラリーに、塩化オキサリル(1.62mL、27.0mmol)、次いでDMF(0.97mL、12.5mmol)をアルゴン雰囲気下0℃で添加し、得られた反応混合物を室温で完了まで撹拌した。反応混合物を氷水でクエンチし、次いでトルエン(2×50mL)で抽出し、有機層を飽和NaHCO₃水溶液(20mL)及びブライン(20mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮して、5-エチルフラン-2-スルホニルクロリドを薄褐色油状物(510mg、21%)として得た。

【 0 3 3 3 】

【数 1 2】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.23 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 2.80 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 1.33 (t, *J* = 8 Hz, 3H).

10

20

【 0 3 3 4 】

アセトン(1mL)中の5-エチルフラン-2-スルホニルクロリドの溶液に、NH₃水溶液(1.5 mL、H₂O中NH₄OH、28%NH₃ベース)を0℃で添加し、得られた反応混合物を室温で2時間又は完了まで撹拌した。溶媒を真空中で除去し、トルエン(×2)と共沸させた。残留物を、1%MeOH/DCM溶離液を用いるシリカ上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、5-エチルフラン-2-スルホンアミドを褐色ガム状物(0.36g、78%)として得た。

【 0 3 3 5 】

【数 1 3】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.63 (bs, 2H), 6.85 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 2.70 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 1.21 (t, *J* = 6 Hz, 3H).

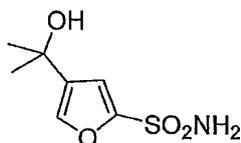
30

【 0 3 3 6 】

4-(プロパ-1-エン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド

【 0 3 3 7 】

【化 3 6】



40

【 0 3 3 8 】

4-(プロパ-1-エン-2-イル)フラン-2-スルホンアミドの合成は、Urbanら、Synth. Commun. 2003、33(12)、2029~2043頁により詳述されている手順を用いて、エチルフラン-3-カルボキシレートから行い、表題化合物を白色固体として得、全てのスペクトルデー

50

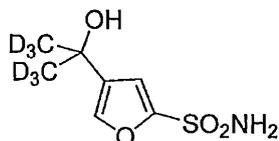
タは指定した参考文献と一致した。

【0339】

d₆-4-(プロパ-1-エン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド

【0340】

【化37】



10

【0341】

Urbanら、Synth.Commun. 2003、33(12)、2029～2043頁内に含まれる手順を、メチルマグネシウムクロリドの代わりにメチル-d₃-マグネシウムヨードを使用するように修正して、対応するd₆-4-(プロパ-1-エン-2-イル)フラン-2-スルホンアミドを得る。

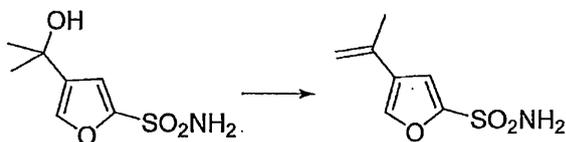
【0342】

4-(プロパ-1-エン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド

【0343】

【化38】

20



【0344】

無水THF(5.0mL)中のトリフェニルホスフィン(0.3g、1.16mmol)の溶液に、ヨウ素(1.0当量)を添加し、混合物を室温で10分間撹拌した。THF(3.0ml)中の4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミドの溶液をゆっくりと添加し、2時間又は完了まで撹拌を続けた。溶液をEtOAc(20mL)で希釈し、10%重亜硫酸ナトリウム水溶液(20mL)、水(20mL)で洗浄した。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、20%EtOAc:ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を白色固体(0.1g、58%)として得た。

30

【0345】

【数14】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.51 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 2.02 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 149.3, 140.7, 140.7, 132.3, 127.8, 112.1, 111.9, 76.0, 7.7, 28.7, 19.8.

40

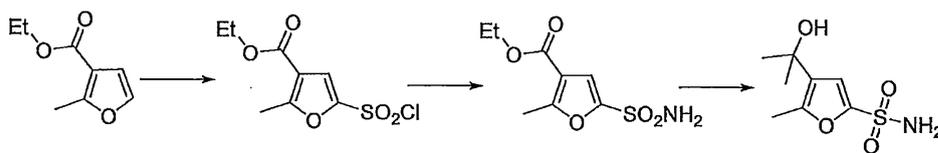
【0346】

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルフラン-2-スルホンアミド

【0347】

50

【化39】



【0348】

-10 のDCM(300mL)中のエチル2-メチル-3-フロエート(30g、0.195M)の溶液に、
 クロロスルホン酸(23.8g、0.204M)を約15分間かけて滴下添加した。反応物を室温に加
 温し、72時間撹拌した。溶液を-10 に冷却し、無水ピリジン(16.9g、0.214M)を滴下
 添加し、続いて五塩化リン(44.6g、0.214M)を10分間かけて約10gずつ添加した。0
 で30分間撹拌し、次いで室温で終夜撹拌した。反応混合物を撹拌しながら水(550mL)
 に滴下添加し、2時間撹拌を続けた。有機相を分離し、水性相を、DCM(150mL)を用いて
 抽出した。合わせた有機物を、水(300mL)を用いて洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中
 で濃縮して、44gの暗赤色油状物を得た。粗生成物を、10%EtOAc-ヘキサン溶離液を用い
 るシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、エチル5-(クロロスルホニ
 ル)-2-メチルフラン-3-カルボキシレート(36g、73%)として得た。

【0349】

【数15】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.55 (s, 1H), 4.63 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.75 (s,
 3H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【0350】

アセトン(200mL)中のエチル5-(クロロスルホニル)-2-メチルフラン-3-カルボキシレ
 ート(30g、0.12M)を、水(630mL)中の重炭酸アンモニウム(37.6g、0.475M)の溶液に15
 分間かけて滴下添加した。反応混合物を室温で完了まで(約3時間)撹拌した。EtOAc(250
 mL)を添加し、pHを、 cHCl の滴下添加を用いてpH約2に調整した。有機物を分離し、残
 った水性相を塩化ナトリウムで飽和させ、EtOAc(250mL)を用いて再抽出した。合わせ
 た有機物をブライン(300mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮して、褐色油状
 固体を得、これを、EtOAc-ヘキサンを用いて再結晶して、エチル2-メチル-5-スルファモ
 イルフラン-3-カルボキシレートをベージュ色固体(11.4g、41%)として得た。

【0351】

【数16】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.8 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 4.26 (q, J = 7.2 Hz,
 2H), 2.62 (s, 3H), 1.3 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【0352】

-10 の無水THF(400mL)中のエチル2-メチル-5-スルファモイルフラン-3-カルボキシ
 レート(10g、0.043M)を、激しく撹拌しながら5分間かけてメチルマグネシウムクロリド
 溶液(THF中3.0M、64.3mL)で滴下処理した。次いで、溶液を室温で6時間撹拌し、次い
 で-5 に冷却し、塩化アンモニウムの溶液(水265mL中51.8g)で滴下処理した。水溶液を
 、EtOAc(2 x 250mL)を用いて抽出し、合わせた有機物をブライン(250mL)で洗浄し、乾

燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮して橙色油状物(10g)を得た。粗生成物を、40%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を白色固体(6.1g、42%)として得た。

【0353】

【数17】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.54 (br.s., 2H), 6.78 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.4 (s, 6H).

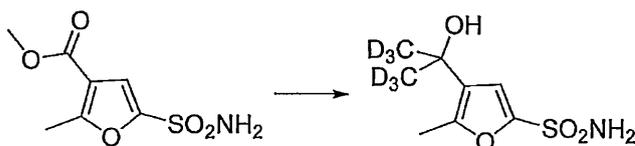
10

【0354】

d_6 -4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルフラン-2-スルホンアミド

【0355】

【化40】



20

【0356】

メチル2-メチル-5-スルファモイルフラン-3-カルボキシレートは、エチル2-メチルフラン-3-カルボキシレートの代わりにメチル2-メチルフラン-3-カルボキシレートを出発物質として使用すること以外は、エチル2-メチル-5-スルファモイルフラン-3-カルボキシレートを合成するのに用いる手順の修正により調製することができる。メチル2-メチル-5-スルファモイルフラン-3-カルボキシレートを白色固体(3g、29%)として得た。

【0357】

【数18】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.89 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

30

【0358】

-10 の無水THF(20mL)中のメチル2-メチル-5-スルファモイルフラン-3-カルボキシレート(0.7g、3.2mmol)を、激しく攪拌しながら10分間かけて d_3 -メチルマグネシウムヨード溶液(Et_2O 中1.0M、26mL)で滴下処理した。次いで、溶液を室温で12時間攪拌し、次いで0 に冷却し、飽和塩化アンモニウムの溶液で滴下処理した。水溶液を、EtOAc(2 x 25mL)を用いて抽出し、合わせた有機物をブライン(25mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を、40~70%EtOAc-ヘキサンの勾配溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を白色固体(0.37g、51%)として得た。

40

【0359】

【数19】

50

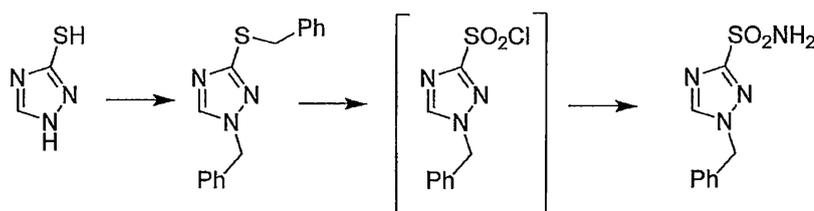
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.57 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 2.4 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CD $_3$ OD) δ = 150.3, 147.3, 128.4, 113.4, 67.3, 28.5 (多重線), 12.2.

【 0 3 6 0 】

1-ベンジル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-スルホンアミド

【 0 3 6 1 】

【化 4 1】



10

20

【 0 3 6 2 】

DMF(20mL)中の1H-1,2,4-トリアゾール-3-チオール(1g、9.90mmol)の溶液をK $_2$ CO $_3$ (4.8g、34.7mmol)で処理し、0 に冷却し、次いで臭化ベンジル(4.2g、24.8mmol)を5分間かけて滴下添加した。得られた反応混合物を室温に加温し、12時間攪拌した。反応混合物を水(25mL)で希釈し、酢酸エチル(2×25mL)で抽出した。合わせた有機物を水(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、乾燥させ(Na $_2$ SO $_4$)、真空中で濃縮した。粗生成物を、20%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-ベンジル-3-(ベンジルチオ)-1H-1,2,4-トリアゾールを白色固体(1.5g、54%)として得た。

【 0 3 6 3 】

【数 2 0】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.67 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 5H), 7.27-7.21 (m, 5H), 5.36 (s, 2H), 4.29 (s, 2H).

30

【 0 3 6 4 】

0 のアセトニトリル(5mL)中の1-ベンジル-3-(ベンジルチオ)-1H-1,2,4-トリアゾール、2(0.5g、1.77mmol)の溶液に、AcOH(3mL)及びH $_2$ O(2mL)を添加し、次いでCl $_2$ ガスを溶液に通して45分間バブリングした。0 で30分間、次いで20 で1.5時間攪拌を続けた。反応混合物を水(20mL)で希釈し、EtOAc(2×20mL)で抽出した。合わせた有機物を水(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、乾燥させ(Na $_2$ SO $_4$)、真空中で濃縮して、無色液体を得た。残留物をTHFで希釈し、-78 に冷却した。アンモニアガスを溶液に通して20分間バブリングし、更に30分間攪拌を続けた後、室温に加温し、1時間攪拌した。反応混合物を水(25mL)で希釈し、酢酸エチル(2×25mL)で抽出した。合わせた有機物を水(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、乾燥させ(Na $_2$ SO $_4$)、真空中で濃縮した。残留物をジエチルエーテルとすり混ぜて、1-ベンジル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-スルホンアミドをオフホワイトの固体(0.25g、60%)として得た。

【 0 3 6 5 】

40

50

【数 2 1】

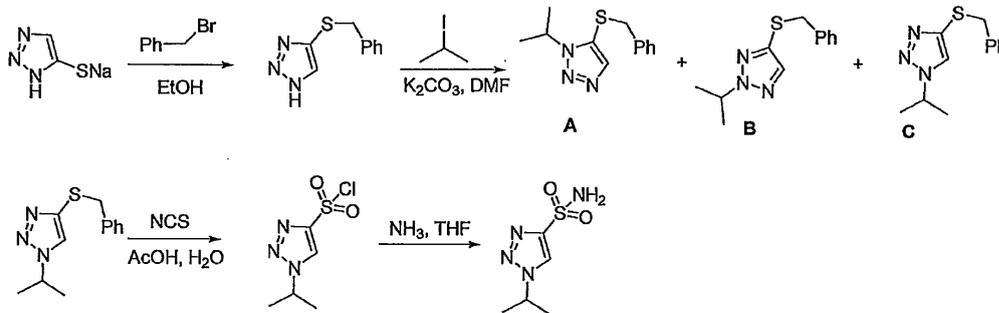
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.88$ (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.39-7.33 (m, 5H), 5.45 (s, 2H).

【0366】

1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-スルホンアミド

【0367】

【化 4 2】



【0368】

ナトリウム1H-1,2,3-トリアゾール-5-チオレート(500mg、4.06mmol)をEtOH(5mL)に溶解し、0 に冷却した。臭化ベンジル(0.69g、4.06mmol)を5分間かけて滴下添加した。得られた反応混合物を室温に加温し、1時間攪拌した。完了したら、反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残留物を飽和 NaHCO_3 溶液で希釈し、EtOAc(2 x 20mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。得られた残留物をn-ペンタン(30mL)と共に攪拌し、濾過し、真空中で乾燥させて、4-(ベンジルチオ)-1H-1,2,3-トリアゾールを白色固体(0.7g、90%)として得、これを更に精製することなく使用した。

【0369】

【数 2 2】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.40$ -7.38 (m, 1H), 7.35-7.21 (m, 5H), 4.12 (s, 2H). LCMS (m/z): 192.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0370】

DMF(50mL)中の4-(ベンジルチオ)-1H-1,2,3-トリアゾール(5g、26.1mmol)の溶液を0 に冷却し、 K_2CO_3 (9.03g、65.4mmol)で処理した。反応混合物を同じ温度で5分間攪拌した。ヨウ化イソプロピル(8.89g、52.3mmol)を上記混合物に5分間かけて滴下添加した。得られた反応混合物を室温に加温し、2時間攪拌した。完了したら、反応混合物を水(30mL)で希釈し、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。粗生成物を、8%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカ上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、5-(ベンジルチオ)-1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾールA(0.9g)、4-(ベンジルチオ)-2-イソプロピル-2H-1,2,3-トリアゾールB(1g)及び所望の生成物4-(ベンジルチオ)-1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾールC(1.4g、23%)を得た。

10

20

30

40

50

【 0 3 7 1 】

【 数 2 3 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 7.29\text{--}7.18$ (m, 5H), 4.78–4.71 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 1.4 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). LCMS (m/z): 234.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 3 7 2 】

酢酸(2.25mL)及び H_2O (1.12mL)中の4-(ベンジルチオ)-1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール(75mg、0.32mmol)の溶液を0 に冷却した。N-クロロスクシンアミド(170 mg、1.28mmol)を0 で添加した。得られた反応混合物を室温に加温し、1時間撹拌した。完了したら、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル(2×10mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を、8%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカ上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-スルホニルクロリド(0.1g、100%)を淡褐色液体として得、更に精製することなく使用した。LCMS (m/z): 210.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

THF(5mL)中の1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-スルホニルクロリド(100mg)の溶液を-40 に冷却した。アンモニアガスを前述の溶液に通して15分間パージした。反応混合物を室温に加温し、2時間撹拌した。完了したら、反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残留物を酢酸エチル(25mL)及び水(10mL)で希釈した。有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮して、1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-スルホンアミド(0.07g、78%)を褐色固体として得た。

20

【 0 3 7 3 】

【 数 2 4 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 8.71$ (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 4.91–4.87 (m, 1H), 1.5 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). LCMS (m/z): 191.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

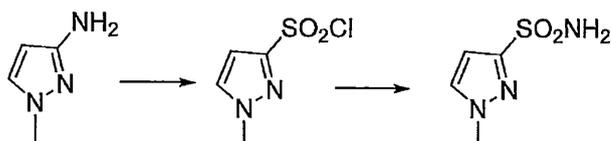
30

【 0 3 7 4 】

1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【 0 3 7 5 】

【 化 4 3 】



40

【 0 3 7 6 】

1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン塩酸塩を、一般方法Dを用いて反応させて、1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホニルクロリドである淡黄色液体を得た(0.7g、38%)。

【 0 3 7 7 】

【 数 2 5 】

50

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.51\text{-}7.50$ (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), $6.89\text{-}6.88$ (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.06 (s, 3H). LCMS (m/z): 160.9 ($M - 1$) $^-$.

【 0 3 7 8 】

スルホニルクロリドを、一般方法E1を用いて変換して、表題化合物をオフホワイトの固体 (0.4g、69%)として得た。

【 0 3 7 9 】

【数 2 6】

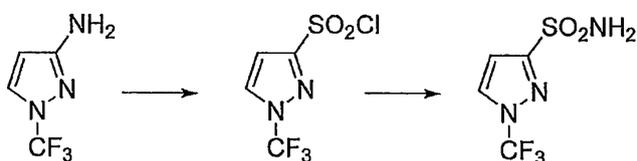
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.80$ (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 6.53 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H). LCMS (m/z): 162.05 ($M + 1$) $^+$.

【 0 3 8 0 】

1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【 0 3 8 1 】

【化 4 4】



【 0 3 8 2 】

1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-アミンを、一般方法Dを用いて反応させて、1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-スルホニルクロリドである褐色液体を得た (0.4g、43%)。

【 0 3 8 3 】

【数 2 7】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.02$ (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H).

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) $\delta = -60.46$.

【 0 3 8 4 】

スルホニルクロリドを、一般方法E1を用いて変換して、表題化合物(0.22g、46%)を得た。

【 0 3 8 5 】

【数 2 8】

10

20

30

40

50

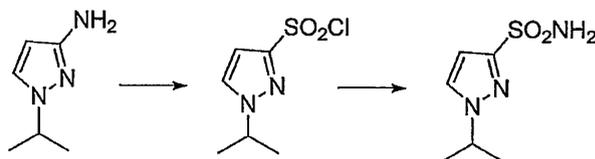
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.92 (dd, J = 2.8, 0.3 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 2.8, 0.7 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ = -60.41.

【 0 3 8 6 】

1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【 0 3 8 7 】

【 化 4 5 】



【 0 3 8 8 】

1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-アミンを、一般方法Dを用いて反応させて、1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホニルクロリドである褐色液体を得た(0.5g、43%)。

【 0 3 8 9 】

【 数 2 9 】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.55 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.66-4.63 (m, 1H), 3.6 (br.s., 2H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 209.0 ($M+1$) $^+$.

【 0 3 9 0 】

スルホニルクロリドを、一般方法E1を用いて変換して、表題化合物を黄色固体(0.45g、82%)として得た。

【 0 3 9 1 】

【 数 3 0 】

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.9 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 6.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.57-4.53 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.9 Hz, 6H). LCMS (m/z): 190.0 ($M+1$) $^+$.

【 0 3 9 2 】

1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド

【 0 3 9 3 】

10

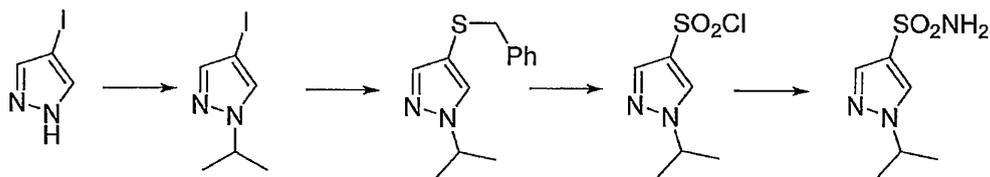
20

30

40

50

【化 4 6】



【 0 3 9 4】

10

DMF(20mL)中の4-ヨード-1H-ピラゾール(1g、5.15mmol)の溶液を、窒素雰囲気下室温にて、 K_2CO_3 (1.42g、10.30mmol)及びヨウ化イソプロピル(1.05g、6.19mmol)で処理した。得られた反応混合物を90 に加熱し、12時間攪拌した。混合物を冷却し、水(50mL)で希釈し、ジエチルエーテル(2×50mL)で抽出した。合わせた有機物を水(2×50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を、10%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-ヨード-1-イソプロピル-1H-ピラゾールを無色液体(1.1g、92%)として得た。

【 0 3 9 5】

【数 3 1】

20

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.50-7.46 (m, 2H), 4.53-4.47 (m, 1H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 237.2 ($M+1$)⁺.

【 0 3 9 6】

ジオキサン(20mL)中の4-ヨード-1-イソプロピル-1H-ピラゾール(1g、4.24mmol)の溶液を、窒素雰囲気下、ベンジルメルカプタン(0.8g、6.35mmol)及びDIPEA(1.1g、8.47mmol)で順次処理した。溶液をアルゴンガスでパージすることにより15分間脱気した。Pd₂(dba)₃(40mg、0.0423mmol)及びキサントホス(50mg、0.0847mmol)をアルゴン雰囲気下で添加し、次いで得られた混合物を反応容器内に密封し、75 で6時間加熱した。反応混合物を冷却し、真空中で濃縮し、水(20mL)で希釈し、EtOAc(2×20mL)で抽出した。合わせた有機物を水(2×50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を、10%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-(ベンジルチオ)-1-イソプロピル-1H-ピラゾールを黄色液体(650mg、66%)として得た。

30

【 0 3 9 7】

【数 3 2】

40

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.36 (s, 1H), 7.26-7.22 (m, 4H), 7.11-7.09 (m, 2H), 4.41-4.36 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 233.3 ($M+1$)⁺

【 0 3 9 8】

0 のアセトニトリル(10mL)中の4-(ベンジルチオ)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール、3(0.35g、1.508mmol)の溶液に、AcOH(0.7mL)及びH₂O(0.35mL)を添加し、次いでD

50

CDMH(0.6g、3.017mmol)を5分間かけて少量ずつ添加した。溶液を30分間攪拌し、次いで室温に加熱し、更に2時間攪拌した。反応混合物を水(20mL)で希釈し、EtOAc(2×20mL)で抽出した。合わせた有機物を水(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮して、1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-スルホニルクロリドを無色液体として得た。スルホニルクロリドをTHFで希釈し、-78℃に冷却し、次いでNH₃ガスを溶液に通して15分間バブリングした。反応混合物を-78℃で1時間、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、化合物を酢酸エチル(2×25mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルとすり混ぜ、減圧下で乾燥させて、1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-スルホンアミドを薄褐色固体(0.2g、71%)として得た。

10

【0399】

【数33】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.21 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 4.59-4.53 (m, 1H), 1.4 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 190.2 (M + 1)⁺.

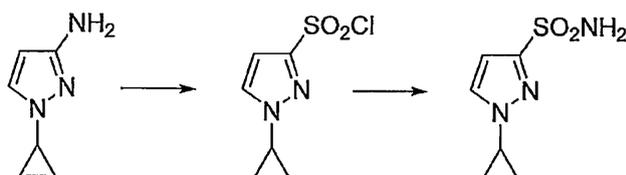
【0400】

20

1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【0401】

【化47】



30

【0402】

1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-アミンを、一般方法Dを用いて反応させて、1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホニルクロリドを得、次いで一般方法E1を用いて変換して、表題化合物を薄褐色固体(0.2g、33%)として得た。

【0403】

【数34】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.67 (m, 1H), 1.28 – 1.05 (m, 4H).

40

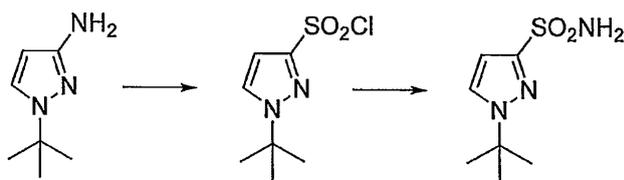
【0404】

1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【0405】

50

【化 4 8】



【 0 4 0 6】

10

1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-3-アミンを、一般方法Dを用いて反応させて、1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-3-スルホニルクロリドを得、次いで一般方法E1を用いて変換して、表題化合物を薄褐色固体(150mg、26%)として得た。

【 0 4 0 7】

【数 3 5】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.56 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.7 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.75 (br.s., 1H), 1.60 (s, 9H). LCMS (m/z): 204.15 (M+1)⁺.

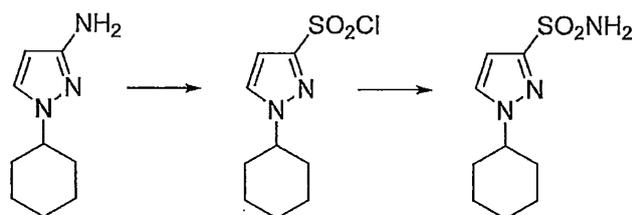
20

【 0 4 0 8】

1-シクロヘキシル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【 0 4 0 9】

【化 4 9】



30

【 0 4 1 0】

1-シクロヘキシル-1H-ピラゾール-3-アミンを、一般方法Dを用いて反応させて、1-シクロヘキシル-1H-ピラゾール-3-スルホニルクロリドを得、次いで一般方法E1を用いて変換して、表題化合物を白色固体(0.35mg、50%)として得た。

【 0 4 1 1】

【数 3 6】

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 6.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.28 – 4.08 (m, 1H), 2.0 – 1.1 (m, 6H).

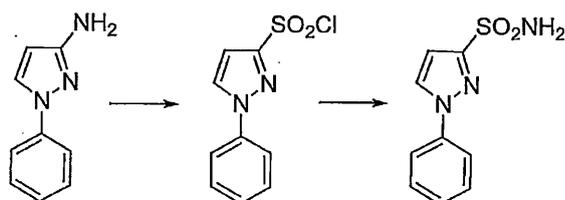
【 0 4 1 2】

1-フェニル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【 0 4 1 3】

50

【化50】



【0414】

10

1-フェニル-1H-ピラゾール-3-アミンを、一般方法Dを用いて反応させて、1-フェニル-1H-ピラゾール-3-スルホニルクロリドである黄色液体を得た(0.5g、47%)。

【0415】

【数37】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.04$ (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.58 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H).

20

【0416】

スルホニルクロリドを、一般方法E1を用いて変換して、表題化合物を黄色固体(0.4g、87%)として得た。

【0417】

【数38】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.62$ (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.61 (br.s., 2H), 7.57 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H). LCMS (m/z): 224.1 ($\text{M}+1$) $^+$.

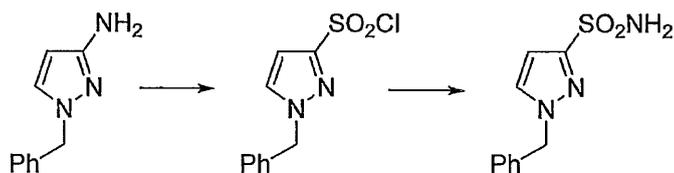
30

【0418】

1-ベンジル-1H-ピラゾール-3-スルホニルクロリド

【0419】

【化51】



40

【0420】

1-ベンジル-1H-ピラゾール-3-アミンを、一般方法Dを用いて反応させて、1-ベンジル-1H-ピラゾール-3-スルホニルクロリドである薄褐色液体を得た(0.2g、45%)。

【0421】

【数39】

50

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.42-7.38 (m, 3H), 7.33-7.28 (m, 3H), 6.8 (d, J = 2.4Hz, 1H), 5.42 (s, 2H).

【 0 4 2 2 】

スルホニルクロリドを、一般方法E1を用いて変換して、表題化合物を薄褐色液体(0.15g、81%)として得た。

【 0 4 2 3 】

【数 4 0 】

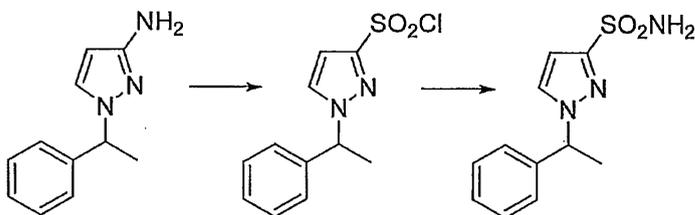
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.42-7.36 (m, 4H), 7.24 (d, J = 1.6Hz, 2H), 6.7 (d, J = 2.4Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.10 (s, 2H). LCMS (m/z): 238.10 ($M + 1$)⁺

【 0 4 2 4 】

1-(1-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【 0 4 2 5 】

【化 5 2 】



【 0 4 2 6 】

1-(1-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-3-アミンを、一般方法Dを用いて反応させて、1-(1-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-3-スルホニルクロリドを得、次いで一般方法E1を用いて変換して、表題化合物を白色固体(0.25mg、68%)として得た。

【 0 4 2 7 】

【数 4 1 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.43 – 7.18 (m, 6H), 6.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.57 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 1.92 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

【 0 4 2 8 】

1-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【 0 4 2 9 】

10

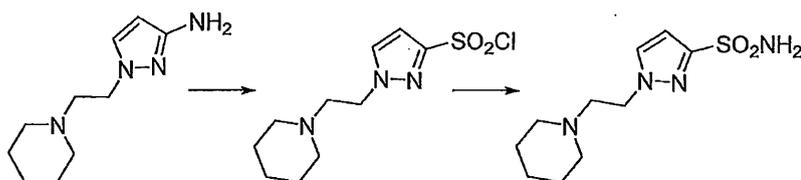
20

30

40

50

【化53】



【0430】

10

1-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1H-ピラゾール-3-アミンを、一般方法Dを用いて反応させて、1-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1H-ピラゾール-3-スルホニルクロリドである淡褐色液体を得、次いで一般方法E1を用いて変換して、表題化合物をオフホワイトの固体(0.3g、46%)として得た。

【0431】

【数42】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.84$ (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 6.54 (s, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.26 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.36 (s, 4H), 1.46-1.34 (m, 6H). LCMS (m/z): 259.10 ($M + 1$) $^+$.

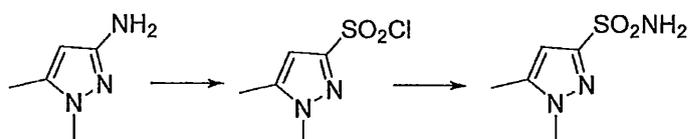
20

【0432】

1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【0433】

【化54】



30

【0434】

1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-アミンを、一般方法Dを用いて反応させて、1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-スルホニルクロリドである黄色液体を得た(0.45g、26%)。

【0435】

【数43】

40

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.92$ (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). LCMS (m/z): 217 ($M + \text{Na}$) $^+$.

【0436】

スルホニルクロリドを、一般方法E1を用いて変換して、表題化合物をオフホワイトの固体(0.25g、55%)として得た。

【0437】

50

【数 4 4】

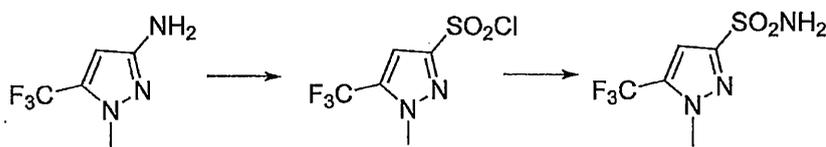
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.30$ (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). LCMS (m/z): 175.9 ($M + 1$) $^+$.

【0 4 3 8】

1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【0 4 3 9】

【化 5 5】



【0 4 4 0】

1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-アミンを、一般方法Dを用いて反応させて、1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-スルホニルクロリドである淡褐色液体を得た(1.1g、37%)。

【0 4 4 1】

【数 4 5】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.21$ (s, 1H), 4.16 (s, 3H).

【0 4 4 2】

スルホニルクロリドを、一般方法E1を用いて変換して、表題化合物を黄色固体(0.45mg、82%)として得た。

【0 4 4 3】

【数 4 6】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.06$ (s, 1H), 5.02 (br.s., 2H), 4.03 (s, 3H).

【0 4 4 4】

1-イソプロピル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【0 4 4 5】

10

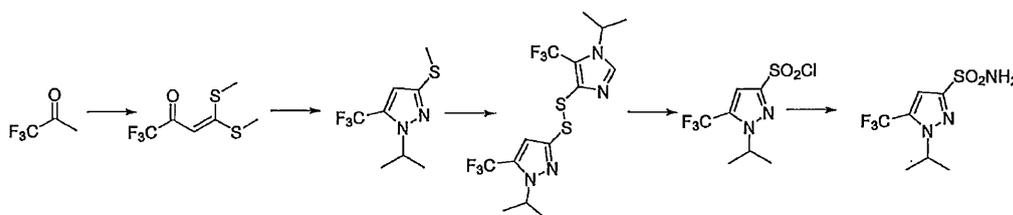
20

30

40

50

【化56】



10

【0446】

DMF(20mL)中のNaH(2.14g、89.3mmol)の混合物を-10℃に冷却した。DMF(80mL)中の1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オン(5g、44.6mmol)の溶液を上記混合物に非常に慎重に添加し、-10℃で5分間撹拌した。CS₂(10.2g、133.9mmol)を上記混合物に30分間かけて滴下添加し、次いで反応混合物を室温に加温し、1時間撹拌した。反応混合物を0℃に冷却し、10分間かけてCH₃I(7.5mL)で処理した。得られた反応混合物を室温に加温し、12時間撹拌した。反応混合物を冷水(50mL)で希釈し、ジエチルエーテル(2×100mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、5%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、1,1,1-トリフルオロ-4,4-ビス(メチルチオ)プタ-3-エン-2-オンを薄褐色固体(3.5g、36%)として得た。

20

【0447】

【数47】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.24 (s, 1H), 2.57 (m, 6H). LCMS (m/z): 217.20 (M+1)⁺.

【0448】

EtOH(25mL)中の1,1,1-トリフルオロ-4,4-ビス(メチルチオ)プタ-3-エン-2-オン(2.5g、11.6mmol)の溶液を、0℃にてイソプロピルヒドラジン塩酸塩(2g、13.9mmol)で処理し、Et₃N(2.4g、40.98mmol)を添加し、混合物を80℃で12時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、EtOAc(2×250mL)で抽出した。合わせた有機物を水(200mL)、ブライン(200mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、100%EtOAc溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-イソプロピル-3-(メチルチオ)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾールを薄褐色液体(1.5g、58%)として得た。

30

【0449】

【数48】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.47 (s, 1H), 4.58-4.53 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 225.20 (M+1)⁺.

40

【0450】

0℃のクロロホルム(10mL)中の1-イソプロピル-3-(メチルチオ)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール(0.5g、2.23mmol)の溶液を、mCPBA(0.38g、2.23mmol)で処理し、10℃で1時間撹拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃溶液(10mL)で希釈し、CHCl₃(2×

50

30 mL)で抽出した。合わせた有機物を水(30 mL)、ブライン(30 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。得られた残留物を CHCl_3 (10 mL)に溶解し、無水トリフルオロ酢酸(1.4 g、6.7 mmol)で処理し、反応混合物を50 ℃で3時間加熱し、室温に冷却し、真空中で濃縮した。得られた残留物を MeOH (5 mL)- THF (5 mL)- H_2O (5 mL)で希釈し、0 ℃に冷却し、 Na_2CO_3 (0.7 g、6.7 mmol)で処理し、3時間撹拌した。溶液を水(30 mL)で希釈し、 CHCl_3 (2 × 50 mL)で抽出した。合わせた有機物を水(50 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。1-イソプロピル-3-((1-イソプロピル-5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-4-イル)ジスルファニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾールを含有する粗残留物(0.2 g)を更に精製することなく次の工程において使用した。

10

【0451】

【数49】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.85 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.6 (m, 2H), 1.53 (m, 6H). LCMS (m/z): 416.75 (M - 1) $^-$.

【0452】

アセトニトリル(10 mL)中の粗製の1-イソプロピル-3-((1-イソプロピル-5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-4-イル)ジスルファニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール(0.2 gの粗製物、0.478 mmol)の溶液を0 ℃に冷却し、 AcOH (1 mL)及び H_2O (1.5 mL)で処理した。 DCDMH (0.19 g、0.956 mmol)を5分間かけて少量ずつ添加し、2時間撹拌した。混合物を水(20 mL)で希釈し、 DCM (2 × 20 mL)で抽出した。合わせた有機物を水(50 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮して、1-イソプロピル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-スルホニルクロリドを無色液体として得た。(1-イソプロピル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-スルホニルクロリド)を THF で希釈し、-78 ℃に冷却し、 NH_3 ガスを溶液に通して10分間バブリングし、次いで1時間撹拌した後、室温に加温し、更に1時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル(2 × 25 mL)で抽出した。合わせた有機物を水(50 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテル及び n -ペンタンとすり混ぜて、1-イソプロピル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミドを白色固体(75 mg、61%)として得た。

20

【0453】

【数50】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.01 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.73-4.70 (m, 1H), 1.5 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 256.0 (M - 1) $^-$.

30

40

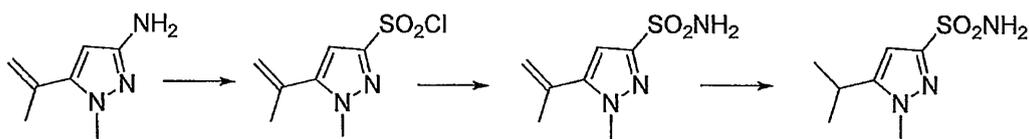
【0454】

5-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【0455】

50

【化57】



【0456】

0 のアセトニトリル(10mL)中の1-メチル-5-(プロパ-1-エン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-アミン(0.25g、1.824mmol)の溶液を、H₂O(0.5mL)中c.HCl(1.2mL)、続いてH₂O(2mL)に溶解したNaNO₂(0.15g、2.19mmol)の水溶液で処理した。得られた溶液を0で45分間撹拌した。AcOH(0.25mL)、CuCl₂·2H₂O(0.15g、0.91mmol)及びCuCl(10mg、0.091mmol)を上記混合物に順次添加し、0にて20分間、SO₂ガスでパージした。得られた反応混合物を0～10で60分間撹拌した。完了したら、反応混合物を水(20mL)で希釈し、EtOAc(2×20mL)で抽出した。合わせた有機物を水(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、20%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-メチル-5-(プロパ-1-エン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-スルホニルクロリドを無色液体(0.15g、38%)として得た。

10

【0457】

【数51】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.77 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

20

【0458】

THF(7mL)中の1-メチル-5-(プロパ-1-エン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-スルホニルクロリド(0.075g、0.34mmol)の溶液を-78に冷却し、アンモニアガスを溶液に通して15分間バブリングし、更に30分間撹拌を続け、次いで室温に加温し、2時間又は完了まで撹拌した。反応混合物を酢酸エチル(25mL)で希釈し、セライトのパッドに通して濾過した。濾液を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮して、1-メチル-5-(プロパ-1-エン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミドをオフホワイトの固体として得、精製することなく使用した(0.04g(粗製))。

30

MeOH(10mL)-EtOAc(4mL)中の粗製の1-メチル-5-(プロパ-1-エン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド(0.12g、0.6mmol)の溶液を、窒素雰囲気下、10%パラジウム炭素(30mg)で処理した。反応フラスコを排気し、水素(バルーン)で充填し、4時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル(25mL)で希釈し、セライトのパッドに通して濾過し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルで更に洗浄して、5-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミドをオフホワイトの固体(0.11g、91%)として得た。

40

【0459】

【数52】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.50 (s, 1H), 5.00 (br.s., 2H), 3.87 (s, 3H), 2.97-2.93 (m, 1H), 1.28 (d, J = 7.2 Hz, 6H).

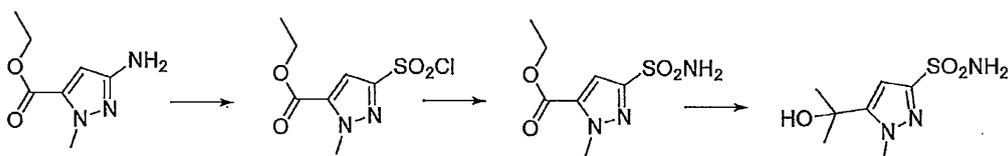
50

【 0 4 6 0 】

5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【 0 4 6 1 】

【化58】



10

【 0 4 6 2 】

エチル3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを、一般方法Dを用いて反応させて、エチル3-(クロルスルホニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートである薄黄色液体を得た(0.35g、47%)。

【 0 4 6 3 】

【数53】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, クロロホルム- d) δ 7.39 (s, 1H), 4.40 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.32 (s, 3H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)..

20

【 0 4 6 4 】

スルホニルクロリドを、一般方法E2を用いて変換して、エチル1-メチル-3-スルファモイル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートをオフホワイトの固体(0.3g、94%)として得た。

【 0 4 6 5 】

【数54】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 7.59$ (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 4.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

30

【 0 4 6 6 】

0 の無水THF(10mL)中のエチル1-メチル-3-スルファモイル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(0.25g、1.07mmol)の溶液に、メチルマグネシウムクロリド(THF中3M、5当量)を滴下添加した。得られた反応混合物を徐々に室温に加温し、6時間又は完了まで攪拌した。溶液を0 に冷却し、飽和 NH_4Cl 水溶液(2.0mL)でクエンチし、次いで冷水(20mL)で希釈し、EtOAc(2 x 25mL)で抽出した。合わせた有機物をブライン(50mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中EtOAcの50%勾配溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を白色固体(0.2g、87%)として得た。

40

【 0 4 6 7 】

【数55】

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 7.34$ (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.0 (s, 3H), 1.50 (s, 6H).

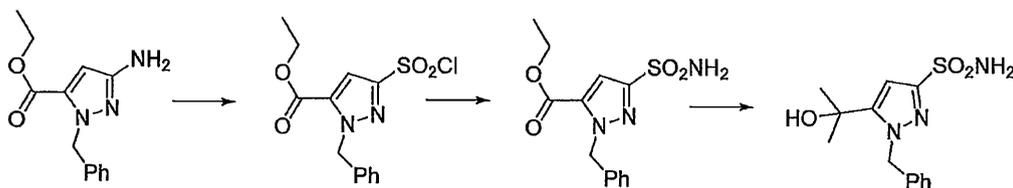
【0468】

1-ベンジル-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【0469】

【化59】

10



【0470】

エチル3-アミノ-1-ベンジル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートと、方法Dを用いて反応させて、エチル1-ベンジル-3-(クロロスルホニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートである薄褐色液体を得た(0.35g、47%)。

20

【0471】

【数56】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.41$ (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 5H), 5.87 (s, 2H), 4.37 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

30

【0472】

スルホニルクロリドを、一般方法E2を用いて変換して、エチル1-ベンジル-3-スルファモイル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを白色固体(0.7g、88%)として得た。

【0473】

【数57】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 7.66$ (s, 2H), 7.39-7.27 (m, 3H), 7.2-7.18 (m, 3H), 5.77 (s, 2H), 4.33 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LCMS (m/z): 310.05 ($M + 1$) $^+$.

40

【0474】

0 の無水THF(10mL)中のエチル1-ベンジル-3-スルファモイル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(0.5g、1.62mmol)の溶液に、メチルマグネシウムクロリド(THF中3M、2.77mL、8.1mmol)を滴下添加した。得られた反応混合物を徐々に室温に加温し、4時間又は完了まで攪拌した。溶液を0 に冷却し、飽和 NH_4Cl 水溶液(2.0mL)でクエンチし、次いで冷水(20mL)で希釈し、 EtOAc (2 x 25mL)で抽出した。合わせた有機物をブライン(50mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中 EtOAc の70~100%勾配溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精

50

製して、表題化合物を白色固体(0.27g、57%)として得た。

【0475】

【数58】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.37$ (s, 2H), 7.39-7.27 (m, 3H), 7.2-7.18 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 5.60 (s, 1H), 1.44 (s, 6H). LCMS (m/z): 296.1 ($M+1$) $^+$.

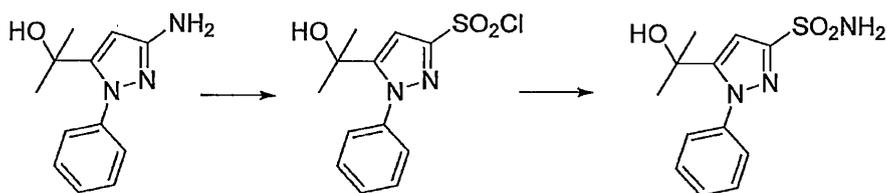
10

【0476】

5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【0477】

【化60】



20

【0478】

2-(3-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)プロパン-2-オールを、方法Dを用いて反応させて、5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-スルホンクロリドである黄色液体を得た(0.4g、36%)。

【0479】

【数59】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.55$ -7.45 (m, 5H), 6.91 (s, 1H), 1.51 (s, 6H).

30

【0480】

スルホンクロリドを、一般方法E2を用いて変換して、表題化合物を黄色固体(0.32g、87%)として得た。

【0481】

【数60】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.5$ (s, 5H), 7.47 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 1.30 (s, 6H).

40

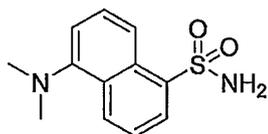
【0482】

5-(ジメチルアミノ)ナフタレン-1-スルホンアミド

【0483】

50

【化61】



【0484】

5-(ジメチルアミノ)ナフタレン-1-スルホンアミド3-アジドベンゼンスルホンアミドは、Satish K. Nair、Daniel Elbaum及びDavid W. Christianson. *J. Biol. Chem.* 1996、271:1003~100頁並びにLixuan Mu、Wensheng Shi、Guangwei She、Jack C. Chang及びShuit-Tong Lee. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009、48、3469~3472頁に含まれる手順に従って合成した。

10

アセトン(5mL)中の5-(ジメチルアミノ)ナフタレン-1-スルホニルクロリド(0.12g、0.44mmol)の溶液を、水(1.0mL)中の重炭酸アンモニウム(0.17g、1.76mmol)の溶液に滴下添加し、反応物を室温で2時間又は完了まで攪拌した。pHを、c.HClを用いてpH2.0に調整した。有機相を分離し、水性相をNaClで飽和させ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮して、表題化合物を白色固体(0.075g、収率67%)として得た。

【0485】

20

【数61】

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ = 8.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 0H), 8.36 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.58 (ddd, *J* = 17.0, 8.6, 7.4 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.89 (s, 6H). ¹³C NMR (151 MHz, CD₃OD) δ = 151.6, 138.9, 129.7, 129.4, 129.2, 127.4, 126.6, 122.9, 119.5, 114.8, 44.4.

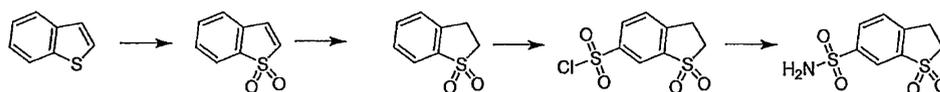
30

【0486】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-6-スルホンアミド1,1-ジオキシド

【0487】

【化62】



40

【0488】

m-クロロ過安息香酸(77%、6.35g、27.9mmol)を、無水ジクロロメタン(100mL)中のベンゾ[b]チオフェン(1.50g、11.1mmol)の溶液に激しく攪拌しながら室温で少量ずつ添加し、得られた反応混合物を同じ温度で16時間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液(250mL)を添加し、水性層をジクロロメタン(2×100mL)で抽出し、有機層を分離し、合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮した。エタノールから結晶化して、ベンゾ[b]チオフェン1,1-ジオキシド(1.56g、84%)をオフホワイトの固体として得た。

【0489】

【数62】

50

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.73 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.38 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 6 Hz, 1H). LCMS (m/z): 167 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

【 0 4 9 0 】

エタノール(55 mL)中のベンゾ[b]チオフェン1,1-ジオキシド(0.75 g、4.51 mmol)の溶液を窒素で10分間脱気し、次いで10%Pd/C(10 mg)を添加し、混合物を水素雰囲気(1 atm)下で24時間撹拌した。反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、濾液を濃縮して、2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン1,1-ジオキシド(0.74 g、97%)をオフホワイトの固体として得た。

10

【 0 4 9 1 】

【 数 6 3 】

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.75 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 9 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 6 Hz, 1H), 3.51 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 6 Hz, 2H). LCMS (m/z): 169 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

20

【 0 4 9 2 】

2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン1,1-ジオキシド(0.75 g、4.45 mmol)を、クロロスルホン酸(1.5 mL、22.2 mmol)中80 °Cで4時間加熱した。反応混合物を碎氷上に注ぎ、5分間撹拌した。水溶液をジクロロメタン(2 × 50 mL)で抽出し、合わせた有機物を乾燥させ(MgSO_4)、真空中で濃縮して、2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-6-スルホニルクロリド1,1-ジオキシド(0.45 g、38%)を薄褐色油状物として得た。粗生成物を精製することなく次の工程において直接使用した。

【 0 4 9 3 】

【 数 6 4 】

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 8.42 (s, 1H), 8.25 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 6 Hz, 1H), 3.64 (t, J = 9 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 6 Hz, 2H).

30

【 0 4 9 4 】

アセトン(1 mL)中の2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-6-スルホニルクロリド1,1-ジオキシド(0.45 g、1.68 mmol)の溶液に、 NH_3 水溶液(2 mL、 H_2O 中28% NH_4OH)を0 °Cで添加し、得られた反応混合物を室温で2時間又は完了まで撹拌した。溶媒を真空中で除去し、トルエン(×2)と共沸させた。粗残留物を、4%MeOH/ CH_2Cl_2 溶離液を用いるシリカ上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-6-スルホンアミド1,1-ジオキシド(0.16 mg、39%)をオフホワイトの固体として得た。

40

【 0 4 9 5 】

【 数 6 5 】

50

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 8.09 (s, 1H), 8.06 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.60 (bs, 2H) 3.70 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 9 Hz, 2H).

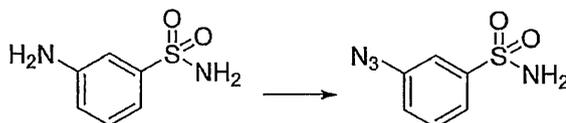
【0496】

3-アジドベンゼンスルホンアミド

【0497】

【化63】

10



【0498】

Pawan Kumar, Navneet Chandak, Poul Nielsen, Pawan K. Sharma. *Bioorg. Med. Chem.* 2012, 20, 3843 ~ 3849頁に含まれる手順に従って合成した。CH₃CN(8 mL)中の3-アミノベンゼンスルホンアミド(0.3g, 1.7mmol)の溶液を0℃に冷却した。この攪拌混合物に、t-BuONO(250 μ L, 2.1mmol)、続いてTMSN₃(276 μ L, 2.1mmol)を添加した。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、粗生成物を、100%ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を淡黄色固体(0.31g, 91%)として得た。

20

【0499】

【数66】

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CD₃OD) δ 7.68 – 7.62 (m, 1H), 7.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, DMSO- d_6) δ 146.2, 140.8, 131.2, 122.9, 122.4, 116.5.

30

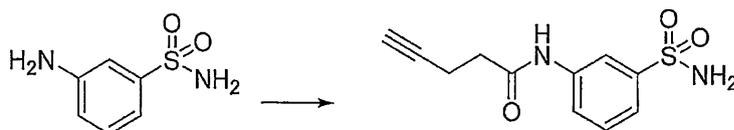
【0500】

N-(3-スルファモイルフェニル)ペンタ-4-インアミド

【0501】

【化64】

40



【0502】

乾燥DMF(5.0ml)中のペンタ-4-イン酸(0.1g, 1.02mmol)及び3-アミノベンゼンスルホンアミド(0.21g, 1.22mmol)の溶液に、HBTU(0.46g, 1.22mmol)、続いてDIPEA(212 μ L, 1.22mmol)を添加した。反応混合物を室温で2時間又は完了まで攪拌した。混合物をEtOAc(30mL)で希釈し、H₂O(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、次いで有機物を乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、100%ヘキサン溶離液を用いるシリ

50

カゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を淡黄色固体(0.2g、79%)として得た。

【0503】

【数67】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.22 (dd, J = 2.2, 1.7 Hz, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 2H), 2.64 – 2.59 (m, 2H), 2.58 – 2.54 (m, 2H), 2.32 – 2.25 (m, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ = 171.3, 143.8, 138.9, 129.2, 122.9, 121.0, 117.1, 82.1, 69.1, 35.4, 14.0.

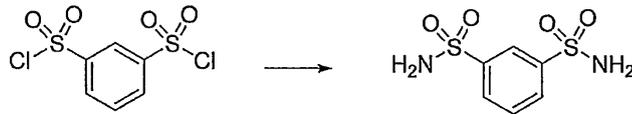
10

【0504】

ベンゼン-1,3-ジスルホンアミド

【0505】

【化65】



20

【0506】

ベンゼン-1,3-ジスルホニルジクロリド(0.50g、0.726mmol)をテトラヒドロフラン(4 mL)に溶解し、溶液を0 に冷却した。アンモニア水溶液(0.4 mL)を0 で添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。反応が完了したら、混合物を冷水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。得られた固体をペンタンとすり混ぜて、表題化合物を薄褐色固体(0.16g、87%)として得た。

【0507】

【数68】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 8.27 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 2H), 7.81 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 4H).

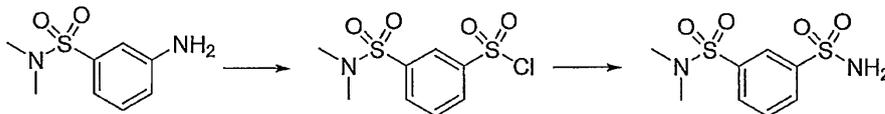
30

【0508】

N^1, N^1 -ジメチルベンゼン-1,3-ジスルホンアミド

【0509】

【化66】



40

【0510】

3-アミノ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミドを、方法Dを用いて、3-(N,N-ジメチルスルファモイル)ベンゼンスルホニルクロリド(0.45g、80%)に変換した。

50

【 0 5 1 1 】

【 数 6 9 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.42 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H),
8.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 2.79 (s, 6H).

【 0 5 1 2 】

スルホニルクロリドを、一般方法E1を用いて変換して、表題化合物を黄色固体(0.45g、9
3%)として得た。

10

【 0 5 1 3 】

【 数 7 0 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.13 (m, 2H), 7.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.87
(t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 2H), 2.65 (s, 6H).

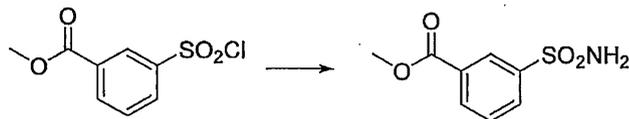
【 0 5 1 4 】

メチル3-スルファモイルベンゾエート

20

【 0 5 1 5 】

【 化 6 7 】



【 0 5 1 6 】

メチル3-(クロロスルホニル)ベンゾエート(1.00g、4.26mmol)を無水テトラヒドロフ
ラン(15mL)に溶解し、溶液を0 に冷却した。アンモニア水溶液(5.0mL)を滴下添加し、
混合物を室温で2時間攪拌した。完了したら、反応混合物を冷水に注ぎ入れ、酢酸エチル
で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃
縮した。得られた固体をペンタンとすり混ぜて、表題化合物を薄褐色固体(0.75g、82%)
として得た。

30

【 0 5 1 7 】

【 数 7 1 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 8.40 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.1 (d,
 J = 8 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.6 (s, 2H), 3.92 (s, 3H); m/z 214.0 [M
 $-\text{H}^+$].

40

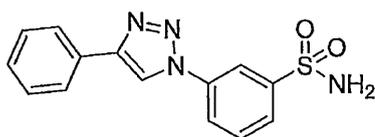
【 0 5 1 8 】

3-(4-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド

【 0 5 1 9 】

50

【化68】



【0520】

エチニルベンゼン(1当量)及び3-アジドベンゼンスルホンアミド(1.2当量)、5mol%CuSO₄、10mol%NaAscのDMSO中溶液(500 μL)を、室温で12時間撹拌した。粗生成物を、
逆相カラムクロマトグラフィー(Revelerisフラッシュカラムクロマトグラフィー、4g、1
8mL/分)を用いて反応混合物から直接精製し、凍結乾燥して、生成物を白色固体(32mg、
70%)として得た。

10

【0521】

【数72】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.57 – 9.36 (m, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H),
8.20 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 7.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 2H),
7.53 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H).

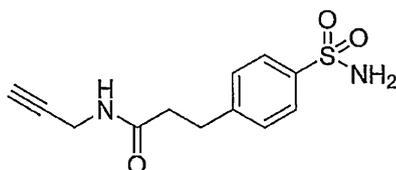
20

【0522】

N-(プロパ-2-イン-1-イル)-3-(4-スルファモイルフェニル)プロパンアミド

【0523】

【化69】



30

【0524】

乾燥DMF(5.0ml)中の3-(4-スルファモイルフェニル)プロパン酸(0.3g、1.5mmol)及び
プロパルギルアミン(0.11g、1.5mmol)の溶液に、HBTU(0.74g、1.5mmol)、続いてDI
PEA(342 μL、1.22mmol)を添加した。反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応物をLC
MSによりモニターし、反応完了後、これをEtOAc(30mL)で希釈し、H₂O(20mL)、ブラ
イン(20mL)で洗浄した。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、粗生成物を
得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1:1、EtOAc:ヘキサン)により精
製して、表題化合物を白色固体(0.22g、63%)として単離した。

40

【0525】

【数73】

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7.85 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.9 Hz,
2H), 3.97 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H),
2.33 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H).

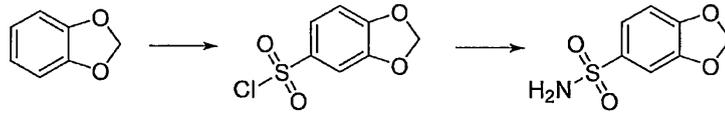
50

【 0 5 2 6 】

ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-スルホンアミド

【 0 5 2 7 】

【 化 7 0 】



10

【 0 5 2 8 】

塩化スルフリル(2.18ml、26.7mmol)を無水DMF(2.10ml、26.7mmol)に窒素雰囲気下0℃で添加し、次いで氷浴を取り外し、溶液を15分間攪拌した。溶液をもう一度0℃に冷却し、ベンゾ[d][1,3]ジオキソールを添加した。反応混合物を室温に到達させ、次いで100℃で2時間加熱した。反応混合物を碎氷上に注ぎ、5分間攪拌し、次いでジクロロメタン(100ml、次いで2×50mL)で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、15%DCM-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-スルホニルクロリドをオフホワイトの固体(1.78g、33%)として得た。

【 0 5 2 9 】

【 数 7 4 】

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.16 (s, 2H).

【 0 5 3 0 】

アセトン(1mL)中のベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-スルホニルクロリド(0.30g、1.35mmol)の溶液に、NH₃水溶液(1.5mL、H₂O中28%NH₄OH)を0℃で添加し、反応混合物を室温で完了まで、典型的には2時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。粗生成物を、2%MeOH-DCM溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物をオフホワイトの固体(210mg、77%)として得た。

【 0 5 3 1 】

【 数 7 5 】

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21(bs, 2H), 7.02(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H).

40

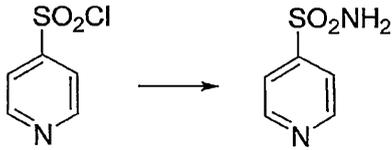
【 0 5 3 2 】

ピリジン-4-スルホンアミド

【 0 5 3 3 】

50

【化 7 1】



【0 5 3 4】

ピリジン-4-スルホニルクロリドを、一般方法E3を用いて変換して、表題化合物を淡黄色固体(50mg、56%)として得た。

10

【0 5 3 5】

【数 7 6】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 8.56$ (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.24 (br.s., 2H).

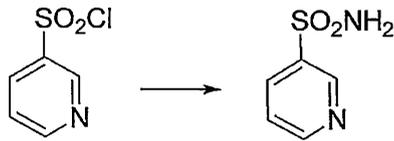
【0 5 3 6】

ピリジン-3-スルホンアミド

20

【0 5 3 7】

【化 7 2】



30

【0 5 3 8】

ピリジン-3-スルホニルクロリドを、一般方法E3を用いて変換して、表題化合物を淡黄色固体(0.7g、79%)として得た。

【0 5 3 9】

【数 7 7】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 8.96$ (dd, $J = 2.5, 0.9$ Hz, 1H), 8.77 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.17 (ddd, $J = 8.0, 2.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.67 – 7.56 (m, 3H).

40

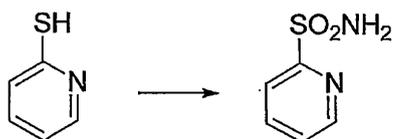
【0 5 4 0】

ピリジン-2-スルホンアミド

【0 5 4 1】

50

【化73】



【0542】

HClの1.0M溶液(45mL)及びDCM(45mL)を-10℃に冷却し、ピリジン-2-チオール(1.0g、9.0mmol)を添加した。10分後、NaOCl(6%溶液、47mL、3.3当量)を5分間かけて滴下添加し、-10℃で10分間撹拌を続けた。有機相を分離し、Na₂SO₄を用いて乾燥させ、濾過した。得られた溶液を飽和メタノール性アンモニア及びDCMの予冷溶液(1:1、40mL)に0℃で滴下添加し、次いで室温に加温し、完了まで、典型的には2時間撹拌した。溶媒を真空中で除去して、白色固体を得、これを熱EtOAcに溶解し、濾過して固体不純物を除去した。溶媒を真空中で除去し、EtOAc-ヘキサンで再結晶して、表題化合物を黄色固体(0.5g、35%)として得た。

【0543】

【数78】

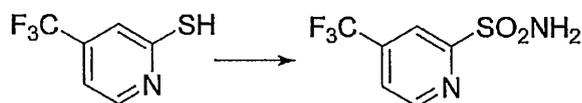
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.70 (ddd, *J* = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.05 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.91 (dt, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.62 (ddd, *J* = 7.6, 4.7, 1.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H).

【0544】

4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-スルホンアミド

【0545】

【化74】



【0546】

4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-スルホンアミドは、ピリジン-2-チオールの代わりに4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-チオールを使用すること以外は、ピリジン-2-スルホンアミドを合成するのに用いる手順に従って合成した。生成物である4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-スルホンアミドを固体(0.7g、56%)として得た。

【0547】

【数79】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.02 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 2H).

10

20

30

40

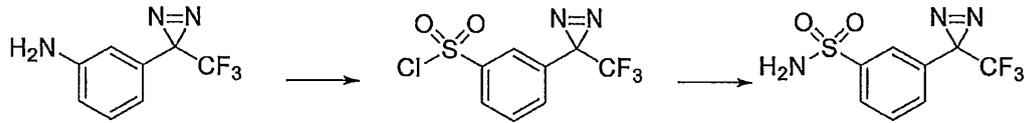
50

【 0 5 4 8 】

3-(3-(トリフルオロメチル)-3H-ジアジリン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド

【 0 5 4 9 】

【 化 7 5 】



10

【 0 5 5 0 】

3-(3-(トリフルオロメチル)-3H-ジアジリン-3-イル)アニリンを、一般方法Dを用いて、3-(3-(トリフルオロメチル)-3H-ジアジリン-3-イル)ベンゼンスルホニルクロリドである黄色液体(1.1g、52%)に変換した。

【 0 5 5 1 】

【 数 8 0 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.15 - 8.08$ (m, 1H), $7.82 - 7.77$ (m, 1H), $7.76 - 7.68$ (m, 1H), $7.68 - 7.61$ (m, 1H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) $\delta -65.06$.

20

【 0 5 5 2 】

3-(3-(トリフルオロメチル)-3H-ジアジリン-3-イル)ベンゼンスルホニルクロリドを、一般方法E2を用いて、表題化合物を白色固体(0.6g、60%)に変換した。

【 0 5 5 3 】

【 数 8 1 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.99$ (dt, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.87 (s, 2H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) $\delta -65.13$.

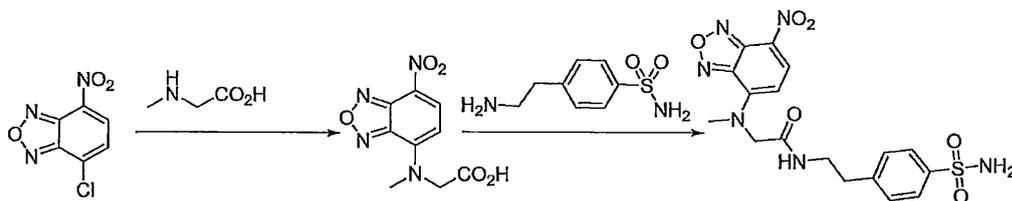
30

【 0 5 5 4 】

2-(メチル(7-ニトロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アミノ)-N-(4-スルファモイルフェネチル)アセトアミド

【 0 5 5 5 】

【 化 7 6 】



【 0 5 5 6 】

50

2-(メチルアミノ)酢酸(0.24g、2.75mmol)及び炭酸水素ナトリウム(0.694g、8.26mmol)を、水(10mL)とMeOH(20mL)との混合物に溶解した。次いで、4-クロロ-7-ニトロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.50g、2.50mmol)を添加し、混合物を60℃で2時間撹拌した。反応が完了したら、揮発物を減圧下で除去し、得られた粗残留物を、ジクロロメタン中メタノールの0~5%勾配を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-(メチル(7-ニトロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アミノ)酢酸を赤レンガ色固体(1.10g、87%)として得た。

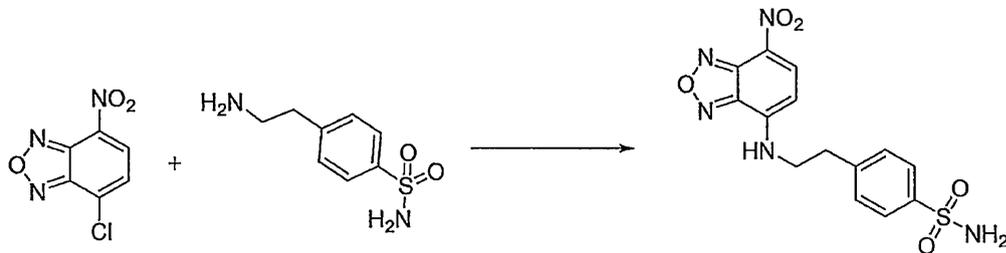
2-(メチル(7-ニトロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アミノ)酢酸(1.00g、3.96mmol)を、窒素雰囲気下で無水テトラヒドロフラン(25mL)に溶解し、溶液を0℃に冷却した。ジイソプロピルエチルアミン(0.76g、5.55mmol)及び1,1'-カルボニルジイミダゾール(0.90g、4.75mmol)を添加し、2-(メチル(7-ニトロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アミノ)酢酸が全て反応するまで混合物を50℃で撹拌した。次いで、反応混合物を0℃に冷却し、4-(2-アミノエチル)ベンゼンスルホンアミド(0.95g、4.75mmol)を添加し、室温で完了まで、典型的には6時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、表題化合物を赤レンガ色固体(1.20g、70%)として得た。LCMS (m/z): 435.4 (M + 1)⁺.

【0557】

4-(2-(7-ニトロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イルアミノ)エチル)ベンゼンスルホンアミド

【0558】

【化77】



【0559】

4-(2-アミノエチル)ベンゼンスルホンアミド(0.55g、2.75mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(0.64g、2.75mmol)をエタノール(20mL)に溶解し、溶液を0℃に冷却した。4-クロロ-7-ニトロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.50g、2.50mmol)を0℃で添加し、混合物を室温で16時間撹拌した。反応が完了したら、反応塊をブラインに注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物から溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた粗製物を逆相分取HPLCにより精製して、表題生成物を暗黄色固体(0.250g、7%)として得た。

【0560】

【数82】

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.5 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H).

【0561】

2-(7-(ジメチルアミノ)-2-オキソ-2H-クロメン-4-イル)-N-(4-スルファモイルフェネチル)アセトアミド(171):

10

20

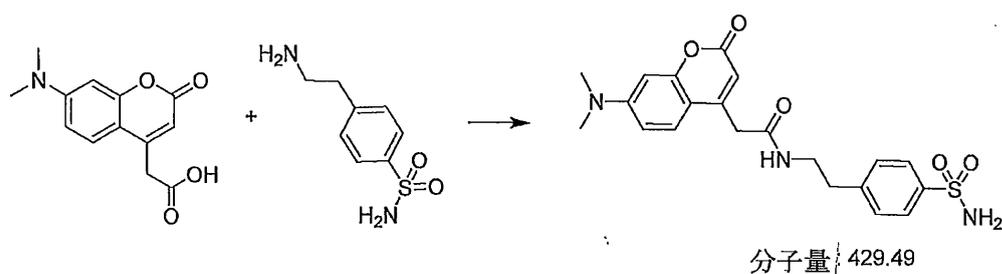
30

40

50

【0562】

【化78】



10

【0563】

2-(7-(ジメチルアミノ)-2-オキソ-2H-クロメン-4-イル)酢酸(0.50g、2.02mmol)、EDC·HCl(0.47g、3.03mmol)、HOBt(0.464g、3.03mmol)及びN-メチルモルホリン(0.409g、4.04mmol)を、無水テトラヒドロフラン(5mL)中で混合し、0℃で30分間撹拌した。4-(2-アミノエチル)ベンゼンスルホンアミド(0.445g、2.224mmol)を添加し、室温で18時間撹拌を続けた。完了したら、反応物を冷水上に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。溶媒を真空中で除去し、残留物を、ジクロロメタン中0~5%メタノールの勾配を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-(7-(ジメチルアミノ)-2-オキソ-2H-クロメン-4-イル)-N-(4-スルファモイルフェニル)アセトアミドを緑色がかった黄色固体(0.25g、29%)として得た。LCMS (m/z): 430.2 (M + 1)⁺.

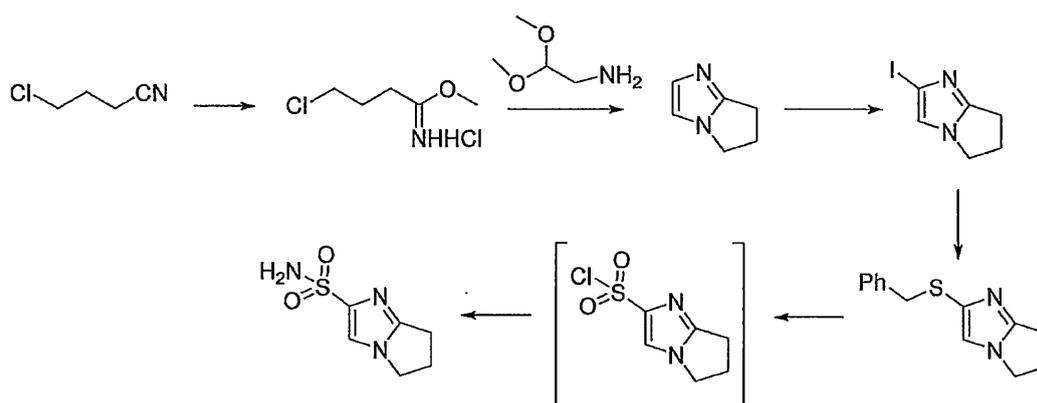
20

【0564】

6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-2-スルホンアミド

【0565】

【化79】



30

【0566】

ジエチルエーテル(100mL)中の3-クロロブタンニトリル(20g、193.1mmol)の溶液をMeOH(7.41g、231.7mmol)で処理し、0℃に冷却した。HClガスを反応混合物中に0℃で4時間バブリングした。反応混合物を-20℃で24時間撹拌し、反応混合物を真空中で濃縮した。得られた固体残留物をジエチルエーテル(3×100mL)、n-ペンタン(2×100mL)で洗浄し、真空中45℃で乾燥させて、メチル4-クロロブタンイミデート塩酸塩を白色固体として得た。

40

メチル4-クロロブタンイミデート塩酸塩(25g、146.1mmol)をDCM(250mL)に溶解し、Et₃N(44.3g、4.38mmol)で処理し、得られた溶液を0℃に冷却した。2,2-ジメトキシエタン-1-アミン(12.2g、116.9mmol)を上記混合物に5分間かけて滴下添加した。得られた反応混合物を60℃に加温し、3時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、得られ

50

た残留物をギ酸(150mL)で処理し、80 °Cで24時間加熱した。完了したら、反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残留物をトルエン(2×100mL)と共沸させた。粗混合物を飽和NaHCO₃溶液で塩基性化し、DCM(3×200mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮して、6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール(3工程にわたって8g、39%)を低融点の暗色固体として得た。

【0567】

【数83】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.0 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.95 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.84 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.61-2.51 (m, 2H).

10

【0568】

アセトニトリル(120mL)中の6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール(4g、37.0 mmol)の溶液を0 °Cに冷却した。N-ヨードスクシンイミド(9.16g、40.7 mmol)を0 °Cで少量ずつ添加した。得られた反応混合物を室温に加温し、12時間撹拌した。完了したら、反応混合物を飽和Na₂S₂O₃溶液で希釈し、酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、4~40%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-ヨード-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール(1.0g、19%)を白色固体として得た。

20

【0569】

【数84】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.03 (s, 1H), 3.89 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.02 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.65-2.55 (m, 2H). LCMS (*m/z*): 235 [M+H]⁺.

30

【0570】

50mLの再封可能な反応管内で、1,4-ジオキサン(10mL)中の2-ヨード-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール(0.3g、1.28 mmol)及びフェニルメタンチオール(0.24g、1.92 mmol)の溶液を、窒素雰囲気下室温にてDIPEA(0.41g、3.20 mmol)で処理した。窒素ガスを溶液に通して5分間パージした。キサントホス(74mg、0.128 mmol)及びPd₂(dba)₃(60mg、0.064 mmol)を前述の溶液に順次添加し、容器を窒素ガスで5分間パージした。得られた混合物を110 °Cで12時間撹拌した。完了したら、混合物を室温に冷却し、EtOAc(25mL)で希釈し、セライトに通して濾過した。濾液を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、50~70%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル(60~120メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-(ベンジルチオ)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール(0.15g、51%)を褐色液体として得た。

40

【0571】

【数85】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.26-7.22 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.14 (t, *J*=6.9 Hz, 2H), 2.81 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.32-2.27 (m, 2H). LCMS (*m/z*): 231.3 [M+H]⁺.

50

【0572】

アセトニトリル(2.5mL)、酢酸(0.5mL)及びH₂O(1.2mL)中の2-(ベンジルチオ)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール(250mg、1.08mmol)の溶液を0℃に冷却した。DCMH(170mg、0.869mmol)を0℃で添加し、得られた反応混合物を0℃で2時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル(2×20mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮して、6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-2-スルホニルクロリドを淡褐色液体として得、次の工程において直接使用した。

THF(15mL)中の6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-2-スルホニルクロリド(300mg)の溶液を-40℃に冷却した。アンモニアガスを前述の溶液に通して15分間パージし、溶液を-40℃で1時間撹拌した。反応混合物を室温に加温し、1時間撹拌し、次いで完了したら、真空中で濃縮した。粗生成物を、10%MeOH-CHCl₃溶離液を用いるシリカゲル(60~120メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-2-スルホンアミド(117mg、88%)を白色固体として得た。

【0573】

【数86】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.54 (bs, 2H), 7.26 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.32 (s, 2H). LCMS (*m/z*): 187.95 [M+H]⁺.

【0574】

4-ニトロベンゼンスルホンアミド

【0575】

【化80】



【0576】

アセトン(0.8mL/mmol)に溶解した4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(1.0当量)を、水(0.8mL/mmol)に溶解した重炭酸アンモニウム(4.0当量)に滴下添加した。反応混合物を室温で2時間撹拌した後、1M HClで酸性化した(pH約2)。混合物を酢酸エチル(3×10mL)で抽出し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮して、表題化合物を淡橙色固体(157mg、57%)として得た。

【0577】

【数87】

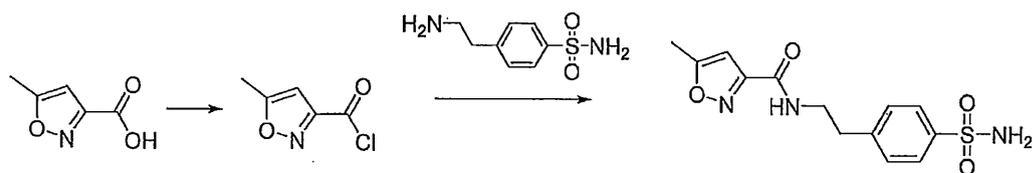
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.74 (s, 2H). HRMS C₆H₅N₂O₄S₁ [M-H]⁻の計算値 200.9976, 実測値 200.9984.

【0578】

5-メチル-N-(4-スルファモイルフェネチル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド

【0579】

【化81】



【0580】

10

5-メチルイソキサゾール-3-カルボニルクロリド(1.0当量)(一般方法B1を用いて調製した)を無水THF(4mL/mmol)に溶解し、トリエチルアミン(1.0当量)で処理した。5分間攪拌した後、4-(2-アミノエチル)ベンゼンスルホンアミド(1.0当量)を酸塩化物溶液に添加した。反応物をアルゴン雰囲気下室温で終夜攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物を、移動相としてアセトニトリル/10mM重炭酸アンモニウム(水溶液)を用いる逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を白色固体(205mg、48%)として得た。

【0581】

【数88】

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 8.79 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (s, 2H), 6.50 (q, J = 0.6 Hz, 1H), 3.52 – 3.46 (m, 2H), 2.91 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.45 (d, J = 0.6 Hz, 3H). HRMS $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_1$ [M-H]の計算値 308.0711, 実測値 308.0708.

20

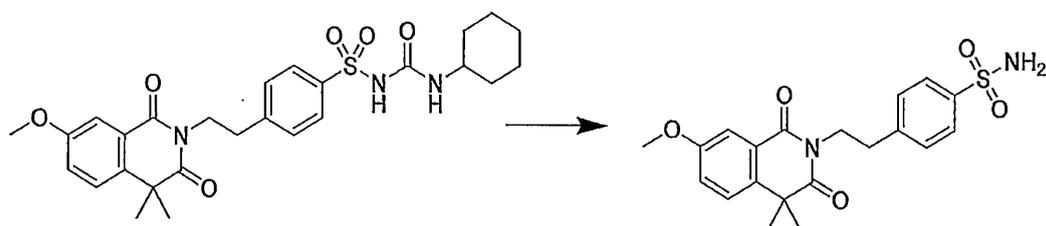
【0582】

4-(2-(7-メトキシ-4,4-ジメチル-1,3-ジオキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド

30

【0583】

【化82】



40

【0584】

無水ピリジン(8mL/mmol)に溶解したN-(シクロヘキシルカルバモイル)-4-(2-(7-メトキシ-4,4-ジメチル-1,3-ジオキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド(1.0当量)を無水フタル酸(1当量)及びDMAP(0.1当量)で処理し、不活性雰囲気下で4時間加熱還流した。溶媒を真空中で除去し、残留物を、移動相としてアセトニトリル/10mM重炭酸アンモニウム(水溶液)を用いる逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を白色固体(291mg、75%)として得た。

【0585】

【数89】

50

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 – 7.25 (m, 3H), 4.13 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.93 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.45 (s, 6H).

HRMS $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ の計算値401.1177, 実測値 401.1174.

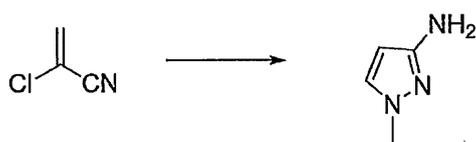
【 0 5 8 6 】

R1及びR2アミン中間体の合成:

1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミンHCl

【 0 5 8 7 】

【化83】



10

20

【 0 5 8 8 】

20mLのマイクロ波バイアル内で、EtOH(10mL)中の2-クロロアクリロニトリル(2g、2.85mmol)の溶液をメチルヒドラジン(1.93g、41.13mmol)で処理した。得られた反応混合物をBiotage社製マイクロ波合成装置内100 で10分間加熱した。反応混合物を5 で12時間放置し、この間に固体が沈殿した。沈殿物を濾過により取り出し、真空中で乾燥させて、表題化合物を白色固体(0.12g、55%)として得た。

【 0 5 8 9 】

【数90】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.76 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.58 (s, 2H). LCMS (m/z): 98.3 ($\text{M}+1$) $^+$.

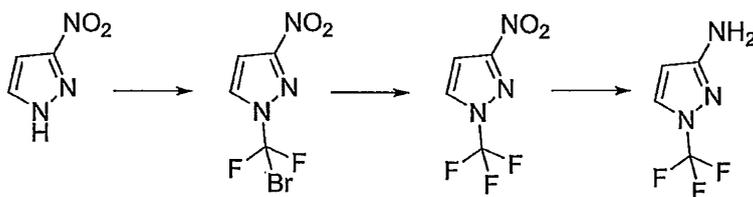
30

【 0 5 9 0 】

1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-アミン

【 0 5 9 1 】

【化84】



40

【 0 5 9 2 】

3-ニトロ-1H-ピラゾール(5g、44mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(100mL)に溶解し、-5 に冷却し、NaH(3.8g、93.6mmol)を少量ずつ添加した。反応混合物を15分間

50

撈拌した後、ジブロモジフルオロメタン(8.6g、44mmol)を添加し、室温に終夜加温した。反応混合物を、氷水を用いてクエンチし、酢酸エチルを用いて抽出した。有機相を、水、ブラインを用いて洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮して、3-ニトロ-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール(2.1g、22%)を得、これを更に精製することなく使用した。

【0593】

【数91】

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) $\delta = -34.20$.

10

【0594】

1-(プロモジフルオロメチル)-3-ニトロ-1H-ピラゾール(2.1g、9.76mmol)をDCM(50 mL)に溶解し、 -78°C に冷却した後、 AgBF_4 (5.7g、28.3、3当量)を添加した。反応混合物を室温に終夜加温し、次いで0 $^\circ\text{C}$ に冷却し、飽和 NaHCO_3 水溶液(50mL)の添加によりクエンチした。水性相を、DCMを用いて抽出し、合わせた有機物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮して、3-ニトロ-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール(0.9g、51%)を得た。

【0595】

【数92】

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) $\delta = -60.96$.

20

【0596】

3-ニトロ-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール(1.0g)をTHF:EtOAc(1:1、50mL)に溶解し、Pd/C(200mg)を添加し、混合物を水素雰囲気(バルーン)下で終夜撈拌した。混合物をセライトに通して濾過し、酢酸エチルを用いて十分に洗浄した。溶媒を真空中で除去し、残留物を、ヘキサン中40%EtOAc溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物(0.75g、87%)を得た。

【0597】

【数93】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.54$ (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) $\delta = -61.13$.

30

40

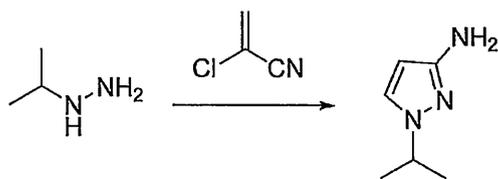
【0598】

1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-アミン

【0599】

50

【化 8 5】



【0600】

10

水(40mL)中のイソプロピルヒドラジン塩酸塩(5g、45.45mmol)を、 K_2CO_3 (12.5g、91mmol)及び2-クロロアクリロニトリル(4g、45.45mmol)で順次処理した。得られた反応混合物を50 で1時間攪拌し、室温に冷却し、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機抽出物を水(40mL)、ブライン(40mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮して、表題化合物を黄色固体(3.5g、62%)として得た。

【0601】

【数94】

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.15 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 3.6 (br.s., 2H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LCMS (m/z): 126.0 ($M+1$)⁺.

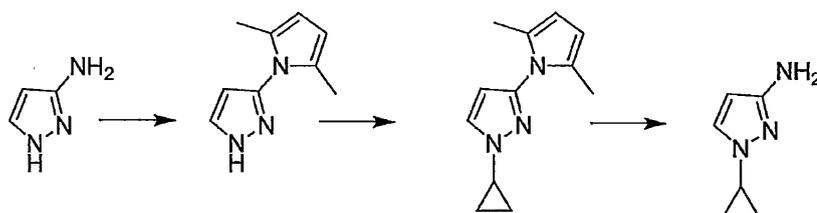
20

【0602】

1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-アミン

【0603】

【化86】



30

【0604】

AcOH(20mL)中の1H-ピラゾール-3-アミン(2g、24.1mmol)の溶液を、窒素雰囲気下室温にて2,5-ヘキサジオン(5.7g、50.6mmol)で処理した。得られた反応混合物を100 に6時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、トルエンと共沸させた。粗生成物を、50~100%EtOAc-ヘキサンの勾配溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、3-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-1H-ピラゾールを赤色固体(2.25g、59%)として得た。

40

【0605】

【数95】

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.92 (s, 1H), 7.85 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.28 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 2.00 (s, 6H).

50

【0606】

酢酸銅(II)(0.56g、3.1mmol)、2,2;-ピペリジン(0.48g、3.1mmol)及びジクロロエタン(10mL)を75 に20分間加熱した。この予め調製した溶液のうちの5mLを、ジクロロエタン(5mL)中の3-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-1H-ピラゾール(0.5g、3.1mmol)、シクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウム(2当量)及び炭酸ナトリウム(2当量)の混合物に添加し、次いで反応物を75 で6時間撹拌した。反応混合物を、DCMを用いて希釈し、水、ブラインを用いて洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、10%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-シクロプロピル-3-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-1H-ピラゾールを黄色液体(0.2g、32%)として得た。

10

【0607】

【数96】

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.48 (dd, *J* = 2.3, 0.5 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.61 (tt, *J* = 7.3, 3.6 Hz, 1H), 2.09 (s, 6H), 1.22 – 0.95 (m, 4H).

20

【0608】

エタノール(10mL)中の水酸化アンモニウム塩酸塩(1.64g、11.8mmol)の溶液に、水(10mL)中の水酸化カリウム(0.66g)の溶液を0 で添加した。10分間撹拌した後、エタノール(10mL)中の1-シクロプロピル-3-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-1H-ピラゾール(0.95g)の溶液を添加し、反応物を100 で20時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残留物を酢酸エチルと水との間で分配した。有機相を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、70~100%EtOAc-ヘキサンの勾配溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物を褐色固体(0.4g、69%)として得た。

【0609】

【数97】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.67 (m, 1H), 1.19 (m, 2H), 1.12 (m, 2H).

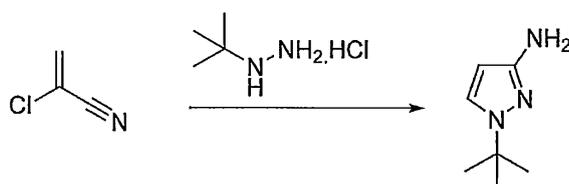
30

【0610】

1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-3-アミン

【0611】

【化87】



【0612】

0 の水(25mL)中のイソプロピルヒドラジン塩酸塩(1.42g、11.4mmol)を、K₂CO₃(1

50

.57g、11.4mmol)、NaHCO₃(1.91g、22.9mmol)及び2-クロロアクリロニトリル(1g、11.4mmol)で順次処理し、次いで室温に加温し、12時間攪拌した。反応混合物を水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(2×25mL)で抽出した。合わせた有機物を水(30mL)、ブライン(30mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮して、表題化合物を褐色液体(0.9g、60%)として得た。

【0613】

【数98】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.34 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.51 (br.s., 2H), 1.40 (s, 9H). LCMS (m/z): 140.10 (M+1)⁺.

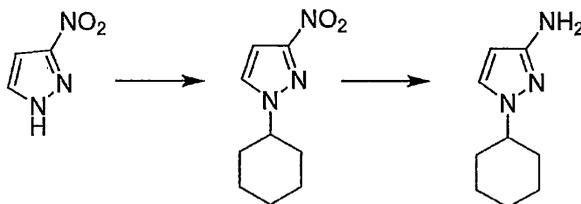
10

【0614】

1-シクロヘキシル-1H-ピラゾール-3-アミン

【0615】

【化88】



20

【0616】

3-ニトロ-1H-ピラゾール(1g、8.85mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)に溶解し、炭酸カリウム(1.47g、10.62mmol)及びプロモシクロヘキサン(1.8g、10.62mmol)で処理した。混合物を100℃に16時間(又は完了まで)加熱し、次いで室温に冷却し、水(100mL)を用いて希釈し、酢酸エチル(2×75mL)を用いて抽出した。合わせた有機物を、水(100mL)、ブライン(100mL)を用いて洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、10%EtOAc-ヘキサンの勾配溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-シクロヘキシル-3-ニトロ-1H-ピラゾールを無色液体(1.3g、76%)として得た。

30

【0617】

【数99】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.26 – 4.11 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.82 – 1.20 (m, 6H).

40

【0618】

100mLのParrシェーカー反応容器内で、MeOH(4mL)及びEtOAc(20mL)中の1,5-ジメチル-3-ニトロ-1H-ピラゾール(0.65g、3.3mmol)の溶液を、窒素雰囲気下、10%パラジウム炭素(200mg)で処理した。フラスコを排気し、次いで水素ガス(60psi)で充填し、室温で12時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(50mL)で希釈し、セライトのベッドに通して濾過した。濾液を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮して、1-シクロヘキシル-1H-ピラゾール-3-アミンを薄褐色固体(0.3g、55%)として得た。

50

【 0 6 1 9 】

【 数 1 0 0 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.62 (s, 1H), 2.1 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.77 – 1.10 (m, 6H).

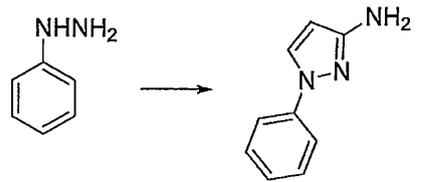
【 0 6 2 0 】

1-フェニル-1H-ピラゾール-3-アミン

10

【 0 6 2 1 】

【 化 8 9 】



20

【 0 6 2 2 】

カリウムtert-ブトキシド(11.9g、106.3mmol)をtBuOH(100mL)に溶解し、溶液を100 に加熱した。フェニルヒドラジン(5g、46.2mmol)及び3-エトキシアクリロニトリル(4.5g、46.2mmol)を順次添加し、16時間加熱を続けた。混合物を真空中で濃縮した。得られた残留物を水(500mL)と酢酸エチル(500mL)との間で分配した。有機抽出物を水(250mL)、ブライン(250mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を、25%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-フェニル-1H-ピラゾール-3-アミンを淡褐色固体(3.5g、48%)として得た。

【 0 6 2 3 】

30

【 数 1 0 1 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.69 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.2 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.83 (br.s., 2H). LCMS (m/z): 160.3 ($\text{M}+1$) $^+$.

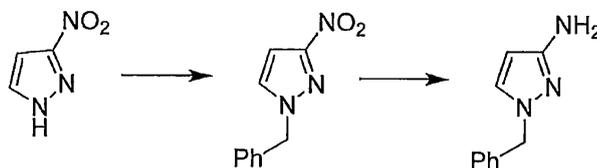
【 0 6 2 4 】

40

1-ベンジル-1H-ピラゾール-3-アミン

【 0 6 2 5 】

【 化 9 0 】



50

【0626】

THF(20mL)中の3-ニトロ-1H-ピラゾール(1g、8.85mmol)の溶液を0 に冷却し、NaH(0.53g、13.27mmol)を添加した。懸濁液を20分間攪拌し、次いで臭化ベンジル(1.5g、8.85mmol)を滴下添加した。反応物を完了まで約6時間攪拌し、飽和NaHCO₃溶液(20mL)で希釈し、EtOAc(2×50mL)で抽出した。有機物を水(30mL)、ブライン(30mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮して、1-ベンジル-3-ニトロ-1H-ピラゾールを白色固体(1.5g、84%)として得た。

【0627】

【数102】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.40-7.36 (m, 4H), 7.31-7.27 (m, 2H), 6.90 (d, J = 2.7Hz, 1H), 5.37 (s, 2H). LCMS (m/z): 204.20 (M + 1)⁺.

10

【0628】

THF(20mL)及びMeOH(5mL)中の1-ベンジル-3-ニトロ-1H-ピラゾール(1.5g、7.39mmol)の溶液を0 に冷却した。亜鉛粉末(2.4g、36.9mmol)及びNH₄Cl溶液(1.97g、36.94mmol; 5mLの水)を添加した。得られた反応混合物を70 で12時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc(50mL)で希釈し、セライトのベッドに通して濾過した。濾液を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、50%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-ベンジル-1H-ピラゾール-3-アミンを薄褐色液体(0.85g、67%)として得た。

20

【0629】

【数103】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.34-7.26 (m, 3H), 7.14-7.11 (m, 2H), 7.05 (d, J = 2.4Hz, 1H), 5.59 (d, J = 2.4Hz, 1H), 5.14 (s, 2H). LCMS (m/z): 174.10 (M + 1)⁺

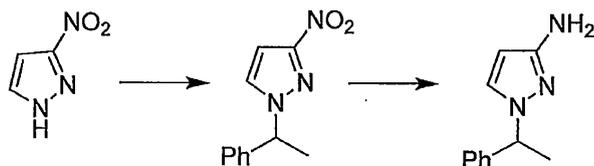
30

【0630】

1-(1-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-3-アミン

【0631】

【化91】



40

【0632】

THF(20mL)中の3-ニトロ-1H-ピラゾール(1g、8.85mmol)の溶液を0 に冷却し、NaH(0.7g、17.7mmol)を添加した。懸濁液を30分間攪拌し、次いで(1-プロモエチル)ベンゼン(1.96g、10.6mmol)を滴下添加した。反応物を80 に終夜又は完了まで加熱し、室温に冷却し、水(40mL)を用いて希釈し、EtOAc(2×50mL)で抽出した。有機物を水(30mL)、ブライン(30mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、

50

20%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、3-ニトロ-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピラゾールを黄色液体(1.2g、63%)として得た。

【0633】

【数104】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.46–7.18 (m, 6H), 6.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.59 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.96 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

10

【0634】

THF(20mL)及びMeOH(5mL)中の3-ニトロ-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピラゾール(1g、4.6mmol)の溶液を0 に冷却した。亜鉛粉末(1.49g、23.04mmol)及び NH_4Cl 溶液(1.23g、23.04mmol;5mLの水中)を添加した。得られた反応混合物を30分間攪拌し、次いで80 で6時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc(50mL)で希釈し、セライトのベッドに通して濾過した。有機相を、水(20mL)、ブライン(20mL)を用いて洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を、50%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-(1-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-3-アミンを黄色液体(0.85g、67%)として得た。

20

【0635】

【数105】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.39 – 7.04 (m, 6H), 5.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.35 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 1.78 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

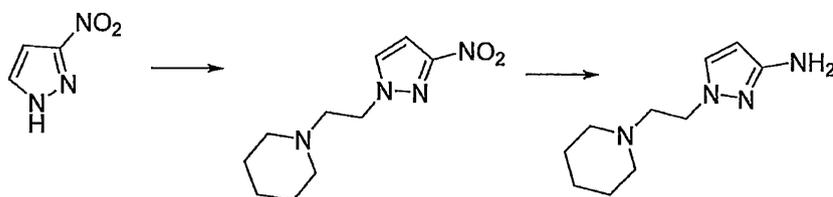
【0636】

1-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1H-ピラゾール-3-アミン

30

【0637】

【化92】



40

【0638】

DMF(20mL)中の3-ニトロ-1H-ピラゾール(2g、17.7mmol)の溶液を、室温にて1-(2-クロロエチル)ピペリジン塩酸塩(4.8g、26.5mmol)で処理した。溶液を0 に冷却し、 K_2CO_3 (6.1g、44.27mmol)で5分間かけて少量ずつ処理した。得られた反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル(2×40mL)で抽出した。合わせた有機物を水(40mL)、ブライン(40mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を、25%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-(2-(3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピペリジンを淡黄色固体(2.5g、64%)として得た。

【0639】

50

【数 1 0 6】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.60$ (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.29 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.41 (s, 4H), 1.57-1.53 (m, 4H), 1.45 (t, $J = 6$ Hz, 2H). LCMS (m/z): 225.10 ($M + 1$) $^+$.

10

【0 6 4 0】

THF(20mL)及びMeOH(5mL)中の1-(2-(3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピペリジン3(2.5g、11.16mmol)の溶液を0 に冷却した。溶液を亜鉛粉末(3.6g、55.8mmol)及び NH_4Cl (3g、55.8mmol)水溶液で順次処理し、次いで室温に加温し、5時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル(50mL)で希釈し、セライトのベッドに通して濾過し、真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチル(60mL)で希釈し、水(40mL)、ブライン(40mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮して、1-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1H-ピラゾール-3-アミンを薄黄色液体(1.75g、81%)として得た。

【0 6 4 1】

【数 1 0 7】

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 7.28$ (d, $J = 2$ Hz, 1H), 5.30 (s, $J = 2$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.5-2.53 (m, 4H), 2.39-2.33 (m, 6H), 1.2 (s, 2H). LCMS (m/z): 195.10 ($M + 1$) $^+$.

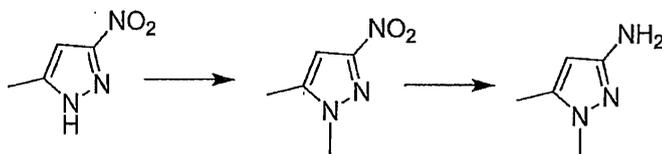
【0 6 4 2】

1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-アミン

30

【0 6 4 3】

【化 9 3】



40

【0 6 4 4】

THF(20mL)中の5-メチル-3-ニトロ-1H-ピラゾール(2g、15.7mmol)の溶液を0 に冷却した。 NaH (0.7g、17.32mmol)を窒素雰囲気下で10分間かけて少量ずつ添加した。得られた懸濁液を10分間撹拌し、次いで MeI (2.2g、15.7mmol)で処理し、室温に加温し、4時間撹拌した。反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液(20mL)で希釈し、 EtOAc ($2 \times 30\text{mL}$)で抽出した。有機物を水(30mL)、ブライン(30mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮して、1,5-ジメチル-3-ニトロ-1H-ピラゾールを白色固体(2g、91%)として得た。

【0 6 4 5】

【数 1 0 8】

50

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.71$ (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

【 0 6 4 6 】

100mLのParrシェーカー反応容器内で、MeOH(4mL)及びEtOAc(20mL)中の1,5-ジメチル-3-ニトロ-1H-ピラゾール(2g、14.18mmol)の溶液を、窒素雰囲気下、10%パラジウム炭素(400mg)で処理した。フラスコを排気し、次いで水素ガス(60psi)で充填し、室温で12時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル(50mL)で希釈し、セライトのベッドに通して濾過した。濾液を乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮して、1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-アミンを薄褐色固体(1.36g、87%)として得た。

10

【 0 6 4 7 】

【数 1 0 9】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 5.19$ (s, 1H), 4.33 (br.s., 2H), 3.43 (s, 3H), 2.07 (s, 3H). LCMS (m/z): 112.3 ($\text{M} + 1$)⁺

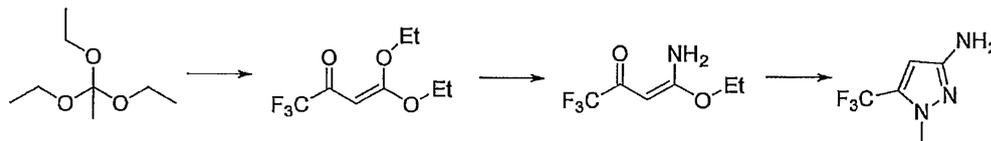
20

【 0 6 4 8 】

1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-アミン

【 0 6 4 9 】

【化 9 4】



30

【 0 6 5 0 】

DCM(250mL)及びピリジン(20.5g、259mmol)中の1,1,1-トリエトキシエタン(20g、123mmol)の溶液を0 に冷却した。DCM(50mL)中の無水トリフルオロ酢酸(52g、246mmol)の溶液を30分間かけて滴下添加した。反応混合物を室温に加温し、12時間撹拌し、次いで飽和 NaHCO_3 水溶液で希釈し、DCM(2×250mL)で抽出した。合わせた有機物を水(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮して、4,4-ジエトキシ-1,1,1-トリフルオロブタ-3-エン-2-オンを淡褐色液体(20g、76%)として得た。

【 0 6 5 1 】

【数 1 1 0】

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.93$ (s, 1H), 4.39 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.46-1.40 (m, 6H).

【 0 6 5 2 】

アセトニトリル(100mL)中の4,4-ジエトキシ-1,1,1-トリフルオロブタ-3-エン-2-オン(10g、47.16mmol)の溶液を、0 にて NH_3 水溶液(15mL)で処理し、次いで室温で12時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、次いで残留物を水(250mL)で処理し、DCM(2×250mL)で抽出した。合わせた有機物を水(250mL)、ブライン(250mL)で洗浄し、乾

50

燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮して、(E)-4-アミノ-4-エトキシ-1,1,1-トリフルオロブタ-3-エン-2-オンをオフホワイトの固体(7.5g、87%)として得た。

【0653】

【数111】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.6 (br.s., 1H), 4.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

10

【0654】

EtOH(30mL)中の(E)-4-アミノ-4-エトキシ-1,1,1-トリフルオロブタ-3-エン-2-オン(5g、27.3mmol)の溶液を、室温にてメチルヒドラジン硫酸塩(4.72g、32.8mmol)及び Et_3N (4.1g、41.0mmol)で処理した。得られた反応混合物を85℃で12時間加熱し、次いで室温に冷却し、真空中で濃縮した。得られた残留物を飽和 NaHCO_3 水溶液(250mL)で希釈し、 EtOAc (2×250mL)で抽出した。合わせた有機物を水(250mL)、ブライン(250mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を、20% EtOAc -ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-アミンを淡褐色液体(0.17g、38%)として得た。

【0655】

【数112】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.93 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.68 (br.s., 2H).

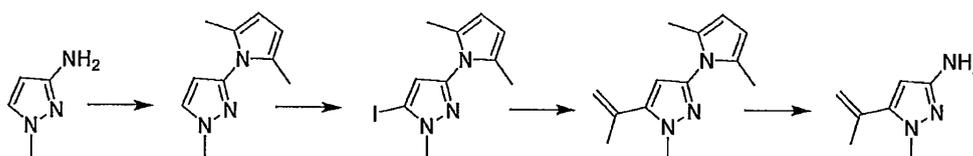
20

【0656】

1-メチル-5-(プロパ-1-エン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-アミン

【0657】

【化95】



30

【0658】

AcOH(50mL)中の1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン(2g、20.6mmol)の溶液を、窒素雰囲気下室温にて2,5-ヘキサジオン(4.9g、43.29mmol)で処理した。得られた反応混合物を100℃に1時間加熱し、次いで室温で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、トルエンと共沸させた。粗生成物を、10% EtOAc -ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、3-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾールを液体(2.5g、69%)として得た。

【0659】

【数113】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.10 (s, 6H).

40

50

【0660】

乾燥THF(10mL)中の3-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール(1g、5.71mmol)の溶液を窒素雰囲気下で-78℃に冷却し、n-BuLi(ヘキサン中1.6M、4.4mL、6.86mmol)を上記溶液に10分間かけて滴下添加し、次いで-78℃で1時間攪拌した後、-78℃にてTHF(5mL)中のI₂(1.54g、5.71mmol)の溶液で処理し、この温度で完了まで(2時間)攪拌を続けた。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、酢酸エチル(2×25mL)で抽出した。合わせた有機物を水(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、50%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、3-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-5-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾールをオフホワイトの固体(0.75g、43.6%)として得た。

10

【0661】

【数114】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.33 (s, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.09 (s, 6H).

【0662】

DME:水(8:2、10mL)中の3-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-5-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール(1g、3.32mmol)の溶液を、窒素雰囲気下で室温にて4,4,5,5-テトラメチル-2-(プロパ-1-エン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(0.67g、3.98mmol)及びNa₂CO₃(0.52g、4.98mmol)で処理した。得られた溶液をアルゴンでパージすることにより15分間脱気し、次いでアルゴン雰囲気下、Pd(PPh₃)₄(190mg、0.166mmol)で処理した。得られた混合物を90℃で24時間加熱し、次いで室温に冷却し、真空中で濃縮した。得られた残留物を冷水(20mL)で希釈し、EtOAc(2×20mL)で抽出した。合わせた有機物を水(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、5%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、3-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-1-メチル-5-(プロパ-1-エン-2-イル)-1H-ピラゾールを淡黄色液体(0.765g、92%)として得た。

20

30

【0663】

【数115】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.08 (s, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.39 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.12 (s, 9H).

【0664】

EtOH-H₂O(8:2、12mL)中の3-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-1-メチル-5-(プロパ-1-エン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.7g、3.25mmol)の溶液を、NH₂OH.HCl(2.26g、32.55mmol)及びKOH(1.8g、32.55mmol)で処理した。得られた反応混合物を100℃で48時間加熱した。反応混合物を冷却し、真空中で濃縮した。残留物を飽和NaHCO₃で処理してpH約8の溶液を得、次いでEtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機物を水(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、100%EtOAc溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-メチル-5-(プロパ-1-エン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-アミンを薄褐色液体(0.4g、91%)として得た。

40

【0665】

50

【数 1 1 6】

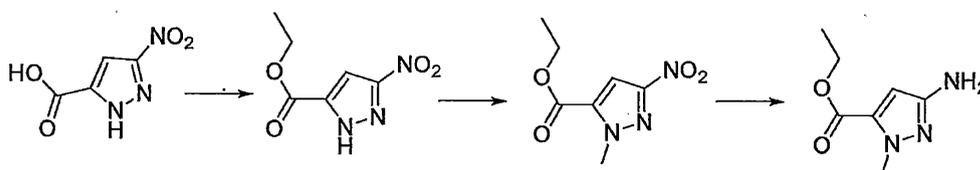
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.54$ (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.41 (s, 2H), 1.92 (s, 3H).

【0 6 6 6】

エチル1-ベンジル-3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

【0 6 6 7】

【化 9 6】



【0 6 6 8】

エタノール(50mL)中の3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(5g、31.8mmol)の溶液を、窒素雰囲気下0℃にて、塩化チオニル(4.5g、38.2mmol)で10分間かけて滴下処理した。得られた混合物を80℃で6時間攪拌し、次いで室温に冷却し、真空中で濃縮した。得られた残留物を飽和 NaHCO_3 溶液でpH8に塩基性化した後、酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。合わせた有機物を水(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物をジエチルエーテルとすり混ぜ、濾過し、減圧下で乾燥させて、エチル3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを白色固体(5g、85%)として得た。

【0 6 6 9】

【数 1 1 7】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 7.44$ (s, 1H), 4.36 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LCMS (m/z): 184 ($\text{M}-1$) $^-$.

【0 6 7 0】

エチル3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(1g、5.4mmol)をDMF(10mL)に室温で溶解し、 K_2CO_3 (1.34g、9.7mmol)で処理した。得られた混合物を0℃に冷却し、ヨウ化メチル(1.15g、8.1mmol)を滴下添加し、反応混合物を密封し、室温に加熱し、12時間攪拌した。反応混合物を水(20mL)で希釈し、EtOAc(2×30mL)で抽出した。合わせた有機物を水(30mL)、ブライン(30mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を、5%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、エチル1-メチル-3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを白色固体(0.65g、61%)として得た。

【0 6 7 1】

【数 1 1 8】

10

20

30

40

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 7.54 (s, J = 1.1 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0672】

エチル1-メチル-3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(0.65g、3.3mmol)を、0 でTHF(20mL)及びMeOH(5mL)に溶解した。亜鉛粉末(1.0g、16.3mmol)及び NH_4Cl 水溶液(0.87g、16.3mmol)を順次添加した。得られた反応混合物を室温で4時間攪拌し、次いで70 に1時間加熱した。溶媒を真空中で除去した。得られた残留物をEtOAc(30 mL)に溶解し、セライトのベッドに通して濾過した。濾液を水(30mL)、ブライン(30mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮して、エチル3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(0.5g、91%)として得た。

10

【0673】

【数119】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 5.95 (s, 1H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 4H).

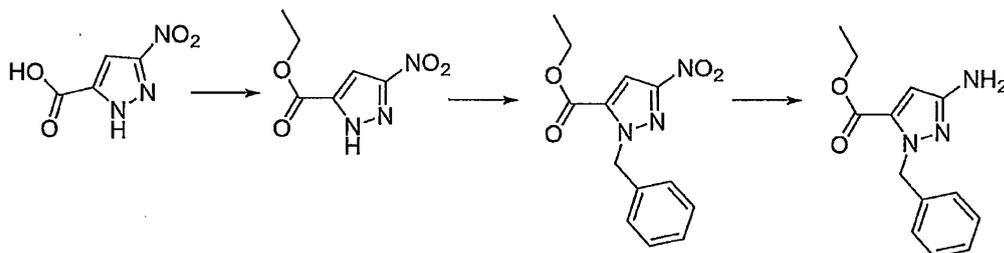
20

【0674】

エチル1-ベンジル-3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

【0675】

【化97】



30

【0676】

エタノール(50mL)中の3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(5g、31.8mmol)の溶液を、窒素雰囲気下0 にて、塩化チオニル(4.5g、38.2mmol)で10分間かけて滴下処理した。得られた混合物を80 で6時間攪拌し、次いで室温に冷却し、真空中で濃縮した。得られた残留物を飽和 NaHCO_3 溶液でpH8に塩基性化した後、酢酸エチル($2 \times 100\text{mL}$)で抽出した。合わせた有機物を水(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物をジエチルエーテルとすり混ぜ、濾過し、減圧下で乾燥させて、エチル3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(5g、85%)として得た。

40

【0677】

【数120】

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.44$ (s, 1H), 4.36 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LCMS (m/z): 184 (M-1) $^-$.

【 0 6 7 8 】

エチル3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(2g、10.8mmol)をDMF(10mL)に室温で溶解し、 K_2CO_3 (3g、21.6mmol)で処理した。得られた混合物を0 に冷却し、臭化ベンジル(2.7g、16.2mmol)を滴下添加し、反応混合物を室温に加温し、2時間撹拌した。反応混合物を水(20mL)で希釈し、EtOAc(2 x 30mL)で抽出した。合わせた有機物を水(30mL)、ブライン(30mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を、5%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、エチル1-ベンジル-3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを白色固体(1.2g、40%)として得た。

10

【 0 6 7 9 】

【数 1 2 1】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.44$ (s, 1H), 7.34-7.31 (m, 5H), 5.83(s, 2H), 4.39 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LCMS (m/z): 276.15 (M+1) $^+$.

20

【 0 6 8 0 】

エチル1-ベンジル-3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(1.2g、4.36mmol)を、0 でTHF(20mL)及びMeOH(5mL)に溶解した。亜鉛粉末(1.4g、21.8mmol)及び NH_4Cl 水溶液(1.16g、21.8mmol)を順次添加した。得られた反応混合物を室温で4時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。得られた残留物をEtOAc(30mL)に溶解し、セライトのベッドに通して濾過した。濾液を水(30mL)、ブライン(30mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮して、エチル3-アミノ-1-ベンジル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを白色固体(1g、94%)として得た。

30

【 0 6 8 1 】

【数 1 2 2】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.30$ -7.19 (m, 3H), 7.11-7.08(m, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.23 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LCMS (m/z): 245.9 (M+1) $^+$.

40

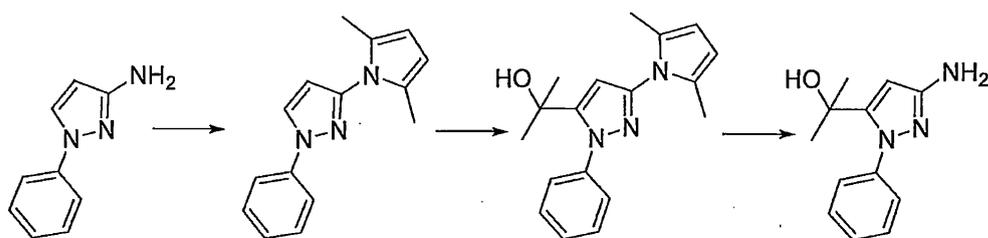
【 0 6 8 2 】

3-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール

【 0 6 8 3 】

50

【化 9 8】



10

【0684】

酢酸(20mL)中の1-フェニル-1H-ピラゾール-3-アミン(3.5g、21.9mmol)の溶液を、2,5-ヘキサジオン(5.2g、45.9mmol)で処理し、100 に4時間加熱した。混合物を冷却し、真空中で濃縮した。粗生成物を、5%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、3-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾールを無色液体(2.8g、54%)として得た。

【0685】

【数123】

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.98$ (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.9 (s, 2H), 2.19 (s, 6H).

【0686】

-78 のTHF(70mL)中の3-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール(2.7g、11.4mmol)の溶液を、 $n\text{-BuLi}$ (THF中1.6M、10mL、23.91mmol)で10分間かけて滴下処理した。反応混合物を-78 で1.5時間攪拌し、次いで新鮮乾燥アセトン(1g、17.0mmol)で処理し、-78 で1.5時間攪拌を続けた。反応混合物を飽和塩化アンモニウム(2mL)でクエンチし、真空中で濃縮し、次いで水(100mL)と酢酸エチル(100mL)との間で分配した。有機抽出物を水(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を、20%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-(3-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)プロパン-2-オールをオフホワイトの固体(1.4g、42%)として得た。

30

【0687】

【数124】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.57\text{-}7.56$ (m, 2H), 7.47-7.46 (m, 3H), 6.23 (s, 1H), 5.85 (s, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.52 (s, 6H). LCMS (m/z): 296.1 ($\text{M}+1$) $^+$.

40

【0688】

100mLの再封可能な反応管内で、2-(3-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)プロパン-2-オール(1.4g、4.74mmol)をEtOH- H_2O (1:1、50mL)に室温で溶解した。ヒドロキシルアミン塩酸塩(3.3g、47.45mmol)及びKOH(2.6g、47.45mmol)を順次添加し、得られた反応混合物を120 で16時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、水(50mL)で希釈し、酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。有機抽出

50

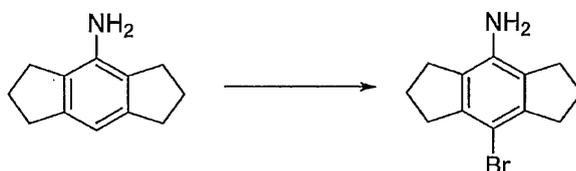
物を水(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を、50%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-(3-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)プロパン-2-オールを無色液体(0.8g、78%)として得た。LCMS (m/z): 218.1 ($M+1$)⁺.

【0689】

8-ブロモ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-アミン

【0690】

【化99】



10

【0691】

N-ブロモスクシンイミド(1.02g、5.78mmol)を、DCM(20mL)中の1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-アミン(1g、5.78mmol)の溶液に0 で少量ずつ添加した。溶液を徐々に室温に加温し、12時間攪拌した。反応混合物を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(50mL)で希釈し、DCM(2×25mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水(25mL)、ブライン(25mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を、5%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、8-ブロモ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-アミンを褐色固体(1.2g、83%)として得た。

20

【0692】

【数125】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.45 (br.s., 2H), 2.92-2.88 (m, 4H), 2.81-2.77 (m, 4H), 2.16-2.09 (m, 4H); LC-MS 94% (210 nM); m/z 252.15 [$M+H$]⁺.

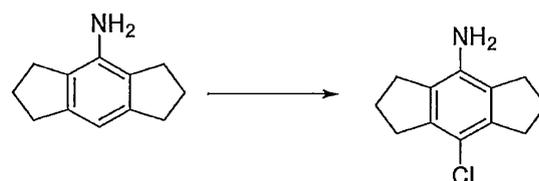
30

【0693】

8-クロロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-アミン

【0694】

【化100】



40

【0695】

N-クロロスクシンイミド(0.46g、3.46mmol)を、 CHCl_3 (10mL)中の1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-アミン、1(0.6g、3.46mmol)の溶液に0 で少量ずつ添加した。溶液を徐々に室温に加温し、10時間攪拌した。反応混合物を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(50mL)で希釈し、DCM(2×25mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水(25mL)、ブライン(25mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を、10%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、8-ク

50

口口-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-アミンを褐色固体(0.45g、63%)として得た。

【0696】

【数126】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.94$ (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.77 (t, $J = 8.1$ Hz, 4H), 2.18 (m, 4H); m/z 207.8 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

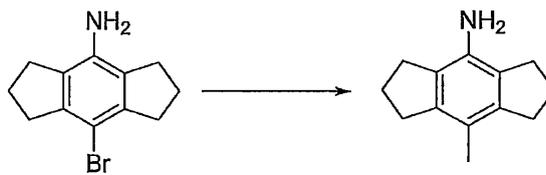
10

【0697】

8-メチル-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-アミン

【0698】

【化101】



20

【0699】

8-ブromo-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-アミン(400mg、1.59mmol)を1,4-ジオキサン-水(8:2、10mL)に溶解し、反応物フラスコをアルゴンガスで15分間パージした。 K_2CO_3 (650mg、4.78mmol)、メチルボロン酸(100mg、1.75mmol)及びPd(PPh₃)₄(100mg、0.079mmol)をアルゴン雰囲気下で順次添加した。得られた混合物を密封し、100℃で2時間加熱した。反応混合物を冷却し、水で希釈し、EtOAc(2×20mL)を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を水(25mL)、ブライン(25mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を、5%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、8-メチル-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-アミンを無色液体(0.220g、76%)として得た。

30

【0700】

【数127】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.41$ (br.s., 2H), 2.88 - 2.8 (m, $J = 7.5$ Hz, 4H), 2.75 - 2.67 (m, 4H), 2.18 - 2.09 (m, 7H); m/z 188.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0701】

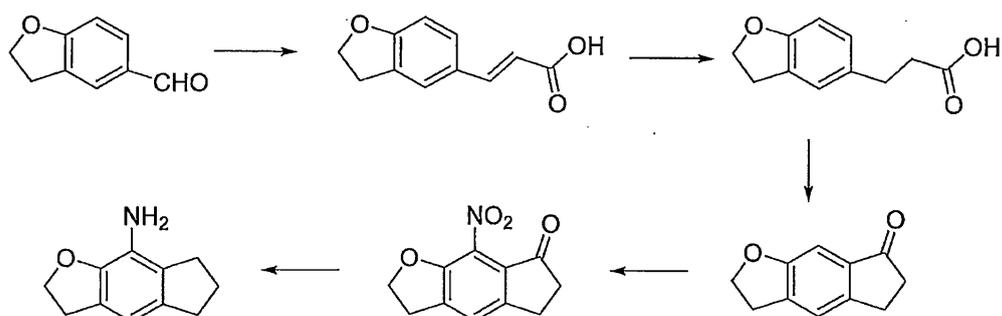
3,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,6-b]フラン-8-アミン

【0702】

40

50

【化102】



10

【0703】

2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-カルバルデヒド(10g、67.6mmol)、マロン酸(10.5g、101.35mmol)及びピペリジン(0.47mL、4.73mmol、0.07当量)の溶液を、ピリジン(60mL)中100 で5時間加熱した。反応混合物を、1N HClを用いて約pH3に酸性化し、生成物を、10%IPA/クロロホルム(2×250mL)を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を水(250mL)、ブライン(250mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、ジエチルエーテルを用いてすり混ぜて、(E)-3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)アクリル酸を黄色固体(10g、78%)として得た。

20

【0704】

【数128】

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ = 7.73 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.24 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H).

30

【0705】

酢酸(80mL)及び水(1.0mL)中の(E)-3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)アクリル酸(8.0g、42.1mmol)の溶液を、2回に分けて10%パラジウム炭素(1.0g)で処理した。反応混合物を大気又は水素ガス(バルーン)下で完了まで、典型的には4時間攪拌した。混合物を、酢酸エチル(100mL)を用いて希釈し、更なる酢酸エチルで十分に洗浄しながらセライトのベッドに通して濾過した。溶媒を真空中で除去し、粗残留物を、トルエン(2×50mL)を用いて共沸させて、オフホワイトの固体を得、これを、ジエチルエーテル(50mL)を用いてすり混ぜて、3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)プロパン酸を白色固体(6.5g、80%)として得た。

40

【0706】

【数129】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.04 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.4, 1H), 6.7 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.55 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.18 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.89 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H).

50

【0707】

塩化チオニル(8mL)中の3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)プロパン酸(6.0g、31mmol)の溶液を80℃で1時間加熱した。反応が完了したら、塩化チオニルを真空中で除去し、粗製の3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)プロパノイルクロリドを無水1,2-ジクロロエタン(30mL)に溶解した。別個のフラスコ内で、三塩化アルミニウム(2g、15mmol)を無水1,2-ジクロロエタン(40mL)に0℃で添加し、続いて酸塩化物溶液(10mL)を5分間かけて滴下添加し、得られた溶液を0℃で30分間撹拌した。更なる分量の三塩化アルミニウム(3g、22.5mmol)を添加し、続いて残りの酸塩化物溶液(20mL)を0℃で滴下添加した。反応混合物を室温で1時間又は完了まで撹拌し、水で希釈し、EtOAc(2×50mL)を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を1N HCl(50mL)、1N NaOH(50mL)、水(25mL)、ブライン(25mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、10%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、2,3,5,6-テトラヒドロ-7H-インデノ[5,6-b]フラン-7-オンを白色固体(3.8g、70%)として得た。

10

【0708】

【数130】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ = 7.36 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.61 (t, J = 8.6 Hz, 3H), 3.26 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 5.5 Hz, 3H), 2.68 (t, J = 5.5 Hz, 2H).

20

【0709】

2,3,5,6-テトラヒドロ-7H-インデノ[5,6-b]フラン-7-オン(1.5g、8.61mmol)をc.H₂SO₄(6.0mL)に0℃で溶解し、続いてf.HNO₃:c.H₂SO₄、1:1(1.2mL)を滴下添加し、0℃で1時間撹拌を続けた。反応混合物を氷冷水(60mL)に添加し、10分間撹拌し、得られた薄褐色沈殿物を濾過により取り出し、氷冷水(20mL)で洗浄し、真空中で乾燥させて、8-ニトロ-2,3,5,6-テトラヒドロ-7H-インデノ[5,6-b]フラン-7-オン(1.2g、64%)を得た。

【0710】

【数131】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ = 7.54 (s, 1H), 4.80 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 5.6 Hz, 2H).

30

【0711】

0 のメタノール(20mL)中の8-ニトロ-2,3,5,6-テトラヒドロ-7H-インデノ[5,6-b]フラン-7-オン(1.0g、4.57mmol)の溶液を、メタンスルホン酸(0.2mL)、続いて20%水酸化パラジウム(0.5g)で処理した。反応混合物を大気又は60psiの水素ガス下で完了まで撹拌した。反応混合物をメタノール(50mL)で十分に洗浄しながらセライトのベッドに通して濾過し、真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチル(50mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(50mL)、水(20mL)、ブライン(20mL)を用いて洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、10%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、3,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,6-b]フラン-8-アミンを白色固体(0.5g、63%)として得た。

40

【0712】

【数132】

50

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 6.54 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.61 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 5.5 Hz, 2H).

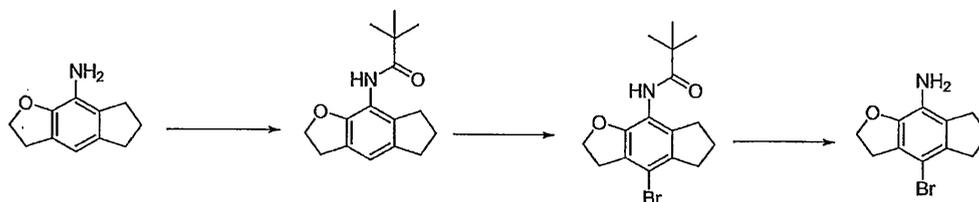
【 0 7 1 3 】

4-ブromo-3,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,6-b]フラン-8-アミン

【 0 7 1 4 】

【 化 1 0 3 】

10



【 0 7 1 5 】

0 のジクロロメタン(6.0mL)中の3,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,6-b]フラン-8-アミン(0.5g、2.86mmol)及びトリエチルアミン(0.51mL、3.71mmol)を、DCM(4.0 mL)中の塩化ピバロイル(0.41g、3.43mmol)の溶液で滴下処理した。反応物を室温で6時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液(30mL)に添加し、DCM(2 × 25mL)を用いて抽出した。合わせた有機物を水(25mL)、ブライン(25mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮して、N-(3,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,6-b]フラン-8-イル)ピバルアミドを白色固体(0.55g、74%)として得た。

20

【 0 7 1 6 】

【 数 1 3 3 】

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ = 6.91 (s, 1H), 4.56 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.04 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.32 (s, 9H).

30

【 0 7 1 7 】

酢酸(10mL)中のN-(3,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,6-b]フラン-8-イル)ピバルアミド(0.55g、2.12mmol)を、酢酸(2.0mL)中の臭素(0.4g、2.55mmol)の溶液で滴下処理し、反応物を室温で3時間攪拌した。氷冷水を反応混合物に添加し、10分間攪拌した。得られた沈殿物を濾過により取り出し、水(20mL)で洗浄し、真空中で乾燥させて、N-(4-ブromo-3,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,6-b]フラン-8-イル)ピバルアミドを淡褐色固体(0.65g、91%)として得た。

40

【 0 7 1 8 】

【 数 1 3 4 】

50

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ = 6.94 (s, 1H), 4.61 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.92 – 2.80 (m, 4H), 2.06 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.31 (s, 9H).

【 0 7 1 9 】

EtOH(10mL)及びcHCl(15mL)中のN-(4-ブromo-3,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,6-b]フラン-8-イル)ピバルアミド(0.6g、1.78mmol)を90 で36時間加熱した。溶液を真空中で濃縮し、次いでNH₄OH水溶液を用いて塩基性化した。水性相を、酢酸エチル(2×20mL)を用いて抽出し、合わせた有機物を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮して、4-ブromo-3,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,6-b]フラン-8-アミンを褐色固体(0.3g、67%)として得た。

10

【 0 7 2 0 】

【数 1 3 5】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ = 4.61 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.17 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.12 (p, J = 7.4 Hz, 2H).

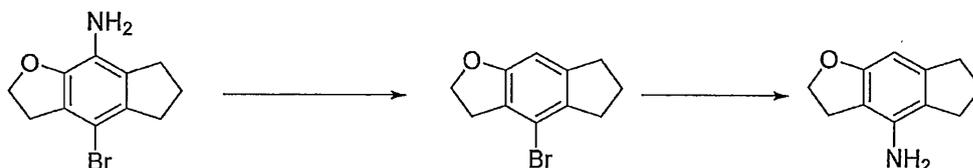
20

【 0 7 2 1 】

3,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,6-b]フラン-4-アミン

【 0 7 2 2 】

【化 1 0 4】



30

【 0 7 2 3 】

エタノール(10mL)及び酢酸(1.5mL)中の3,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,6-b]フラン-8-アミン(0.5g、1.98mmol)を、水(3.0mL)中の硝酸ナトリウム(1.3g、19.8mmol)の溶液で処理し、反応物を室温で4時間攪拌した。エタノールを真空中で除去し、次いで残留物を水(30mL)で希釈し、10%IPA/クロロホルム(2×25mL)を用いて抽出し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、5%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-ブromo-3,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,6-b]フランを黄色固体(0.28g、60%)として得た。

40

DMSO(10mL)中の4-ブromo-3,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,6-b]フラン(0.28g、1.18mmol)を、ヨウ化銅(0.22g、1.18mmol)、L-プロリン(0.21g、1.88mmol)及びアジ化ナトリウム(0.19g、2.94mmol)で処理した。反応混合物を密封管内135 で36時間加熱した。反応混合物を冷却し、水で希釈し、EtOAc(2×25mL)を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を水(25mL)、ブライン(25mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、10%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムク

50

ロマトグラフィーにより精製して、3,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,6-b]フラン-4-アミンを灰色固体(0.17g、85%)として得た。

【0724】

【数136】

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ = 6.21 (s, 1H), 4.59 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.51 (s, 1H), 2.98 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.10 (p, J = 7.5 Hz, 2H).

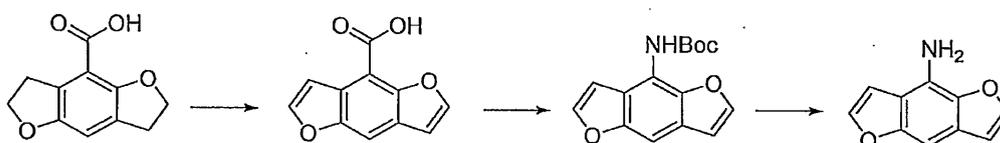
10

【0725】

ベンゾ[1,2-b:4,5-b']ジフラン-4-アミン

【0726】

【化105】



20

【0727】

無水ジオキサン(20mL)中の2,3,6,7-テトラヒドロベンゾ[1,2-b:4,5-b']ジフラン-4-カルボン酸(0.8g、3.88mmol)、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノベンゾキノン(2.64g、11.65mmol)を、密封管内120 で18時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(30mL)を添加した後、酢酸エチル(2×25mL)で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮して、粗製のベンゾ[1,2-b:4,5-b']ジフラン-4-カルボン酸(1.5g)を得た。第3級ブタノール(20mL)中の該粗酸(1.5g)、トリエチルアミン(2.05mL)及びジフェニルホスホリルアジド(4.08g、14.85mmol)を、密封管内90 で12時間加熱した。溶液を室温に冷却し、水(50mL)で希釈し、EtOAc(2×50mL)を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を水(25mL)、ブライン(25mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を、10%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、ホスフィン試薬からの微量不純物を有するtert-ブチルベンゾ[1,2-b:4,5-b']ジフラン-4-イルカルバメート(0.75g)を得、生成物をDCM(10mL)に溶解し、TFA(3.0mL)を0 で5分間かけて滴下添加した。反応物を室温で2時間攪拌し、次いで飽和 NaHCO_3 水溶液(50mL)に慎重に添加した。水性相を、DCM(2×30mL)を用いて抽出し、合わせた有機抽出物を水(25mL)、ブライン(25mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を、10%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、ベンゾ[1,2-b:4,5-b']ジフラン-4-アミンをオフホワイトの固体(3工程にわたって0.2g、30%)として得た。

30

40

【0728】

【数137】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.6 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.78 (m, 2H), 4.17 (br.s., 1H).

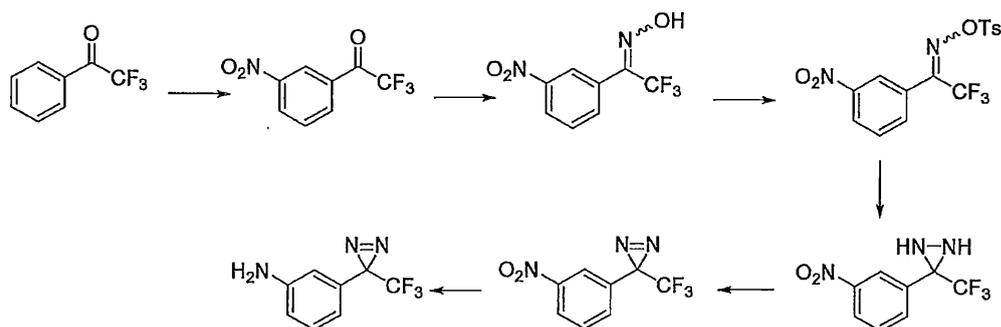
50

【 0 7 2 9 】

3-(3-(トリフルオロメチル)-3H-ジアジリン-3-イル)アニリン

【 0 7 3 0 】

【 化 1 0 6 】



10

【 0 7 3 1 】

-5 のc.H₂SO₄(10mL)中の2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエタン-1-オン(5g、28.7 mmol)の溶液に、c.H₂SO₄及びf.HNO₃の溶液(1:1、16mL)を添加し、反応混合物を3時間攪拌した。得られた溶液を氷/水(100mL)上に注ぎ、酢酸エチル(2×100mL)を用いて抽出した。合わせた有機物を水(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、20%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、2,2,2-トリフルオロ-1-(3-ニトロフェニル)エタン-1-オンを黄色液体(4.2g、67%)として得た。

20

【 0 7 3 2 】

【 数 1 3 8 】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.92 (s, 1H), 8.59 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (233.33 MHz, CDCl₃): -71.82 (s, 3F).

30

【 0 7 3 3 】

エタノール(25mL)中の2,2,2-トリフルオロ-1-(3-ニトロフェニル)エタン-1-オン(4.2g、19.2mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(4.0g、57.5mmol)及びピリジン(25mL)の溶液を、3時間又は完了まで加熱還流した。溶媒を真空中で除去し、粗生成物を、40%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、2,2,2-トリフルオロ-1-(3-ニトロフェニル)エタン-1-オンオキシムを無色液体(4.0g、89%)として得た。

【 0 7 3 4 】

【 数 1 3 9 】

40

¹⁹F NMR (233.33 MHz, CDCl₃): -66.42および62.28 (EおよびZオキシム).

【 0 7 3 5 】

ジクロロメタン(20mL)中の2,2,2-トリフルオロ-1-(3-ニトロフェニル)エタン-1-オンオキシム(4.0g、17.1mmol)の溶液を0℃に冷却し、トリエチルアミン(1.5当量)、N,N-ジメチルアミンピリジン(0.5当量)、塩化トシル(1.1当量)で処理し、室温で完了まで、典

50

型的には16時間攪拌した。反応混合物を、ジクロロメタン(50mL)を用いて希釈し、飽和NH₄Cl水溶液(100mL)、水(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、5%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、2,2,2-トリフルオロ-1-(3-ニトロフェニル)エタン-1-オンO-トシルオキシムを白色固体(4.0g、60%)として得た。

【0736】

【数140】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.41 (ddd, *J* = 5.6, 3.5, 2.2 Hz, 1H), 8.21 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.81 – 7.65 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, cdcl₃) δ -61.55, -66.90.

10

【0737】

ジエチルエーテル中の2,2,2-トリフルオロ-1-(3-ニトロフェニル)エタン-1-オンO-トシルオキシム(4.0g、10.3mmol)の溶液を-78 に冷却し、アンモニアガスの溶液を通して30分間バブリングした。反応混合物を密封し、室温に加温し、次いで16時間攪拌した。混合物をセライトのパッドに通して濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、7%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、3-(3-ニトロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ジアジリジンを無色液体(2.4g、100%)として得た。

20

【0738】

【数141】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.52 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.33 (ddd, *J* = 8.3, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (tt, *J* = 7.8, 0.4 Hz, 1H), 2.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.31 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ = -75.10.

30

【0739】

メタノール(30mL)中の3-(3-ニトロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ジアジリジン(2.4g、10.3mmol)の溶液を、トリエチルアミン(2当量)及びヨウ素(1当量)で処理し、反応混合物を完了まで、典型的には2時間攪拌した。溶液を、ジエチルエーテルを用いて希釈し、10%クエン酸水溶液、水、チオ硫酸ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄し、次いで乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、10%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、3-(3-ニトロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-3H-ジアジリンを無色液体(2.1g、88%)として得た。

【0740】

【数142】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (ddd, *J* = 7.9, 2.2, 1.4 Hz, 1H), 8.09 – 8.01 (m, 1H), 7.70 – 7.54 (m, 2H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ = -65.14.

40

【0741】

THF(70mL)中の3-(3-ニトロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-3H-ジアジリジン(3.0g、13mmol)を、水(30mL)中のジチオン酸ナトリウム(10当量)の溶液で処理し、混合物を

50

室温で完了まで、典型的には終夜撹拌した。溶液を、水を用いて希釈し、酢酸エチル(×2)を用いて抽出し、水、ブラインで洗浄し、次いで乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、40%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物である3-(3-(トリフルオロメチル)-3H-ジアジリン-3-イル)アニリンを黄色固体(1.5g、58%)として得た。

【0742】

【数143】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.16 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.70 (ddd, *J* = 8.1, 2.3, 0.9 Hz, 1H), 6.52 (ddt, *J* = 7.9, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 6.45 br.(s, 1H), 3.77 (s, 2H).
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -65.07.

10

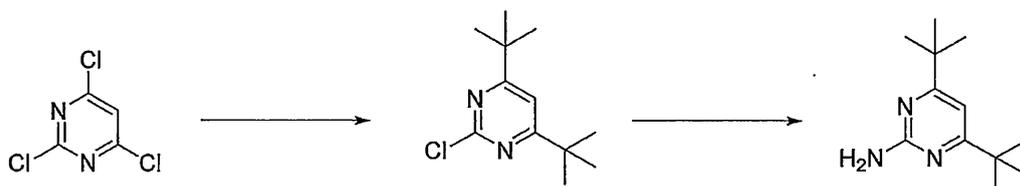
【0743】

4,6-ジ-tert-ブチルピリミジン-2-アミン

【0744】

【化107】

20



【0745】

2,4,6-トリクロロピリミジン(2.7g、14.7mmol)を、窒素雰囲気下0 で無水THF(30 mL)に溶解した。CuI(280mg、1.47mmol)を前述の溶液に添加し、その後、窒素雰囲気下0 にてTHF中2M tert-ブチルマグネシウムクロリド(3.78g、16.15mL、32.3mmol)で処理した。得られた混合物を室温で3時間撹拌した。完了したら、反応混合物を飽和NH₄Cl溶液で希釈し、EtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、100%ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル(60~120メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、4,6-ジ-tert-ブチル-2-クロロピリミジン(1.3g、39%)を淡褐色液体として得た。

30

【0746】

【数144】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.20 (s, 1H), 1.33 (s, 18H). LCMS (*m/z*): 227.3
 [M+H]⁺

40

【0747】

100mLの再封可能な反応管内で、EtOH(15mL)中の4,6-ジ-tert-ブチル-2-クロロピリミジン(1.3g)の溶液を-50 に冷却した。アンモニアガスを前述の溶液に通して15分間パージした。反応混合物を70 に加温し、12時間撹拌した。完了したら、反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残留物を水で希釈し、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮して、4,6-ジ-tert-ブチルピリミジン-2-アミン(0.7g、59%)を白色固体として得た。

50

【 0 7 4 8 】

【 数 1 4 5 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.64$ (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 1.26 (s, 18H). LCMS
(m/z): 208.4 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

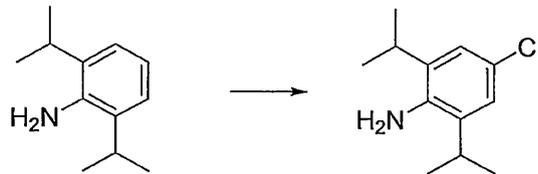
【 0 7 4 9 】

4-クロロ-2,6-ジイソプロピルアニリン

10

【 0 7 5 0 】

【 化 1 0 8 】



【 0 7 5 1 】

20

DMF(100mL)中の2,6-ジイソプロピルアニリン(5.0g、28.2mmol)をN-クロロスクシンイミド(3.97g、29.7mmol)で処理し、反応混合物を室温で終夜撹拌した。溶液を水(500mL)上に注ぎ、ジエチルエーテル(2×150mL)を用いて抽出した。合わせた有機物を水(2×200mL)、ブライン(200mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、真空中で濃縮した。生成物を短経路蒸留により精製して、表題化合物を赤色油状物(3.0g、50%)として得た。

【 0 7 5 2 】

【 数 1 4 6 】

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 6.84$ (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.01 (七重線, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 12H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 141.1, 133.8, 122.5, 120.5, 27.2, 22.8$.

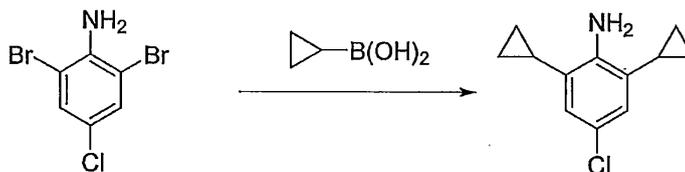
30

【 0 7 5 3 】

4-クロロ-2,6-ジシクロプロピルアニリン

【 0 7 5 4 】

【 化 1 0 9 】



40

【 0 7 5 5 】

50mLの再封可能な反応管内で、 K_3PO_4 (0.74g、3.50mmol)と共に2,6-ジブromo-4-クロロアニリン(0.25g、0.88mmol)及びシクロプロピルボロン酸(0.22g、2.62mmol)の溶液を、トルエン:水(10mL:1mL)に溶解した。得られた溶液を窒素ガスでパージすること

50

により5分間脱気した。Pd(OAc)₂(20mg、0.087mmol)及びトリシクロヘキシルホスフィン(25mg、0.087mmol)を添加し、溶液を窒素ガスで更に5分間パージした。得られた混合物を100 で12時間攪拌した。反応が完了したら、混合物を水(25mL)で希釈し、EtOAc(2×25mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、5%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル(60~120メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-クロロ-2,6-ジシクロプロピルアニリン(150mg、83%)を褐色液体として得た。

【0756】

【数147】

10

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6.69 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 1.74-1.64 (m, 2H), 0.90-0.84 (m, 4H), 0.52-0.47 (m, 4H). LCMS (m/z): 208.30 [M+H]⁺.

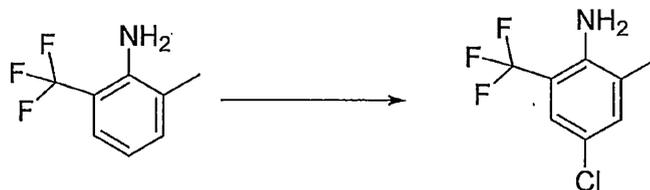
【0757】

4-クロロ-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)アニリンの合成

【0758】

【化110】

20



【0759】

アセトニトリル(4mL)及びAcOH(0.3mL)中の2-メチル-6-(トリフルオロメチル)アニリン(0.4g、2.20mmol)の溶液を0 に冷却した。N-クロロスルホンイミド(0.36g、2.70mmol)を0 で添加し、次いで溶液を室温に加熱し、12時間攪拌した。反応が完了したら、反応混合物を氷冷水で希釈し、得られた沈殿物を濾過により取り出し、飽和NaHCO₃、Na₂S₂O₃溶液、n-ペンタンで順次洗浄し、真空中で乾燥させて、4-クロロ-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)アニリン(0.25g、52%)を白色固体として得た。

30

【0760】

【数148】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H). ¹⁹F NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = -63.03

40

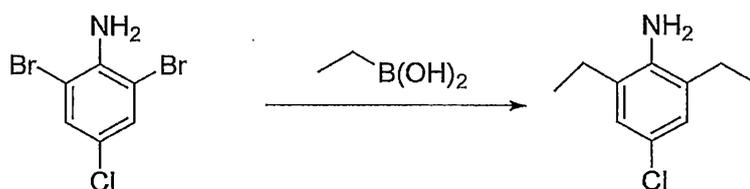
【0761】

4-クロロ-2,6-ジエチルアニリン

【0762】

50

【化 1 1 1】



【0 7 6 3】

トルエン(15mL)及び水(4mL)中の2,6-ジブromo-4-クロロアニリン(0.5g、1.75mmol)及びエチルボロン酸(0.4g、5.25mmol)の溶液を、アルゴン雰囲気下室温にて K_3PO_4 (1.5g、7.0mmol)で処理した。アルゴンガスを用いて溶液を5分間パーズした後、 $Pd(OAc)_2$ (40mg、0.175mmol)及びトリシクロヘキシルホスフィン(50mg、0.175mmol)で処理した。反応混合物をアルゴンで5分間再度パーズした。得られた混合物を100 で12時間攪拌した。完了したら、反応混合物を水で希釈し、EtOAc(2×25mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を、8%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル(60~120メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-クロロ-2,6-ジシクロプロピルアニリン(100mg、31%)を黄色液体として得た。

【0 7 6 4】

【数 1 4 9】

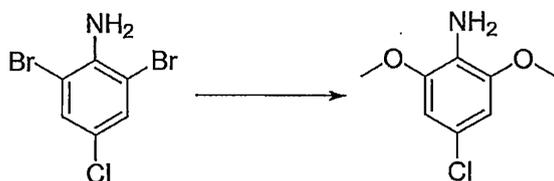
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.94 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.53 (q, J = 7.5 Hz, 4H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 6H). LCMS (m/z): 184.00 [$M+H$] $^+$.

【0 7 6 5】

4-クロロ-2,6-ジメトキシアニリン

【0 7 6 6】

【化 1 1 2】



【0 7 6 7】

2,6-ジブromo-4-クロロアニリン(4g、14.0mmol)をMeOH中25%NaOMe溶液(48mL)に溶解し、窒素雰囲気下室温にてCuI(2.9g、15.4mmol)で処理した。得られた混合物を窒素雰囲気下70 で12時間攪拌した。完了したら、反応混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮した。得られた残留物を飽和 NH_4Cl 溶液で希釈し、EtOAc(2×50mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を、1%EtOAc-ヘキサンを用いるシリカゲル(60~120メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-クロロ-2,6-ジメトキシアニリン(1.0g、38%)を淡褐色液体として得た。

【0 7 6 8】

10

20

30

40

50

【数 1 5 0】

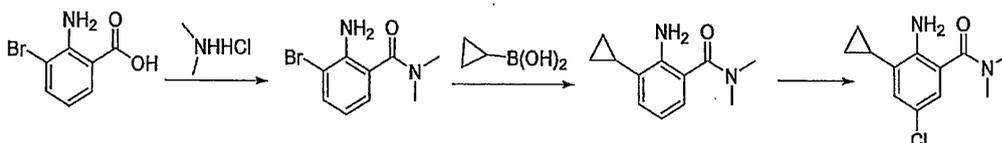
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.52$ (s, 2H), 3.83 (s, 6H). LCMS (m/z): 187.9
 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0 7 6 9】

2-アミノ-5-クロロ-3-シクロプロピル-N,N-ジメチルベンズアミド

【0 7 7 0】

【化 1 1 3】



【0 7 7 1】

50mLの再封可能な反応管内で、2-アミノ-3-ブロモ安息香酸(2.0g、9.25mmol)をDMF(20mL)に溶解し、0 に冷却した。EDC-HCl(2.1g、11.0mmol)、HOBT(1.49g、11.0mmol)、DIPEA(2.8mL、27.7mmol)及びジメチルアミン塩酸塩(1.13g、13.8mmol)を0 で順次添加した。反応混合物を70 に加温し、12時間撹拌した。完了したら、反応混合物を水で希釈し、EtOAc(2×50mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮して、2-アミノ-3-ブロモ-N,N-ジメチルベンズアミド(2.0g、89%)を白色固体として得た。

【0 7 7 2】

【数 1 5 1】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.44$ (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 6.61 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.82 (bs, 2H), 3.05 (s, 6H). LCMS (m/z): 243.10, 245.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0 7 7 3】

50mLの再封可能な反応管内で、2-アミノ-3-ブロモ-N,N-ジメチルベンズアミド(2g、8.23mmol)、シクロプロピルボロン酸(850mg、9.87mmol)及び K_3PO_4 (5.23g、24.06mmol)の溶液を、トルエン(30mL)及び水(3mL)に溶解した。溶液を窒素ガスでパージすることにより5分間脱気し、次いで $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (184mg、0.823mmol)及びトリシクロヘキシルホスフィン(230mg、0.823mmol)を添加し、溶液を窒素ガスで5分間もう一度パージした。得られた混合物を100 で12時間撹拌した。完了したら、反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液で希釈し、EtOAc(2×50mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を、20%EtOAc-ヘキサンを用いるシリカゲル(60~120メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-アミノ-3-シクロプロピル-N,N-ジメチルベンズアミド(1.0g、60%)を薄褐色固体として得た。

【0 7 7 4】

【数 1 5 2】

10

20

30

40

50

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.06$ (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 6.66 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.70 (bs, 2H), 3.05 (s, 6H), 1.68-1.61(m, 1H), 0.94-0.88 (m, 2H), 0.62-0.57 (m, 2H). LCMS (m/z): 205.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 7 7 5 】

アセトニトリル(10mL)及びAcOH(0.3mL)中の2-アミノ-3-シクロプロピル-N,N-ジメチルベンズアミド(0.5g、2.44mmol)の溶液を0 に冷却した。N-クロロスクシンイミド(0.5g、3.67mmol)を0 で添加し、得られた反応混合物を室温に加温し、12時間撹拌した。完了したら、反応混合物を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液で希釈し、酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を NaHCO_3 溶液、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を、25%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル(60~120メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-アミノ-5-クロロ-3-シクロプロピル-N,N-ジメチルベンズアミド(0.2g、34%)を褐色固体として得た。

【 0 7 7 6 】

【 数 1 5 3 】

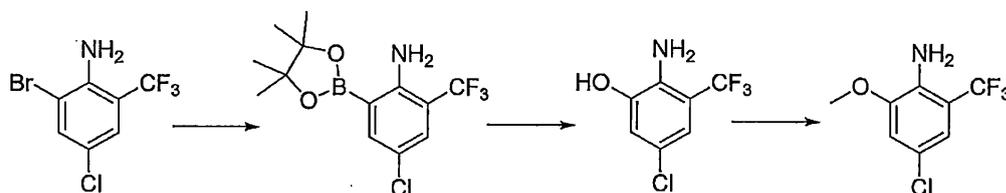
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.02$ (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.66 (bs, 2H), 3.05 (s, 6H), 1.68-1.61 (m, 1H), 0.94-0.88 (m, 2H), 0.62-0.57 (m, 2H). LCMS (m/z): 239.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 7 7 7 】

4-クロロ-2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)アニリン

【 0 7 7 8 】

【 化 1 1 4 】



【 0 7 7 9 】

50mLの再封可能な反応管内で、1,4-ジオキサソ(10mL)中の2-ブromo-4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)アニリン(0.5g、1.82mmol)、ビス(ピナコラトジボラン)(0.92g、3.64mmol)及びKOAc(0.44g、4.55mmol)の溶液を、窒素ガスでパージすることにより5分間脱気した。Pd(dppf) Cl_2 (0.15g、0.182mmol)を添加し、溶液を窒素ガスで5分間再度パージした。得られた混合物を110 で12時間撹拌した。完了したら、反応混合物を水で希釈し、EtOAc(2×50mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を、2%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル(60~120メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-クロロ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)アニリン(0.5g、85%)を得た。LCMS (m/z): 324.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4-クロロ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)アニリン(500mg、1.55mmol)を、THF(5mL)及び H_2O (2mL)に室温で溶解した

。NaBO₃·H₂O(0.62g、6.23mmol)を少量ずつ添加し、反応物を室温で4時間攪拌した。完了したら、反応混合物を水で希釈し、EtOAc(2×50mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、15%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル(60~120メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-アミノ-5-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノール(0.5g、100%)を黄色液体として得た。

【0780】

【数154】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.50 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 5.12 (bs, 2H).

¹⁹F NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = -61.46. LCMS (*m/z*): 211.6 [M+H]⁺.

10

【0781】

2-アミノ-5-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノール(250mg、1.18mmol)を無水DMF(5mL)に溶解し、K₂CO₃(240mg、1.77mmol)で処理した。得られた混合物を室温で30分間攪拌した。ヨウ化メチル(185mg、1.303mmol)を滴下添加し、反応物を室温で2時間攪拌した。完了したら、反応混合物を水で希釈し、EtOAc(2×50mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、10%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル(60~120メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-クロロ-2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)アニリン(0.2g、75%)を淡褐色固体として得た。

20

【0782】

【数155】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 2.0

Hz, 1H), 5.34 (bs, 2H) 3.85 (s, 3H). ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = -61.45.

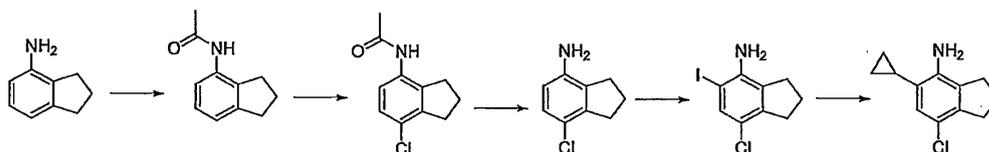
30

【0783】

7-クロロ-5-シクロプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン

【0784】

【化115】



40

【0785】

EtOH(5mL)中の2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン、1(500mg、3.75mmol)の溶液を0℃に冷却し、窒素雰囲気下、無水酢酸(0.95g、9.37mmol)で滴下処理した。得られた反応混合物を室温に加温し、3時間攪拌した。反応が完了したら(TLC、30%酢酸エチル-ヘキサン、R_f、0.2)、反応混合物を真空中で濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで希釈し、濾過し、真空中で乾燥させて、N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)アセトアミド(0.3g、45%)を白色固体として得た。

【0786】

50

【数 1 5 6】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9.29 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.87 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.99-1.95 (m, 2H). LCMS (m/z): 176.40 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

【0 7 8 7】

N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)アセトアミド(200mg、1.11mmol)をAcOH(5 mL)に溶解し、0 に冷却した。N-クロロスクシンイミド(220mg、1.69mmol)を添加し、次いで反応混合物を室温に加温し、終夜攪拌した。完了したら、反応混合物を氷冷水で希釈し、形成された固体を濾過により取り出し、飽和NaHCO₃、Na₂S₂O₃溶液で洗浄し、真空中で乾燥させて、N-(7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)アセトアミド(0.12g、50%)を白色固体として得た。

10

【0 7 8 8】

【数 1 5 7】

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.02-2.85 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.99 (m, 2H). LCMS (m/z): 209.80 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

20

【0 7 8 9】

N-(7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)アセトアミド(120mg、0.57mmol)を3M HCl(5mL)に溶解し、90 に4時間加温した。完了したら、反応混合物を室温に冷却し、飽和NaHCO₃溶液で塩基性化(pH約8)した後、EtOAc(2 x 20mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮して、7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン(70mg、74%)を白色固体として得た。

30

【0 7 9 0】

【数 1 5 8】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.97(s, 2H), 2.82 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.01-1.96 (m, 2H). LCMS (m/z): 168.20 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【0 7 9 1】

アセトニトリル(10mL)中の7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン(0.8g、4.79mmol)の溶液を0 に冷却し、0 にてN-ヨードスクシンイミド(1.61g、7.18mmol)で処理した。得られた反応混合物を室温に加温し、12時間攪拌した。完了したら、反応混合物を飽和Na₂S₂O₃溶液で希釈し、酢酸エチル(2 x 50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、4~5%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル(60~120メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、7-クロロ-5-ヨード-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン(0.45g、32%)を淡褐色固体として得た。

40

【0 7 9 2】

【数 1 5 9】

50

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 7.36$ (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.82-2.72 (m, 4H), 2.03-1.98 (m, 2H). LCMS (m/z): 293.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0793】

50mLの再封可能な反応管内で、1,4-ジオキサン(14mL)及び水(4mL)中の7-クロロ-5-ヨード-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン(0.35g、1.19mmol)及びシクロプロピルポロン酸(0.41g、4.77mmol)の溶液を、窒素雰囲気下室温にて Cs_2CO_3 (1.16g、3.57mmol)で処理した。窒素ガスを溶液に通して5分間パージし、窒素雰囲気下、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (26mg、0.119mmol)及びCatacxium-A(42mg、0.119mmol)で処理した。得られた混合物を窒素ガスで更に5分間再度脱気した。得られた混合物を100 で24時間攪拌した。完了したら、反応混合物を水で希釈し、 EtOAc (2×25mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を、5% EtOAc -ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル(60~120メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、7-クロロ-5-シクロプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン(70mg、28%)を薄褐色固体として得た。

10

【0794】

【数160】

20

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.86$ (s, 1H), 2.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.44-1.43 (m, 1H), 0.91-0.88 (m, 2H), 0.58-0.55 (m, 2H). LCMS (m/z): 208.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

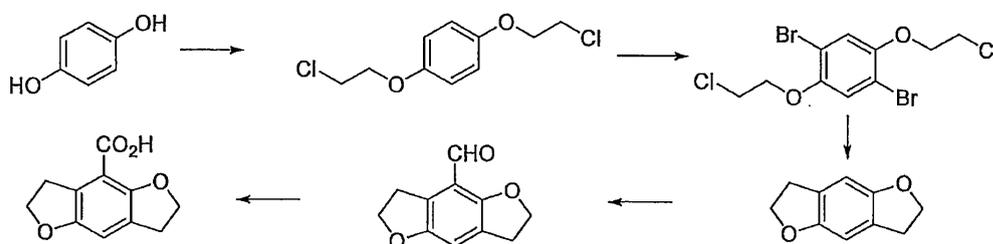
【0795】

R2酸中間体の合成:

2,3,6,7-テトラヒドロベンゾ[1,2-b:4,5-b']ジフラン-4-カルボン酸

【0796】

【化116】



40

【0797】

2,3,6,7-テトラヒドロベンゾ[1,2-b:4,5-b']ジフラン-4-カルボン酸の合成は、Monteら、*J. Med. Chem.* 1996、39、2953~2961頁により詳述されている手順を用いて、ヒドロキノンから行い、2,3,6,7-テトラヒドロベンゾ[1,2-b:4,5-b']ジフラン-4-カルバルデヒドを明黄色固体として得た;

【0798】

【数161】

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.27$ (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.67 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.59 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.59 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.46 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.18 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H).

【0799】

該アルデヒド(0.68g、3.58mmol)を、5%水酸化ナトリウム水溶液中の酸化銀(I)(1.5当量)を用いて室温で20日間酸化させた。粗反応混合物をセライトに通して濾過し、ジエチルエーテル(2×50mL)を用いて抽出して未反応アルデヒドを除去し、次いで3.0M HCl水溶液を0にて滴下で用いて水性相をpH1に酸性化した。生成物を、ジクロロメタン(2×50mL)を用いて抽出し、合わせた有機物を、ブライン(50mL)を用いて洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、真空中で濃縮して、2,3,6,7-テトラヒドロベンゾ[1,2-b:4,5-b']ジフラン-4-カルボン酸を白色固体(0.44g;60%)として得た。

10

或いは、アセトン(5.0mL)中の該アルデヒド(0.5g、2.77mmol)を、0にて2回に分けてスルファミン酸(0.4g、4.17mmol)で処理した。2分後、水(1.0mL)中の亜塩素酸ナトリウム(0.32g、3.6mmol)の溶液を滴下添加し、0で4時間搅拌を続けた。反応混合物を水(20mL)で希釈し、10%IPA/クロロホルム(2×20mL)を用いて抽出した。合わせた有機物を水(25mL)、ブライン(25mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗固体をジエチルエーテルとすり混ぜて、2,3,6,7-テトラヒドロベンゾ[1,2-b:4,5-b']ジフラン-4-カルボン酸(0.4g;70%)を得た。

20

【0800】

【数162】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 6.86$ (s, 1H), 4.52 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.47 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.30 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.10 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H). ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 166.4$, 154.2, 153.9, 128.9, 127.2, 111.4, 110.43, 71.9, 71.6, 31.5, 29.5.

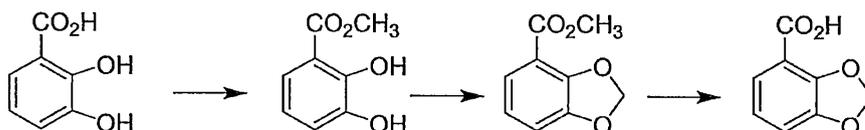
30

【0801】

ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-カルボン酸

【0802】

【化117】



40

【0803】

以下の通り、Pleら、J.Med.Chem. 2004、47、871~887頁から修正した手順を用いて合成した:

無水メタノール(50mL)中の2,3-ジヒドロキシ安息香酸(5.0g、32.4mmol)を濃硫酸(10滴)で処理し、終夜加熱還流した。反応混合物を真空中で濃縮し、EtOAc(100mL)を用いて希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液(2×50mL)、ブライン(50mL)を用いて洗浄し、次いで乾

50

燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮して、メチル2,3-ジヒドロキシベンゾエート(2.92g;54%)を得た。

【0804】

【数163】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.9 (s, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.78 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.65 (s, 3H). ¹³C NMR (100 Hz, CDCl₃) 170.7, 148.8, 145.0, 120.5, 119.8, 119.2, 112.4, 52.4.

10

【0805】

DMF(16mL)中のメチル2,3-ジヒドロキシベンゾエート(1.0g、5.95mmol)をKF(1.79g、30.9mmol)で処理し、室温で30分間攪拌した。ジヨードメタン(1.79g、6.7mmol)を添加し、反応物を100 で5時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水(100mL)上に注ぎ、ジエチルエーテル(2×50mL)を用いて抽出した。合わせた有機物を水(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、10%EtOAc-石油エーテル溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-カルボキシレートを白色結晶性固体(0.56g;52%)として得た;

20

【0806】

【数164】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.41 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.86 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.1 (s, 2H), 3.93 (s, 3H).

【0807】

メタノール(8.0mL)中のメチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-カルボキシレート(0.4g、2.22mmol)の溶液を2.0M KOH水溶液(2.2mL)で処理し、溶液を室温で3時間攪拌した。混合物を約3mLの容量にまで濃縮し、水(5mL)で希釈し、2.0M HClを用いてpH約3に酸性化した。得られた沈殿物を濾過により取り出し、水、次いでジエチルエーテルで洗浄し、真空中で乾燥させて、ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-カルボン酸をベージュ色固体(0.38g、97%)として得た。

30

【0808】

【数165】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.28 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.12 (s, 2H); ¹³C NMR (100 Hz, DMSO-d₆) 165.5, 148.9, 148.5, 122.9, 121.6, 113.8, 112.5, 102.1.

40

【0809】

置換基クラスによる合成化合物

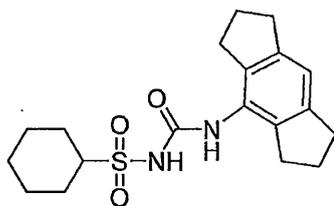
脂肪族化合物

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)シクロヘキサンスルホンアミド

【0810】

50

【化 1 1 8】



【0 8 1 1】

10

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A2を用いて調製した)及びシクロヘキサンスルホンアミドを一般方法C3において使用して、表題化合物を白色固体(12mg、41%)として得た。

【0 8 1 2】

【数 1 6 6】

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 6.97 (s, 1H), 3.50-3.43 (m, 1H), 2.87 (t, 4H, J = 8.0 Hz), 2.78 (t, 4H, J = 8.0 Hz), 2.22-2.18 (m, 2H), 2.10-2.02 (m, 4H), 1.94-1.71(m, 2H), 1.63-1.59 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 2H); 1.41-1.21 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 143.7, 137.8, 126.4, 118.4, 110.2, 59.9, 35.5, 30.0, 28.5, 25.8, 25.1, 24.8; LCMS 純度: >95%; LCMS (m/z): 363 [M +H]⁺; HRMS C₁₉H₂₆N₂O₃S [M+H]⁺の計算値:363.1737, 実測値 363.1729.

20

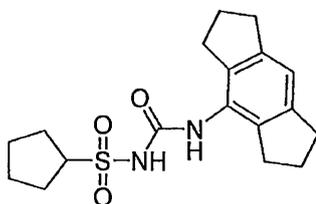
【0 8 1 3】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)シクロペンタンスルホンアミド

30

【0 8 1 4】

【化 1 1 9】



40

【0 8 1 5】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A2を用いて調製した)及びシクロペンタンスルホンアミドを一般方法C3において使用して、表題化合物を白色固体(26mg、42%)として得た。

【0 8 1 6】

【数 1 6 7】

50

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 6.97$ (s, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 2.83 (t, $J = 8.0$ Hz, 4H), 2.80 (t, $J = 8.0$ Hz, 4H), 2.13-2.01 (m, 8H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.71-1.65 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 145.1, 139.2, 127.8, 119.8, 111.7, 62.2, 33.9, 31.4, 29.9, 28.6, 26.9$; LCMS 純度: >95%; LCMS (m/z): 349 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; HRMS $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ の計算値: 349.1580, 実測値 349.1588.

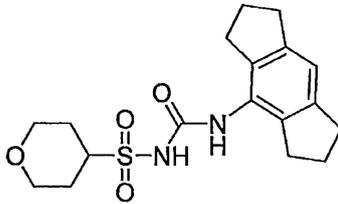
10

【 0 8 1 7 】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-スルホンアミド.

【 0 8 1 8 】

【 化 1 2 0 】



20

【 0 8 1 9 】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A2を用いて調製した)及びテトラヒドロ-2H-ピラン-4-スルホンアミドを一般方法C2において使用して、表題化合物を白色固体(12mg、57%)として得た。

【 0 8 2 0 】

【 数 1 6 8 】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.00$ (s, 1H), 4.09 (dd, $J_1 = 4$ Hz, $J_2 = 12$ Hz, 2H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.49-3.43, (m, 2H), 2.89 (t, $J = 8$ Hz, 4H), 2.81 (t, $J = 8$ Hz, 4H), 2.12-2.05 (m, 6H), 1.98-1.87 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 154.0, 143.1, 137.7, 126.5, 110.4, 66.0, 57.0, 32.5, 28.5, 25.9, 25.1$; LCMS 純度: >95%; LCMS (m/z): 365 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; HRMS $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ の計算値 365.1530, 実測値 365.1541.

30

40

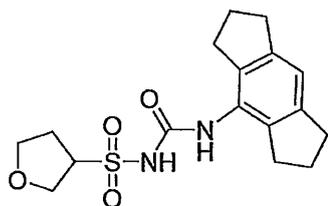
【 0 8 2 1 】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)テトラヒドロフラン-3-スルホンアミド

【 0 8 2 2 】

50

【化 1 2 1】



【0 8 2 3】

10

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A2を用いて調製した)及びテトラヒドロフラン-3-スルホンアミドを一般方法C2において使用して、表題化合物を白色固体(12mg、60%)として得た。

【0 8 2 4】

【数 1 6 9】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.04 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.91-3.89 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 2.80 (t, J = 16.0 Hz, 4H), 2.70 (t, J = 16.0 Hz, 4H), 2.24-2.17 (m, 2H), 1.99-1.95 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 142.4, 139.6, 136.6, 124.7, 108.2, 68.7, 61.7, 32.5, 30.3, 28.8, 28.1, 24.9; LCMS 純度: >95%; LCMS (m/z): 351 [$M + H$] $^+$; HRMS $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ の計算値351.1373, 実測値 351.1389.

20

【0 8 2 5】

フラン類

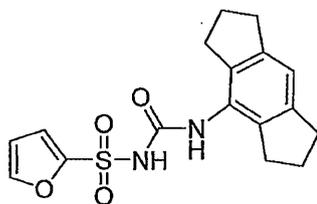
【0 8 2 6】

30

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)フラン-2-スルホンアミド

【0 8 2 7】

【化 1 2 2】



40

【0 8 2 8】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及びフラン-2-スルホンアミドを一般方法C4において使用して、表題化合物を白色固体(75mg、16%)として得た。

【0 8 2 9】

【数 1 7 0】

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.08 (br.s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.22 (q, J = 2.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.71 (q, J = 2.0 Hz, 1H), 2.78 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.59 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.94 (五重線, J = 7.2 Hz, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 148.9, 147.9, 147.3, 143.1, 137.3, 128.7, 118.0, 117.5, 111.7, 54.9, 32.5, 30.1, 25.1. LCMS, 純度: 96.26%; m/z 345.1 ($M\text{-H}^+$). HRMS (FAB) $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ [$M\text{-H}$] $^-$ の計算値: 345.0987, 実測値: 345.0866.

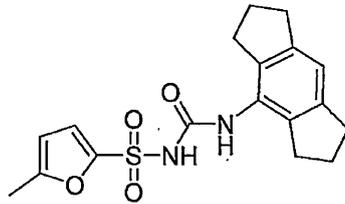
10

【 0 8 3 0 】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-5-メチルフラン-2-スルホンアミド

【 0 8 3 1 】

【 化 1 2 3 】



20

【 0 8 3 2 】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A2を用いて調製した)及び5-メチルフラン-2-スルホンアミドを一般方法C2において使用して、表題化合物を白色固体(28mg、53%)として得た。

【 0 8 3 3 】

【 数 1 7 1 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.96 (s, 1H), 7.00-6.99 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.29-6.28 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1H), 2.78 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 2.61 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 2.34 (s, 3H), 2 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 1.98-1.90 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 143.3, 137.6, 129.9, 125.2, 118.0, 114.6, 108.7, 108.2, 107.8, 32.9, 30.6, 25.4, 13.8; LCMS 純度: >95%; LCMS (m/z): 361 [$M\text{+H}$] $^+$; HRMS $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ [$M\text{+H}$] $^+$ の計算値361.1216, 実測値 361.1217.

30

40

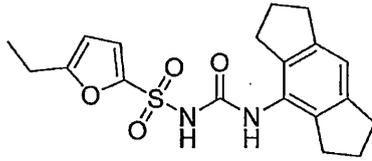
【 0 8 3 4 】

5-エチル-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)フラン-2-スルホンアミド

【 0 8 3 5 】

50

【化 1 2 4】



【0 8 3 6】

10

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A2を用いて調製した)及び5-エチルフラン-2-スルホンアミドを一般方法C2において使用して、表題化合物を白色固体(51mg、47%)として得た。

【0 8 3 7】

【数 1 7 2】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.97 (bs, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.91 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.78 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 2.68 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 1.97-1.90 (m, 4H), 1.19 (t, J = 8.0 Hz, 3H). ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 143.5, 143.3, 142.9, 137.6, 129.8, 118.0, 108.7, 106.8, 106.3, 32.9, 30.5, 25.4, 21.3, 12.1; LCMS 純度: >95%; LCMS (m/z): 375 [M + H] $^+$; HRMS $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ [M+H] $^+$ の計算値375.13730, 実測値375.13910.

20

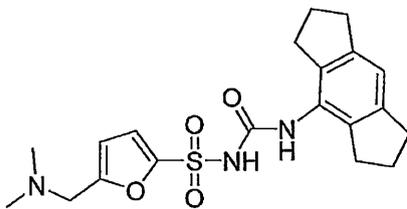
【0 8 3 8】

30

5-((ジメチルアミノ)メチル)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)フラン-2-スルホンアミド

【0 8 3 9】

【化 1 2 5】



40

【0 8 4 0】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及び5-((ジメチルアミノ)メチル)フラン-2-スルホンアミドを一般方法C2において使用して、表題化合物を白色固体(25mg、6%)として得た。

【0 8 4 1】

【数 1 7 3】

50

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 7.17$ (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H), 2.73 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H), 2.04 (p, $J = 7.4$ Hz, 4H).

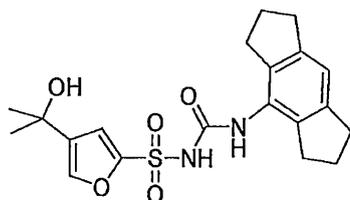
【 0 8 4 2 】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド

10

【 0 8 4 3 】

【 化 1 2 6 】



20

【 0 8 4 4 】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A2を用いて調製した)及び4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミドを一般方法C5において使用して、表題化合物を白色固体(2.5g、63%)として得た。

【 0 8 4 5 】

【 数 1 7 4 】

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.61$ (br.s., 1H), 7.37 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.58 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 2.74 (t, $J = 7.3$ Hz, 4H), 2.65 (t, $J = 7.3$ Hz, 4H), 1.89 (tt, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 4H), 1.34 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 Hz, DMSO-d_6): $\delta = 157.4, 155.7, 142.2, 137.3, 136.7, 135.7, 132.4, 115.7, 109.3, 66.6, 32.6, 31.1, 30.6, 25.1$.

30

【 0 8 4 6 】

N-((8-ブromo-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド

40

【 0 8 4 7 】

【化 1 2 7】



10

【0 8 4 8】

4-ブromo-8-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及び4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミドを一般方法C1において使用して、表題化合物を白色固体(40mg、7%)として得た。

【0 8 4 9】

【数 1 7 5】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.68$ (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 2.91 (t, $J = 7.6$ Hz, 4H), 2.85 (t, $J = 7.6$ Hz, 4H), 2.11 (m, 4H), 1.51 (s, 6H). LCMS (m/z): 482.9 [M-H] $^-$; 97.64% (210 nm), 99% (254 nm). HPLC: 96.70% (210nm), 97.22% (254nm).

20

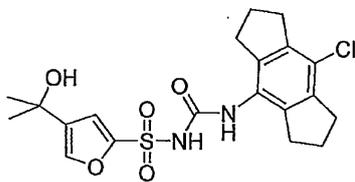
【0 8 5 0】

N-((8-クロロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド

【0 8 5 1】

【化 1 2 8】

30



【0 8 5 2】

4-クロロ-8-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及び4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミドを一般方法C1において使用して、表題化合物を白色固体(50mg、16%)として得た。

40

【0 8 5 3】

【数 1 7 6】

50

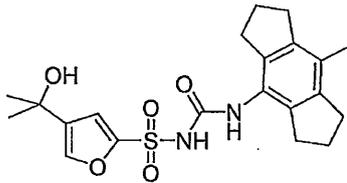
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.55 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 2.91 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.85 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.09 (m, 4H), 1.5 (s, 6H). LCMS (m/z): 460.9 ($\text{M} + \text{Na}$) $^-$; 95.16% (210 nm), 95.07% (254 nm). HPLC: 97.91% (210 nm), 98.04% (254 nm).

【 0 8 5 4 】

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-((8-メチル-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)フラン-2-スルホンアミド

【 0 8 5 5 】

【 化 1 2 9 】



【 0 8 5 6 】

4-イソシアナト-8-メチル-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及び4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミドを一般方法C1において使用して、表題化合物を白色固体(15mg、3%)として得た。

【 0 8 5 7 】

【 数 1 7 7 】

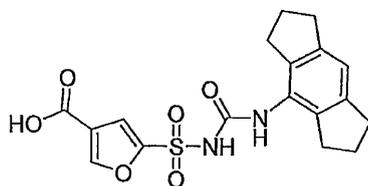
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.58 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 2.82-2.73 (m, J = 7.5 Hz, 8H), 2.12 (s, 3H), 2.05-2.02 (m, 4H), 1.508 (s, 6H). LCMS (m/z): 417.10 ($\text{M} - 1$) $^-$; 99.59% (210 nm), 99.33% (254 nm). HPLC: 97.92% (210nm), 97.53% (254nm).

【 0 8 5 8 】

5-(N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)スルファモイル)フラン-3-カルボン酸

【 0 8 5 9 】

【 化 1 3 0 】



10

20

30

40

50

【0860】

0 のTHF(8mL)中のエチル5-(N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)スルファモイル)フラン-3-カルボキシレート(0.1g、0.24mmol)を、水(2mL)中のLiOH(0.1g、2.4mmol)の溶液で処理した。冷却浴を取り外し、反応混合物を3時間攪拌した。溶液を、10%クエン酸を用いて酸性化し、酢酸エチル(2×25mL)を用いて直ちに抽出した。有機物を、水(20mL)、ブライン(20mL)を用いて洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を逆相HPLCにより精製して、表題化合物を白色固体(5.0mg、5%)として得た。

【0861】

【数178】

10

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 8.14 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 2.85 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 2.74 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 2.04 (五重線, J = 7.6 Hz, 4H).

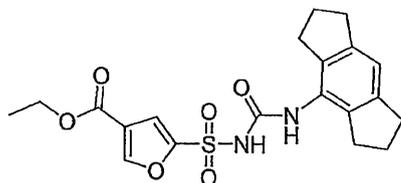
【0862】

エチル5-(N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)スルファモイル)フラン-3-カルボキシレート

【0863】

【化131】

20



【0864】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A2を用いて調製した)及びエチル5-スルファモイルフラン-3-カルボキシレートを一般方法C3において使用した。反応混合物を、水(50mL)を用いてクエンチし、酢酸エチル(2×25mL)を用いて抽出し、有機物をブライン(25mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、50%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を白色固体(0.45g、63%)として得た。

【0865】

【数179】

30

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.31 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 2.65 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 1.90 (五重線, J = 7.6 Hz, 4H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

40

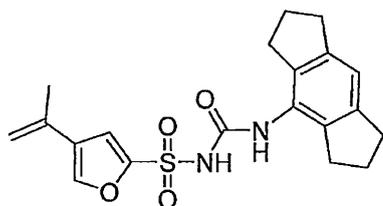
【0866】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-4-(プロパ-1-エン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド

【0867】

50

【化 1 3 2】



10

【 0 8 6 8 】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A2を用いて調製した)及び4-(プロパ-1-エン-2-イル)フラン-2-スルホンアミドを一般方法C6において使用して、表題化合物を白色固体(85mg、51%)として得た。

【 0 8 6 9 】

【数 1 8 0】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 2.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H), 2.69 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 2.09 – 1.98 (m, 7H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 144.4, 142.8, 137.8, 132.8, 129.2, 127.2, 119.4, 115.4, 113.6, 32.9, 30.5, 25.5, 20.9. HRMS (ESI) $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ [M+H]の計算値387.1373, 実測値 387.1379.

20

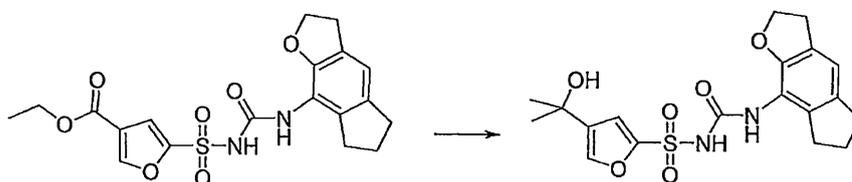
【 0 8 7 0 】

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-((3,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,6-b]フラン-8-イル)カルバモイル)フラン-2-スルホンアミド

30

【 0 8 7 1 】

【化 1 3 3】



40

【 0 8 7 2 】

8-イソシアナト-3,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,6-b]フラン(一般方法A1を用いて調製した)及びエチル5-スルファモイルフラン-3-カルボキシレート(一般方法C3において使用して、エチル5-(N-((3,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,6-b]フラン-8-イル)カルバモイル)スルファモイル)フラン-3-カルボキシレートを淡褐色固体(0.25g、50%)として得た。

【 0 8 7 3 】

【数 1 8 1】

50

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.77 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.43 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.07 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.89 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

【 0 8 7 4 】

10

0 の無水THF(10mL)中のエチル5-(N-((3,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,6-b]フラン-8-イル)カルバモイル)スルファモイル)フラン-3-カルボキシレート(0.25g、0.6mmol)を、激しく攪拌しながらメチルマグネシウムクロリド溶液(Et₂O中3.0M、6当量)で5分間かけて滴下処理した。次いで、溶液を0 で30分間、次いで室温で4時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を滴下してクエンチした。水溶液を、EtOAc(2×25mL)を用いて抽出し、合わせた有機物をブライン(20mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物をジエチルエーテルとすり混ぜ、次いで逆相分取HPLCにより精製して、表題化合物を白色固体(32mg、13%)として得た。

【 0 8 7 5 】

【 数 1 8 2 】

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.58 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.47 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.10 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.90 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.36 (s, 6H).

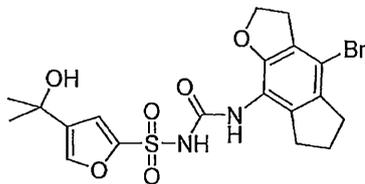
【 0 8 7 6 】

N-((4-ブromo-3,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,6-b]フラン-8-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド

30

【 0 8 7 7 】

【 化 1 3 4 】



40

【 0 8 7 8 】

4-ブromo-8-イソシアナト-3,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,6-b]フラン(一般方法A1を用いて調製した)及び4-(プロパ-1-エン-2-イル)フラン-2-スルホンアミドを一般方法C1において使用して、表題化合物を白色固体(20mg、9%)として得た。

【 0 8 7 9 】

【 数 1 8 3 】

50

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.85 (m, 4H), 2.03 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.50 (s, 6H).

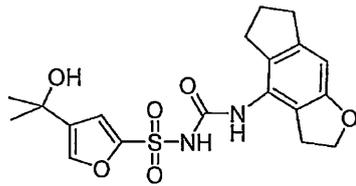
【 0 8 8 0 】

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-((3,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,6-b]フラン-4-イル)カルバモイル)フラン-2-スルホンアミド

10

【 0 8 8 1 】

【 化 1 3 5 】



20

【 0 8 8 2 】

4-イソシアナト-3,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,6-b]フラン(一般方法A1を用いて調製した)及び4-(プロパ-1-エン-2-イル)フラン-2-スルホンアミドを一般方法C1において使用して、表題化合物を白色固体(20mg、9%)として得た。

【 0 8 8 3 】

【 数 1 8 4 】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.58 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.49 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.04 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.51 (d, J = 1.9 Hz, 6H).

30

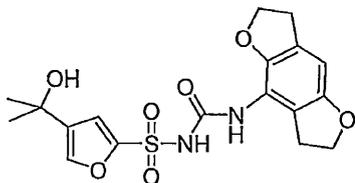
【 0 8 8 4 】

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-((2,3,6,7-テトラヒドロベンゾ[1,2-b:4,5-b']ジフラン-4-イル)カルバモイル)フラン-2-スルホンアミド

【 0 8 8 5 】

【 化 1 3 6 】

40



【 0 8 8 6 】

4-イソシアナト-2,3,6,7-テトラヒドロベンゾ[1,2-b:4,5-b']ジフラン(一般方法A1を用

50

いて調製した)及び4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミドを一般方法C6において使用して、表題化合物を白色固体(285mg、96%)として得た。

【0887】

【数185】

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.76 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.46 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.39 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.08 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 1.37 (s, 6H).

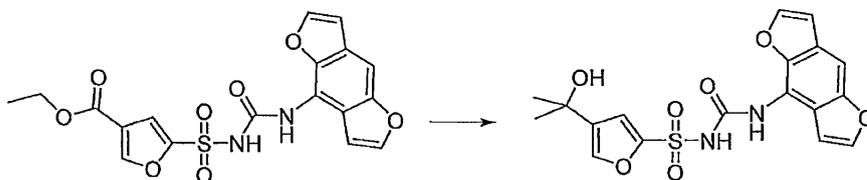
10

【0888】

N-(ベンゾ[1,2-b:4,5-b']ジフラン-4-イルカルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド

【0889】

【化137】



20

【0890】

4-イソシアナトベンゾ[1,2-b:4,5-b']ジフラン(一般方法A1を用いて調製した)及びエチル5-スルファモイルフラン-3-カルボキシレート(一般方法C3において使用して、エチル5-(N-(ベンゾ[1,2-b:4,5-b']ジフラン-4-イルカルバモイル)スルファモイル)フラン-3-カルボキシレートを白色固体(0.05g、53%)として得た。

30

【0891】

【数186】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) $\delta = 8.25$ (s, 1H), 7.72 (d, $J 2.1$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J 2.1$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.89 (d, $J 2.1$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J 2.1$ Hz, 1H), 4.30 (q, $J 6.9$ Hz, 2H), 1.4 (t, $J 6.9$ Hz, 3H).

40

【0892】

0 の無水THF(10mL)中のエチル5-(N-(ベンゾ[1,2-b:4,5-b']ジフラン-4-イルカルバモイル)スルファモイル)フラン-3-カルボキシレート(0.25g、0.6mmol)を、激しく撹拌しながらメチルマグネシウムクロリド溶液(Et_2O 中3.0M、10当量)で10分間かけて滴下処理した。次いで、溶液を0~10 で3時間撹拌し、次いで飽和塩化アンモニウムの溶液を滴下してクエンチした。水溶液を、 EtOAc (2×20mL)を用いて抽出し、合わせた有機物をブライン(20mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物をジエチルエーテルとすり混ぜ、次いで逆相分取HPLCにより精製して、表題化合物を白色固体(15mg、6%)として得た。

【0893】

50

【数 1 8 7】

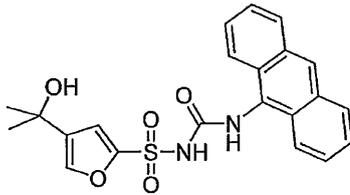
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.76 (d, J 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J 2.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.93 (d, J 2.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J 2.4 Hz, 1H), 1.5 (s, 6H).

【0 8 9 4】

N-(アントラセン-9-イルカルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド

【0 8 9 5】

【化 1 3 8】



【0 8 9 6】

9-イソシアナトアントラセン(一般方法B2を用いて調製した)及び4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミドを一般方法C6において使用して、表題化合物を白色固体(24mg、23%)として得た。

【0 8 9 7】

【数 1 8 8】

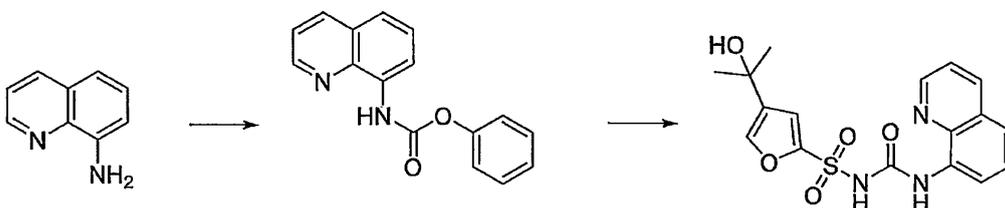
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.49 (s, 1H), 8.07 – 7.98 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 4H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 1.49 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ = 153.8, 149.4, 141.4, 136.6, 131.7, 128.8, 128.2, 127.4, 126.4, 125.9, 124.9, 122.8, 115.2, 111.1, 67.2, 29.6.

【0 8 9 8】

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(キノリン-8-イルカルバモイル)フラン-2-スルホンアミド

【0 8 9 9】

【化 1 3 9】



10

20

30

40

50

【0900】

クロロギ酸フェニル(1.5当量)を、THF(10mL)及びトリエチルアミン(2当量)中のキノリン-8-アミン(1g、6.9mmol)の溶液にゆっくりと添加して0 にした。溶液を室温で2時間又は完了まで攪拌した。溶液を、飽和NaHCO₃水溶液を用いて希釈し、酢酸エチル(2×50mL)を用いて抽出し、水、ブラインで洗浄し、次いで乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、10%EtOAc-ヘキサンを用いるシリカ上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、フェニルキノリン-8-イルカルバメート(1.5g、83%)を白色固体として得、これを次の反応工程において直接使用した。

0 のTHF(5mL)中の4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド(0.2g、0.98mmol)を水素化ナトリウム(3当量)で少量ずつ処理し、懸濁液を室温で45分間(発泡が止むまで)攪拌した。粗製のフェニルキノリン-8-イルカルバメートをTHF(5mL)に溶解し、次いでゆっくりと反応物に添加し、溶液を室温で完了まで、典型的には4時間攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、酢酸エチル(×2)で抽出し、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、逆相HPLCを用いて精製して、表題化合物である4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(キノリン-8-イルカルバモイル)フラン-2-スルホンアミドを白色固体(40mg、11%)として得た。

10

【0901】

【数189】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.63 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.37 (m, 2H), 7.80 – 6.76 (m, 5H), 5.09 (s, 1H), 1.38 (s, 6H).

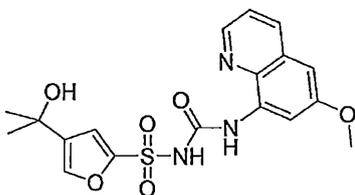
20

【0902】

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-((6-メトキシキノリン-8-イル)カルバモイル)フラン-2-スルホンアミド

【0903】

【化140】



30

【0904】

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-((6-メトキシキノリン-8-イル)カルバモイル)フラン-2-スルホンアミドは、キノリン-8-アミンの代わりに6-メトキシキノリン-8-アミンを使用すること以外は、4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(キノリン-8-イルカルバモイル)フラン-2-スルホンアミドを作製するのに用いる手順の修正を用いて合成した。表題化合物をオフホワイトの固体(75mg、38%)として得た。

40

【0905】

【数190】

50

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.79 (s, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.09 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.36 (s, 6H).

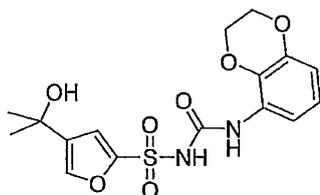
【0906】

N-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド

10

【0907】

【化141】



20

【0908】

5-イソシアナト-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン(一般方法A1を用いて調製した)及び4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミドを一般方法C6において使用して、表題化合物を白色固体(49mg、39%)として得た。

【0909】

【数191】

^1H NMR (600 MHz, アセトニトリル- d_3) $\delta = 7.56$ (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 6.7 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 4.22 (m, 4H), 1.43 (s, 6H).

30

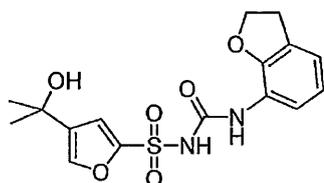
【0910】

N-((2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド

【0911】

【化142】

40



【0912】

7-イソシアナト-2,3-ジヒドロベンゾフラン(一般方法A1を用いて調製した)及び4-(2-ヒ

50

ドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミドを一般方法C6において使用して、表題化合物を白色固体(32mg、39%)として得た。

【0913】

【数192】

^1H NMR (600 MHz, アセトニトリル- d_3) δ 7.64 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.74 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.56 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.2 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 1.43 (s, 6H).

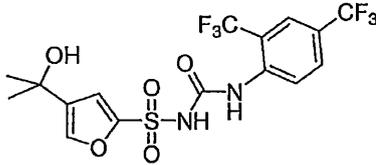
10

【0914】

N-((2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド

【0915】

【化143】



20

【0916】

1-イソシアナト-2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼン(一般方法A1を用いて調製した)及び4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミドを一般方法C4において使用して、表題化合物をオフホワイトの固体(0.12g、33%)として得た。

【0917】

【数193】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.59$ (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 1.36 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 156.0, 154.4, 142.5, 138.1, 135.8, 129.9, 125.2, 124.9, 123.0, 122.5, 121.3, 120.7, 120.4, 115.5, 115.2, 110.2, 66.5, 31.0$. LCMS, 純度: 90.47%, $t_r = 3.84$ 分, m/z 459.25 ($M-H^+$). HRMS (FAB $^-$) $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ [$M-H$] $^-$ の計算値: 459.0528, 実測値: 459.0512.

40

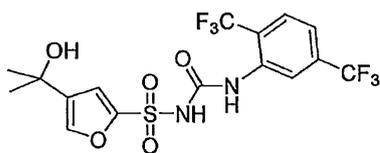
【0918】

N-((2,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド

【0919】

50

【化 1 4 4】



【 0 9 2 0】

2-イソシアナト-1,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼン(一般方法A1を用いて調製した)及び4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミドを一般方法C4において使用して、表題化合物をオフホワイトの固体(55mg、12%)として得た。

10

【 0 9 2 1】

【数 1 9 4】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8.61 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 1.41 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 156.4, 154.5, 139.7, 138.1, 132.9, 127.2, 124.9, 122.3, 118.9, 117.6, 117.0, 110.0, 66.5, 31.0. LCMS, 純度: 95.02%, t_r = 2.09分, m/z 558.94 ($M\text{-H}^+$). HRMS (FAB $^-$) $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ [$M\text{-H}$] $^-$ の計算値: 459.0528, 実測値: 459.0224.

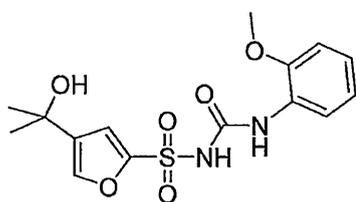
20

【 0 9 2 2】

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-((2-メトキシフェニル)カルバモイル)フラン-2-スルホンアミド

【 0 9 2 3】

【化 1 4 5】



30

40

【 0 9 2 4】

1-イソシアナト-2-メトキシベンゼン(一般方法A2を用いて調製した)及び4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミドを一般方法C2において使用して、表題化合物をオフホワイトの固体(30mg、38%)として得た。

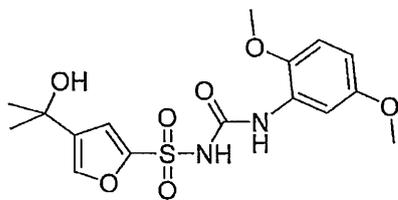
【 0 9 2 5】

N-((2,5-ジメトキシフェニル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド

【 0 9 2 6】

50

【化146】



【0927】

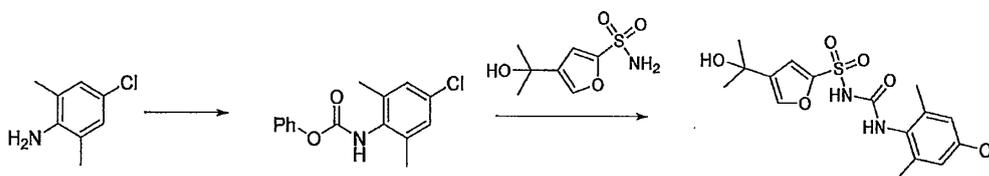
2-イソシアナト-1,4-ジメトキシベンゼン及び4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミドを一般方法C2において使用して、表題化合物をオフホワイトの固体(52 mg、55%)として得た。

【0928】

N-((4-クロロ-2,6-ジメチルフェニル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド

【0929】

【化147】



【0930】

4-クロロ-2,6-ジメチルアニリン、1(300mg、1.92mmol)をTHF(50mL)に溶解し、0 に冷却した。NaH(100mg、2.49mmol)を窒素雰囲気下で前述の溶液に少量ずつ添加し、混合物を15分間攪拌した。クロロギ酸フェニル(0.33mL、0.72mmol)を前述の溶液に0 で滴下添加した。反応混合物を室温に加温し、12時間攪拌した。完了したら、反応混合物をEtOAcで希釈し、セライトに通して濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、30% EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル(60~120メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、フェニル(4-クロロ-2,6-ジメチルフェニル)カルバメート(0.2g、85%)を白色固体として得た。

【0931】

【数195】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.41-7.36 (m, 2H), 7.21-7.19 (m, 2H), 7.11-7.10 (m, 3H), 6.30 (bs, 1H), 2.33 (s, 6H).

【0932】

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド(133mg、0.64mmol)を無水THF(5mL)に溶解し、窒素雰囲気下0 にてNaH(65mg、1.63mmol)で慎重に処理した。得られた混合物を室温で45分間攪拌し、次いで窒素雰囲気下0 にて、THF(3mL)中のフェニル(4-クロロ-2,6-ジメチルフェニル)カルバメート(200mg、0.73mmol)の溶液で処理した。得られた反応混合物を室温に加温し、2時間攪拌した。完了したら、反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液で希釈し、EtOAc(2×50mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を水、ブ

10

20

30

40

50

ラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を、40%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル(60~120メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、N-((4-クロロ-2,6-ジメチルフェニル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド(20mg、31%)を白色固体として得た。

【0933】

【数196】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.83 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10-7.05 (m, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.55 (s, 6H). LCMS (m/z): 385.05 [$\text{M}-\text{H}$]⁻, 94.12% (210 nm). HPLC: 92.60% (210nm). HRMS $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Cl}_1\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_1$ [$\text{M}-\text{H}$]⁻の計算値385.0630, 実測値 365.0621.

10

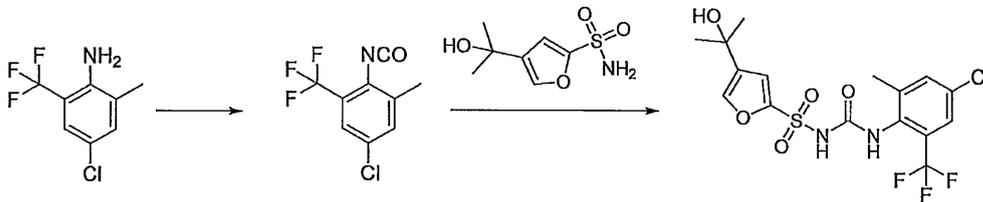
【0934】

N-((2,4-ジメチル-6-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド

【0935】

【化148】

20



【0936】

4-クロロ-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)アニリン(230mg、1.1mmol)を無水THF(20mL)に溶解し、室温にて Et_3N (0.17mL、1.32mmol)で処理した。溶液をトリホスゲン(130mg、0.44mmol)で処理し、得られた混合物を60℃で4時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。得られた残留物をn-ペンタン(20mL)と共に10分間攪拌し、セライトパッドに通して濾過し、真空中で濃縮して、5-クロロ-2-イソシアナト-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン(0.2g)を白色固体として得た。生成物を更に精製することなく次の工程において使用した。

30

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド、3(150mg、0.731mmol)を無水THF(50mL)に溶解し、窒素雰囲気下0℃にて NaH (44mg、1.096mmol)で慎重に処理した。得られた反応混合物を室温で30分間攪拌し、窒素雰囲気下、THF(30mL)中の5-クロロ-2-イソシアナト-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン(0.2g)の溶液で処理した。得られた反応混合物を室温で2時間攪拌した。完了したら、反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液で希釈し、EtOAc(2×50mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を水、ラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を、40%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル(60~120メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製した。次いで、生成物をジエチルエーテル及びn-ペンタンとすり混ぜて、N-((2,4-ジメチル-6-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド(15mg、5%)を白色固体として得た。

40

【0937】

【数197】

50

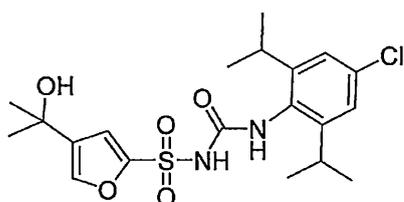
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.52\text{-}7.48$ (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.47 (s, 6H). ^{19}F NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta = -63.09$. LCMS (m/z): 439.05 $[\text{M}-\text{H}]^-$; 94.86% (210 nm), 96.92% (254 nm). HPLC: 98.90% (210nm). HRMS $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_1\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ の計算値439.0348, 実測値 439.0339.

【 0 9 3 8 】

N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド

【 0 9 3 9 】

【 化 1 4 9 】



【 0 9 4 0 】

5-クロロ-2-イソシアナト-1,3-ジイソプロピルベンゼン(一般方法A2を用いて調製した)及び4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミドを一般方法C2において使用して、表題化合物を白色固体(161mg、34%)として得た。

【 0 9 4 1 】

【 数 1 9 8 】

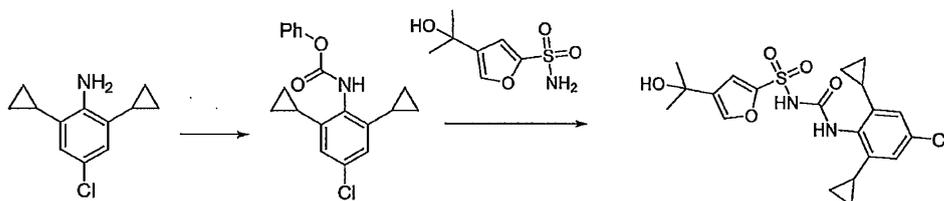
^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 7.82$ (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 3.05 – 2.99 (m, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 12H). HRMS $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{Cl}_1\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ の計算値441.1256, 実測値 441.1264.

【 0 9 4 2 】

N-((4-クロロ-2,6-ジシクロプロピルフェニル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド

【 0 9 4 3 】

【 化 1 5 0 】



【 0 9 4 4 】

4-クロロ-2,6-ジシクロプロピルアニリン、1(250mg、1.20mmol)をTHF(50mL)に溶解し、0 に冷却した。NaH(72mg、1.80mmol)を少量ずつ添加し、得られた混合物を窒素雰囲気下で20分間撹拌した。クロロギ酸フェニル(370mg、2.40mmol)を0 で滴下添加し、次いで反応混合物を室温に加温し、12時間撹拌した。完了したら、反応混合物をEtOAcで希釈し、セライトに通して濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、8%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル(60~120メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、フェニル(4-クロロ-2,6-ジシクロプロピルフェニル)カルバメート(0.2g、51%)を白色固体として得た。

【0945】

【数199】

10

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.38-7.35 (m, 2H), 7.21-7.19 (m, 3H), 6.84-6.83 (m, 2H), 2.06-2.04 (m, 2H), 1.04-1.02 (m, 4H), 0.69-0.68 (m, 4H).

【0946】

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド(75mg、0.365mmol)を無水THF(50mL)に溶解し、窒素雰囲気下0 にてNaH(36mg、0.914mmol)で慎重に処理した。得られた混合物を室温で30分間撹拌し、次いで窒素雰囲気下0 にて、THF(3mL)中のフェニル(4-クロロ-2,6-ジシクロプロピルフェニル)カルバメート(135mg、0.402mmol)の溶液で処理した。得られた反応混合物を室温に加温し、4時間撹拌した。完了したら、反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液で希釈し、EtOAc($2 \times 50\text{mL}$)で抽出し、合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を、50~100%EtOAc-ヘキサンを用いるシリカゲル(60~120メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、N-((4-クロロ-2,6-ジシクロプロピルフェニル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド(10mg、6%)を白色固体として得た。

20

【0947】

【数200】

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.59 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 1.88-1.86 (m, 2H), 1.47 (s, 6H), 0.89-0.84 (m, 4H), 0.55-0.54 (m, 4H). LCMS (m/z): 436.95 [M-H] $^-$; 96.29% (210 nm). HPLC: 98.29% (210nm). HRMS $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Cl}_1\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_1$ [M-H] $^-$ の計算値437.0943, 実測値 437.0945. HRMS $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Cl}_1\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_1$ [M-H] $^-$ の計算値437.0943, 実測値 437.0945.

40

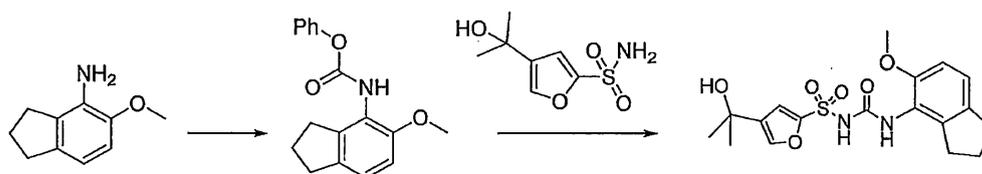
【0948】

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-((5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)フラン-2-スルホンアミド

【0949】

50

【化 1 5 1】



【0 9 5 0】

5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン(150mg、0.59mmol)をTHF(15mL)に溶解し、0 に冷却した。NaH(35mg、0.89mmol)を前述の溶液に添加し、20分間撹拌した。クロロギ酸フェニル(150mg、0.932mmol)を0 で滴下添加し、次いで溶液を室温に終夜加温した。完了したら、反応混合物を飽和NaHCO₃で希釈し、EtOAc(30mL)で抽出した。有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮して、フェニル(5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバメート(100mg、59%)を白色固体として得た。

【0 9 5 1】

【数 2 0 1】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.40-7.35 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 3H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.98-2.84 (m, 4H), 2.08 (t, J = 7.5 Hz, 2H). LCMS (m/z): 284.3 [M+H]⁺

【0 9 5 2】

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド(87mg、0.424mmol)を無水THF(5mL)に溶解し、窒素雰囲気下0 にてNaH(44mg、1.097mmol)で慎重に処理した。得られた混合物を室温で1時間撹拌し、次いで窒素雰囲気下0 にて、THF(5mL)中のフェニル(5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバメート(120mg、0.424mmol)の溶液で処理した。得られた反応混合物を室温に加温し、6時間撹拌した。完了したら、反応混合物を飽和NH₄Cl溶液で希釈し、EtOAc(2 × 30mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、逆相分取HPLC[カラム:X bridge(150mm × 19mm、粒径5 μm);流速:15mL/分;溶離液:水中10mM重炭酸アンモニウム(A)及びMeCN(B);勾配:T/%B=0/10、2/10、9/70]により精製した。画分を凍結乾燥して、4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-((5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)フラン-2-スルホンアミド(45mg、17%)を白色固体として得た。

【0 9 5 3】

【数 2 0 2】

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.67 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.84 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.01-1.97 (m, 2H), 1.49 (s, 6H). LCMS (m/z): 393.10 [M-H]⁻; 98.97% (210 nm), 99.47% (254 nm). HPLC: 92.07% (210nm), 93.87% (254nm). HRMS C₁₈H₂₁N₂O₆S₁ [M-H]⁺の計算値393.1126, 実測値 392.1113.

10

20

30

40

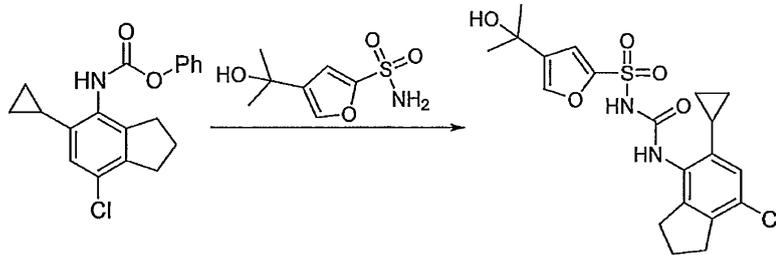
50

【 0 9 5 4 】

N-((7-クロロ-5-シクロプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド

【 0 9 5 5 】

【 化 1 5 2 】



10

【 0 9 5 6 】

7-クロロ-5-シクロプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン、6(70mg、0.33mmol)をTHF(5mL)に溶解し、0℃に冷却した。NaH(20mg、0.505mmol)を窒素雰囲気下で前述の溶液に添加し、15分間攪拌した後、クロロギ酸フェニル(100mg、0.674mmol)を0℃で滴下添加した。反応混合物を室温に加熱し、12時間攪拌した。完了したら、反応混合物をEtOAcで希釈し、セライトに通して濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、10%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル(60~120メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、フェニル(7-クロロ-5-シクロプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバメート(80mg、73%)を褐色固体として得た。

20

【 0 9 5 7 】

【 数 2 0 3 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.39-7.37 (m, 3H), 7.25-7.24 (m, 2H), 6.85(s, 1H), 3.0-2.94 (m, 4H), 2.12-2.10 (m, 2H), 1.34 (m, 1H), 0.96-0.95 (m, 2H), 0.59-0.57 (m, 2H). LCMS (m/z): 328.30 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

30

【 0 9 5 8 】

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド(56mg、0.274mmol)を無水THF(5mL)に溶解し、窒素雰囲気下0℃にてNaH(27mg、0.685mmol)で慎重に処理した。得られた混合物を室温で15分間攪拌し、窒素雰囲気下0℃にて、THF(2mL)中のフェニル(7-クロロ-5-シクロプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバメート(100mg、0.244mmol)の溶液で処理した。得られた反応混合物を室温に加熱し、3時間攪拌した。完了したら、反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液で希釈し、EtOAc(2×30mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を逆相分取HPLC[カラム:Gemini NX C18(21.2mm×150mm、粒径5 μm);流速:18mL/分;溶離液:水中10mM重炭酸アンモニウム(A)及びMeCN(B);勾配:T/B=0/20、2/30、10/50]により精製した。画分を凍結乾燥して、N-((7-クロロ-5-シクロプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド(45mg、38%)を白色固体として得た。

40

【 0 9 5 9 】

【 数 2 0 4 】

50

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 7.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.69(d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 2.84 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.82 (m, 2H), 0.54 (m, 2H). LCMS (m/z): 437.0 $[\text{M-H}]^-$, 97.99% (210 nm). HPLC: 98.26% (210 nm). HRMS $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Cl}_1\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_1$ $[\text{M-H}]^+$ の計算値437.0943, 実測値 437.0927.

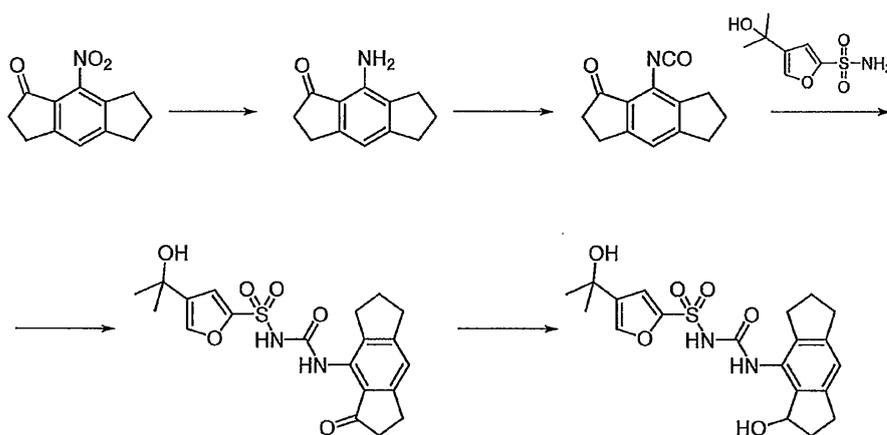
10

【0960】

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-((3-オキソ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)フラン-2-スルホンアミド

【0961】

【化153】



20

30

【0962】

MeOH(5mL)中の8-ニトロ-3,5,6,7-テトラヒドロ-s-インダセン-1(2H)-オン(200mg、0.92mmol)の溶液を窒素で5分間脱気し、10%Pd/C(20mg、10%wt/wt)を添加し、混合物を水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、濾液を真空中で濃縮して、8-アミノ-3,5,6,7-テトラヒドロ-s-インダセン-1(2H)-オンをオフホワイトの固体(160mg、93%)として得た。

【0963】

【数205】

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 6.49 (s, 1H), 6.34 (s, 2H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.80 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.56-2.51 (m, 2H), 2.04-1.99 (m, 2H). ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 206.6, 155.4, 153.7, 144.1, 125.3, 118.6, 109.4, 36.8, 33.7, 28.6, 25.0, 24.9. LCMS (m/z): 188 $[\text{M+H}]^+$. HRMS $\text{C}_2\text{H}_{14}\text{N}_1\text{O}_1$ $[\text{M+H}]^+$ の計算値188.1070, 実測値 188.1077.

40

【0964】

無水アセトニトリル(1mL)中のジ-t-ブチルジカーボネート(163mg、0.74mmol)に、D

50

MAP(26.1mg、0.21mmol)を室温で添加し、5分間攪拌し、アセトニトリル中の8-アミノ-3,5,6,7-テトラヒドロ-s-インダセン-1(2H)-オン(100mg、0.53mmol)の溶液を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を後処理なしで次の工程において直接使用した。

無水THF(1mL)中の4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド中間体(100mg、0.48mmol)に、NaH(18.3mg、0.48mmol)を0 で添加し、窒素雰囲気下室温で30分間攪拌した。再度0 に冷却し、8-イソシアナト-3,5,6,7-テトラヒドロ-s-インダセン-1(2H)-オン(前工程の反応混合物)を添加し、室温で16時間攪拌した。反応混合物に0.5mLのH₂Oを添加し、移動相として10mM (NH₄)HCO₃水溶液及びアセトニトリルを用いる精製のためC18カラム上に直接ロードして、4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-((3-オキソ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)フラン-2-スルホンアミドを白色固体(150mg、67%)として得た。

【0965】

【数206】

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.79 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 2.92 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.63-2.57 (m, 2H), 1.97-1.80 (m, 2H), 1.34 (s, 6H); LCMS (m/z): 417 [M-H]⁻. HRMS C₂₀H₂₃N₂O₆S₁ [M+H]⁺の計算値419.1271, 実測値 419.1291

【0966】

MeOH(2mL)中の4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-((3-オキソ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)フラン-2-スルホンアミド(70mg、0.16mmol)の溶液に、NaBH₄(63mg、1.67mmol)を窒素雰囲気下0 で添加し、得られた反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物をH₂O(2mL)でクエンチし、MeOHを留出させ、水性層を、移動相として10mM (NH₄)HCO₃水溶液及びアセトニトリルを用いる精製のためC18カラム上に直接ロードして、N-((3-ヒドロキシ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミドをオフホワイトの固体(60mg、86%)として得た。

【0967】

【数207】

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.73 (bs, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.63 (bs, 1H), 4.92 (bs, 1H), 4.87 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.00-2.84 (m, 2H), 2.77 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.64-2.53 (m, 2H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.35 (s, 6H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): 159.5, 156.0, 144.9, 143.3, 138.3, 137.7, 136.8, 136.0, 133.0, 72.6, 67.0, 35.4, 33.1, 31.5, 31.4, 31.0, 30.4, 25.5; LCMS (m/z): 419 [M-H]⁻; HRMS C₂₀H₂₃N₂O₆S₁ [M-H]⁻の計算値419.1282, 実測値 419.1263.

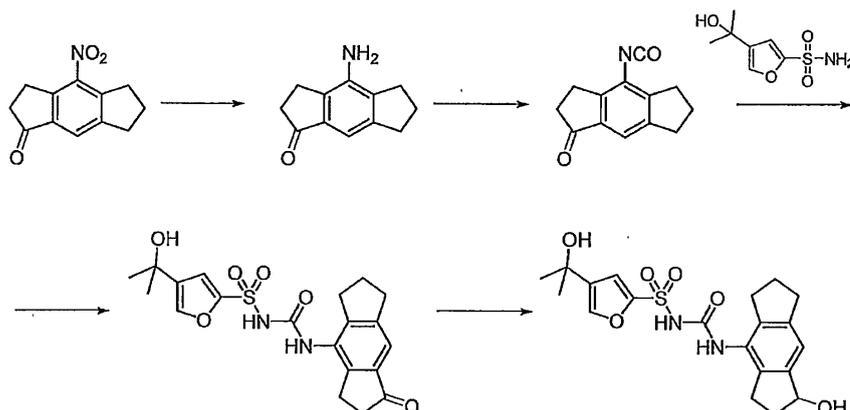
【0968】

N-((1-ヒドロキシ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-

ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド

【0969】

【化154】



10

【0970】

MeOH(5mL)中の4-ニトロ-3,5,6,7-テトラヒドロ-s-インダセン-1(2H)-オン(110mg、0.50mmol)の溶液を窒素で5分間脱気し、10%Pd/C(11mg、10%wt/wt)を添加し、水素雰囲気下室温で約2時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、濾液を濃縮して、4-アミノ-3,5,6,7-テトラヒドロ-s-インダセン-1(2H)-オンをオフホワイトの固体(75mg、80%)として得た。

20

【0971】

【数208】

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.72 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.87 -2.74 (m, 4H), 2.70 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.06-1.99 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 206.7, 144.6, 141.7, 139.9, 136.9, 136.8, 104.2, 39.9, 36.7, 30.6, 30.5, 24.5, 23.7. LCMS (m/z): 188 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_1\text{O}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値188.1070, 実測値 188.1074.

30

【0972】

無水アセトニトリル(1mL)中のジ-t-ブチルジカーボネート(81.6mg、0.37mmol)に、DMAP(13.0mg、0.04mmol)を室温で添加し、5分間攪拌し、アセトニトリル(1mL)中の4-アミノ-3,5,6,7-テトラヒドロ-s-インダセン-1(2H)-オン(50mg、0.26mmol)の溶液を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を後処理なしで次の工程において直接使用した。

40

無水THF(1mL)中の4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド中間体(50mg、0.24mmol)に、NaH(9.3mg、0.24mmol)を0 で添加し、窒素雰囲気下室温で30分間攪拌した。再度0 に冷却し、4-イソシアナト-3,5,6,7-テトラヒドロ-s-インダセン-1(2H)-オン(前工程の反応混合物)を添加し、室温で16時間攪拌した。反応混合物に0.5 mLの H_2O を添加し、移動相として10mM $(\text{NH}_4)\text{HCO}_3$ 水溶液及びアセトニトリルを用いる精製のためC18カラム上に直接ロードして、4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-((1-オキソ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)フラン-2-スルホンアミド(70mg、63%)を得た。

50

【 0 9 7 3 】

【 数 2 0 9 】

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.94 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 2.94-2.89 (m, 2H), 2.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.56-2.52 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.35 (s, 6H); LCMS (m/z): 417 [M-H] $^-$; HRMS $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_1$ [M-H] $^-$ の計算値417.1126, 実測値 417.1113.

10

【 0 9 7 4 】

MeOH(2mL)中の4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-((1-オキソ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)フラン-2-スルホンアミド(50mg、0.11mmol)の溶液に、 NaBH_4 (45mg、1.19mmol)を窒素雰囲気下0 で添加し、得られた反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を H_2O (1mL)でクエンチし、MeOHを留出させ、水性層を、移動相として10mM $(\text{NH}_4)\text{HCO}_3$ 水溶液及びアセトニトリルを用いる精製のためC18カラム上に直接ロードして、N-((1-ヒドロキシ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド(20mg、40%)を得た。

20

【 0 9 7 5 】

【 数 2 1 0 】

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.77 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.05 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.94 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.79 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.70-2.61 (m, 3H), 2.52-2.49 (m, 1H), 2.2-2.21 (m, 1H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.74-1.59 (m, 1H), 1.36 (s, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$):163.5, 146.0, 143.1, 140.6, 138.5, 136.5, 136.2, 122.0, 116.5, 112.5, 108.5, 74.9, 67.0, 36.0, 33.0, 31.5, 30.9, 27.8, 25.6; LCMS (m/z): 419 [M-H] $^-$. HRMS $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_1$ [M-H] $^-$ の計算値419.1282, 実測値 419.1265.

30

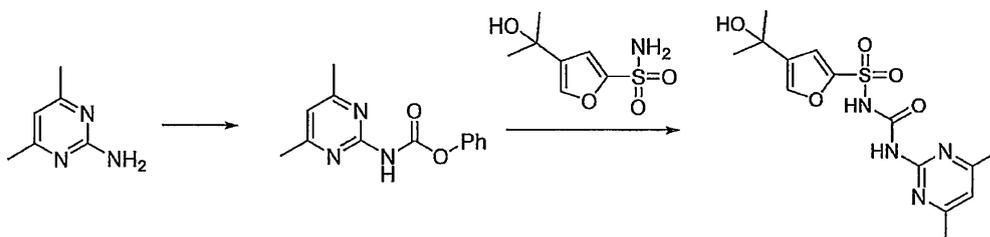
【 0 9 7 6 】

N-((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド

【 0 9 7 7 】

【 化 1 5 5 】

40



【 0 9 7 8 】

50

THF(5mL)中の4,6-ジメチルピリミジン-2-アミン(200mg、1.62mmol)の溶液を0に冷却し、窒素雰囲気下、NaH(130mg、3.24mmol)で処理した。反応混合物を15分間攪拌し、窒素雰囲気下0にてクロロギ酸フェニル(380mg、2.43mmol)で処理した。反応混合物を室温に加温し、12時間攪拌した。完了したら、反応混合物をEtOAcで希釈し、セライトに通して濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、40%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル(60~120メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、フェニル(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)カルバメート(200mg、51%)を白色固体として得た。

【0979】

【数211】

10

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.91 (s, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 3H), 6.78(s, 1H), 2.41(s, 6H). LCMS (m/z): 244.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0980】

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド(150mg、0.731mmol)を無水THF(5mL)に溶解し、窒素雰囲気下0にてNaH(75mg、1.83mmol)で慎重に処理した。得られた混合物を60に加温し、2時間攪拌した。溶液を0に冷却し、窒素雰囲気下0にて、THF(5mL)中のフェニル(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)カルバメート(195mg、0.804mmol)の溶液で処理した。反応混合物を50に4時間加温し、次いで室温で4時間攪拌した。完了したら、反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液で希釈し、EtOAc(2×30mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を逆相分取HPLC[カラム:X-bridge(150mm×19mm、粒径5 μm);流速:15mL/分;溶離液:水中0.1%AcOH中10mM酢酸アンモニウム(A)及びMeCN(B);勾配:T/%B=0/15、2/25、8/40]により精製した。画分を凍結乾燥して、N-((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド(25mg、7%)を白色固体として得た。

20

【0981】

【数212】

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.18 (s, 1H), 7.51 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 2.48 (s, 6H), 1.57 (s, 6H). LCMS (m/z): 355.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 100% (210 nm), 100% (254 nm). HPLC: 96.49% (210 nm), 98.76% (254 nm). HRMS $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ の計算値353.0925, 実測値 353.0921.

40

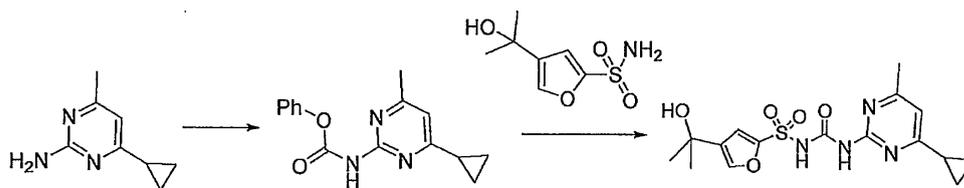
【0982】

N-((4-シクロプロピル-6-メチルピリミジン-2-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド

【0983】

50

【化 1 5 6】



【0984】

10

4-シクロプロピル-6-メチルピリミジン-2-アミン(50mg、0.33mmol)をTHF(2mL)に溶解し、0 に冷却した。NaH(16mg、0.40mmol)を前述の溶液に慎重に添加し、20分間攪拌した。クロロギ酸フェニル(80mg、0.503mmol)を0 で滴下添加した。反応混合物を室温に加温し、室温で12時間攪拌した。反応が完了したら(TLC、50%酢酸エチル-ヘキサン、 R_f 、0.4)、反応混合物をEtOAcで希釈し、セライトパッドに通して濾過した。濾液を真空中で濃縮し、粗生成物を、30%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル(60~120メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、フェニル(4-シクロプロピル-6-メチルピリミジン-2-イル)カルバメート(40mg、44%)をオフホワイトの固体として得た。

【0985】

20

【数 2 1 3】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.06 (s, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.15-1.1 (m, 2H), 1.0-0.99 (m, 2H). LCMS (m/z): 270.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0986】

30

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド(150mg、0.731mmol)を無水THF(5mL)に溶解し、窒素雰囲気下0 にてNaH(73mg、1.829mmol)で慎重に処理した。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、窒素雰囲気下0 にて、THF(5mL)中のフェニル(4-シクロプロピル-6-メチルピリミジン-2-イル)カルバメート(190mg、0.731mmol)の溶液で処理した。得られた反応混合物を室温に加温し、室温で6時間攪拌した。完了したら、反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液で希釈し、EtOAc(2×30mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を逆相分取HPLC[カラム:X bridge(150mm×19mm、粒径5 μm);流速:15mL/分;溶離液:水中10mM重炭酸アンモニウム(A)及びMeCN(B);勾配:T/%B=0/15、2/25、8/40]により精製した。画分を凍結乾燥して、N-((4-シクロプロピル-6-メチルピリミジン-2-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド(30mg、11%)を白色固体として得た。

40

【0987】

【数 2 1 4】

50

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.53 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.42 (s, 6H), 1.08-1.02 (m, 4H). LCMS (m/z): 381.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 98.60% (210 nm), 99.49% (254 nm). HPLC: 98.05% (210nm), 99.01% (254nm). HRMS $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_1$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ の計算値379.1082, 実測値 379.1082.

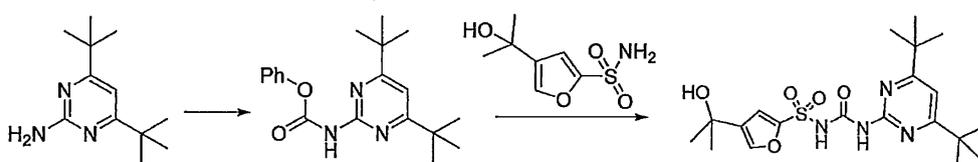
10

【0988】

N-((4,6-ジ-tert-ブチルピリミジン-2-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド

【0989】

【化157】



20

【0990】

4,6-ジ-tert-ブチルピリミジン-2-アミン(0.15g、0.72mmol)をTHF(5mL)に溶解し、0 に冷却した。NaH(37mg、0.93mmol)を前述の溶液に添加し、得られた混合物を窒素雰囲気下で15分間攪拌した。クロロギ酸フェニル(0.16g、1.08mmol)を前述の溶液に0 で滴下添加した。反応混合物を室温に加温し、12時間攪拌した。反応が完了したら(TLC、10%酢酸エチル-ヘキサン、 R_f 、0.5)、反応混合物を真空中で濃縮した。得られた残留物を10%IPA/ CHCl_3 で希釈し、セライトパッドに通して濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、4%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル(60~120メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、フェニル(4,6-ジ-tert-ブチルピリミジン-2-イル)カルバメート(0.1g、43%)を白色固体として得た。

30

【0991】

【数215】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.65 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.22 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 1.32 (s, 18H). LCMS (m/z): 327.80 $[\text{M}+\text{H}]^+$

40

【0992】

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド(65mg、0.305mmol)を無水THF(8mL)に溶解し、窒素雰囲気下0 にてNaH(30mg、0.764mmol)で慎重に処理した。得られた混合物を室温で45分間攪拌し、窒素雰囲気下0 にて、THF(5mL)中のフェニル(4,6-ジ-tert-ブチルピリミジン-2-イル)カルバメート(100mg、0.305mmol)の溶液で滴下処理した。得られた反応混合物を室温に加温し、3時間攪拌した。反応が完了したら(TLC、50%酢酸エチル-ヘキサン、 R_f 、0.5)、反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液で希釈し、EtOAc(2×20mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を、40%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル(60~120メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、N-((4,6-ジ-tert

50

-ブチルピリミジン-2-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド(0.07g、52%)を白色固体として得た。

【0993】

【数216】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ =13.75 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 1.39(s, 6H), 1.31(s, 18H). LCMS (m/z): 439.55 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 94.58% (210 nm), 97.94% (254 nm). HPLC: 98.51% (210nm), 99.27% (254nm). HRMS $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_1$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ の計算値437.1864, 実測値437.1846.

10

【0994】

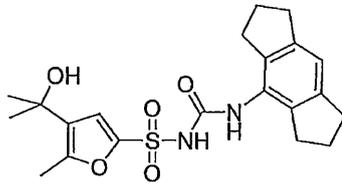
メチルフラン類

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルフラン-2-スルホンアミド

【0995】

【化158】

20



【0996】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A2を用いて調製した)及び4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルフラン-2-スルホンアミドを一般方法C2において使用して、表題化合物を白色固体(52mg、51%)として得た。

30

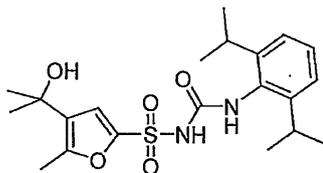
【0997】

N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルフラン-2-スルホンアミド

【0998】

【化159】

40



【0999】

2-イソシアナト-1,3-ジイソプロピルベンゼン(一般方法A1を用いて調製した)及び4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルフラン-2-スルホンアミドを一般方法C1において使用して、表題化合物をオフホワイトの固体(14mg、4%)として得た。

【1000】

50

【数 2 1 7】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.24$ (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 3.10 (七重線, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 12H).

【1 0 0 1】

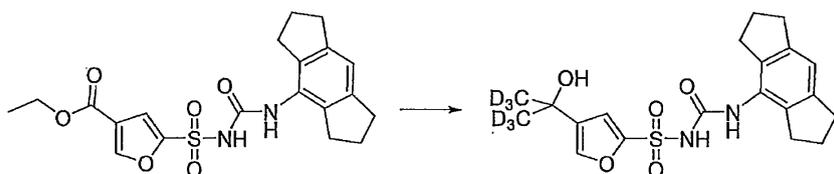
10

重水素化フラン類

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,1,1,3,3,3- d_6 フラン-2-スルホンアミド

【1 0 0 2】

【化 1 6 0】



20

【1 0 0 3】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミドは、4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製する)及び d_6 -4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルフラン-2-スルホンアミドを一般方法C1において使用して合成することができる。

或いは、 -10°C の無水THF(30mL)中のエチル2-メチル-5-スルファモイルフラン-3-カルボキシレート(0.4g、0.96mmol)を、激しく攪拌しながら d_3 -メチルマグネシウムヨージド溶液(Et_2O 中1.0M、10当量)で10分間かけて滴下処理した。次いで、溶液を室温で12時間攪拌し、次いで 0°C に冷却し、飽和塩化アンモニウムの溶液を滴下してクエンチした。水溶液を、 EtOAc ($2 \times 20\text{mL}$)を用いて抽出し、合わせた有機物をブライン(20mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を逆相分取HPLCにより精製して、表題化合物を白色固体(5mg、1%)として得た。

30

【1 0 0 4】

【数 2 1 8】

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.50$ (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 2.83 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.75 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.02 (五重線, $J = 7.2$ Hz, 4H).

40

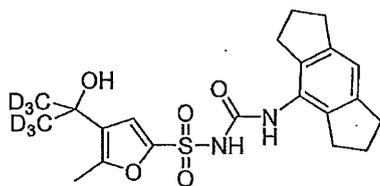
【1 0 0 5】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,1,1,3,3,3- d_6 -5-メチルフラン-2-スルホンアミド

【1 0 0 6】

50

【化 1 6 1】



【 1 0 0 7】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及びd₆-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルフラン-2-スルホンアミドを一般方法C1において使用して、表題化合物を白色固体(10mg、3%)として得た。

10

【 1 0 0 8】

【数 2 1 9】

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7.03 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 2.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 2.73 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.04 (p, *J* = 7.4 Hz, 4H).

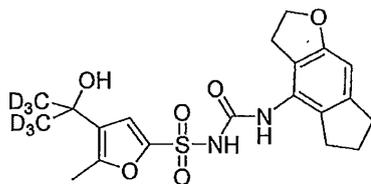
20

【 1 0 0 9】

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル-1,1,1,3,3,3-d₆)-5-メチル-N-((3,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,6-b]フラン-4-イル)カルバモイル)フラン-2-スルホンアミド

【 1 0 1 0】

【化 1 6 2】



30

【 1 0 1 1】

4-イソシアナト-3,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,6-b]フラン(一般方法A1を用いて調製した)及びd₆-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルフラン-2-スルホンアミドを一般方法C1において使用して、表題化合物を白色固体(20mg、5%)として得た。

【 1 0 1 2】

【数 2 2 0】

40

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7.13 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.51 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.03 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 2.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.68 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.05 (p, *J* = 7.4 Hz, 2H).

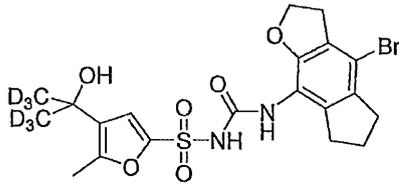
【 1 0 1 3】

N-((4-ブromo-3,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,6-b]フラン-8-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル-1,1,1,3,3,3-d₆)-5-メチルフラン-2-スルホンアミド

50

【 1 0 1 4 】

【 化 1 6 3 】



10

【 1 0 1 5 】

4-ブromo-8-イソシアナト-3,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,6-b]フラン(一般方法A1を用いて調製した)及びd₆-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルフラン-2-スルホンアミドを一般方法C1において使用して、表題化合物を白色固体(32mg、39%)として得た。

【 1 0 1 6 】

【 数 2 2 1 】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.01 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.59 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.98 (q, J = 7.4 Hz, 2H).

20

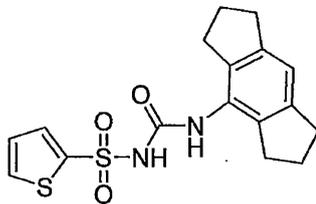
【 1 0 1 7 】

チオフェン類

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)チオフェン-2-スルホンアミド

【 1 0 1 8 】

【 化 1 6 4 】



40

【 1 0 1 9 】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A2を用いて調製した)及びチオフェン-2-スルホンアミドを一般方法C2において使用して、表題化合物を白色固体(11mg、11%)として得た。

【 1 0 2 0 】

【 数 2 2 2 】

50

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.79$ (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 2.83 (t, $J = 12$ Hz, 4H), 2.66 (t, $J = 12$ Hz, 4H), 2.04-1.96 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 143.5, 143.2, 137.8, 132.7, 132.2, 126.6, 126.4, 118.2, 110.3, 32.5, 29.9, 25.1; LCMS 純度: >95%; LCMS (m/z): 363 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HRMS $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ の計算値, 363.0832, 実測値 363.0819.

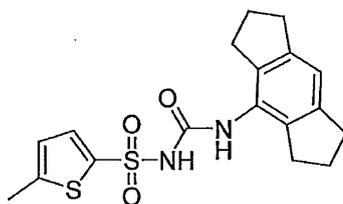
10

【 1 0 2 1 】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-5-メチルチオフエン-2-スルホンアミド

【 1 0 2 2 】

【 化 1 6 5 】



20

【 1 0 2 3 】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A2を用いて調製した)、5-メチルチオフエン-2-スルホンアミドを一般方法C2において使用して、表題化合物を白色固体(12mg、18%)として得た。

【 1 0 2 4 】

【 数 2 2 3 】

30

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 7.88$ (s, 1H), 7.43 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.78 (t, $J = 12$ Hz, 4H), 2.61 (t, $J = 12$ Hz, 4H), 2.47 (s, 3H), 1.97-1.89 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 143.2$, 142.9, 137.3, 130.6, 126.0, 125.6, 125.2, 117.5, 108.7, 32.69, 30.7, 25.5, 15.4; LCMS 純度: >95%; LCMS (m/z): 377 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HRMS $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$, ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ の計算値377.0988, 実測値 377.0994.

40

【 1 0 2 5 】

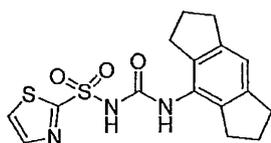
チアゾール類

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-スルホンアミド

【 1 0 2 6 】

50

【化 1 6 6】



【 1 0 2 7】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A2を用いて調製した)及びチアゾール-2-スルホンアミドを一般方法C2において使用して、表題化合物を白色固体(8mg、20%)として得た。

10

【 1 0 2 8】

【数 2 2 4】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.02 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 6.99 (s, 1H), 6.60 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 2.88 (t, 4H, J = 8.0 Hz), 2.76 (t, 4H, J = 8.0 Hz), 2.08-2.02 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ = 169.6, 144.2, 144.1, 137.7, 137.5, 132.4, 118.1, 106.9, 32.4, 29.9, 25.2.

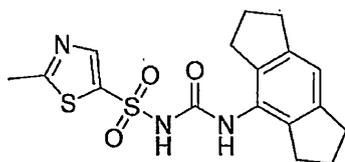
20

【 1 0 2 9】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-2-メチルチアゾール-5-スルホンアミド

【 1 0 3 0】

【化 1 6 7】



30

【 1 0 3 1】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A2を用いて調製した)及び2-メチルチアゾール-5-スルホンアミドを一般方法C3において使用して、表題化合物を白色固体(35mg、65%)として得た;

【 1 0 3 2】

【数 2 2 5】

40

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.73 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 2.75 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.66 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.59 (s, 3H), 1.93-1.88 (m, 4H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 166.8, 158.3, 143.9, 142.0, 141.4, 136.6, 132.3, 115.5, 32.5, 30.4, 25.0, 18.6; LCMS 純度: >95%; LCMS (m/z): 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ の計算値376.0795, 実測値 376.0791.

50

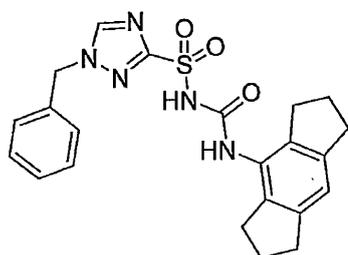
【 1 0 3 3 】

トリアゾール類

1-ベンジル-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-スルホンアミド

【 1 0 3 4 】

【 化 1 6 8 】



10

【 1 0 3 5 】

4-イソシアナト-8-メチル-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及び1-ベンジル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-スルホンアミドを一般方法C3において使用して、表題化合物を白色固体(40mg、15%)として得た。

20

【 1 0 3 6 】

【 数 2 2 6 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.9 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.35-7.28 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 2.77 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.59 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.95-1.90 (m, 4H). LCMS (m/z): 438.10 ($M+1$) $^+$ 95.84% (210 nm), 97.84% (254 nm). HPLC: 95.99% (210nm), 95.31% (254nm).

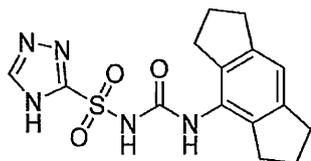
30

【 1 0 3 7 】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-スルホンアミド

【 1 0 3 8 】

【 化 1 6 9 】



40

【 1 0 3 9 】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A2を用いて調製した)及び4H-1,2,4-トリアゾール-3-スルホンアミドを一般方法C3において使用して、表題化合物を白色固体(31mg、62%)として得た;

【 1 0 4 0 】

【 数 2 2 7 】

50

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.83 (bs, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 2.73 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.64 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.91-1.86 (m, 4H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): 159.2, 149.8, 148.7, 142.5, 137.2, 132.8, 116.1, 33.0, 30.9, 25.6; LCMS 純度: >95%; LCMS (m/z): 348 [M+H] $^+$; HRMS $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_1$ [M-H] $^-$ の計算値346.0979, 実測値 346.0983.

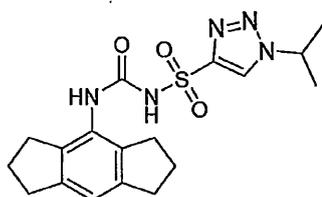
10

【 1 0 4 1 】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-スルホンアミド

【 1 0 4 2 】

【 化 1 7 0 】



20

【 1 0 4 3 】

1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-アミン、7(100mg、0.578mmol)を無水THF(5mL)に溶解し、室温にて Et_3N (70mg、0.693mmol)で処理した。溶液をトリホスゲン(70mg、0.231mmol)で処理し、得られた混合物を70℃で3時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。得られた残留物をn-ペンタン(20mL)と共に10分間攪拌し、セライトに通して濾過した。濾液を真空中で濃縮して、イソシアネートを白色固体として得た。別の50mLの丸底フラスコ内で、1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-スルホンアミド(95mg、0.50mmol)を無水THF(5mL)に溶解し、窒素下0℃にて NaH (42mg、1.05mmol)で慎重に処理した。これを室温で45分間攪拌し、窒素下、前述のTHF中イソシアネートの溶液で処理した。得られた反応混合物を室温で5時間攪拌した。完了したら(TLC、70%酢酸エチル-ヘキサン、 R_f 、0.3)、反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液で希釈し、 EtOAc (2×25mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を逆相分取HPLC[カラム:Gemini NX C18(21.5mm×150mm、粒径5 μm);流速:15mL/分;溶離液:水中10mM重炭酸アンモニウム(A)及び MeCN (B);勾配:T/%B=0/10、2/20、8/65]により精製した。画分を凍結乾燥して、N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-スルホンアミド(25mg、12%)を白色固体として得た。

30

40

【 1 0 4 4 】

【 数 2 2 8 】

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.75 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.9 (m, 1H), 2.79 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.60 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.96-1.89 (m, 4H), 1.5 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 390.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 100% (210 nm), 100% (254 nm). HPLC: 96.05% (210nm), 96.13% (254nm). HRMS $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ の計算値388.1449, 実測値 388.1457.

10

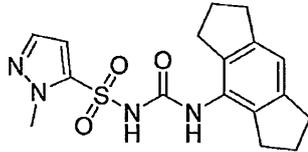
【 1 0 4 5 】

ピラゾール類

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-スルホンアミド

【 1 0 4 6 】

【 化 1 7 1 】



20

【 1 0 4 7 】

4-イソシアナト-8-メチル-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A2を用いて調製した)及び1-メチル-1H-ピラゾール-5-スルホンアミドを一般方法C2において使用して、表題化合物を白色固体(8mg、20%)として得た。

【 1 0 4 8 】

【 数 2 2 9 】

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.95 (bs, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.77 (t, J = 16 Hz, 4H), 2.60 (t, J = 16 Hz, 4H), 1.96-1.88 (m, 4H). ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 143.1, 142.9, 137.2, 125.2, 117.4, 110.0, 109.0, 108.7, 38.6, 33.0, 30.7, 25.5; LCMS 純度: >95%; LCMS (m/z): 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H})^+$ の計算値, 361.13289, 実測値 361.13213.

40

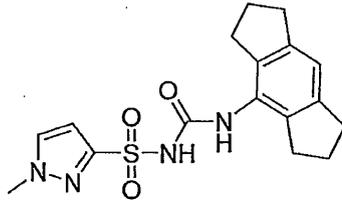
【 1 0 4 9 】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【 1 0 5 0 】

50

【化 1 7 2】



10

【1 0 5 1】

4-イソシアナト-8-メチル-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及び1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミドを一般方法C1において使用して、表題化合物を白色固体(40mg、8%)として得た。

【1 0 5 2】

【数 2 3 0】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.8 (brs, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.80 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.62 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.96 (t, J = 7.2 Hz, 4H). LCMS (m/z): 383.10 (M + Na) $^+$; 96.00% (210 nm), 93.44% (254 nm). HPLC: 97.86% (210nm), 97.44% (254nm).

20

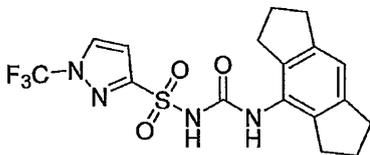
【1 0 5 3】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【1 0 5 4】

【化 1 7 3】

30



【1 0 5 5】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及び1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミドを一般方法C2において使用して、表題化合物を白色固体(5mg、1%)として得た。

40

【1 0 5 6】

【数 2 3 1】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD $_3$ OD) δ = 8.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.8, 1H), 6.91 (s, 1H), 2.84 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.75 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.03 (m, J = 7.4 Hz, 4H).

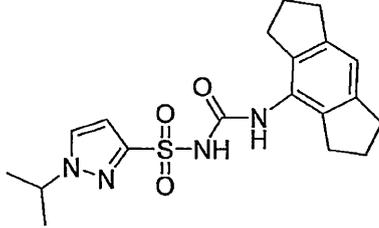
50

【 1 0 5 7 】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【 1 0 5 8 】

【 化 1 7 4 】



10

【 1 0 5 9 】

4-イソシアナト-8-メチル-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及び1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミドを一般方法C1において使用して、表題化合物をオフホワイトの固体(40mg、9%)として得た。

【 1 0 6 0 】

【 数 2 3 2 】

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 10.92$ (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.67-4.59 (m, 1H), 2.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.58 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.95-1.91 (m, 4H), 1.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). LCMS (m/z): 387.1 (M-1); 97.14% (210 nm), 95.11% (254 nm). HPLC: 95.57% (210 nm), 93.53% (254 nm).

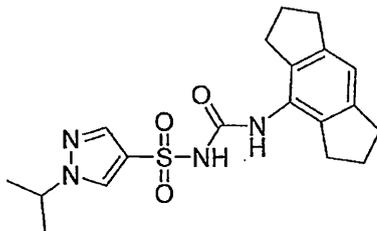
30

【 1 0 6 1 】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド

【 1 0 6 2 】

【 化 1 7 5 】



40

【 1 0 6 3 】

4-イソシアナト-8-メチル-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及び1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-スルホンアミドを一般方法C3において使用して、表題化合物を白色固体(40mg、10%)として得た。

50

【 1 0 6 4 】

【 数 2 3 3 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.6 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.63-4.57 (m, 1H), 2.80 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.57 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 1.94-1.89 (m, 4H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 389.20 (M +1) $^+$; 97.25% (210 nm), 94.22% (254 nm). HPLC: 97.13% (210nm), 95.06% (254nm).

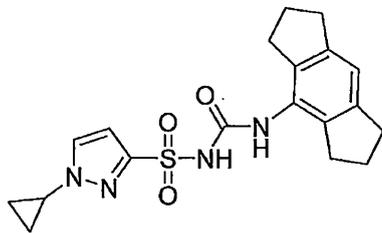
10

【 1 0 6 5 】

1-シクロプロピル-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【 1 0 6 6 】

【 化 1 7 6 】



20

【 1 0 6 7 】

4-イソシアナト-8-メチル-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及び1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミドを一般方法C3において使用して、表題化合物を白色固体(20mg、6%)として得た。

30

【 1 0 6 8 】

【 数 2 3 4 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.83 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.81 – 3.71 (m, 1H), 2.77 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.64 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.02 – 1.86 (m, 4H), 1.09 – 0.93 (m, 4H).

40

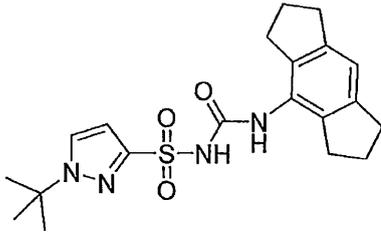
【 1 0 6 9 】

1-(tert-ブチル)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【 1 0 7 0 】

50

【化 1 7 7】



10

【1 0 7 1】

4-イソシアナト-8-メチル-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及び1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミドを一般方法C3において使用して、表題化合物を淡黄色固体(120mg、51%)として得た。

【1 0 7 2】

【数 2 3 5】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.85 (br.s., 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (br.s., 1H), 6.88 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 2.79 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.61 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.96 (m, 4H), 1.55 (s, 9H). LCMS (m/z): 403.15 ($M+1$) $^+$; 97.86% (210 nm), 96.50% (254 nm). HPLC: 96.45% (210nm), 95.89% (254nm).

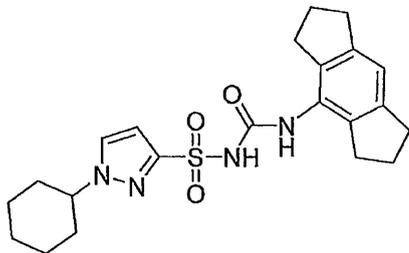
20

【1 0 7 3】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【1 0 7 4】

【化 1 7 8】



30

40

【1 0 7 5】

4-イソシアナト-8-メチル-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及び1-シクロヘキシル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミドを一般方法C3において使用して、表題化合物を白色固体(20mg、6%)として得た。

【1 0 7 6】

【数 2 3 6】

50

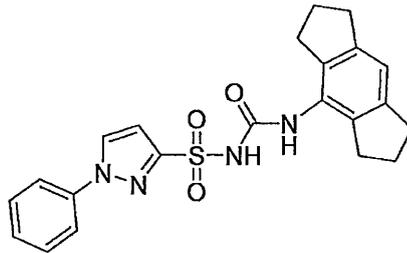
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 10.8 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99 (d, J = 2.4, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.33 – 4.20 (m, 1H), 2.79 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.58 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.05 – 1.88 (m, 6H), 1.86 – 1.63 (m, 6H), 1.48 – 1.33 (m, 2H).

【 1 0 7 7 】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【 1 0 7 8 】

【 化 1 7 9 】



【 1 0 7 9 】

4-イソシアナト-8-メチル-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及び1-フェニル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミドを一般方法C1において使用して、表題化合物をオフホワイトの固体(110mg、27%)として得た。

【 1 0 8 0 】

【 数 2 3 7 】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 10.92 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.95 (br.s., 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.9 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 2.77 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.62 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.91-1.83 (m, 4H). LCMS (m/z): 421.05 (M^-); 96.62% (210 nm), 95.12% (254 nm). HPLC: 95.2% (210 nm), 95.77% (254 nm).

【 1 0 8 1 】

1-ベンジル-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【 1 0 8 2 】

10

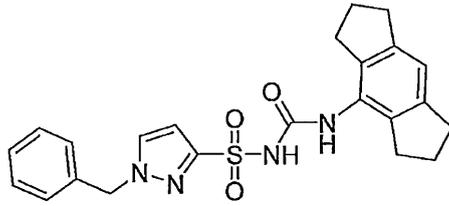
20

30

40

50

【化 1 8 0】



【 1 0 8 3】

10

4-イソシアナト-8-メチル-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及び1-ベンジル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミドを一般方法C3において使用して、表題化合物を白色固体(85 mg、34%)として得た。

【 1 0 8 4】

【数 2 3 8】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.85 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.32-7.31 (m, 3H), 7.24-7.22 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 2.80 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 2.57 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.96 (m, 4H).
LCMS (m/z): 437.15 (M + 1)⁺; 97.70% (210 nm), 96.86% (254 nm). HPLC: 98.05% (210 nm), 97.56% (254 nm).

20

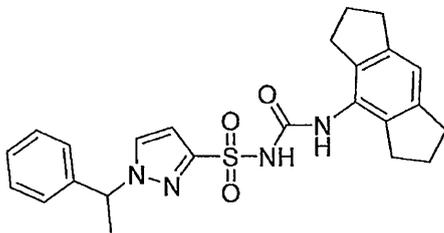
【 1 0 8 5】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【 1 0 8 6】

30

【化 1 8 1】



【 1 0 8 7】

40

4-イソシアナト-8-メチル-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及び1-(1-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミドを一般方法C3において使用して、表題化合物を白色固体(0.13 g、38%)として得た。

【 1 0 8 8】

【数 2 3 9】

50

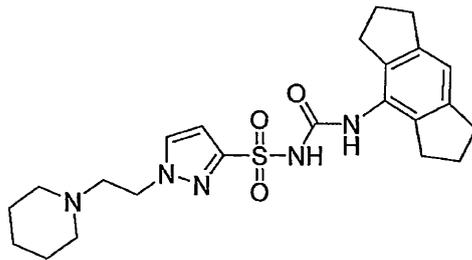
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.34 – 7.18 (m, 5H), 6.85 (s, 1H), 6.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.68 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.76 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.58 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.90 (p, J = 7.4 Hz, 4H), 1.8 (d, J 7.1 Hz, 3H).

【 1 0 8 9 】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-1-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【 1 0 9 0 】

【 化 1 8 2 】



【 1 0 9 1 】

4-イソシアナト-8-メチル-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及び1-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミドを一般方法C3において使用して、表題化合物を白色固体(110mg、25%)として得た。

【 1 0 9 2 】

【 数 2 4 0 】

^1H NMR (400 MHz, CD $_3$ OD): δ = 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.02 (s, 4H), 2.86 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.78 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.06-1.99 (m, 4H), 1.74-1.70 (m, 4H), 1.51 (d, J = 5.2 Hz, 2H). LCMS (m/z): 458.20 ($M + 1$) $^+$; 100% (210 nm), 100% (254 nm). HPLC: 98.70% (210nm), 98.31% (254nm).

【 1 0 9 3 】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【 1 0 9 4 】

10

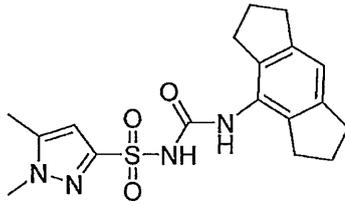
20

30

40

50

【化 1 8 3】



10

【1 0 9 5】

4-イソシアナト-8-メチル-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及び1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミドを一般方法C1において使用して、表題化合物を白色固体(15mg、4%)として得た。

【1 0 9 6】

【数 2 4 1】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.7 (br.s., 1H), 7.98 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.80 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.62 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.98-1.93 (m, 4H). LCMS (m/z): 397.10 ($M+\text{Na}$) $^+$; 97.75% (210 nm), 88.23% (254 nm). HPLC: 94.42% (210nm), 95.19% (254nm).

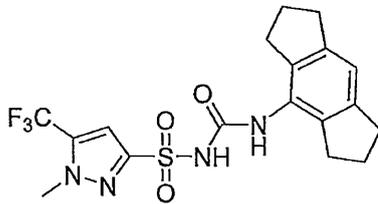
20

【1 0 9 7】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【1 0 9 8】

【化 1 8 4】



30

40

【1 0 9 9】

4-イソシアナト-8-メチル-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及び1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミドを一般方法C3において使用して、表題化合物を白色固体(200mg、48%)として得た。

【1 1 0 0】

【数 2 4 2】

50

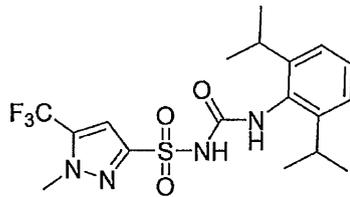
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.10$ (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.83 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.74- (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.03-1.99 (m, 4H). LCMS (m/z): 429.10 ($M+1$) $^+$; 97.73% (210 nm), 95.71% (254 nm). HPLC: 94.95% (210nm), 93.52% (254nm).

【 1 1 0 1 】

N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【 1 1 0 2 】

【 化 1 8 5 】



【 1 1 0 3 】

2-イソシアナト-1,3-ジイソプロピルベンゼン(一般方法A1を用いて調製した)及び1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミドを一般方法C3において使用して、表題化合物を白色固体(70mg、39%)として得た。

【 1 1 0 4 】

【 数 2 4 3 】

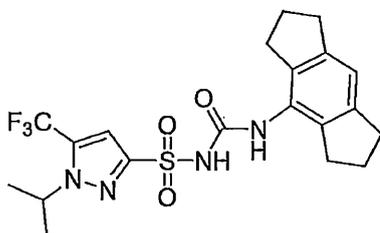
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.18$ -7.16 (m, 1H), 7.10-7.08 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.17-3.13 (m, 2H), 1.03 (d, $J = 6.0$ Hz, 12H). LCMS (m/z): 433.15 ($M+1$) $^+$; 99.73% (210 nm), 98.16% (254 nm). HPLC: 97.51% (210 nm), 95.47% (254 nm).

【 1 1 0 5 】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-1-イソプロピル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【 1 1 0 6 】

【 化 1 8 6 】



10

20

30

40

50

【 1 1 0 7 】

4-イソシアナト-8-メチル-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及び1-イソプロピル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミドを一般方法C3において使用して、表題化合物を白色固体(15 mg、12%)として得た。

【 1 1 0 8 】

【数 2 4 4】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.54 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.62-4.56 (m, 1H), 2.76 (t, J =7.2 Hz, 4H), 2.67 (t, J =7.6 Hz, 4H), 1.92-1.84 (m, 4H), 1.44 (d, J =6.4 Hz, 6H). LCMS (m/z): 455.05 ($M-1$) $^-$; 96.13% (210 nm), 95.41% (254 nm). HPLC: 95.71% (210 nm), 95.12% (254 nm).

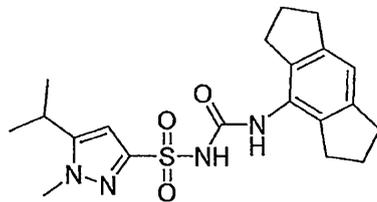
10

【 1 1 0 9 】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-5-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【 1 1 1 0 】

【化 1 8 7】



20

【 1 1 1 1 】

4-イソシアナト-8-メチル-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及び5-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミドを一般方法C3において使用して、表題化合物を白色固体(10 mg、17%)として得た。

【 1 1 1 2 】

【数 2 4 5】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 6.88 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.08 – 3.03 (m, 1H), 2.83 (t, J =7.2 Hz, 4H), 2.71 (t, J =7.2 Hz, 4H), 2.04-1.96 (m, 4H), 1.21 (d, J =6.8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 403.20 ($M+1$) $^+$; 98.39% (210 nm), 94.19% (254 nm). HPLC: 95.62% (210nm), 93.00% (254nm).

30

40

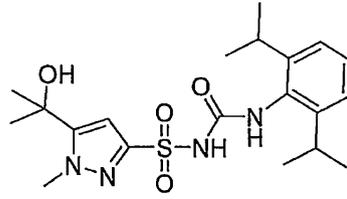
【 1 1 1 3 】

N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【 1 1 1 4 】

50

【化 1 8 8】



【 1 1 1 5】

10

2-イソシアナト-1,3-ジイソプロピルベンゼン(一般方法A1を用いて調製した)及び5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミドを一般方法C1において使用して、表題化合物を白色固体(90mg、26%)として得た。

【 1 1 1 6】

【数 2 4 6】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.25\text{-}7.24$ (m, 1H), $7.16\text{-}7.14$ (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), $3.11\text{-}3.08$ (m, 2H), 1.61 (s, 6H), 1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 12H).

LCMS (m/z): 423.20 ($M + 1$) $^+$; 99.16% (210 nm), 97.19% (254 nm). HPLC: 98.16% (210nm), 97.09% (254nm).

20

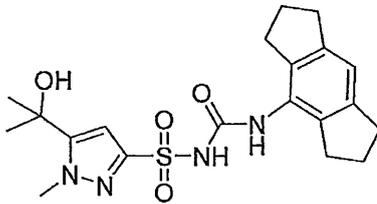
【 1 1 1 7】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド.

【 1 1 1 8】

【化 1 8 9】

30



【 1 1 1 9】

4-イソシアナト-8-メチル-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及び5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミドを一般方法C1において使用して、表題化合物を白色固体(70mg、15%)として得た。

40

【 1 1 2 0】

【数 2 4 7】

50

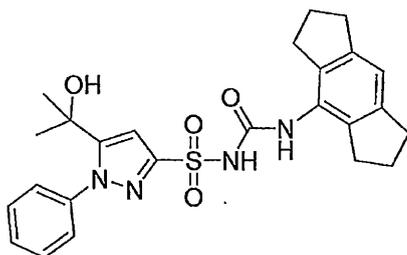
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.79 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H), 2.62 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H), 1.95 (p, $J = 7.4$ Hz, 4H), 1.50 (s, 6H).

【 1 1 2 1 】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【 1 1 2 2 】

【 化 1 9 0 】



【 1 1 2 3 】

4-イソシアナト-8-メチル-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及び5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミドを一般方法C1において使用して、表題化合物を白色固体(10mg、2%)として得た。

【 1 1 2 4 】

【 数 2 4 8 】

^1H NMR (400 MHz, CD $_3$ OD): $\delta = 7.54$ (s, 5H), 6.59 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 2.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.69 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.05-1.96 (m, 4H), 1.44 (s, 6H).

LCMS (m/z): 481.20 (M $^-$); 93.76% (210 nm), 93.24% (254 nm). HPLC: 95.86% (210 nm), 93.93% (254 nm).

【 1 1 2 5 】

1-ベンジル-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【 1 1 2 6 】

10

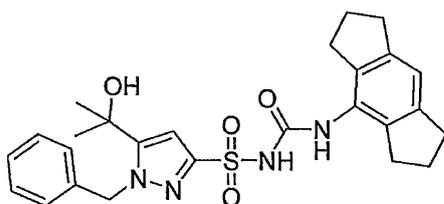
20

30

40

50

【化 1 9 1】



10

【 1 1 2 7】

4-イソシアナト-8-メチル-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及び1-ベンジル-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミドを一般方法C1において使用して、表題化合物を白色固体(40mg、7%)として得た。

【 1 1 2 8】

【数 2 4 9】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.20-7.14 (m, 5H), 6.95 (s 2H), 6.73 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 2.86 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.68 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 2.01-1.94 (m, 4H), 1.51 (s, 6H). LCMS (m/z): 494.7 ($M+1$) $^+$; 98.74% (210 nm), 96.05% (254 nm). HPLC: 95.11% (210 nm), 95.08% (254 nm).

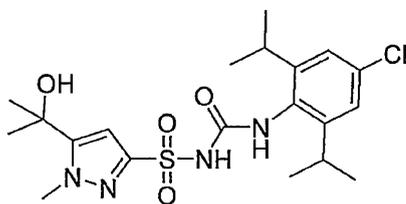
20

【 1 1 2 9】

N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【 1 1 3 0】

【化 1 9 2】



30

【 1 1 3 1】

5-クロロ-2-イソシアナト-1,3-ジイソプロピルベンゼン(一般方法A2を用いて調製した)及び5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミドを一般方法C2において使用して、表題化合物を白色固体(83mg、17%)として得た。

【 1 1 3 2】

【数 2 5 0】

40

50

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 7.81$ (s, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.03 (七重線, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.05 (d, $J = 1.8$ Hz, 12H). HRMS $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{Cl}_1\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_1$ $[\text{M-H}]^-$ の計算値455.1525, 実測値455.1515.

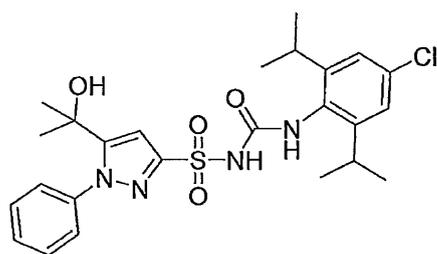
10

【 1 1 3 3 】

N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【 1 1 3 4 】

【 化 1 9 3 】



20

【 1 1 3 5 】

5-クロロ-2-イソシアナト-1,3-ジイソプロピルベンゼン(一般方法A2を用いて調製した)及び5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミドを一般方法C2において使用して、表題化合物を白色固体(168mg、31%)として得た。

【 1 1 3 6 】

【 数 2 5 1 】

30

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 7.87$ (s, 1H), 7.52 (s, 5H), 7.10 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.10 – 2.92 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.02 (d, $J = 7.0$ Hz, 12H). HRMS $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{Cl}_1\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_1$ $[\text{M-H}]^-$ の計算値517.1682, 実測値 517.1671.

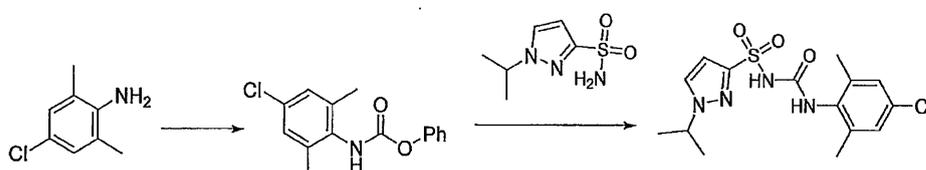
【 1 1 3 7 】

N-((4-クロロ-2,6-ジメチルフェニル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

40

【 1 1 3 8 】

【 化 1 9 4 】



50

【 1 1 3 9 】

DCM(5mL)中の4-クロロ-2,6-ジメチルアニリン(50mg、0.321mmol)の溶液をEt₃N(50mg、0.48mmol)で処理し、0 に冷却し、クロロギ酸フェニル(60mg、0.39mmol)を0 で滴下添加した。反応混合物を室温に加温し、12時間撹拌した。完了したら、反応混合物を飽和NaHCO₃溶液で希釈し、DCM(2×20mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。得られた残留物をn-ペンタンで洗浄し、真空中で乾燥させて、フェニル(4-クロロ-2,6-ジメチルフェニル)カルバメート(75mg、85%)を褐色固体として得た。

【 1 1 4 0 】

【数 2 5 2】

10

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.46-7.37 (m, 4H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.12-7.11(m, 2H), 2.33(s, 6H). LCMS (m/z): 275.9 [M+H]⁺.

【 1 1 4 1 】

1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド(150mg、0.79mmol)を無水THF(5 mL)に溶解し、窒素雰囲気下0 にてNaH(80mg、1.98mmol)で慎重に処理した。得られた混合物を室温で30分間撹拌し、次いで窒素雰囲気下0 にて、THF(3mL)中のフェニル(4-クロロ-2,6-ジメチルフェニル)カルバメート(240mg、0.87mmol)の溶液で処理した。得られた反応混合物を室温に加温し、3時間撹拌した。完了したら、反応混合物を飽和NH₄Cl溶液で希釈し、EtOAc(2×30mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、40%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル(60~120メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、N-((4-クロロ-2,6-ジメチルフェニル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド(90mg、31%)を白色固体として得た。

20

【 1 1 4 2 】

【数 2 5 3】

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.05 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.73(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.64-4.57 (m, 1H), 2.03 (s, 6H), 1.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 370.95 [M+H]⁺.; 97.62% (210 nm), 97.48% (254 nm). HPLC: 97.20% (210nm). HRMS C₁₅H₁₈Cl₁N₄O₃S₁ [M-H]⁻の計算値369.0794, 実測値 369.0785.

40

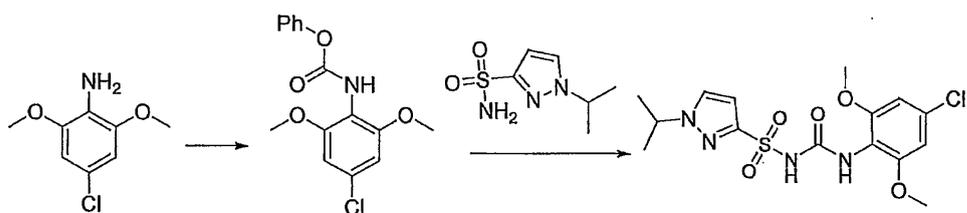
【 1 1 4 3 】

N-((4-クロロ-2,6-ジメトキシフェニル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【 1 1 4 4 】

50

【化195】



10

【1145】

THF(8mL)中の4-クロロ-2,6-ジメトキシアニリン(200mg、1.06mmol)の溶液を0に冷却し、窒素雰囲気下、NaH(62mg、1.59mmol)で処理した。得られた混合物を15分間攪拌した後、クロロギ酸フェニル(330mg、2.13mmol)を0で滴下添加した。反応混合物を室温に加温し、12時間攪拌した。完了したら、反応混合物をEtOAcで希釈し、セライトパッドに通して濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、10%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル(60~120メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、フェニル(4-クロロ-2,6-ジメトキシフェニル)カルバメート(0.2g、61%)を白色固体として得た。

【1146】

20

【数254】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.35-7.33 (m, 2H), 7.20-7.19 (m, 3H), 6.61 (s, 2H), 3.83 (s, 6H).

【1147】

1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド(100mg、0.53mmol)を無水THF(5mL)に溶解し、窒素雰囲気下0にてNaH(52mg、1.32mmol)で慎重に処理した。得られた混合物を室温で40分間攪拌し、次いで窒素雰囲気下0にて、THF(3mL)中のフェニル(4-クロロ-2,6-ジメトキシフェニル)カルバメート(180mg、0.58mmol)の溶液で処理した。得られた反応混合物を室温に加温し、12時間攪拌した。完了したら、反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液で希釈し、EtOAc(2×50mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物を逆相分取HPLC[カラム: Gemini NX C18(21.2mm×150mm、粒径5 μm);流速:20mL/分;溶離液:水中10mM重炭酸アンモニウム(A)及びMeCN(B);勾配:T/%B=0/20、2/20、8/70]により精製した。画分を凍結乾燥して、N-((4-クロロ-2,6-ジメトキシフェニル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド(20mg、9%)を白色固体として得た。

30

40

【1148】

【数255】

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 7.90$ (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.63 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.60-4.54 (m, 1H), 3.70 (s, 6H), 1.43 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). LCMS (m/z): 403.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 90.61% (210nm). HPLC: 91.63% (210nm). HRMS $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{Cl}_1\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ の計算値401.0692, 実測値401.0684.

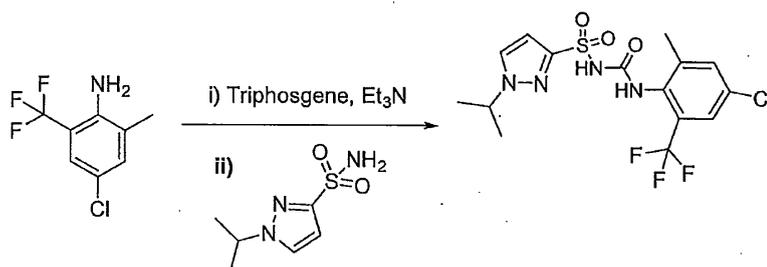
10

【 1 1 4 9 】

N-((4-クロロ-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【 1 1 5 0 】

【 化 1 9 6 】



20

【 1 1 5 1 】

4-クロロ-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)アニリン(50mg、0.24mmol)を無水THF(5mL)に溶解し、室温にて Et_3N (30mg、0.29mmol)で処理した。溶液をトリホスゲン(30mg、0.095mmol)で処理し、得られた混合物を60℃で4時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。得られた残留物をn-ペンタン(20mL)と共に10分間撹拌し、セライトパッドに通して濾過し、真空中で濃縮して、対応するイソシアネートを白色固体として得た。別の50mLの丸底フラスコ内で、1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド(40mg、0.212mmol)を無水THF(5mL)に溶解し、窒素雰囲気下0℃にて NaH (22mg、0.529mmol)で慎重に処理した。これを室温で30分間撹拌した。前述のイソシアネートの溶液を窒素雰囲気下THF中で添加した。得られた反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応が完了したら、反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液で希釈し、 EtOAc (2×25mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を、40% EtOAc -ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル(60~120メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、N-((4-クロロ-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミドを得た。これをジエチルエーテル及びn-ペンタンとすり混ぜて、N-((4-クロロ-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド(35mg、35%)を白色固体として得た。

30

40

【 1 1 5 2 】

【 数 2 5 6 】

50

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 11.05$ (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.67 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.43 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). ^{19}F NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = -60.82$. LCMS (m/z): 425.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 94.05% (210 nm). HPLC: 98.03% (210nm). HRMS $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_1\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}-\text{H}]$ の計算値423.0511, 実測値 423.0513.

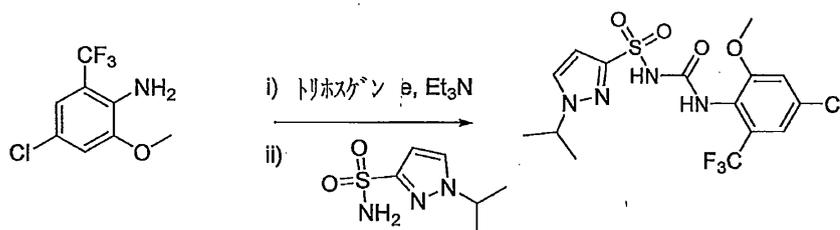
10

【 1 1 5 3 】

N-((4-クロロ-2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【 1 1 5 4 】

【 化 1 9 7 】



20

【 1 1 5 5 】

4-クロロ-2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)アニリン(50mg、0.22mmol)を無水THF(2mL)に溶解し、室温にてEt₃N(27mg、0.27mmol)で処理した。溶液をトリホスゲン(32mg、0.11mmol)で処理し、得られた混合物を70℃で3時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残留物を5%EtOAc-ヘキサン(20mL)と共に10分間撹拌し、セライトに通して濾過し、真空中で濃縮して、所望のイソシアネート白色固体として得た。別の50mLの丸底フラスコ内で、1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド(42mg、0.22mmol)を無水THF(5mL)に溶解し、窒素雰囲気下0℃にてNaH(18mg、0.44mmol)で慎重に処理した。混合物を0℃で20分間撹拌し、窒素雰囲気下、前述のTHF中イソシアネートの溶液で処理した。得られた反応混合物を0~10℃で2時間撹拌した。完了したら、反応混合物を飽和NH₄Cl溶液で希釈し、EtOAc(2×50mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、50%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル(60~120メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、N-((4-クロロ-2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド(10mg、10%)を白色固体として得た。

30

40

【 1 1 5 6 】

【 数 2 5 7 】

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.81 (s, 1H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.64-4.57 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 6H). ^{19}F NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = -61.55. LCMS (m/z): 441.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 94.58% (210 nm). HPLC: 92.16% (210nm). HRMS $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_1\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ の計算値439.0460, 実測値 439.0478.

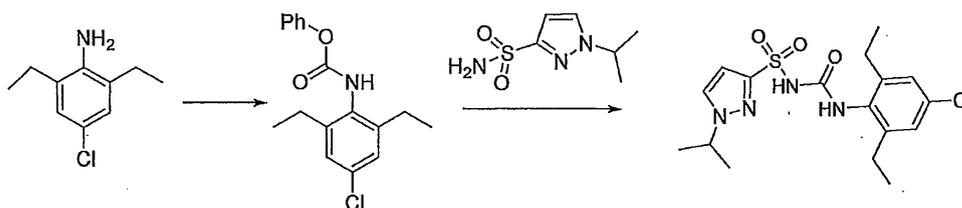
10

【 1 1 5 7 】

N-((4-クロロ-2,6-ジエチルフェニル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【 1 1 5 8 】

【 化 1 9 8 】



20

【 1 1 5 9 】

THF(5mL)中の4-クロロ-2,6-ジシクロプロピルアニリン(100mg、0.546mmol)の溶液を0 に冷却し、窒素雰囲気下、NaH(30mg、0.66mmol)で処理し、15分間撹拌した。クロロギ酸フェニル(130mg、0.819mmol)を前述の溶液に0 で滴下添加した。反応混合物を室温に加温し、12時間撹拌した。完了したら、混合物をEtOAcで希釈し、セライトパッドに通して濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、10%EtOAc-ヘキサンを用いるシリカゲル(60~120メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、フェニル(4-クロロ-2,6-ジエチルフェニル)カルバメート(0.15g、91%)を白色固体として得た。

30

【 1 1 6 0 】

【 数 2 5 8 】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.38-7.33 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 3H), 7.13 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 2.75-2.64 (m, 4H), 1.28-1.22 (m, 6H).

【 1 1 6 1 】

1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド(75mg、0.40mmol)を無水THF(5mL)に溶解し、窒素雰囲気下0 にてNaH(40mg、0.99mmol)で慎重に処理した。得られた混合物を室温で30分間撹拌し、次いで窒素雰囲気下0 にて、THF(3mL)中のフェニル(4-クロロ-2,6-ジエチルフェニル)カルバメート(130mg、0.44mmol)の溶液で処理した。得られた反応混合物を室温に加温し、4時間撹拌した。完了したら、反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液で希釈し、EtOAc(2 x 30mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を、30~40%EtOAc-ヘキサン溶液を用いるシリカゲル(60~120メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製し、続いてジエチルエーテル及びn-ペンタンとすり混ぜて、N-((4-クロロ-2,6-ジエチルフェニル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド(40mg、24%)を

40

50

白色固体として得た。

【 1 1 6 2 】

【数 2 5 9】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.05 (s, 1H), 7.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.62-4.59 (m, 1H), 2.42 (q, J = 7.6 Hz, 4H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.02 (t, J = 7.6 Hz, 6H). LCMS (m/z): 399.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 96.72% (210nm). HPLC: 97.13% (210nm). HRMS $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{Cl}_1\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ の計算値397.1107, 実測値 397.1090.

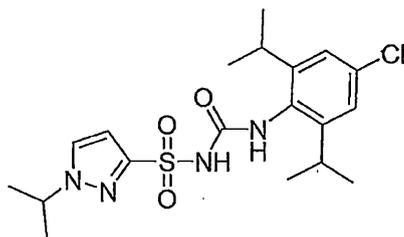
10

【 1 1 6 3 】

N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【 1 1 6 4 】

【化 1 9 9】



20

【 1 1 6 5 】

5-クロロ-2-イソシアナト-1,3-ジイソプロピルベンゼン(一般方法A2を用いて調製した)及び1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミドを一般方法C2において使用して、表題化合物を白色固体(221mg、49%)として得た。

30

【 1 1 6 6 】

【数 2 6 0】

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.62 – 4.29 (m, 1H), 3.11 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 12H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ = 160.96, 156.43, 150.19, 135.25, 131.49, 128.53, 123.27, 105.21, 54.23, 28.80, 24.15, 23.55. HRMS $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{Cl}_1\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ の計算値425.1420, 実測値 425.1409.

40

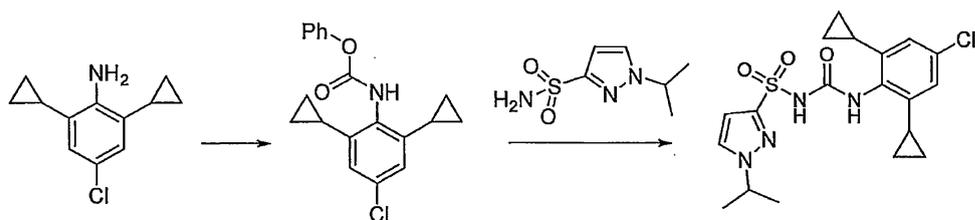
【 1 1 6 7 】

N-((4-クロロ-2,6-ジシクロプロピルフェニル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【 1 1 6 8 】

50

【化200】



【1169】

10

THF(5mL)中の4-クロロ-2,6-ジシクロプロピルアニリン(150mg、0.724mmol)の溶液を0 に冷却した。NaH(35mg、0.87mmol)を前述の溶液に少量ずつ添加し、20分間攪拌した。クロロギ酸フェニル(170mg、1.08mmol)を前述の溶液に0 で滴下添加した。反応混合物を室温に加温し、12時間攪拌した。完了したら、混合物をEtOAcで希釈し、セライトに通して濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、15%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル(60~120メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、フェニル(4-クロロ-2,6-ジシクロプロピルフェニル)カルバメート(195mg、83%)を白色固体として得た。

【1170】

【数261】

20

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37\text{-}7.35$ (m, 2H), $7.21\text{-}7.19$ (m, 3H), $6.84\text{-}6.83$ (m, 2H), $2.08\text{-}2.04$ (m, 2H), $1.04\text{-}1.02$ (m, 4H), $0.69\text{-}0.68$ (m, 4H).
LCMS (m/z): 328.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【1171】

1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド(100mg、0.53mmol)を無水THF(5 mL)に溶解し、窒素雰囲気下0 にてNaH(53mg、1.32mmol)で慎重に処理した。得られた混合物を室温で30分間攪拌し、次いで窒素雰囲気下0 にて、THF(3mL)中のフェニル(4-クロロ-2,6-ジシクロプロピルフェニル)カルバメート(190mg、0.582mmol)の溶液で処理した。反応混合物を室温に加温し、4時間攪拌した。反応が完了したら、反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液で希釈し、EtOAc(2×30mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を、40%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル(60~120メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、N-((4-クロロ-2,6-ジシクロプロピルフェニル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミドを得た。これをジエチルエーテル及びn-ペンタンとすり混ぜて、(25mg、11%)を白色固体として得た。

30

【1172】

【数262】

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 11.05$ (s, 1H), $8.01\text{-}7.98$ (m, 2H), 6.74 (s, 3H), $4.59\text{-}4.56$ (m, 1H), $1.77\text{-}1.76$ (m, 2H), 1.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), $0.77\text{-}0.75$ (m, 4H), $0.56\text{-}0.55$ (m, 4H). LCMS (m/z): 423.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 93.58% (210 nm).
HPLC: 92.87% (210nm). HRMS $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_1\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ の計算値421.1107, 実測値 421.1107.

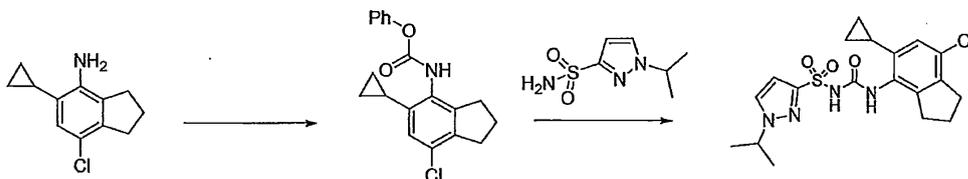
50

【 1 1 7 3 】

N-((7-クロロ-5-シクロプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【 1 1 7 4 】

【 化 2 0 1 】



10

【 1 1 7 5 】

7-クロロ-5-シクロプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン、6(70mg、0.33mmol)をTHF(5mL)に溶解し、0℃に冷却した。NaH(20mg、0.505mmol)を窒素雰囲気下で前述の溶液に添加し、15分間攪拌した後、クロロギ酸フェニル(100mg、0.674mmol)を0℃で滴下添加した。反応混合物を室温に加温し、12時間攪拌した。完了したら、反応混合物をEtOAcで希釈し、セライトに通して濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、10%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル(60~120メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、フェニル(7-クロロ-5-シクロプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバメート(80mg、73%)を褐色固体として得た。

20

【 1 1 7 6 】

【 数 2 6 3 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.39-7.37 (m, 3H), 7.25-7.24 (m, 2H), 6.85(s, 1H), 3.0-2.94 (m, 4H), 2.12-2.10 (m, 2H), 1.34 (m, 1H), 0.96-0.95 (m, 2H), 0.59-0.57 (m, 2H). LCMS (m/z): 328.30 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

30

【 1 1 7 7 】

1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド(41mg、0.219mmol)を無水THF(3mL)に溶解し、窒素雰囲気下0℃にてNaH(21mg、0.549mmol)で慎重に処理した。得られた混合物を室温で30分間攪拌し、窒素雰囲気下0℃にて、THF(2mL)中のフェニル(7-クロロ-5-シクロプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバメート(80mg、0.244mmol)の溶液で処理した。得られた反応混合物を室温に加温し、4時間攪拌した。完了したら、反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液で希釈し、EtOAc(2×30mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を逆相分取HPLC[カラム:Gemini NX C18(21.2mm×150mm、粒径5 μm);流速:20mL/分;溶離液:水中10mM重炭酸アンモニウム(A)及びMeCN(B);勾配:T/%B=0/20、2/30、8/70]により精製した。画分を凍結乾燥して、N-((7-クロロ-5-シクロプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド(20mg、20%)を白色固体として得た。

40

【 1 1 7 8 】

【 数 2 6 4 】

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 7.95$ (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.69(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 2.84 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.95-1.92 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 1H), 1.41(d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 0.82-0.78 (m, 2H), 0.54-0.50 (m, 2H). LCMS (m/z): 421.15 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$; 94.19% (210 nm). HPLC: 95.46% (210nm). HRMS $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_1\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_1$ [$\text{M}-\text{H}$] $^-$ の計算値 421.1107, 実測値 421.1110.

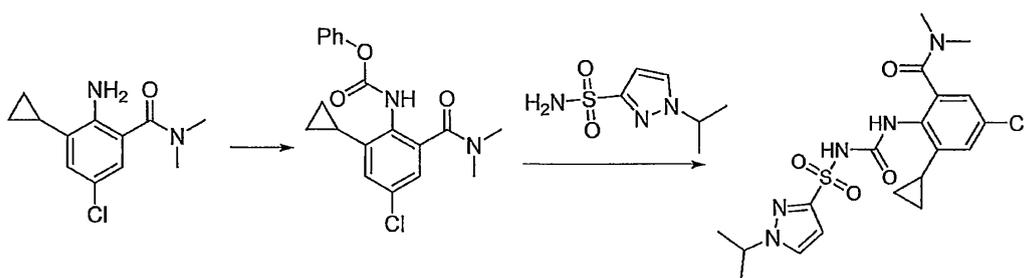
10

【 1 1 7 9 】

5-クロロ-3-シクロプロピル-2-(3-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)スルホニル)ウレイド)-N,N-ジメチルベンズアミド

【 1 1 8 0 】

【 化 2 0 2 】



20

【 1 1 8 1 】

2-アミノ-5-クロロ-3-シクロプロピル-N,N-ジメチルベンズアミド(200mg、0.84mmol)を無水THF(5mL)に溶解し、窒素雰囲気下0℃にてNaH(50mg、1.26mmol)で慎重に処理した。得られた反応混合物を15分間攪拌し、次いでクロロギ酸フェニル(262mg、1.68mmol)を0℃で滴下添加した。反応混合物を室温に加温し、12時間攪拌した。完了したら、反応混合物をEtOAcで希釈し、セライトに通して濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、15%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル(60~120メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、フェニル(4-クロロ-2-シクロプロピル-6-(ジメチルカルバモイル)フェニル)カルバメート(0.14、47%)を暗褐色液体として得た。

30

【 1 1 8 2 】

【 数 2 6 5 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.39$ -7.34 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 3H), 7.08-7.02 (m, 2H), 3.09(s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.05-2.0 (m, 1H), 1.05-1.02 (m, 2H), 0.71-0.69 (m, 2H). LCMS (m/z): 358.60 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

40

【 1 1 8 3 】

1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド(57mg、0.30mmol)を無水THF(5mL)に溶解し、窒素雰囲気下0℃にてNaH(18mg、0.451mmol)で慎重に処理した。得られた混合物を室温で45分間攪拌し、次いで窒素雰囲気下0℃にて、THF(3mL)中のフェニル(4-クロロ-2-シクロプロピル-6-(ジメチルカルバモイル)フェニル)カルバメート(120mg、

50

0.335mmol)の溶液で処理した。得られた反応混合物を室温に加温し、2時間撹拌した。完了したら、反応混合物を飽和NH₄Cl溶液で希釈し、EtOAc(2×30mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を逆相分取HPLC[カラム:Gemini NX C18 110A AXIA(21.2mm×150mm、粒径5μm);流速:18mL/分;溶離液:水中10mM重炭酸アンモニウム(A)及びMeCN(B);勾配:T/%B=0/20、2/20、10/60]により精製した。画分を凍結乾燥して、5-クロロ-3-シクロプロピル-2-(3-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)スルホニル)ウレイド)-N,N-ジメチルベンズアミド(10mg、7%)を白色固体として得た。

【 1 1 8 4 】

【数 2 6 6】

10

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.77 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.62-4.53 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.88-1.87(m, 1H), 1.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.90-0.88 (m, 2H), 0.63-0.61 (m, 2H). LCMS (*m/z*): 454.0 [M+H]⁺; 97.52% (210 nm). HPLC: 92.05% (210nm). HRMS C₁₉H₂₃Cl₁N₅O₄S₁ [M-H]⁻の計算値452.1165, 実測値 452.1180.

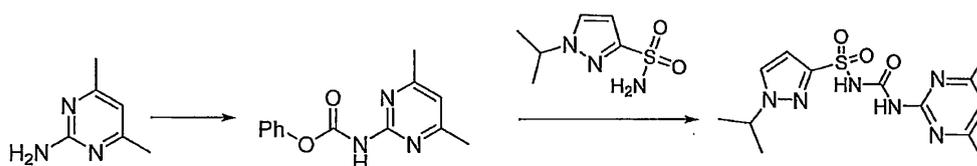
20

【 1 1 8 5 】

N-((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【 1 1 8 6 】

【化 2 0 3】



30

【 1 1 8 7 】

THF(10mL)中の4,6-ジメチルピリミジン-2-アミン(300mg、2.43mmol)の溶液を0に冷却し、窒素雰囲気下、NaH(140mg、3.64mmol)で処理した。得られた混合物を15分間撹拌し、次いで0にてクロロギ酸フェニル(0.6mL、4.87mmol)で処理した。反応混合物を室温に加温し、12時間撹拌した。完了したら、反応混合物をEtOAc(30mL)で希釈し、セライトに通して濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、30%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル(60~120メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、フェニル(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)カルバメート(250mg、42%)を白色固体として得た。

40

【 1 1 8 8 】

【数 2 6 7】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.14 (s, 1H), 7.45-7.34 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 2.46 (s, 6H). LCMS (*m/z*): 244.30 [M+H]⁺.

50

【 1 1 8 9 】

1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド(75mg、0.396mmol)を無水THF(50mL)に溶解し、窒素雰囲気下0℃にてNaH(40mg、0.99mmol)で慎重に処理した。得られた混合物を室温に加温し、30分間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、次いで窒素雰囲気下0℃にて、THF(5mL)中のフェニル(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)カルバメート(100mg、0.436mmol)の溶液で処理した。反応混合物を室温に加温し、3時間攪拌した。完了したら、反応混合物を飽和NH₄Cl溶液で希釈し、EtOAc(2×50mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を逆相分取HPLC[カラム:Gemini NX-bridge(150mm×21.2mm、粒径5μm);流速:15mL/分;溶離液:水中10mM重炭酸アンモニウム(A)及びMeCN(B);勾配:T/%B=0/10、2/20、10/60]により精製した。画分を凍結乾燥して、N-((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド(10mg、13%)を白色固体として得た。

10

【 1 1 9 0 】

【数 2 6 8】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 13.0 (s, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.62-4.57 (m, 1H), 2.45 (s, 6H), 1.53 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 339.10 [M+H]⁺. 99.70% (210 nm), 100% (254 nm). HPLC: 97.22% (210nm). HRMS C₁₃H₁₇N₆O₃S₁ [M-H]⁻の計算値337.1088, 実測値337.1099.

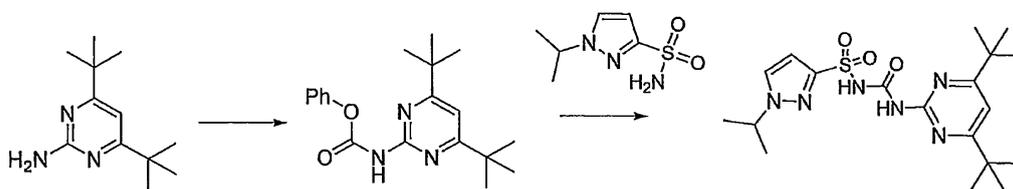
20

【 1 1 9 1 】

N-((4,6-ジ-tert-ブチルピリミジン-2-イル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【 1 1 9 2 】

【化 2 0 4】



30

【 1 1 9 3 】

THF(5mL)中の4,6-ジ-tert-ブチルピリミジン-2-アミン(0.15g、0.72mmol)の溶液を0℃に冷却し、窒素雰囲気下、NaH(35mg、0.86mmol)で処理した。得られた混合物を15分間攪拌し、クロロギ酸フェニル(0.17g、1.08mmol)を前述の溶液に0℃で滴下添加した。反応混合物を室温に加温し、12時間攪拌した。完了したら、反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残留物を酢酸エチルで希釈し、セライトに通して濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、15%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル(60~120メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、フェニル(4,6-ジ-tert-ブチルピリミジン-2-イル)カルバメート(140mg、59%)を白色固体として得た。

40

【 1 1 9 4 】

【数 2 6 9】

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.95$ (s, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 4H), 1.32 (s, 18H). LCMS (m/z): 328.40 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

【 1 1 9 5 】

1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド(50mg、0.264mmol)を無水THF(40mL)に溶解し、窒素雰囲気下0℃にてNaH(27mg、0.661mmol)で慎重に処理した。得られた混合物を30分間攪拌し、次いで窒素雰囲気下0℃にて、THF(5mL)中のフェニル(4,6-ジ-tert-ブチルピリミジン-2-イル)カルバメート(95mg、0.29mmol)の溶液で処理した。得られた反応混合物を室温に加温し、4時間攪拌した。完了したら、反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液で希釈し、EtOAc(2×50mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を、40%EtOAc-ヘキサン溶液を用いるシリカゲル(60~120メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、N-((4,6-ジ-tert-ブチルピリミジン-2-イル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド(38mg、25%)を白色固体として得た。

【 1 1 9 6 】

【数 2 7 0】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 13.75$ (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.61-4.54 (m, 1H), 1.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.31 (s, 18H). LCMS (m/z): 423.50 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 99.88% (210 nm). HPLC: 98.49% (210nm). HRMS $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ の計算値421.2027, 実測値 421.2008.

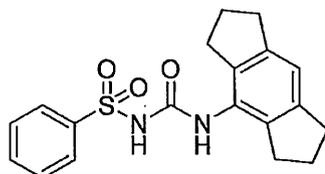
【 1 1 9 7 】

フェニル/二環式化合物

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)ベンゼンスルホンアミド

【 1 1 9 8 】

【化 2 0 5】



【 1 1 9 9 】

4-イソシアナト-8-メチル-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及びフェニルスルホンアミドを一般方法C1において使用して、表題化合物を白色固体(50mg、13%)として得た。

【 1 2 0 0 】

【数 2 7 1】

10

20

30

40

50

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8.05 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.72 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 2.84 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.59 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.00 (五重線, J = 7.2 Hz, 4H).

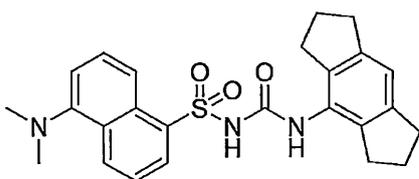
【 1 2 0 1 】

5-(ジメチルアミノ)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)ナフタレン-1-スルホンアミド

10

【 1 2 0 2 】

【 化 2 0 6 】



20

【 1 2 0 3 】

THF(5.0mL)中の5-(ジメチルアミノ)ナフタレン-1-スルホンアミド(20mg、0.08mmol)の溶液をDIPEA(17 μL 、0.09mmol)で処理し、室温で15分間攪拌し、次いでTHF(1.0 mL)中の4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A2を用いて調製した)(19mg、0.09mmol)の溶液を滴下添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌し、次いで真空中で濃縮した。粗生成物をHPLCにより精製して、表題化合物を淡黄色固体(24 mg、66%)として得た。

【 1 2 0 4 】

【 数 2 7 2 】

30

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 9.5, 8.1 Hz, 2H), 7.67–7.56 (m, 2H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 2.91 (s, 6H), 2.79 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.40 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.92 (五重線, J = 7.4 Hz, 4H).

^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ = 152.5, 150.3, 144.4, 138.3, 131.9, 131.7, 131.1, 130.3, 130.1, 129.9, 128.9, 127.2, 123.6, 119.4, 119.1, 118.9, 115.7, 78.4, 78.0, 77.7, 49.6, 48.3, 45.6, 33.4, 33.2, 30.5, 29.3, 25.9, 25.8; HRMS

(ESI) $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値450.1846, 実測値 450.1859.

40

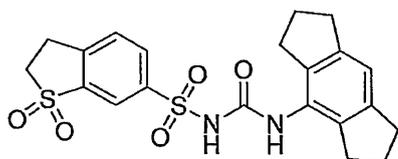
【 1 2 0 5 】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-6-スルホンアミド1,1-ジオキシド

【 1 2 0 6 】

50

【化 2 0 7】



【 1 2 0 7】

10

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A2を用いて調製した)及び2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-6-スルホンアミド1,1-ジオキシドを一般方法C2において使用して、表題化合物を白色固体(33mg、28%)として得た。

【 1 2 0 8】

【数 2 7 3】

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.17 (bs, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.13 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 12 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.68 (t, J = 9 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6 Hz, 4H), 2.55 (t, J = 6 Hz, 4H), 1.93-1.88 (m, 4H).

20

$^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, DMSO-d_6): δ = 151.6, 143.3, 143.0, 142.7, 139.6, 137.6, 137.5, 132.2, 128.9, 120.1, 117.9, 50.9, 32.9, 30.6, 25.6, 25.4 LCMS (m/z):

447 $[\text{M} + \text{H}]^+$

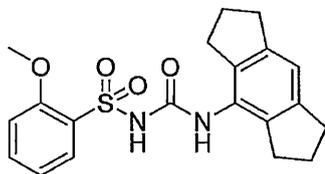
【 1 2 0 9】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-2-メトキシベンゼン
スルホンアミド

30

【 1 2 1 0】

【化 2 0 8】



40

【 1 2 1 1】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A2を用いて調製した)及び2-メトキシベンゼンスルホンアミドを一般方法C6において使用して、表題化合物を白色固体(30mg、48%)として得た。

【 1 2 1 2】

【数 2 7 4】

50

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.96 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.14 – 7.05 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.83 (t, $J = 7.3$ Hz, 4H), 2.56 (t, $J = 7.3$ Hz, 4H), 2.09 – 1.90 (m, 4H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ 155.9, 143.2, 136.6, 134.7, 129.5, 127.2, 126.6, 125.9, 119.5, 118.0, 111.6, 111.2, 55.3, 31.9, 29.3, 24.5. HRMS (ESI) $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^{\oplus}$ の計算値387.1373, 実測値 387.1378.

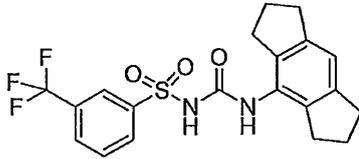
10

【 1 2 1 3 】

N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イルカルバモイル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

【 1 2 1 4 】

【 化 2 0 9 】



20

【 1 2 1 5 】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及び3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミドを一般方法C4において使用して、表題化合物を白色固体(0.015g、12%);オフホワイトで粘着性のもので得た。

【 1 2 1 6 】

【 数 2 7 5 】

30

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 11.01$ (bs, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25-8.23 (m, 2H), 8.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.90 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 2.77 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.50 (m, 4H), 1.90 (五重線, $J = 7.6$ Hz, 4H). LCMS, 純度: 96.69%, m/z 425.1 ($\text{M}+\text{H}^+$). HRMS (FAB $^+$) $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ の計算値: 425.1068, 実測値: 425.1009.

40

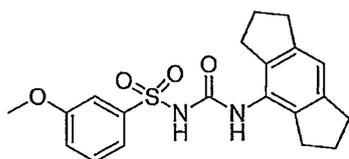
【 1 2 1 7 】

N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イルカルバモイル)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド

【 1 2 1 8 】

50

【化 2 1 0】



【 1 2 1 9】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及び3-メトキシベンゼンスルホンアミドを一般方法C4において使用して、表題化合物をオフホワイトの固体(0.025g、23%)として得た。

10

【 1 2 2 0】

【数 2 7 6】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.77 (bs, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.56-7.45 (m, 3H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.77 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.53 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 1.92 (五重線, J = 7.2 Hz, 4H). LCMS, 純度: 95.02%, tr = 3.77分, m/z 387.28 ($M+H^+$). HRMS (FAB $^+$) $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ [$M+H$] $^+$ の計算値: 387.1300, 実測値: 387.1301.

20

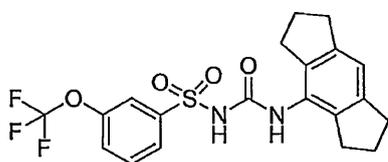
【 1 2 2 1】

N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロs-インダセン-4-イルカルバモイル)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド

【 1 2 2 2】

【化 2 1 1】

30



【 1 2 2 3】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及び3-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミドを一般方法C4において使用して、表題化合物をオフホワイトの固体(0.045g、43%)として得た。

40

【 1 2 2 4】

【数 2 7 7】

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 2.82 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 1.99 (五重線, J = 7.6 Hz, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 149.2, 147.9, 143.1, 142.2, 137.3, 131.5, 128.5, 126.4, 125.9, 121.2, 119.7, 118.6, 118.1, 32.5, 29.4, 25.0. ^{19}F NMR (233.33 MHz, DMSO- d_6): -57.10 (s, 3F). LCMS, 純度: 95.56%, m/z 441.20 ($M+H^+$). HRMS (FAB^+) $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ [$M+H$] $^+$ の計算値: 441.1018, 実測値: 441.1015.

10

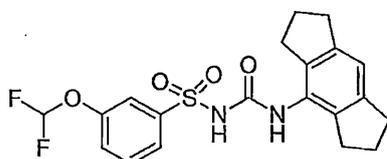
【 1 2 2 5 】

3-(ジフルオロメトキシ)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)ベンゼンスルホンアミド

【 1 2 2 6 】

【 化 2 1 2 】

20



【 1 2 2 7 】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A2を用いて調製した)及び3-(ジフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミドを一般方法C5において使用して、表題化合物をオフホワイトの固体(0.056g、50%)として得た。

30

【 1 2 2 8 】

【 数 2 7 8 】

^1H NMR (600 MHz, アセトニトリル- d_3) δ = 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 2.81 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 2.55 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 1.95 (五重線, J = 7.5 Hz, 4H).

40

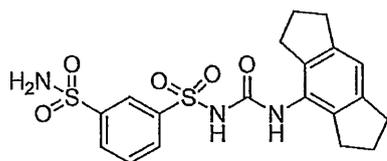
【 1 2 2 9 】

N^1 -(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロs-インダセン-4-イルカルバモイル)ベンゼン-1,3-ジスルホンアミド

【 1 2 3 0 】

50

【化 2 1 3】



【1 2 3 1】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及びベンゼン-1,3-ジスルホンアミドを一般方法C4において使用して、表題化合物を白色固体(0.080g、12%)として得た。

10

【1 2 3 2】

【数 2 7 9】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.02 (bs, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 2.77 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.54 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 1.92 (五重線, J = 7.2 Hz, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 149.0, 144.9, 143.1, 140.9, 137.3, 130.4, 130.2, 128.5, 124.4, 118.1, 32.4, 30.0, 25.0. LCMS, 純度: 98.63%, m/z 436.03 ($M+H^+$). HRMS (FAB $^+$) $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ [$M+H$] $^+$ の計算値: 436.0923, 実測値: 436.0919.

20

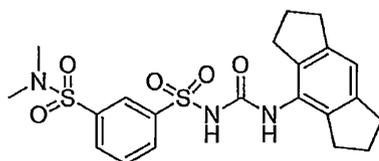
【1 2 3 3】

N^1 -((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)- N^3,N^3 -ジメチルベンゼン-1,3-ジスルホンアミド

30

【1 2 3 4】

【化 2 1 4】



40

【1 2 3 5】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及び N^1,N^1 -ジメチルベンゼン-1,3-ジスルホンアミドを一般方法C1において使用して、表題化合物を白色固体(0.019g、5%)として得た。

【1 2 3 6】

【数 2 8 0】

50

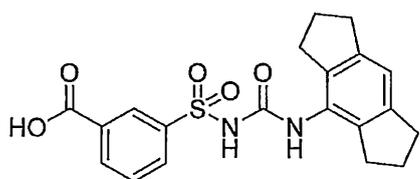
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.32 (dt, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 8.08 (dt, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.87 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 2.84 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H), 2.73 (s, 6H), 2.61 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H), 2.00 (p, $J = 7.4$ Hz, 4H).

【 1 2 3 7 】

3-(N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)スルファモイル)安息香酸

【 1 2 3 8 】

【 化 2 1 5 】



【 1 2 3 9 】

メチル3-(N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)スルファモイル)ベンゾエート(0.25g、0.603mmol)を、テトラヒドロフラン:メタノール:水の混合物(9mL、1:1:1)に溶解し、混合物を0 に冷却した。水酸化リチウム水和物(0.75g、1.81mmol、3当量)を添加し、混合物を室温で3時間攪拌した。完了したら、反応混合物を冷水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。生成物を逆相分取HPLCにより精製して、表題化合物を白色固体(0.017g、3%)として得た。

【 1 2 4 0 】

【 数 2 8 1 】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 13.26$ (bs, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.13-8.08 (m, 2H), 7.99 (bs, 1H), 7.67 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 2.75 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.55 (t, $J = 7.6$ Hz, 4H), 1.89 (五重線, $J = 7.6$ Hz, 4H). LCMS, 純度: 96%, m/z 400.98 ($\text{M}+\text{H}^+$). HRMS (FAB $^+$) $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}^+$] $^+$ の計算値: 401.1093, 実測値: 401.4514.

【 1 2 4 1 】

3-(N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)スルファモイル)ベンズアミド

【 1 2 4 2 】

10

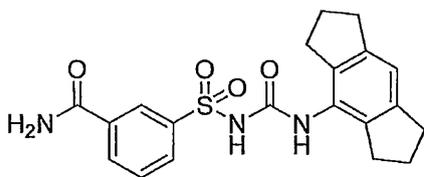
20

30

40

50

【化 2 1 6】



【 1 2 4 3】

10

3-(N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)スルファモイル)安息香酸(0.06g、0.074mmol)を無水N,N-ジメチルホルムアミド(4mL)に溶解し、溶液を0℃に冷却した。ジイソプロピルエチルアミン(3.0当量)及びHATU(2.0当量)を添加し、混合物を0℃で15分間撹拌した。塩化アンモニウム(3.0当量)を添加し、混合物を室温で5時間撹拌した。完了したら、反応混合物をブライン(20mL)に注ぎ入れ、酢酸エチル(2×10mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(10mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗残留物を逆相分取HPLCにより精製して、表題化合物を白色固体(0.011g、37%)として得た。

【 1 2 4 4】

【数 2 8 2】

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.23 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 2.73 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 2.62 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 1.87 (五重線, *J* = 7.6 Hz, 4H). LCMS, 純度: 93%, *m/z* 400.05 (M+H⁺). HRMS (FAB⁺) C₂₀H₂₁N₃O₄S [M+H]⁺の計算値: 400.1253, 実測値: 400.1378.

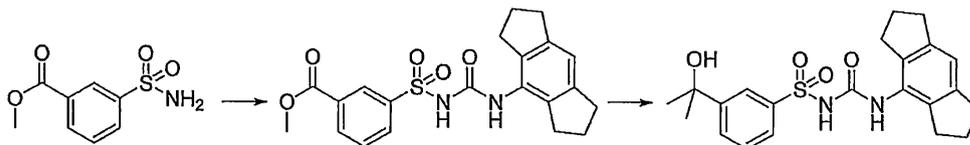
30

【 1 2 4 5】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

【 1 2 4 6】

【化 2 1 7】



40

【 1 2 4 7】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)をメチル3-スルファモイルベンゾエート(0.447g、2.07mmol、1.20当量)に室温で直接添加し、混合物を終夜撹拌した。反応混合物を冷水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。得られた残留物を、ジクロロメタン中メタノールの0~10%勾配を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル3-(N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-

50

インダセン-4-イル)カルバモイル)スルファモイル)ベンゾエートを薄褐色固体(0.36g、50%)として得た。

メチル3-(N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)スルファモイル)ベンゾエート(0.06g、0.144mmol)を無水THFに溶解し、溶液を0℃に冷却した。メチルマグネシウムブロミド(ジエチルエーテル中3M溶液、0.14mL、0.42mmol、3.0当量)を添加し、混合物を室温で4時間攪拌した。完了したら、飽和塩化アンモニウム水溶液を反応混合物に添加し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗残留物を逆相分取HPLCにより精製して、表題化合物をオフホワイトの固体(0.015g、25%)として得た。

【1248】

【数283】

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.16 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.59-7.48 (m, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 2.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.60 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 1.88 (五重線, *J* = 7.6 Hz, 4H), 1.42(s, 6H). LCMS, 純度: 91 %, *m/z* 415.05 (M+H⁺).

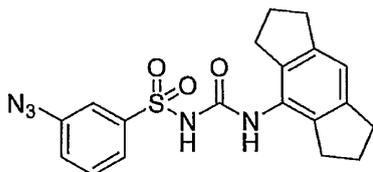
20

【1249】

3-アジド-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)ベンゼンスルホンアミド

【1250】

【化218】



30

【1251】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A2を用いて調製した)及び3-アジドベンゼンスルホンアミドを一般方法C6において使用して、表題化合物をオフホワイトの固体(70mg、50%)として得た。

【1252】

【数284】

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.22 (s, 1H), 7.72 (m, *J* = 5.2 Hz, H), 7.65 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 2.77 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 2.53 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 1.92 (m, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ 151.2, 144.9, 144.6, 142.9, 142.5, 138.9, 131.5, 131.4, 128.6, 124.9, 124.6, 124.6, 119.8, 119.2, 118.9, 111.9, 33.7, 33.6, 31.1, 29.7, 26.3. HRMS (ESI) C₁₉H₂₀N₅O₃S [M+H]⁺計算値398.1281, 実測値 398.1272.

40

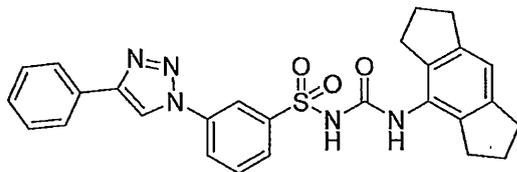
50

【 1 2 5 3 】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-3-(4-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド

【 1 2 5 4 】

【 化 2 1 9 】



10

【 1 2 5 5 】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A2を用いて調製した)及び3-(4-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミドを一般方法C6において使用して、表題化合物を淡黄色固体(10mg、49%)として得た。

【 1 2 5 6 】

【 数 2 8 5 】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.89 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.79 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 2.82 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.70 – 2.63 (m, 4H), 1.98 (m, 4H). ^{13}C NMR (151 MHz, CD_3OD) δ = 148.8, 143.9, 143.6, 137.7, 137.2, 137.0, 130.6, 130.3, 129.7, 129.6, 128.8, 128.5, 127.6, 127.4, 126.7, 125.6, 124.5, 124.0, 119.3, 118.7, 110.8, 32.7, 32.6, 30.2, 28.7, 25.3. HRMS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値 500.1751, 実測値 500.1735.

20

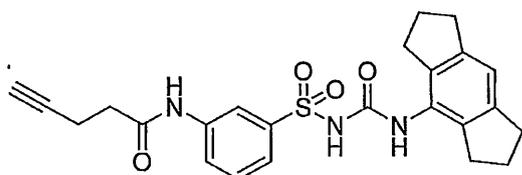
30

【 1 2 5 7 】

N-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)スルファモイル)フェニル)ペンタ-4-インアミド

【 1 2 5 8 】

【 化 2 2 0 】



40

【 1 2 5 9 】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A2を用いて調製した)及びN-(3-スルファモイルフェニル)ペンタ-4-インアミドを一般方法C6において使用して、表題化合物を白色固体(116mg、61%)として得た。

50

【 1 2 6 0 】

【 数 2 8 6 】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.18 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.3, 7.8 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 2.79 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.67 – 2.60 (m, 4H), 2.60 – 2.48 (m, 4H), 2.28 – 2.22 (m, 1H), 2.04 – 1.89 (m, 4H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ = 170.9, 143.3, 143.0, 138.8, 137.7, 128.7, 128.3, 126.4, 122.8, 122.0, 117.9, 117.7, 82.0, 68.9, 35.4, 32.4, 29.9, 25.1, 13.9. HRMS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ [M+H] $^{\circ}$ の計算値452.1639, 実測値 452.1658.

10

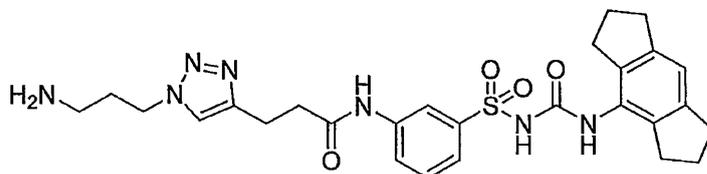
【 1 2 6 1 】

3-(1-(3-アミノプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-N-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)スルファモイル)フェニル)プロパンアミド

【 1 2 6 2 】

【 化 2 2 1 】

20



【 1 2 6 3 】

N-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)スルファモイル)フェニル)ペンタ-4-インアミド及び3-アジドプロパン-1-アミンを一般方法Fにおいて使用して、表題化合物を白色固体(6mg、43%)として得た。

【 1 2 6 4 】

【 数 2 8 7 】

30

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ = 7.85 (s, 1H), 7.55 (t, J = 3.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.26 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 2.64 – 2.50 (m, 8H), 1.94-2.02 (m, 2H), 1.92 – 1.83 (m, 4H). ^{13}C NMR (151 MHz, CD_3OD) δ = 173.0, 147.4, 146.8, 144.7, 144.6, 139.5, 139.2, 131.6, 130.0, 129.8, 124.2, 123.9, 123.2, 119.5, 118.6, 48.3, 37.7, 34.0, 31.6, 26.7, 26.6, 22.9. HRMS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ [M+H] $^{\circ}$ の計算値552.2387, 実測値 552.2368.

40

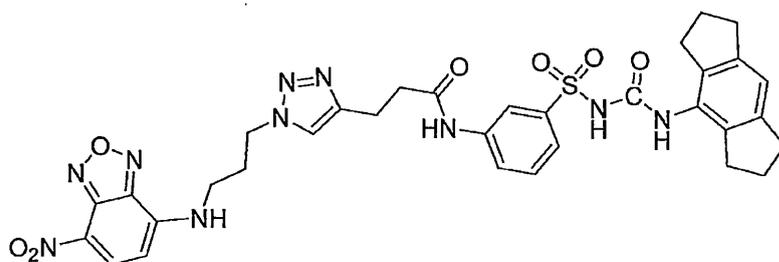
【 1 2 6 5 】

N-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)スルファモイル)フェニル)-3-(1-(3-((7-ニトロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アミノ)プロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)プロパンアミド

【 1 2 6 6 】

50

【化 2 2 2】



10

【 1 2 6 7 】

N-(2-アジドプロピル)-7-ニトロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-アミンは、Chun Li、Etienne Henry、Naresh Kumar Mani、Jie Tang、Jean-Claude Brochon、Eric Deprez及びJuan Xie Eur. J. Org. Chem. 2010、2395～2405頁に含まれる方法により合成した。THF(10mL)中の4-クロロ-7-ニトロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(300 mg、1.5mmol)の溶液に、3-アジドプロピルアミン(160mg、1.65mmol)及びCs₂CO₃(480mg、1.5mmol)を添加した。反応混合物を50℃で4時間撹拌した。反応混合物をEtOAc(50mL)間で分配し、真空中で濃縮した。残留物を、30%EtOAc-石油エーテル溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、N-(2-アジドプロピル)-7-ニトロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-アミン(240mg、76%)を得た。

20

【 1 2 6 8 】

【数 2 8 8】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.57 (s, 1 H, NH), 6.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.66 (q, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 3.59 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 2.00-2.16 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 144.2, 144.0, 143.8, 136.7, 123.7, 98.8, 49.1, 41.6, 27.6. HRMS (ESI): C₉H₁₀N₇O₃の計算値264.0840; 実測値 264.0711.

30

【 1 2 6 9 】

DMSO(500uL)中のN-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)スルファモイル)フェニル)ペンタ-4-インアミド(10mg、0.022mmol)及びN-(2-アジドプロピル)-7-ニトロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-アミン(7.0mg、0.026 mmol)、10mol% THPTA、5mol% CuSO₄、10mol% アスコルビン酸ナトリウムを、室温で12時間撹拌した。反応混合物を、逆相(Revelerisフラッシュカラムクロマトグラフィー、4g、18mL/分、移動相; 10mmol NH₄CO₃水溶液、MeCN)を用いる精製に供し、凍結乾燥して、生成物を白色固体(7.0mg、44%)として得た。

40

【 1 2 7 0 】

【数 2 8 9】

50

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ = 8.46 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.15 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.77 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.70 – 2.56 (m, 6H), 2.37 – 2.26 (m, 2H), 1.99 (q, J = 7.3 Hz, 4H). ^{13}C NMR (151 MHz, CD_3OD) δ = 172.9, 147.9, 145.4, 140.5, 139.0, 138.4, 130.6, 129.1, 128.0, 125.6, 124.2, 123.6, 120.3, 119.6, 112.4, 70.6, 48.9, 37.2, 34.3, 34.2, 31.7, 30.2, 26.8, 22.3; HRMS (ESI) $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_{10}\text{O}_7\text{S}$ [M-H] $^-$ の計算値713.2260, 実測値 713.2290.

10

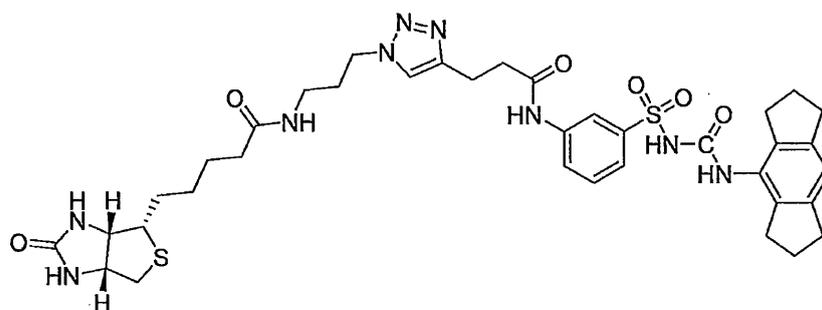
【 1 2 7 1 】

N-(3-(4-(3-((3-(N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)スルファモイル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロピル)-5-((3aS,4S,6aR)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)ペンタンアミド

20

【 1 2 7 2 】

【 化 2 2 3 】



30

【 1 2 7 3 】

乾燥DMF(10.0ml)中のピオチン(0.4g、1.63mmol)及び3-アジドプロピルアミン(0.2g、1.96mmol)の溶液に、HBTU(0.93g、2.45mmol)、続いてDIPEA(428 μL 、2.45mmol)を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応物をLCMSによりモニターし、反応完了後、これをEtOAc(50mL)で希釈し、 H_2O (25mL)、ブライン(25mL)で洗浄した。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO_4)、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、50%EtOAc-ヘキサン溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、N-(3-アジドプロピル)-5-((3aS,4S,6aR)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)ペンタンアミドを白色固体(0.13g、24%)として単離した。

40

【 1 2 7 4 】

【 数 2 9 0 】

50

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 4.52 (dd, J = 7.9, 5.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 7.9, 4.5 Hz, 1H), 3.36 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.28 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.21 – 3.14 (m, 1H), 2.93 (dd, J = 12.8, 5.0 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.20 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.78 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.74 – 1.57 (m, 4H), 1.45 (q, J = 7.5 Hz, 2H).
 ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ = 173.5, 163.4, 61.0, 59.3, 54.7, 48.2, 39.4, 35.8, 34.8, 27.7, 27.5, 27.2, 24.6.

10

【 1 2 7 5 】

DMSO中のN-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)スルファモイル)フェニル)ペンタ-4-インアミド(1.0mmol)及びN-(3-アジドプロピル)-5-(3aS,4S,6aR)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)ペンタンアミド(2.0mmol)、10mol%THPTA、5mol% CuSO_4 、10mol%アスコルビン酸ナトリウムを、室温で12時間攪拌した。反応混合物を、逆相カラムクロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を白色固体(8.0mg、31%)として得た;

20

【 1 2 7 6 】

【 数 2 9 1 】

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ = 8.26 (s, 1H), 7.83 – 7.68 (m, 3H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.48 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 4.41 – 4.22 (m, 3H), 3.18 (dd, J = 6.9, 3.5 Hz, 1H), 3.14 (td, J = 6.7, 1.7 Hz, 2H), 3.12 – 3.06 (m, 2H), 2.90 (dd, J = 12.8, 4.9 Hz, 1H), 2.81 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 2.77 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.62 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 2.19 (td, J = 7.4, 1.7 Hz, 2H), 2.05 – 2.01 (m, 2H), 2.00 – 1.95 (m, 4H), 1.76 – 1.57 (m, 4H), 1.43 (q, J = 7.6, 7.1 Hz, 2H).
 ^{13}C NMR (151 MHz, CD_3OD) δ = 174.8, 174.8, 171.6, 171.5, 164.5, 146.2, 143.6, 139.1, 137.7, 129.1, 129.1, 128.7, 128.1, 126.5, 123.7, 122.9, 122.4, 122.2, 120.9, 118.4, 118.4, 118.3, 118.2, 118.2, 117.2, 110.5, 69.0, 61.9, 60.2, 55.6, 39.8, 36.1, 36.0, 35.8, 35.4, 35.4, 32.6, 32.6, 30.0, 29.7, 29.7, 28.6, 28.3, 28.0, 25.3, 25.2, 25.2, 20.9. HRMS (ESI) $\text{C}_{37}\text{H}_{48}\text{N}_9\text{O}_6\text{S}_2$ [M+H]⁺の計算値 778.3163, 実測値 778.3145.

30

40

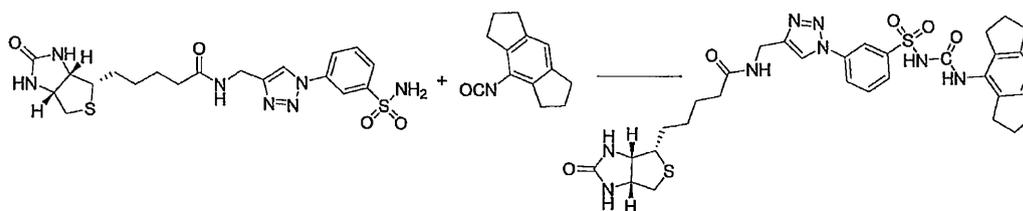
【 1 2 7 7 】

N-((1-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)スルファモイル)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)-5-((3aS,4S,6aR)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)ペンタンアミド

【 1 2 7 8 】

50

【化 2 2 4】



【 1 2 7 9】

10

5-((3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-オキソヘキサヒドロ-1*H*-チエノ[3,4-*d*]イミダゾール-4-イル)-*N*-((1-(3-スルファモイルフェニル)-1*H*-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)ペンタンアミドは、DMSO中の5-((3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-オキソヘキサヒドロ-1*H*-チエノ[3,4-*d*]イミダゾール-4-イル)-*N*-(プロパ-2-イン-1-イル)ペンタンアミド(1.0mmol)及び3-アジドベンゼンスルホンアミド(2.0mmol)、10mol%THPTA、5mol%CuSO₄、10mol%NaAscを使用して合成し、室温で12時間撹拌した。LCMSにおいて生成物の形成が観察された。反応完了後、反応混合物をHPLC精製(Revelerisフラッシュカラムクロマトグラフィー、4g、18mL/分、移動相;10mmol NH₄CO₃水溶液、MeCN)に供して、5-((3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-オキソヘキサヒドロ-1*H*-チエノ[3,4-*d*]イミダゾール-4-イル)-*N*-((1-(3-スルファモイルフェニル)-1*H*-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)ペンタンアミドを白色固体(24mg、47%)として単離し、これを直接使用した。

20

窒素雰囲気下のTHF(5.0mL)中の5-((3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-オキソヘキサヒドロ-1*H*-チエノ[3,4-*d*]イミダゾール-4-イル)-*N*-((1-(3-スルファモイルフェニル)-1*H*-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)ペンタンアミド(15mg、0.031mmol)の溶液に、DIPEA(605 μL、0.037mmol)を添加した。この混合物を室温で15分間撹拌した。THF中の4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-*s*-インダセン(一般方法A2を用いて調製した)(705mg、0.037mmol)の溶液を滴下添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌し、次いで溶媒を真空中で除去して、粗化合物を得、これを、10mM (NH₄)₂CO₃水溶液及びMeCNの移動相を用いる逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を白色固体(5.2mg、24%)として単離した。

30

【 1 2 8 0】

【数 2 9 2】

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ = 8.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.22 – 8.11 (m, 2H), 7.86 – 7.78 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.57 – 4.49 (m, 1H), 4.38 – 4.31 (m, 1H), 3.27 – 3.20 (m, 1H), 3.00 – 2.84 (m, 4H), 2.78 – 2.70 (m, 4H), 2.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.06 (q, *J* = 7.4 Hz, 4H), 1.83 – 1.73 (m, 3H), 1.71 – 1.63 (m, 1H), 1.54 – 1.43 (m, 3H). ¹³C NMR (151 MHz, CD₃OD) δ = 174.6, 164.5, 146.1, 145.4, 143.6, 137.7, 137.2, 130.5, 125.9, 123.4, 121.1, 117.8, 110.6, 61.8, 60.2, 55.5, 47.7, 47.6, 39.8, 3.2, 34.3, 32.6, 30.14, 28.2, 27.9, 25.3, 25.2. HRMS (ESI) C₃₂H₃₉N₈O₅S₂ [M+H]⁺の計算値 679.2479, 実測値 679.2456.

40

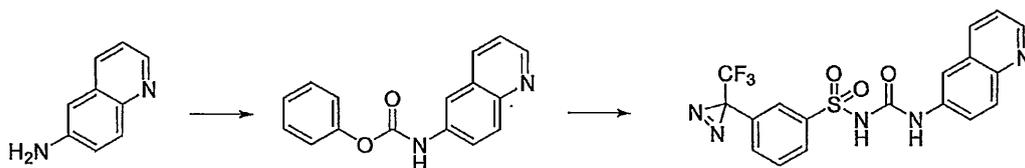
【 1 2 8 1】

50

N-(キノリン-6-イルカルバモイル)-3-(3-(トリフルオロメチル)-3H-ジアジリン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド

【 1 2 8 2 】

【 化 2 2 5 】



10

【 1 2 8 3 】

クロロギ酸フェニル(1当量)を、THF(50mL)及びトリエチルアミン(1.5当量)中のキノリン-6-アミン(0.1g、0.69mmol)の溶液に添加して0 にした。溶液を、水を用いて希釈し、酢酸エチル(×2)を用いて抽出し、水、ブラインで洗浄し、次いで乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物をペンタンとすり混ぜて、フェニルキノリン-6-イルカルバメートをオフホワイトの固体として得、これを次の反応工程において直接使用した。

0 のTHF(30mL)中の3-(3-(トリフルオロメチル)-3H-ジアジリン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.185g、0.69mmol)を水素化ナトリウム(3当量)で少量ずつ処理し、懸濁液を30分間(発泡が止むまで)撹拌した。粗製のフェニルキノリン-6-イルカルバメートをTHF(20mL)に溶解し、次いで反応物にゆっくりと添加し、室温で完了まで、典型的には2時間撹拌を続けた。反応物を飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、酢酸エチル(×2)で抽出し、水(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物を、ジエチルエーテル、次いでペンタンを用いてすり混ぜて、表題化合物であるN-(キノリン-6-イルカルバモイル)-3-(3-(トリフルオロメチル)-3H-ジアジリン-3-イル)ベンゼンスルホンアミドを白色固体(10mg、3%)として得た。

20

【 1 2 8 4 】

【 数 2 9 3 】

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.88 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.70–7.60 (m, 2H), 7.56 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -64.49.

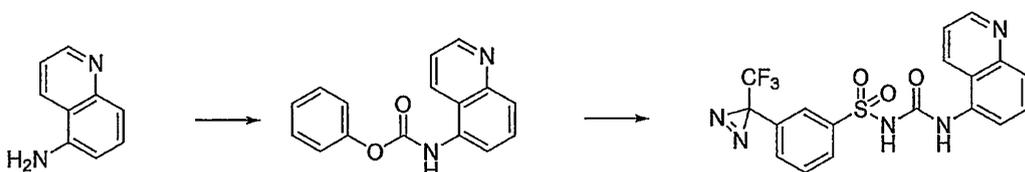
【 1 2 8 5 】

N-(キノリン-5-イルカルバモイル)-3-(3-(トリフルオロメチル)-3H-ジアジリン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド

40

【 1 2 8 6 】

【 化 2 2 6 】



50

【 1 2 8 7 】

N-(キノリン-5-イルカルバモイル)-3-(3-(トリフルオロメチル)-3H-ジアジリン-3-イル)ベンゼンスルホンアミドは、キノリン-6-アミンの代わりにキノリン-5-アミンを使用すること以外は、N-(キノリン-6-イルカルバモイル)-3-(3-(トリフルオロメチル)-3H-ジアジリン-3-イル)ベンゼンスルホンアミドを作製するのに用いる手順の修正を用いて合成した。表題化合物をオフホワイトの固体(10mg、3%)として得た。

【 1 2 8 8 】

【数 2 9 4】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.79 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 8.7, 4.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H).
 $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, DMSO- d_6) δ -64.51.

10

【 1 2 8 9 】

N-((6-メトキシキノリン-8-イル)カルバモイル)-3-(3-(トリフルオロメチル)-3H-ジアジリン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド

20

【 1 2 9 0 】

【化 2 2 7】



30

【 1 2 9 1 】

N-((6-メトキシキノリン-8-イル)カルバモイル)-3-(3-(トリフルオロメチル)-3H-ジアジリン-3-イル)ベンゼンスルホンアミドは、キノリン-6-アミンの代わりに6-メトキシキノリン-8-アミンを使用すること以外は、N-(キノリン-6-イルカルバモイル)-3-(3-(トリフルオロメチル)-3H-ジアジリン-3-イル)ベンゼンスルホンアミドを作製するのに用いる手順の修正を用いて合成した。表題化合物をオフホワイトの固体(35mg、20%)として得た。

【 1 2 9 2 】

【数 2 9 5】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.64 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.18 – 8.02 (m, 3H), 7.88 (s, 1H), 7.60 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 – 7.36 (m, 2H), 6.79 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CD_3OD) δ -67.04.

40

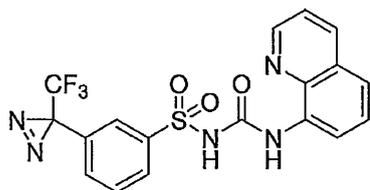
【 1 2 9 3 】

N-(キノリン-8-イルカルバモイル)-3-(3-(トリフルオロメチル)-3H-ジアジリン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド

【 1 2 9 4 】

50

【化 2 2 8】



【1 2 9 5】

10

N-(キノリン-8-イルカルバモイル)-3-(3-(トリフルオロメチル)-3H-ジアジリン-3-イル)ベンゼンスルホンアミドは、キノリン-6-アミンの代わりにキノリン-8-アミンを使用すること以外は、N-(キノリン-6-イルカルバモイル)-3-(3-(トリフルオロメチル)-3H-ジアジリン-3-イル)ベンゼンスルホンアミドを作製するのに用いる手順の修正を用いて合成した。表題化合物を白色固体(20mg、16%)として得た。

【1 2 9 6】

【数 2 9 6】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.82 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.38 (m, 4H).

20

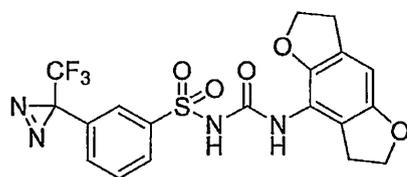
【1 2 9 7】

N-((2,3,6,7-テトラヒドロベンゾ[1,2-b:4,5-b']ジフラン-4-イル)カルバモイル)-3-(3-(トリフルオロメチル)-3H-ジアジリン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド

【1 2 9 8】

【化 2 2 9】

30



【1 2 9 9】

4-イソシアナト-2,3,6,7-テトラヒドロベンゾ[1,2-b:4,5-b']ジフラン(一般方法A1を用いて調製した)及び3-(3-(トリフルオロメチル)-3H-ジアジリン-3-イル)ベンゼンスルホンアミドを一般方法C1において使用して、表題化合物を白色固体(0.01g、2%)として得た。

40

【1 3 0 0】

【数 2 9 7】

50

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.06 (dt, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.49 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 8.6 Hz, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -67.06.

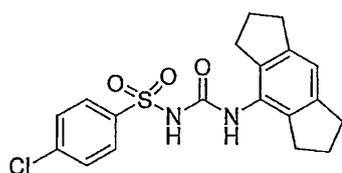
10

【 1 3 0 1 】

4-クロロ-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)ベンゼンスルホンアミド

【 1 3 0 2 】

【 化 2 3 0 】



20

【 1 3 0 3 】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A2を用いて調製した)及び4-クロロベンゼンスルホンアミドを一般方法C2において使用して、表題化合物を白色固体(48mg、43%)として得た。

【 1 3 0 4 】

【 数 2 9 8 】

30

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 8.13 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 12 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 2.77 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 2.54 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 1.95-1.88 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 150.1, 143.4, 139.9, 138.1, 137.6, 129.6, 129.4, 129.2, 32.8, 30.5, 25.9; LCMS 純度: >95%; LCMS (m/z): 391 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HRMS $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値: 391.0878, 実測値: 391.0895.

40

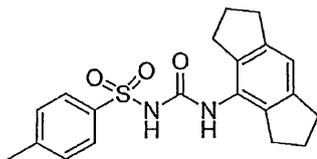
【 1 3 0 5 】

N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イルカルバモイル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド

【 1 3 0 6 】

50

【化 2 3 1】



【 1 3 0 7 】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及び4-メチルベンゼンスルホンアミドを一般方法C4において使用して、表題化合物を白色固体(0.045g、27%)として得た。

10

【 1 3 0 8 】

【数 2 9 9】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 10.70$ (br.s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 2.79-2.68 (m, 4H), 2.58-2.50 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.97-1.87 (m, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 149.0, 143.6, 143.0, 137.1, 129.4, 128.6, 127.3, 117.9, 32.4, 30.0, 25.0, 21.0$. LCMS, 純度: 95.08%, m/z 371.07 ($M+H^+$). HRMS (FAB^+) $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ [$M+H$] $^+$ の計算値: 371.1351, 実測値: 371.1419.

20

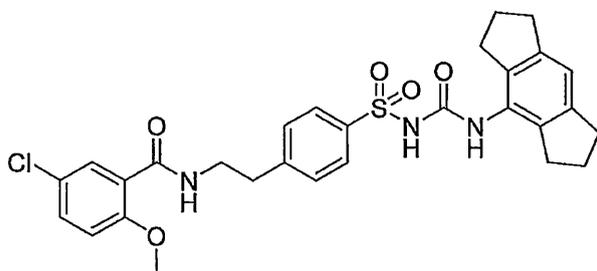
【 1 3 0 9 】

5-クロロ-N-(4-(N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イルカルバモイル)スルファモイル)フェネチル)-2-メトキシベンズアミド

30

【 1 3 1 0 】

【化 2 3 2】



40

【 1 3 1 1 】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及び5-クロロ-2-メトキシ-N-(4-スルファモイルフェネチル)ベンズアミドを一般方法C4において使用して、表題化合物を白色固体(45mg、10%)として得た。

【 1 3 1 2 】

【数 3 0 0】

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.73 (s, 1H), 8.27 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.54 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.50 (m, 4H), 1.89 (五重線, J = 7.6 Hz, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ = 163.6, 155.7, 145.3, 143.6, 143.0, 142.4, 142.1, 139.6, 137.1, 131.5, 129.5, 129.2, 127.4, 125.7, 124.8, 124.3, 117.9, 114.1, 108.3, 56.2, 34.7, 32.6, 32.4, 30.0, 28.9, 24.9. LCMS, 純度: 90.06%, t_r = 3.38分, m/z 566.37 (M-H^+). HRMS (FAB^+) $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$ [M+H^+] $^+$ の計算値: 568.1595, 実測値: 568.1589.

10

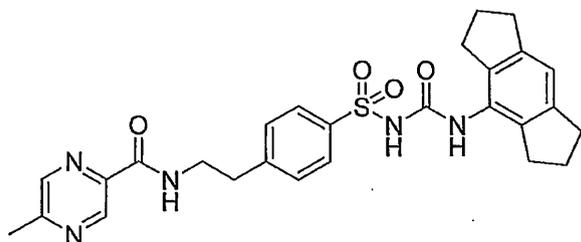
【 1 3 1 3 】

N-(4-(N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イルカルバモイル)スルファモイル)フェネチル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド

20

【 1 3 1 4 】

【 化 2 3 3 】



30

【 1 3 1 5 】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及び5-メチル-N-(4-スルファモイルフェネチル)ピラジン-2-カルボキサミドを一般方法C4において使用して、表題化合物をオフホワイトの固体(0.02g、4%)として得た。

【 1 3 1 6 】

【 数 3 0 1 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.71 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.96 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 3.57 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.82-2.73 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.57-2.50 (m, 4H), 1.97-1.84 (m, 4H). LCMS, 純度: 88.15%, m/z 520.28 (M+H^+). HRMS (FAB^+) $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ [M+H^+] $^+$ の計算値: 520.1940, 実測値: 520.1977.

40

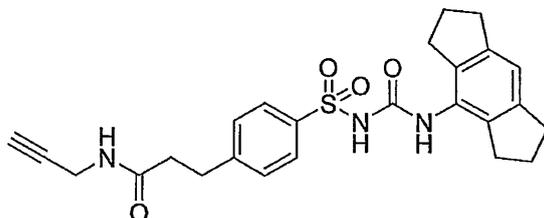
50

【 1 3 1 7 】

3-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)スルファモイル)フェニル)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)プロパンアミド

【 1 3 1 8 】

【 化 2 3 4 】



10

【 1 3 1 9 】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A2を用いて調製した)及びN-(プロパ-2-イン-1-イル)-3-(4-スルファモイルフェニル)プロパンアミドを一般方法C6において使用して、表題化合物を白色固体(120mg、68%)として得た。

【 1 3 2 0 】

【 数 3 0 2 】

20

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 3.95 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.62 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 2.55 – 2.46 (m, 2H), 2.25 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 2.02 (m, 4H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ = 172.0, 147.2, 144.1, 143.8, 137.5, 129.0, 128.8, 128.1, 127.4, 126.5, 118.9, 79.2, 71.0, 36.8, 32.8, 32.8, 31.2, 30.7, 28.8, 28.7, 25.4, 25.3. HRMS (ESI) $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値 466.1795, 実測値 466.1794.

30

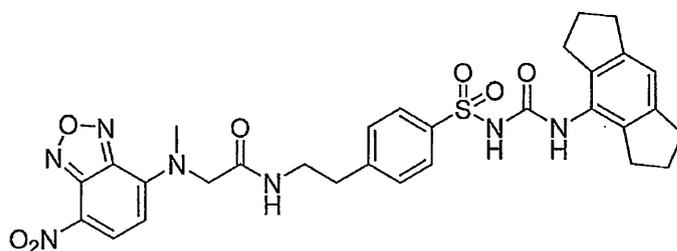
【 1 3 2 1 】

N-(4-(N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロs-インダセン-4-イルカルバモイル)スルファモイル)フェネチル)-2-(メチル(7-ニトロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アミノ)アセトアミド

【 1 3 2 2 】

【 化 2 3 5 】

40



50

【 1 3 2 3 】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及び2-(メチル(7-ニトロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アミノ)-N-(4-スルファモイルフェネチル)アセトアミドを一般方法C4において使用して、表題化合物を橙色固体(0.003g、1%)として得た。

【 1 3 2 4 】

【数 3 0 3】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.74 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.09-7.96 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.42-6.32 (m, 1H), 4.74 (bs, 2H), 3.44-3.30 (m, 5H), 2.80 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.73-2.69 (m, 4H), 2.61-2.50 (m, 4H), 1.92-1.88 (m, 4H).

LCMS, 純度: 92.20%, m/z 632.35 (M-H^+).

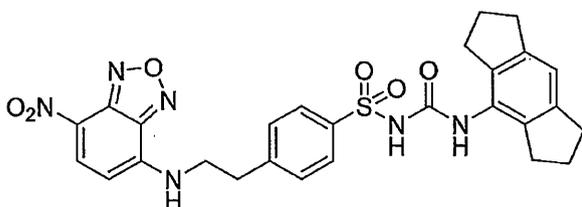
10

【 1 3 2 5 】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-((7-ニトロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アミノ)エチル)ベンゼンスルホンアミド

【 1 3 2 6 】

【化 2 3 6】



30

【 1 3 2 7 】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及び4-(2-((7-ニトロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アミノ)エチル)ベンゼンスルホンアミドを一般方法C4において使用して、表題化合物を黄色固体(0.047g、15%)として得た。

【 1 3 2 8 】

【数 3 0 4】

40

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.69 (bs, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.76 (bs, 2H), 3.11 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 2.53 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 1.90 (五重線, J = 7.6 Hz, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 149.1, 144.8, 144.3, 142.4, 138.3, 137.8, 137.1, 129.3, 128.6, 127.3, 125.7, 121.0, 117.9, 108.3, 99.5, 44.1, 33.2, 32.5, 30.1, 28.9, 25.0. LCMS, 純度: 96.50%, t_r = 2.29分, m/z 563.20 ($M+H^+$). HRMS (FAB $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$ [$M+H$] $^+$ の計算値: 563.1635, 実測値: 563.1641.

10

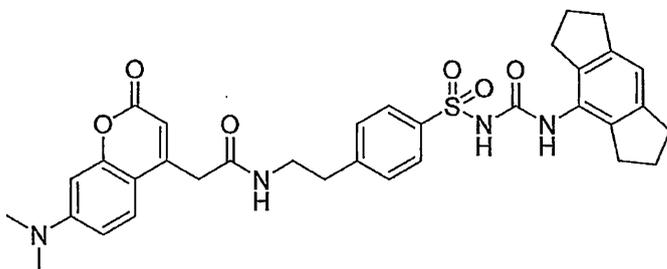
【 1 3 2 9 】

2-(7-(ジメチルアミノ)-2-オキソ-2H-クロメン-4-イル)-N-(4-(N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イルカルバモイル)スルファモイル)フェネチル)アセトアミド

【 1 3 3 0 】

【 化 2 3 7 】

20



30

【 1 3 3 1 】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及び2-(7-(ジメチルアミノ)-2-オキソ-2H-クロメン-4-イル)-N-(4-スルファモイルフェネチル)アセトアミドを一般方法C4において使用して、表題化合物を淡黄色固体(0.008g、0.44%)として得た。

【 1 3 3 2 】

【 数 3 0 5 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9.53 (s, 1H), 8.29 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.74-6.70 (m, 2H), 6.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.56-3.52 (m, 2H), 3.48 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.31-3.24 (m, 2H), 2.76-2.70 (m, 4H), 3.02 (s, 6H), 2.63 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.88 (五重線, J = 7.6 Hz, 4H). LCMS, 純度: 92.26%, m/z 629.40 (MH^+).

40

50

【 1 3 3 3 】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-スルホンアミド

【 1 3 3 4 】

【化 2 3 8】



10

【 1 3 3 5 】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A2を用いて調製した)及びベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-スルホンアミドを一般方法C2において使用して、表題化合物を白色固体(28mg、27%)として得た。

【 1 3 3 6 】

【数 3 0 6】

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.04 (br.s., 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.09 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.16 (s, 2H) 2.77 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 2.56 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 1.96-1.89 (m, 4H); LCMS 純度: >95%; LCMS (m/z): 401 [$M + H$] $^+$; HRMS $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ [$M + H$] $^+$ の計算値401.1166, 実測値401.1182.

30

【 1 3 3 7 】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-2-スルホンアミド

【 1 3 3 8 】

【化 2 3 9】



40

【 1 3 3 9 】

1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-アミン(70mg、0.40mmol)を無水THF(5 mL)に溶解し、室温にて Et_3N (49mg、0.49mmol)で処理した。溶液をトリホスゲン(48 mg、0.161mmol)で処理し、得られた混合物を70 で2時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。得られた残留物を5%EtOAc-ヘキサン(20mL)と共に10分間攪拌し、セライトパッドに通して濾過し、真空中で濃縮して、対応するイソシアネートを白色固体として得た。別個のフラスコ内で、6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-2-スルホ

50

ンアミド(115mg、0.61mmol)を無水THF(5mL)に溶解し、窒素雰囲気下0℃にてNaH(25mg、0.61mmol)で慎重に処理し、20分間撹拌した。THF中の前述のイソシアネートを窒素雰囲気下で反応混合物に添加した。反応混合物を室温に加温し、4時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。得られた残留物を水中10mM重炭酸アンモニウム(20mL)、アセトニトリル(20mL)、酢酸エチル(10mL)で希釈し、形成された固体を濾過により取り出し、ジエチルエーテルで洗浄して、N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-2-スルホンアミド(50mg、32%)を白色固体として得た。

【1340】

【数307】

10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.29$ (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.23(t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.86-2.79 (m, 6H), 2.72 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.65-2.60 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 4H). LCMS (m/z): 387.10 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 95.53% (210 nm). HPLC: 94.43% (210nm). HRMS $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_1$ [$\text{M}-\text{H}$] $^-$ の計算値385.1340, 実測値 385.1331.

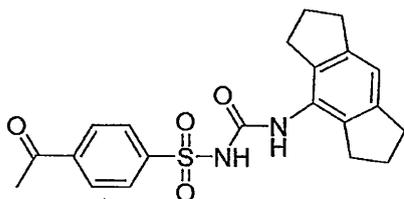
20

【1341】

4-アセチル-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)ベンゼンスルホンアミド

【1342】

【化240】



30

【1343】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A2を用いて調製した)及び4-アセチルベンゼンスルホンアミドを一般方法C2において使用して、表題化合物を白色固体(31mg、16%)として得た。

【1344】

【数308】

40

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 11.03$ (bs, 1H) 8.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.03 (bs, 1H), 6.87 (s, 1H), 2.75 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.56 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H), 1.90 (p, $J = 7.4$ Hz, 4H). HRMS $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_1$ [$\text{M}-\text{H}$] $^-$ の計算値 397.1128, 実測値 397.1225.

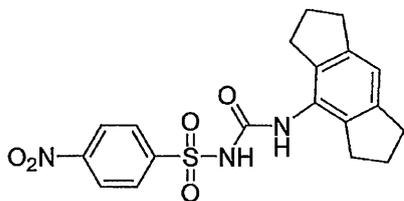
50

【 1 3 4 5 】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド

【 1 3 4 6 】

【 化 2 4 1 】



10

【 1 3 4 7 】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A2を用いて調製した)及び4-ニトロベンゼンスルホンアミドを一般方法C2において使用して、表題化合物を淡黄色固体(148mg、60%)として得た。

【 1 3 4 8 】

【 数 3 0 9 】

20

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 10.00 (bs, 1H), 8.21 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 2.73 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.61 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.87 (p, J = 7.4 Hz, 4H). HRMS $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_1$ $[\text{M-H}]^-$ の計算値 400.0973, 実測値 400.0979.

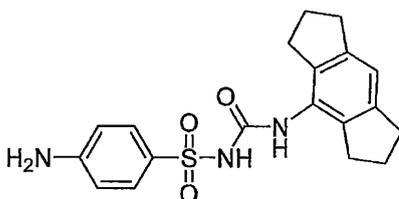
30

【 1 3 4 9 】

4-アミノ-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)ベンゼンスルホンアミド

【 1 3 5 0 】

【 化 2 4 2 】



40

【 1 3 5 1 】

酢酸エチル/DMFの溶液(4:1、25mL/mmol)に溶解したN-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミドを触媒量のPd/C(0.1mol%)と共に水素雰囲気下室温で1時間攪拌して、表題化合物を白色固体(16mg、43%)として得た。

【 1 3 5 2 】

50

【数 3 1 0】

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.95 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.05 (s, 2H), 2.77 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.55 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.93 (q, J = 7.4 Hz, 4H). HRMS $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ の計算値 370.1231, 実測値 370.1225.

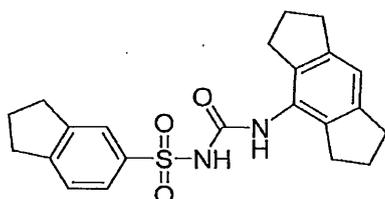
10

【 1 3 5 3】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-スルホンアミド

【 1 3 5 4】

【化 2 4 3】



20

【 1 3 5 5】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A2を用いて調製した)及び2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-スルホンアミドを一般方法C2において使用して、表題化合物を白色固体(48mg、12%)として得た。

【 1 3 5 6】

【数 3 1 1】

30

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.68 (bs, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 2.91 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 2.76 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.53 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.05 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.91 (p, J = 7.4 Hz, 4H). HRMS $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ の計算値 395.1435, 実測値 395.1430.

40

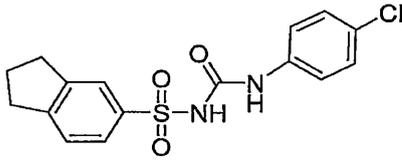
【 1 3 5 7】

N-((4-クロロフェニル)カルバモイル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-スルホンアミド

【 1 3 5 8】

50

【化 2 4 4】



【1 3 5 9】

10

1-クロロ-4-イソシアナトベンゼン(一般方法B1を用いて調製した)及び2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-スルホンアミドを一般方法C2において使用して、表題化合物を白色固体(60mg、32%)として得た。

【1 3 6 0】

【数 3 1 2】

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.90 (bs, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H) 7.68 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 3H), 7.26 (dt, 2H), 2.91 (m, 4H), 2.05 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H). HRMS $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_1\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_1$ [M-H] $^-$ の計算値 349.0419, 実測値 HRMS 349.0418.

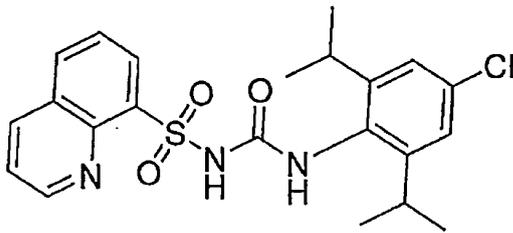
20

【1 3 6 1】

N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)キノリン-8-スルホンアミド

【1 3 6 2】

【化 2 4 5】



30

【1 3 6 3】

5-クロロ-2-イソシアナト-1,3-ジイソプロピルベンゼン(一般方法A2を用いて調製した)及びキノリン-8-スルホンアミドを一般方法C3において使用して、表題化合物を白色固体(75mg、71%)として得た。

40

【1 3 6 4】

【数 3 1 3】

50

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): $\delta = 9.13$ (dd, $J = 4.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.57-8.49 (m, 2H), 8.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.77-7.67 (m, 2H), 6.99 (s, 2H), 2.65-2.60, (m, 2H), 0.85 (d, 12H); ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD) $\delta = 151.2, 149.0, 143.3, 136.8, 136.7, 133.8, 133.5, 132.3, 129.4, 129.1, 125.3, 123.0, 122.1, 109.1, 28.3, 22.5$; LCMS 純度: >95%; LCMS (m/z): 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_1\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値446.1300, 実測値 446.1314.

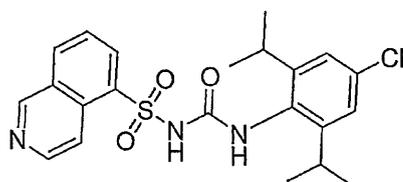
10

【 1 3 6 5 】

N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)イソキノリン-5-スルホンアミド

【 1 3 6 6 】

【 化 2 4 6 】



20

【 1 3 6 7 】

5-クロロ-2-イソシアナト-1,3-ジイソプロピルベンゼン(一般方法A2を用いて調製した)及びイソキノリン-5-スルホンアミド(一般方法E3を用いて調製した)を一般方法C3において使用して、表題化合物を白色固体(70mg、67%)として得た。

【 1 3 6 8 】

【 数 3 1 4 】

30

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): $\delta = 9.41$ (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 8.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 2.74-2.70 (m, 2H), 0.96 (s, 6H), 0.85 (d, 12H); ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD) $\delta = 156.3, 152.5, 149.1, 143.8, 137.2, 133.9, 133.1, 132.6, 131.5, 130.4, 126.3, 124.8, 122.8, 122.1, 28.3, 22.4$; LCMS 純度: >95%; LCMS (m/z): 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_1\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値446.1300, 実測値 446.1319.

40

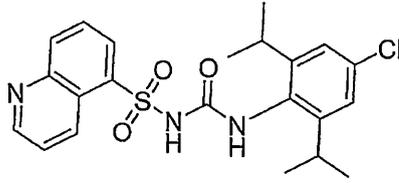
【 1 3 6 9 】

N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)キノリン-5-スルホンアミド

【 1 3 7 0 】

50

【化 2 4 7】



【 1 3 7 1】

10

5-クロロ-2-イソシアナト-1,3-ジイソプロピルベンゼン(一般方法A2を用いて調製した)及びキノリン-5-スルホンアミド(一般方法E3を用いて調製した)を一般方法C3において使用して、表題化合物を白色固体(31mg、60%)として得た。

【 1 3 7 2】

【数 3 1 5】

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ = 9.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.7, 4.3 Hz, 1H), 2.81-2.76 (m, 2H), 0.85 (d, 12H); ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD) δ = 161.4, 151.3, 150.7, 149.1, 142.2, 137.4, 134.0, 133.0, 132.8, 129.9, 129.4, 126.0, 124.1, 122.9, 29.6, 24.0; LCMS 純度: >95%; LCMS (m/z): 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_1\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値 446.1300, 実測値 446.1317.

20

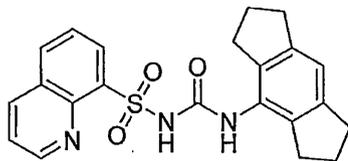
【 1 3 7 3】

30

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)キノリン-8-スルホンアミド

【 1 3 7 4】

【化 2 4 8】



40

【 1 3 7 5】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A2を用いて調製した)及び4H-キノリン-8-スルホンアミドを一般方法C3において使用して、表題化合物を白色固体(60mg、51%)として得た;

【 1 3 7 6】

【数 3 1 6】

50

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 9.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.76 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 2.67 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.26 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.79 (p, J = 7.5 Hz, 4H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 151.8, 151.7, 143.3, 143.2, 137.5, 137.1, 134.5, 133.4, 132.8, 129.9, 126.0, 122.8, 118.0, 108.7, 32.7, 30.2, 25.3. LCMS (m/z): 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値408.1376, 実測値 408.1371.

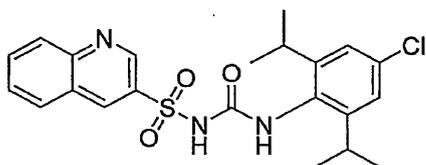
10

【 1 3 7 7 】

N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)キノリン-3-スルホンアミド

【 1 3 7 8 】

【 化 2 4 9 】



20

【 1 3 7 9 】

5-クロロ-2-イソシアナト-1,3-ジイソプロピルベンゼン(一般方法A2を用いて調製した)及びキノリン-3-スルホンアミド(一般方法E3を用いて調製した)を一般方法C3において使用して、表題化合物を白色固体(30mg、57%)として得た。

【 1 3 8 0 】

【 数 3 1 7 】

30

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 9.24 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 2.81-2.78 (m, 2H), 0.84 (d, 12H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 153.7, 149.3, 148.7, 147.6, 141.5, 136.8, 132.6, 132.4, 131.5, 129.9, 129.2, 128.4, 126.4, 123.3, 28.5, 23.5; LCMS 純度: >95%; LCMS (m/z): 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_1\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値446.1300, 実測値 446.1315.

40

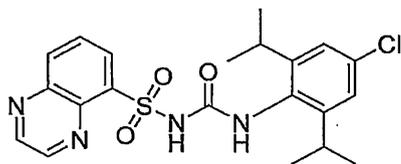
【 1 3 8 1 】

N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)キノキサリン-5-スルホンアミド

【 1 3 8 2 】

50

【化250】



【1383】

5-クロロ-2-イソシアナト-1,3-ジイソプロピルベンゼン(一般方法A2を用いて調製した)及びキノキサリン-5-スルホンアミド(一般方法E3を用いて調製した)を一般方法C3において使用して、表題化合物を白色固体(39mg、75%)として得た;

10

【1384】

【数318】

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.18 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 8.46 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 8.04-7.95 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 2.55-2.49 (m, 2H), 0.74 (d, 12H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): 149.2, 147.1, 146.8, 146.2, 142.7, 140.5, 138.5, 138.2, 134.2, 133.4, 132.6, 129.6, 123.4, 28.4, 22.7; LCMS 純度: >95%; LCMS (m/z): 447 [M+H] $^+$; HRMS

20

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{Cl}_1\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_1$ [M+H] $^+$ の計算値447.1252, 実測値 447.1266.

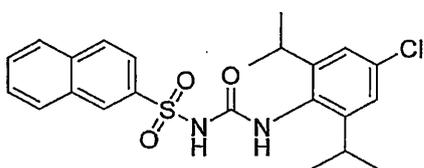
【1385】

N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)ナフタレン-2-スルホンアミド

【1386】

【化251】

30



【1387】

5-クロロ-2-イソシアナト-1,3-ジイソプロピルベンゼン(一般方法A2を用いて調製した)及びナフタレン-2-スルホンアミド(一般方法E3を用いて調製した)を一般方法C3において使用して、表題化合物を白色固体(35mg、67%)として得た。

40

【1388】

【数319】

50

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ = 8.55 (s, 1H), 8.05-7.92 (m, 4H), 7.64-7.58 (m, 2H), 6.99 (s, 2H), 2.94-2.89 (m, 2H), 0.94 (bs, 12H); ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD) δ 159.9, 150.6, 142.2, 135.9, 134.0, 133.7, 132.6, 130.2, 129.5, 129.1, 128.8, 128.6, 128.1, 124.3, 124.2, 29.7, 24.0; LCMS 純度: >95%; LCMS (m/z): 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{Cl}_1\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値445.1347, 実測値 445.1349.

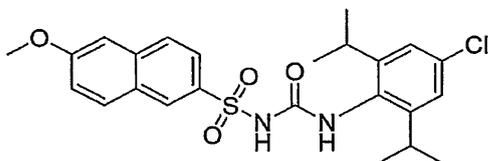
10

【 1 3 8 9 】

N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-6-メトキシナフタレン-2-スルホンアミド

【 1 3 9 0 】

【 化 2 5 2 】



20

【 1 3 9 1 】

5-クロロ-2-イソシアナト-1,3-ジイソプロピルベンゼン(一般方法A2を用いて調製した)及び6-メトキシナフタレン-2-スルホンアミド(一般方法E3を用いて調製した)を一般方法C3において使用して、表題化合物を白色固体(39mg、70%)として得た;

【 1 3 9 2 】

【 数 3 2 0 】

30

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.23 (s, 1H), 7.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 9.1, 6.4 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 3.08-2.98 (m, 2H), 0.93 (bs, 12H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 158.0, 149.6, 135.2, 134.4, 131.0, 130.5, 128.1, 127.5, 127.3, 126.5, 124.7, 124.6, 122.7, 119.4, 106.2, 55.7, 28.3, 23.4; LCMS 純度: >95%; LCMS (m/z): 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{Cl}_1\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値 475.1453, 実測値 475.1474.

40

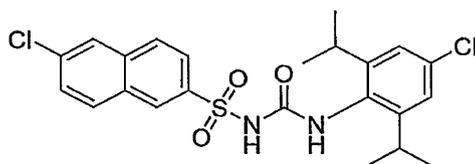
【 1 3 9 3 】

6-クロロ-N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)ナフタレン-2-スルホンアミド

【 1 3 9 4 】

50

【化 2 5 3】



【 1 3 9 5 】

5-クロロ-2-イソシアナト-1,3-ジイソプロピルベンゼン(一般方法A2を用いて調製した)及び6-クロロナフタレン-2-スルホンアミド(一般方法E3を用いて調製した)を一般方法C3において使用して、表題化合物を白色固体(34mg、61%)として得た;

10

【 1 3 9 6 】

【数 3 2 1】

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 8.30 (s, 1H), 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.93-7.85 (m, 2H), 7.55 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 3.09-2.97 (m, 2H), 0.92 (bs, 12H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 160.2, 149.6, 145.8, 134.8, 134.2, 131.7, 131.1, 130.8, 130.7, 127.2, 126.8, 126.6, 125.8, 125.7, 122.7, 28.3, 23.6; LCMS 純度: >95%; LCMS (m/z): 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値479.0957, 実測値 479.0937.

20

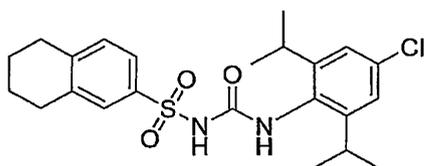
【 1 3 9 7 】

N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-スルホンアミド

30

【 1 3 9 8 】

【化 2 5 4】



40

【 1 3 9 9 】

5-クロロ-2-イソシアナト-1,3-ジイソプロピルベンゼン(一般方法A2を用いて調製した)及び5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-スルホンアミド(一般方法E3を用いて調製した)を一般方法C1において使用して、表題化合物を白色固体(8mg、38%)として得た;

【 1 4 0 0 】

【数 3 2 2】

50

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 7.85 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 2.85-2.81 (m, 2H), 2.78-2.74 (m, 4H), 1.74 (t, J = 3.3 Hz, 4H), 0.98 (bs, 12H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 149.3, 137.7, 137.5, 132.4, 129.8, 129.5, 129.7, 126.3, 124.3, 123.4, 122.9, 29.3, 29.2, 28.5, 23.4, 22.8, 22.7; LCMS 純度: >95%; LCMS (m/z): 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{Cl}_1\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値449.1660, 実測値 449.1664.

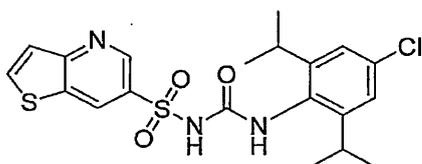
10

【 1 4 0 1 】

N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)チエノ[3,2-b]ピリジン-6-スルホンアミド

【 1 4 0 2 】

【 化 2 5 5 】



20

【 1 4 0 3 】

5-クロロ-2-イソシアナト-1,3-ジイソプロピルベンゼン(一般方法A2を用いて調製した)及びチエノ[3,2-b]ピリジン-6-スルホンアミドを一般方法C3において使用して、表題化合物を白色固体(35mg、66%)として得た;

【 1 4 0 4 】

【 数 3 2 3 】

30

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 9.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.70 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 2.79-2.75 (m, 2H), 0.87 (d, 12H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 158.2, 152.7, 149.3, 145.8, 138.2, 132.7, 132.3, 132.2, 131.6, 131.1, 124.7, 123.4, 28.5, 22.9; LCMS 純度: >95%; LCMS (m/z): 452 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{Cl}_1\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値452.0864, 実測値 452.0884.

40

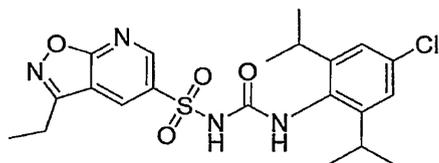
【 1 4 0 5 】

N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-3-エチルイソキサゾロ[5,4-b]ピリジン-5-スルホンアミド

【 1 4 0 6 】

50

【化 2 5 6】



【1 4 0 7】

5-クロロ-2-イソシアナト-1,3-ジイソプロピルベンゼン(一般方法A2を用いて調製した)及びチエノ[3,2-b]ピリジン-6-スルホンアミドを一般方法C3において使用して、表題化合物を白色固体(38mg、64%)として得た;

10

【1 4 0 8】

【数 3 2 4】

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 9.11 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 3.09 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.82-2.77 (m, 2H), 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.02-0.90 (d, 12H). $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 170.2, 161.9, 150.5, 149.3, 134.3, 134.2, 132.8, 131.0, 123.5, 112.7, 109.9, 28.5, 23.0, 19.2, 11.9; LCMS 純度: >95%; LCMS (m/z): 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{Cl}_1\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値465.1358, 実測値 465.1354.

20

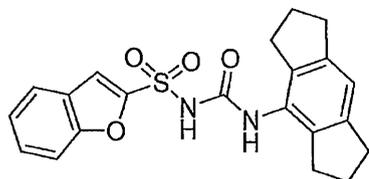
【1 4 0 9】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)ベンゾフラン-2-スルホンアミド

30

【1 4 1 0】

【化 2 5 7】



40

【1 4 1 1】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A2を用いて調製した)及びベンゾフラン-2-スルホンアミドを一般方法C3において使用して、表題化合物を白色固体(60mg、52%)として得た;

【1 4 1 2】

【数 3 2 5】

50

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 8.00$ (bs, 1H), 7.77 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.08 (bs, 1H), 6.87 (s, 1H), 2.75 (t, $J = 8$ Hz, 4H), 2.59 (t, $J = 8$ Hz, 4H), 1.92-1.85 (m, 4H). ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 154.9, 143.2, 137.6, 130.3, 127.5, 126.7, 124.4, 123.3, 117.7, 112.3, 110.0, 109.4, 107.4, 32.9, 30.6, 25.5$. LCMS (m/z): 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値 397.1217, 実測値 397.1215.

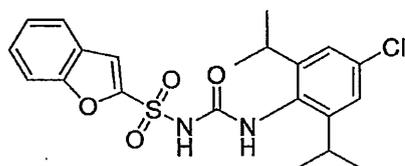
10

【 1 4 1 3 】

N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)ベンゾフラン-2-スルホンアミド

【 1 4 1 4 】

【 化 2 5 8 】



20

【 1 4 1 5 】

5-クロロ-2-イソシアナト-1,3-ジイソプロピルベンゼン(一般方法A2を用いて調製した)及びベンゾフラン-2-スルホンアミド(一般方法E3を用いて調製した)を一般方法C3において使用して、表題化合物を白色固体(25mg、49%)として得た。

【 1 4 1 6 】

【 数 3 2 6 】

30

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 7.85$ (s, 1H), 7.73 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 2.99-2.95 (m, 2H), 0.94 (bs, 12H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 154.9, 149.5, 132.6, 132.3, 132.0, 127.2, 126.9, 126.8, 123.3, 123.2, 112.1, 112.0, 109.8, 28.5, 23.3$; LCMS 純度: >95%; LCMS (m/z): 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{Cl}_1\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値435.1140, 実測値 435.1140.

40

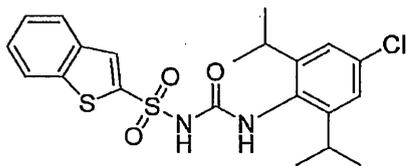
【 1 4 1 7 】

N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホンアミド

【 1 4 1 8 】

50

【化 2 5 9】



【 1 4 1 9 】

5-クロロ-2-イソシアナト-1,3-ジイソプロピルベンゼン(一般方法A2を用いて調製した)及びベンゾ[b]チオフェン-2-スルホンアミド(一般方法E3を用いて調製した)を一般方法C3において使用して、表題化合物を白色固体(38mg、72%)として得た;

10

【 1 4 2 0 】

【数 3 2 7】

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.03 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.46 (dt, $J = 15.4, 7.0$ Hz, 2H), 7.04 (s, 2H), 3.05-2.83 (m, 2H), 0.94 (bs, 12H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ 155.3, 149.5, 141.1, 138.0, 132.4, 132.0, 126.8, 125.7, 125.4, 123.1, 123.0, 122.9, 109.7, 28.5, 23.3; LCMS 純度: >95%; LCMS (m/z): 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{Cl}_1\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値451.0911, 実測値. 451.0900.

20

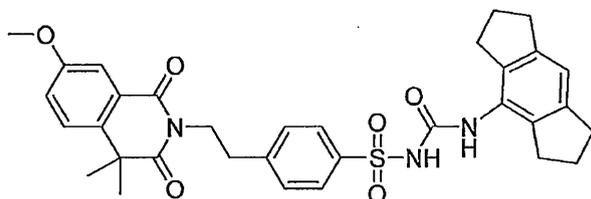
【 1 4 2 1 】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-(7-メトキシ-4,4-ジメチル-1,3-ジオキサ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド

30

【 1 4 2 2 】

【化 2 6 0】



40

【 1 4 2 3 】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A2を用いて調製した)及び4-(2-(7-メトキシ-4,4-ジメチル-1,3-ジオキサ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミドを一般方法C2において使用して、表題化合物を白色固体(85mg、52%)として得た。

【 1 4 2 4 】

【数 3 2 8】

50

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.72 (bs, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.13 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.93 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.55 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.90 (p, J = 7.4 Hz, 4H), 1.42 (s, 6H). HRMS $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_1$ [M-H] $^-$ の計算値 600.2174, 実測値 600.2183.

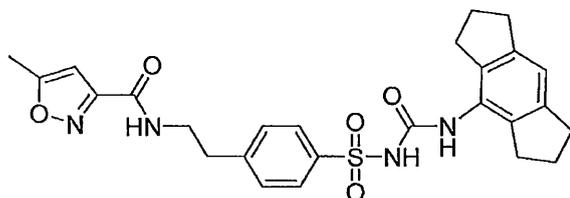
10

【 1 4 2 5 】

N-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)スルファモイル)フェネチル)-5-メチルイソキサゾール-3-カルボキサミド

【 1 4 2 6 】

【 化 2 6 1 】



20

【 1 4 2 7 】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A2を用いて調製した)及び5-メチル-N-(4-スルファモイルフェネチル)イソキサゾール-3-カルボキサミドを一般方法C2において使用して、表題化合物を白色固体(14mg、62%)として得た。

【 1 4 2 8 】

【 数 3 2 9 】

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.50 (q, J = 1.0 Hz, 1H), 3.49 (m, 2H), 2.91 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.56 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.45 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.89 (p, J = 7.4 Hz, 4H). HRMS $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_1$ [M-H] $^-$ の計算値 507.1708, 実測値 507.1709.

40

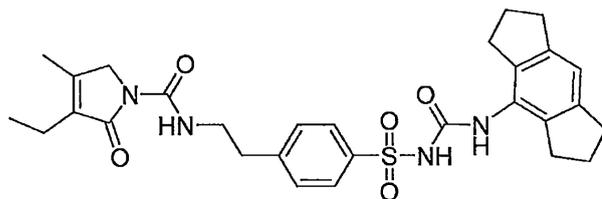
【 1 4 2 9 】

3-エチル-N-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)スルファモイル)フェネチル)-4-メチル-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド

【 1 4 3 0 】

50

【化 2 6 2】



【 1 4 3 1】

10

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A2を用いて調製した)及び3-エチル-4-メチル-2-オキソ-N-(4-スルファモイルフェネチル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミドを一般方法C2において使用して、表題化合物を白色固体(78 mg、50%)として得た。

【 1 4 3 2】

【数 3 3 0】

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 10.78 (bs, 1H), 8.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.48 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.53 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.18 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.90 (p, J = 7.4 Hz, 4H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H). HRMS $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_1$ $[\text{M-H}]^-$ の計算値

20

549.2177, 実測値 549.2169.

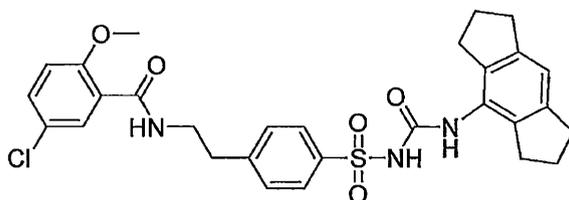
【 1 4 3 3】

5-クロロ-N-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)スルファモイル)フェネチル)-2-メトキシベンズアミド

30

【 1 4 3 4】

【化 2 6 3】



40

【 1 4 3 5】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A2を用いて調製した)及び5-クロロ-2-メトキシ-N-(4-スルファモイルフェネチル)ベンズアミドを一般方法C2において使用して、表題化合物を白色固体(325mg、70%)として得た。

【 1 4 3 6】

【数 3 3 1】

50

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 10.83 (bs, 1H), 8.27 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.9 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.53 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.53 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.88 (p, J = 7.3 Hz, 4H). HRMS $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{Cl}_1\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_1$ [M-H] $^-$ の計算値 566.1522, 実測値 566.1543.

10

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 163.6, 155.7, 145.3, 143.6, 143.0, 142.4, 142.1, 139.6, 137.1, 131.5, 129.5, 129.2, 127.4, 125.7, 124.8, 124.3, 117.9, 114.1, 108.3, 56.2, 34.7, 32.6, 32.4, 30.0, 28.9, 24.9. LCMS, 純度: 90.06%, tr = 3.38 分, m/z 566.37 (M-H $^+$). HRMS (FAB $^+$) $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{Cl}_1\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ [M+H] $^+$ の計算値: 568.1595, 実測値: 568.1589.

20

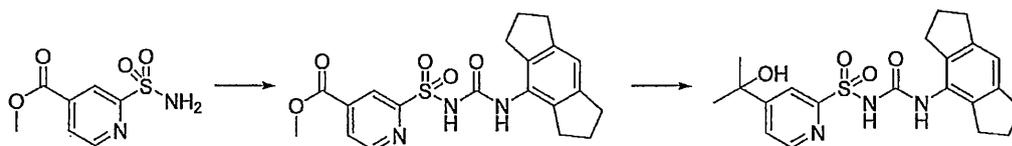
【 1 4 3 7 】

ピリジン類

N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イルカルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド

【 1 4 3 8 】

【 化 2 6 4 】



30

【 1 4 3 9 】

無水THF(5mL)中の1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロs-インダセン-4-アミン(0.20g、1.15mmol)の溶液に、トリエチルアミン(0.35g、3.47mmol、3.0当量)、続いてトリホスゲン(0.265g、0.86mmol、0.5当量)を0℃で添加し、混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、メチル2-スルファモイルイソニコチネート(0.27g、1.27mmol、1.1当量)を添加し、室温で終夜攪拌を続けた。完了したら、反応混合物をブラインに注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を、EtOAc-ヘキサンの20~50%勾配溶離液を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル2-(N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イルカルバモイル)スルファモイル)イソニコチネートを薄褐色固体(0.31g、65%)として得た。

40

メチル2-(N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イルカルバモイル)スルファモイル)イソニコチネート(0.30g、0.72mmol)を無水THF(8mL)に溶解し、溶液を0℃に冷却した。メチルマグネシウムプロミド(ジエチルエーテル中3M溶液、0.96mL、2.88mmol、4.0当量)を窒素雰囲気下0℃で添加し、室温で3時間攪拌を続けた。完了したら、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗残留物を逆相分

50

取HPLCにより精製して、表題化合物を白色固体(0.016g、5%)として得た。

【 1 4 4 0 】

【数 3 3 2】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8.45 (br.s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.55 (br.s, 1H), 6.87 (s, 1H), 2.80 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.66 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.96 (五重線, J = 7.6 Hz, 4H), 1.53 (s, 6H). LCMS, 純度: 98%, m/z 416.09 ($M+H^+$). HRMS (FAB^+) $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ [$M+H$] $^+$ の計算値: 416.1566, 実測値: 416.1556.

10

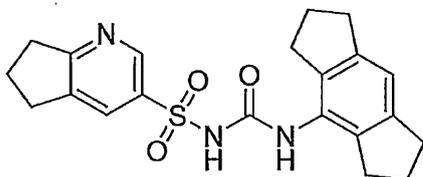
【 1 4 4 1 】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-スルホンアミド

【 1 4 4 2 】

【化 2 6 5】

20



【 1 4 4 3 】

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A2を用いて調製した)及び6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-スルホンアミドを一般方法C2において使用して、表題化合物を白色固体(12mg、27%)として得た。

30

【 1 4 4 4 】

【数 3 3 3】

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.71 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (bs, 1H), 6.87 (s, 1H), 2.97-2.93 (m, 4H), 2.75 (t, J = 6 Hz, 4H), 2.55 (t, J = 6 Hz, 4H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.93-1.88 (m, 4H). ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 169.6, 146.4, 144.9, 143.2, 137.4, 137.2, 131.0, 129.6, 117.7, 108.7, 34.0, 32.9, 30.6, 30.3, 25.4, 23.2. LCMS (m/z): 398 [$M+H$] $^+$.

40

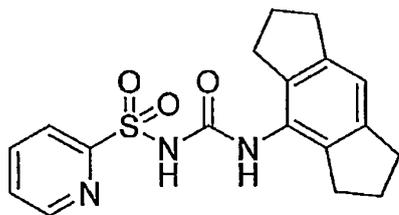
【 1 4 4 5 】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)ピリジン-2-スルホンアミド

【 1 4 4 6 】

50

【化 2 6 6】



10

【1 4 4 7】

4-イソシアナト-8-メチル-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及びピリジン-2-スルホンアミドを一般方法C1において使用して、表題化合物を白色固体(40mg、10%)として得た。

【1 4 4 8】

【数 3 3 4】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.5 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.4 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 2.73 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.61 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.88 (五重線, J = 7.2 Hz, 4H).

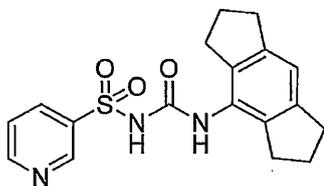
20

【1 4 4 9】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)ピリジン-3-スルホンアミド

【1 4 5 0】

【化 2 6 7】



30

【1 4 5 1】

4-イソシアナト-8-メチル-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及びピリジン-3-スルホンアミドを一般方法C1において使用して、表題化合物を白色固体(12mg、3%)として得た。

40

【1 4 5 2】

【数 3 3 5】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 9.08 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 2.82 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.69 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.0 (五重線, J = 7.2 Hz, 4H).

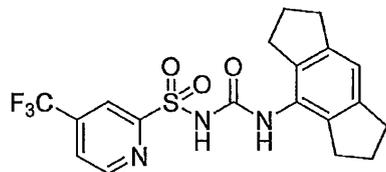
50

【 1 4 5 3 】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-スルホンアミド

【 1 4 5 4 】

【 化 2 6 8 】



10

【 1 4 5 5 】

4-イソシアナト-8-メチル-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(一般方法A1を用いて調製した)及び4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-スルホンアミドを一般方法C1において使用して、表題化合物を白色固体(16mg、3%)として得た。

【 1 4 5 6 】

【 数 3 3 6 】

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 8.47 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 2.82 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.66 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.95 (五重線, J = 7.2 Hz, 4H); $^{19}\text{F NMR}$ (233.33 MHz, DMSO-d_6): -63.48 (s, 3F).

【 1 4 5 7 】

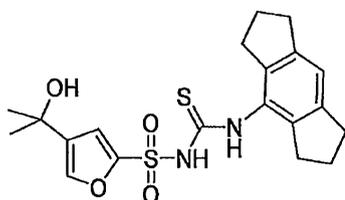
リンカー

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモチオイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド

30

【 1 4 5 8 】

【 化 2 6 9 】



40

【 1 4 5 9 】

無水DCM(2.0mL)中の1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-アミン(0.10g、0.58mmol)の溶液に、1,1'-チオカルボニルジイミダゾール(1.1当量)を添加し、反応物を室温で4時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、次いで残留物をアセトン(2.0mL)に溶かし、炭酸カリウム(2.5当量)、続いて4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド(1.2当量)を添加した。反応混合物を終夜加熱還流し、真空中で濃縮し、次いで10%クエン酸(10mL)を用いて中和し、酢酸エチル(2×10mL)を用いて直ちに抽出し、乾燥させ(MgSO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物を、 MeOH/DCM 溶離液を用いるシリカ上でのカラムクロマトグラフィー、続いてHPLCを用いて精製して、表題化合物をオフホワイトの

50

固体(13 mg、4%)として得た。

【1460】

【数337】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 12.0 (bs, 1H), 9.72(s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.15 (br.s., 1H), 2.81 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 2.59 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 1.95 (五重線, J = 7.6 Hz, 4H), 1.39 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 176.9, 143.1, 142.7, 138.7, 137.1, 130.4, 119.3, 117.7, 66.6, 32.4, 30.9, 29.9, 24.9. LCMS: 純度 = 95.08%, t_r = 3.45分, m/z 421.30 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10

【1461】

生物学的試験の方法

NLRP3阻害アッセイ

以下のアッセイは、アデノシン三リン酸、ナイジェリシン、LeuLeu-OMe又は尿酸ナトリウム結晶(MSU)等の通常の刺激を使用して、NLRP3インフラマソームに対する試験化合物の阻害活性を測定するために使用することができる。

【1462】

細胞培養

HMDMを生成するために、Ficoll-Plaque Plus(GE Healthcare社)及び密度遠心分離を使用してヒト単核球をパフィーコート血液から単離する。CD14⁺細胞選択は、MACS磁気ビーズ(Miltenyl Biotec社)を使用して実施する。単離したCD14⁺単核球は、Croker等、2013年 Immunol Cell Biol 91:625頁によって記載されたように、10%FBS及び1%ペニシリン/ストレプトマイシン(Life Technologies社)を補給したL-グルタミンを含有するイスコフ改変ダルベッコ培地(IMDM)中で、ヒトCSF-1(Miltenyl Biotec社)10ng/mlと共に7日間培養して分化させる。

20

【1463】

マウス骨髄由来マクロファージ(BMDM)は、C57BL/6マウスの大腿骨及び脛骨から単離した骨髄前駆細胞から得られた。骨は、培地でフラッシュし、骨髄細胞は、10%熱不活性化FCS、GlutaMAX(Life Technologies社)2mM、ペニシリン-ストレプトマイシン(Life Technologies社)50U/ml及び組換えヒトM-CSF(エンドトキシンフリー、The University of Queensland Protein Expression Facilityによって発現し精製された)150ng/mlを補給したRPMI1640培地中で7日間培養した。

30

【1464】

NLRP3インフラマソーム活性化アッセイ

HMDMは、 1×10^5 /mlで播種する。翌日、一晩経った培地を交換し、細胞を大腸菌(*Escherichia coli*)血清型0111:B4(Sigma Aldrich社)で3時間刺激する。培地を除去し、NLRP3刺激の30分前に試験化合物を含有する無血清培地(SFM)と交換する。次に、細胞を、アデノシン5'-三リン酸二ナトリウム塩水和物(5mM、1時間)、ナイジェリシン(10 μM 、1時間)、LeuLeu-OMe(1mM、2時間)又はMSU(200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、15時間)で刺激する。ATPは、Sigma Aldrich社から、ナイジェリシン及びMSUはInvivogen社から、LeuLeu-OMeはChem-Impex International社から入手することができる。

40

【1465】

BMDMは、 1×10^5 /mlで播種する。翌日、一晩経った培地を交換し、細胞を大腸菌K12株(InvivoGen社)のUltrapureリポ多糖で3時間刺激する。培地を除去し、NLRP3刺激の30分前に試験化合物を含有する無血清培地(SFM)と交換する。次に、細胞を、アデノシン5'-三リン酸二ナトリウム塩水和物(1.25 ~ 5mM、1時間)、ナイジェリシン(5 μM 、1時間)、LeuLeu-OMe(1mM、2時間)又はMSU(200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、15時間)で刺激する。ATPは、

50

Sigma Aldrich社から、ナイジェリシン及びMSUはInvivogen社から、LeuLeu-OmeはChem-Impex International社から入手することができる。

【1466】

IL-1、IL-18、TNF 及び細胞死の測定

ELISA及び細胞死アッセイのために、細胞を96ウェルプレートに播種する。上清を除去し、製造元の指示に従ってELISAキットを使用して分析する(DuoSet(登録商標)R&D Systems社、ReadySetGo!(登録商標)eBioscience、BD OptEIA(商標)又はPerkin Elmer AlphaLISA(登録商標))。細胞死は、CytoTox96(登録商標)非放射活性細胞傷害性アッセイ(Promega社)を使用して、100%細胞溶解物対照に対するLDH放出を測定することによって評価する。

10

【1467】

血漿及び脳における化合物レベルに関するマウス研究

一般的実験:カルブタミドは、Sigma Aldrich社(カタログ番号381578)から購入した。アセトニトリルは、Chromasolv(登録商標)HPLC等級(Sigma Aldrich社、Sydney、Australia)であり、ギ酸はAR等級99%~100%Normapur(VWR International Pty Ltd社、Brisbane、Australia)であり、DMSOはReagentPlus(登録商標)等級(D5879、Sigma Aldrich社、Sydney、Australia)であり、H₂O Milli-Qを濾過した。HPLCバイアル及びポリプロピレン挿入物は、Agilent Technologies社(Melbourne、Australia)から、一方、エッペンドルフ管タンパク質LoBind管1.5mLはVWR International Pty Ltd社(Brisbane、Australia)から入手した。

20

【1468】

沈殿溶液の調製:ACN100mL及びDMSO中カルブタミド10mM(カルブタミドMS内部標準物135ng/mLを含むACN)5µL。

【1469】

血漿における標準曲線の作成:NH₄HCO₃ 10mM中試験化合物1mg/mLを調製し、10倍に希釈して、100,000ng/mL保存溶液を得た。100,000ng/mL保存溶液のNH₄HCO₃ 10mMによる10倍希釈系列によって、10,000、1,000、100及び10ng/mLの濃度を得た。100,000ng/mL保存溶液をNH₄HCO₃ 10mMで3:7に希釈し、30,000ng/mLの濃度を得、10倍希釈系列によって3,000、300、30及び3ng/mLの濃度を得た。

【1470】

試験化合物含有溶液20µL及び沈殿溶液160µLを、低結合エッペンドルフ管内でマウス血漿20µLに添加した。試料をボルテックスし、4℃で10分間静置し、14,000×gで8分間遠心分離した。上清150µLをHPLCバイアル挿入物に移した。試料は、分析するまで4℃で保存した。

30

【1471】

脳ホモジェネートにおける標準曲線の作成:血漿標準曲線のために調製した試料溶液を、脳ホモジェネート標準曲線のために使用した。

【1472】

生理食塩水対照によるマウス脳ホモジェネートを解凍し、3分間又は均一になるまでボルテックスし、1分間超音波処理した。泡が落ち着いたら、マウス脳ホモジェネート50µLをエッペンドルフ管に移し、続いてNH₄HCO₃ 10mM中試験化合物50µL、H₂O 150µL及び氷冷沈殿溶液500µLを添加する度にボルテックスした。標準物を4℃で10分間静置し、次に14,000×gで8分間遠心分離した。上清200µLをHPLCバイアル挿入物に移し、空気の泡が存在しないことを確認し、試料は分析するまで4℃で保存した。

40

【1473】

マウスへの投与及び経心腔的灌流

投与:20mg/kgでの強制経口投与

時点:2時間

4mg/mlで投与するために保存化合物を滅菌したPBSで調製する。マウスの体重を測定し、各化合物20mg/kgを強制経口投与によって投与した。2時間後、ゾレチル(50mg/kg

50

)及びキシラジン(10mg/kg)の組合せを使用してマウスを麻酔し、心臓穿刺によって血液をEDTA 100mM 20 μ Lを含有する試験管に収集した。血液を4 で2000 \times gで15分間遠心分離し、血漿を収集した。

【1474】

分析用の血漿試料の調製:NH₄HCO₃ 20 μ L及び沈殿溶液160 μ Lを、低結合エッペンドルフ管内でマウス血漿20 μ Lに添加した。試料をボルテックスし、4 で10分間静置し、14,000 \times gで8分間遠心分離した。上清150 μ LをHPLCバイアル挿入物に移し、空気の泡が存在しないことを確認した。試料は、分析するまで4 で保存した。

【1475】

脳ホモジェネート調製:マウスの脳をPBSで5分間灌流し、次に切開して、重量を測定した。脳ホモジェネートは、全脳(0.5g)を脱イオン水4体積(2ml)でホモゲナイズすることによって調製し、分析前に-20 で保存した。ホモジェネートを解凍し、3分間又は均一になるまでボルテックスし、1分間超音波処理した。泡が落ち着いたら、マウス脳ホモジェネート50 μ Lをエッペンドルフ管に移し、続いてNH₄HCO₃ 10mM 50 μ L、H₂O 150 μ L及び氷冷沈殿溶液500 μ Lを添加する度にボルテックスした。上清200 μ LをHPLCバイアル挿入物に移し、空気の泡が存在しないことを確認し、試料は分析するまで4 で保存した。

10

【1476】

分析用の脳試料の調製:マウス脳50 μ Lをエッペンドルフ管に移し、続いてNH₄HCO₃ 10mM 50 μ L、H₂O 150 μ L及び氷冷沈殿溶液500 μ Lを添加する度にボルテックスした。溶液を4 で10分間静置し、次に14,000 \times gで8分間遠心分離した。上清200 μ LをHPLCバイアル挿入物に移し、空気の泡が存在しないことを確認し、試料は分析するまで4 で保存した。

20

【1477】

LC-MS/MS:試料をAB Sciex 4000QTrap MSで、2 Shimadzu Nexera LC-30AD溶媒輸送装置、Shimadzu Nexera SIL-30AC自動回収装置、Shimadzu Prominence DG U-20A₅脱気装置、Shimadzu Prominence CBM-20Aシステム制御装置及びShimadzu Prominence CTO-20Aカラムオープンを用いて分析した。カラムオープンは、40 に設定し、自動回収装置は15 に設定した。2 μ Lを注入し、MS分析は選択的反応モニタリング(SRM)モードで、Turbo Spray(-)-ESIを使用して、低分解能Q1及び低分解能Q3を用いて行った。MSパラメータ:CUR:30.00、IS:-4300.00、TEM:500.00、GS1:50.00、GS2:50.00、ihe:ON、CAD:High、DP-60.00、EP-10.00、CXP-15.00、MCC950 SRM:Q1 403.2からQ3 204.3Da、dwell 150 msec、CE-27及びカルプタミド(IS)SRM:Q1 270.0からQ3 171.0 Da、dwell 100msec、CE-25。HPLCカラム:Waters Atlantis(登録商標)T3 5 μ m 2.1 \times 50mm及びAtlantis(登録商標)T3 5 μ m 2.1 \times 10mmガードカラム。流速及び溶媒:0.35ml/分、溶媒A:H₂O中ギ酸0.1%、溶媒B:ACN中ギ酸0.1%;均一溶媒2%B 0 2分、勾配2% 100%B 2 5分、均一溶媒100% 5 9分、勾配100% 2%B 9 9.1分及び均一溶媒2%B 9.1 13分。カルプタミド及び試験化合物のSRMデータのピーク領域は、AB Sciex's分析ソフトウェアを使用して、定量化ウィザードを用いて分析した。ピーク領域を試験化合物溶液3から30,000ng/mL 20 μ Lのng/mL濃度に対してプロットし、線形応答の下部及び上部範囲を決定した。次に、これらのデータをMicrosoft Excelにプロットし、線形応答式を使用して血漿溶液20 μ L中における試験化合物濃度を測定した。同様に、脳ホモジェネート試料について、試験化合物溶液3から3,000ng/mL 50 μ Lのピーク領域を使用して、脳ホモジェネート溶液50 μ L中における試験化合物濃度を測定した。

30

40

【1478】

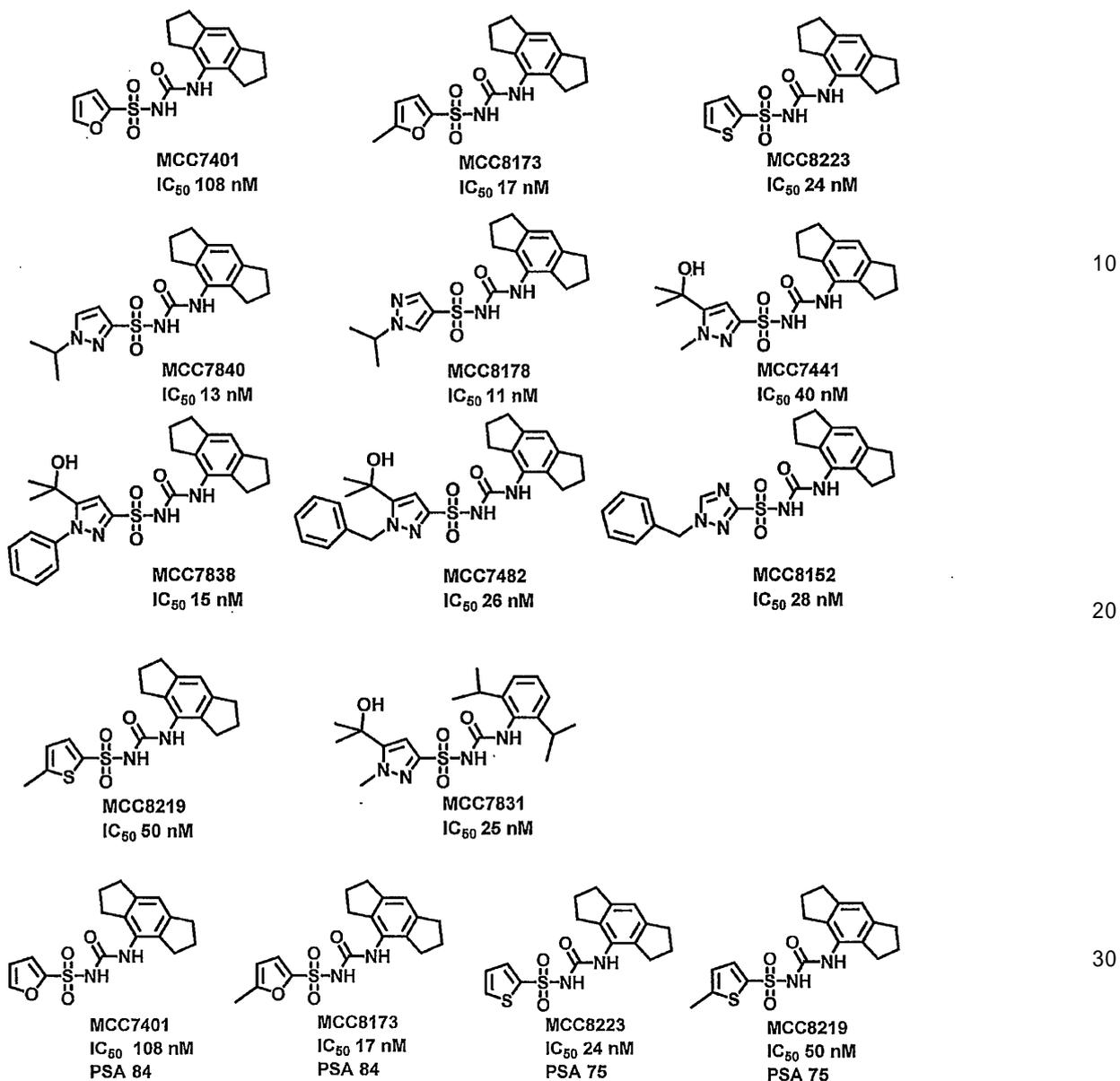
結果

tPSA全体及び生物学的結果を以下の表に挙げるが、本発明のある種の化合物のために選択したデータを以下に提示する。

【1479】

50

【化 2 7 0】

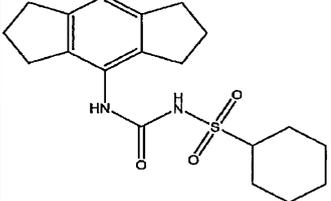
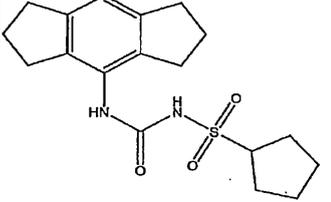
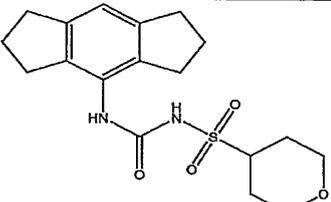
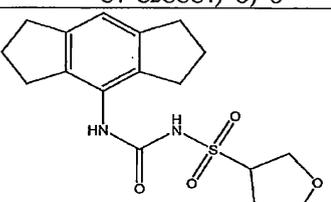


【 1 4 8 0】

40

50

【表 1 A】

SMILES	名称	tPSA	MV
 <chem>O=C(NC1=C2C(CCC2)=CC3=C1CCC3)NS(C4CCCC4)(=O)=O</chem>	N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)シクロヘキサンスルホンアミド	75	362
 <chem>O=C(NC1=C2CCCC2=CC3=C1CCC3)NS(C4CCCC4)(=O)=O</chem>	N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)シクロペンタンスルホンアミド	75	348
 <chem>O=S(C1CCOCC1)(NC(NC2=C3CCCC3=C4=C2CCC4)=O)=O</chem>	N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-スルホンアミド	85	364
 <chem>O=C(NC1=C2CCCC2=CC3=C1CCC3)NS(C4COCC4)(=O)=O</chem>	N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)テトラヒドロフラン-3-スルホンアミド	85	350

【 1 4 8 1 】

10

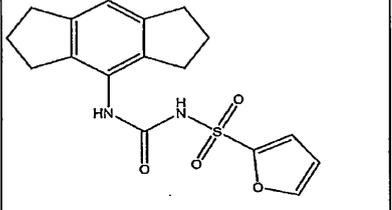
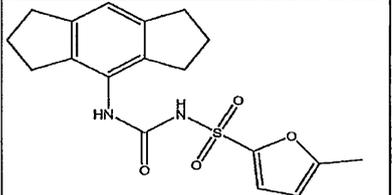
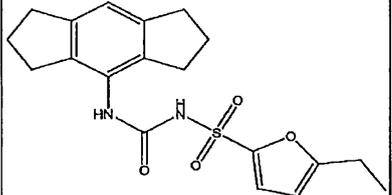
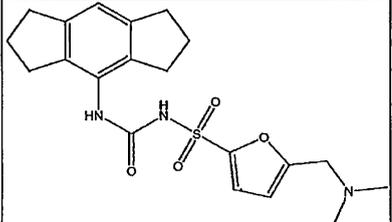
20

30

40

50

【表 1 B】

 <chem>O=C(NC1=C2C(CCC2)=CC3=C1CCC3)NS(=O)(=O)C4=CC=CO4</chem>	<p>N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)フラン-2-スルホンアミド</p>	85	346
 <chem>CC1=CC=C(S(=O)(=O)NC(=O)NC2=C3C(CCC3)=CC4=C2CCC4)O1</chem>	<p>N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-5-メチルフラン-2-スルホンアミド</p>	85	360
<chem>CC1=CC=C(S(=O)(=O)NC(=O)NC2=C3C(CCC3)=CC4=C2CCC4)O1</chem>			
 <chem>CCC1=CC=C(S(=O)(=O)NC(=O)NC2=C3C(CCC3)=CC4=C2CCC4)O1</chem>	<p>5-エチル-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)フラン-2-スルホンアミド</p>	85	374
 <chem>O=S(=O)(NC(=O)NC2=C3C(CCC3)=CC4=C2CCC4)NC(C)CN(C)C5=CC=CO5</chem>	<p>5-((ジメチルアミノ)メチル)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)フラン-2-スルホンアミド</p>	88	403

【 1 4 8 2 】

10

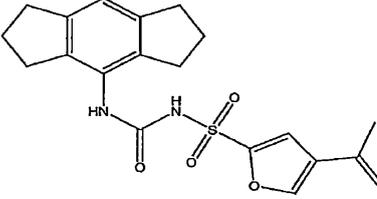
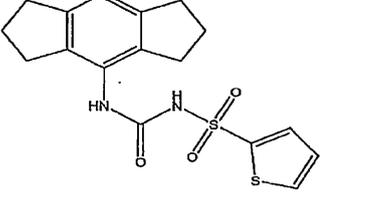
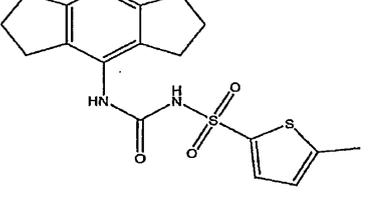
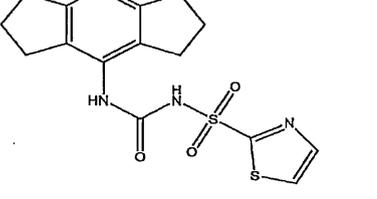
20

30

40

50

【表 1 C】

 <chem>O=S(C1=CC(C(C)=C)=CO1)(NC(NC2=C(CCC3)C3=CC4=C2CCC4)=O)=O</chem>	<p>N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-4-(プロパ-1-エン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド</p>	85	386
 <chem>O=C(NC1=C2CCCC2=CC3=C1CCC3)NS(C4=CC=CS4)(=O)=O</chem>	<p>N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)チオフェン-2-スルホンアミド</p>	75	362
 <chem>O=S(NC(NC1=C2C(CCC2)=CC3=C1CCC3)=O)(C4=CC=C(C)S4)=O</chem>	<p>N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-5-メチルチオフェン-2-スルホンアミド</p>	75	376
 <chem>O=C(NC1=C2C(CCC2)=CC3=C1CCC3)NS(C4=NC=CS4)(=O)=O</chem>	<p>N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-スルホンアミド</p>	88	363

10

20

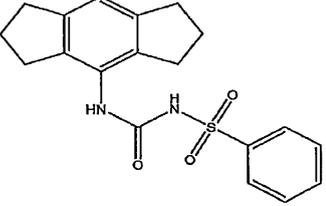
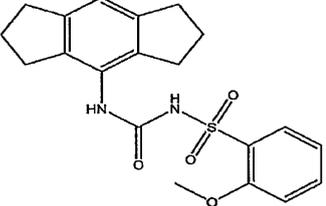
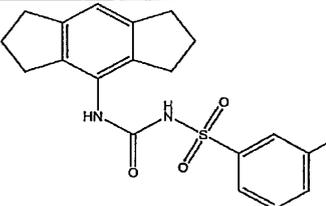
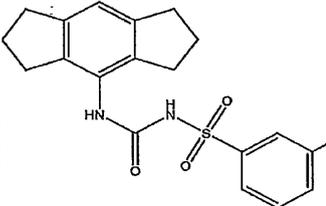
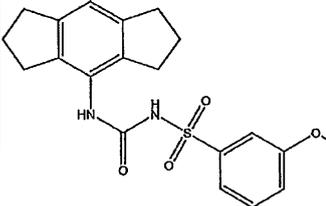
30

【 1 4 8 3 】

40

50

【表 1 D】

 <chem>O=S(C1=CC=CC=C1)(NC(NC2=C(CCC3C3=CC4=C2CCC4)=O)=O</chem>	<p>N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)ベンゼンスルホンアミド</p>	75	356
 <chem>O=C(NC1=C2C(CCC2)=CC3=C1CCC3)NS(C4=C(OC)C=CC=C4)(=O)=O</chem>	<p>N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド</p>	85	386
 <chem>FC(F)(F)C1=CC=CC(S(=O)(=O)NC(NC2=C3C(CCC3=CC4=C2CCC4)=O)=O)=C1</chem>	<p>N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド</p>	75	424
 <chem>O=S(C1=CC(OC)=CC=C1)(NC(NC2=C(CCC3C3=CC4=C2CCC4)=O)=O</chem>	<p>N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド</p>	85	386
 <chem>O=S(C1=CC(OC(F)(F)F)=CC=C1)(NC(NC2=C(CCC3C3=CC4=C2CCC4)=O)=O</chem>	<p>N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド</p>	85	440

10

20

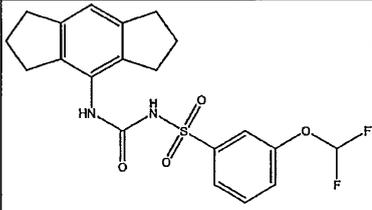
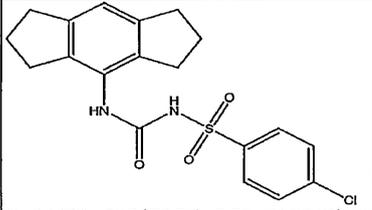
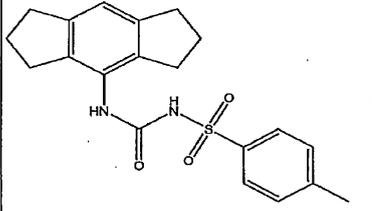
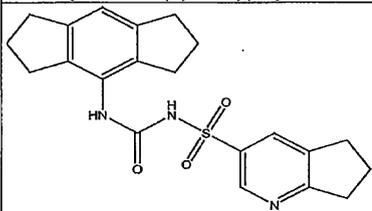
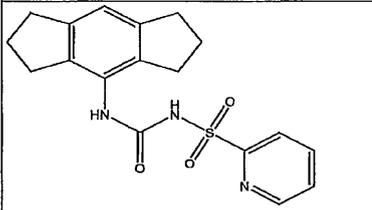
30

40

【 1 4 8 4 】

50

【表 1 E】

 <p>O=S(C1=CC(OC(F)F)=CC=C1)(NC(NC2=C(CCC3)C3=CC4=C2CCC4)=O)=O</p>	<p>3-(ジフルオロメトキシ)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)ベンゼンスルホンアミド</p>	85	422
 <p>O=C(NC1=C2C(CCC2)=CC3=C1CCC3)NS(C4=CC=C(Cl)C=C4)(=O)=O</p>	<p>4-クロロ-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)ベンゼンスルホンアミド</p>	75	391
 <p>O=C(NC1=C2C(CCC2)=CC3=C1CCC3)NS(C4=CC=C(C)C=C4)(=O)=O</p>	<p>N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド</p>	75	370
 <p>O=C(NC1=C2CCCC2=CC3=C1CCC3)NS(C4=CN=C5CCCC5=C4)(=O)=O</p>	<p>N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-スルホンアミド</p>	88	397
 <p>O=S(C1=CC=CC=N1)(NC(NC2=C(CCC3)C3=CC4=C2CCC4)=O)=O</p>	<p>N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)ピリジン-2-スルホンアミド</p>	88	357

10

20

30

40

【 1 4 8 5 】

50

【表 1 F】

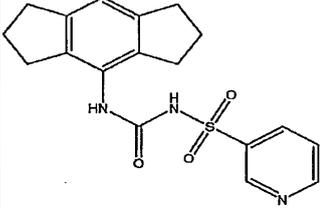
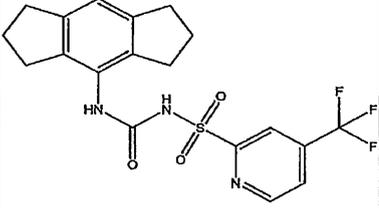
 <chem>O=S(C1=CC=CN=C1)(NC(=O)N2C=CC3C=CC4C=CC3C2)C3=CC=C(CCCC4)=O</chem>	<p>N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)ピリジン-3-スルホンアミド</p>	88	357
 <chem>O=S(C1=CC(C(F)(F)F)=CC=N1)(NC(=O)N2C=CC3C=CC4C=CC3C2)C3=CC=C(CCCC4)=O</chem>	<p>N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-スルホンアミド</p>	88	425

Table 1: 選択化合物の形態的極性表面積(tPSA)及び分子量

【 1 4 8 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 A】

名称	化学式	HRMS式	ESI+-	HRMS 計算値	HRMS 実測値	平均 IL-1β IC50 マウス BMDM (nM)	平均IL-1β IC50 HMDM (nM)	平均 IL-18 IC50 HMDM (nM)
N ⁺ -(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ -s-インダゼン-4-イル)カルバ モイル)シクロヘキサンスル ホニアミド	C19H26N2O3S	C19H27N2O3S	ESI+	363.1737	363.1729	ND	++	ND
N ⁺ -(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ -s-インダゼン-4-イル)カルバ モイル)シクロペンタンスル ホニアミド	C18H24N2O3S	C18H25N2O3S	ESI+	349.158	349.1588	ND	++	ND
N ⁺ -(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ -s-インダゼン-4-イル)カルバ モイル)テトラヒドロ-2H-ピ ラン-4-スルホニアミド	C18H24N2O4S	C18H25N2O4S	ESI+	365.153	365.1541	ND	+++	ND
N ⁺ -(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ -s-インダゼン-4-イル)カルバ モイル)テトラヒドロフラン- 3-スルホニアミド	C17H22N2O4S	C17H23N2O4S	ESI+	351.1373	351.1389	ND	++	ND
N ⁺ -(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ -s-インダゼン-4-イル)カルバ モイル)モルホリン-4-スルホ ニアミド	C17H23N3O4S	C 17 H 24 N 3 O 4 S 1	ESI+	366.1482	366.14956	ND	++	ND

【 1 4 8 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 B】

N-[1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダゼン-4-イル]-N'-(ジメチルアミノ)スルホニル]尿素	C15H21N3O3S	C 15 H 22 N 3 O 3 S 1	ESI+	324.13764	324.13891	ND	++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダゼン-4-イル)カルバモイル)フラン-2-スルホニアミド	C17H18N2O4S	C 17 H 17 N 2 O 4 S 1	ESI-	345.0915	345.0906	+++	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダゼン-4-イル)カルバモイル)-5-メチルフラン-2-スルホニアミド	C18H20N2O4S	C18H21N2O4S	ESI+	361.1216	361.1217	ND	+++	+++
5-エチル-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダゼン-4-イル)カルバモイル)フラン-2-スルホニアミド	C19H22N2O4S	C19H22N2O4S	ESI+	375.1373	375.1391	ND	+++	ND
5-((ジメチルアミノ)メチル)-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダゼン-4-イル)カルバモイル)フラン-2-スルホニアミド	C20H25N3O4S	C 20 H 26 N 3 O 4 S 1	ESI+	404.1639	404.1653	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダゼン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホニアミド	C20H24N2O5S	C 20 H 23 N 2 O 5 S 1	ESI-	403.1333	403.1351	+++	+++	+++

【 1 4 8 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 C】

N-((8-プロモ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダゼン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホニアミド	C ₂₀ H ₂₃ BrN ₂ O ₅ S	ESI-	481.0438	481.0438 78483.0392	+++	+++	ND
N-((8-クロロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダゼン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホニアミド	C ₂₀ H ₂₃ ClN ₂ O ₅ S	ESI-	437.0943	437.0941	+++	+++	ND
4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-((8-メチル-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダゼン-4-イル)カルバモイル)フラン-2-スルホニアミド	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₅ S	ESI-	417.149	417.1499	+++	+++	ND
5-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダゼン-4-イル)カルバモイル)スルファモイル)フラン-3-カルボン酸	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₆ S	ESI-	389.0813	389.0796	++	ND	ND
エチル5-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダゼン-4-イル)カルバモイル)スルファモイル)フラン-3-カルボキシレート	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₆ S	ESI-	417.1126	417.1117	+++	ND	ND

【 1 4 8 9 】

10

20

30

40

50

【表 2 D】

N ⁺ -(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ s-インダゼン-4-イル)カルバ モイル)4-(プロパ-1-エン-2- イル)フラン-2-スルホンアミ ド	C20H22N2O4S	C 20 H 23 N 2 O 4 S 1	ESI+	387.1373	387.1379	+++	+++	ND
4-(2-ヒドロキシプロパン-2- イル)N ⁺ -(3,5,6,7-テトラヒド ロ-2H-インデノ[5,6-b]フラン -8-イル)カルバモイル)フラン -2-スルホンアミド	C19H22N2O6S	C 19 H 21 N 2 O 6 S 1	ESI-	405.1126	405.1113	++++	ND	ND
N ⁺ -(4-プロモ-3,5,6,7-テトラ ヒドロ-2H-インデノ[5,6-b]フ ラン-8-イル)カルバモイル)4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イ ル)フラン-2-スルホンアミド	C19H21BrN2O6S	C 19 H 20 Br 1 N 2 O 6 S 1	ESI-	483.0231	483.0232	+++	ND	ND
4-(2-ヒドロキシプロパン-2- イル)N ⁺ -(3,5,6,7-テトラヒド ロ-2H-インデノ[5,6-b]フラン -4-イル)カルバモイル)フラン -2-スルホンアミド	C19H22N2O6S	C 19 H 21 N 2 O 6 S 1	ESI-	405.1126	405.1116	++++	ND	ND
4-(2-ヒドロキシプロパン-2- イル)N ⁺ -(2,3,6,7-テトラヒド ロベンゾ[1,2-b:4,5-b']ジフラ ン-4-イル)カルバモイル)フラ ン-2-スルホンアミド	C18H20N2O7S	C 18 H 19 N 2 O 7 S 1	ESI-	407.0918	407.0915	+++	ND	ND

【 1 4 9 0 】

10

20

30

40

50

【表 2 E】

N-(ペンゾ[1,2-b:4,5-b']ジフラン-4-イルカルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホニアミド	C18H16N2O7S	C 18 H 15 N 2 O 7 S 1	ESI-	403.0605	403.0604	+++	ND	ND
N-(アントラセン-9-イルカルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホニアミド	C22H20N2O5S	C 22 H 19 N 2 O 5 S 1	ESI-	423.102	423.1038	++	ND	ND
4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(キノリン-8-イルカルバモイル)フラン-2-スルホニアミド	C17H17N3O5S	C 17 H 16 N 3 O 5 S 1	ESI-	374.0816	374.0805	ND	++	ND
4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(6-メトキシキノリン-8-イルカルバモイル)フラン-2-スルホニアミド	C18H19N3O6S	C 18 H 18 N 3 O 6 S 1	ESI-	404.0922	404.0913	ND	++	ND
N-(2,3-ジヒドロペンゾ[b]1,4]ジオキシシレン-5-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホニアミド	C16H18N2O7S	C 16 H 17 N 2 O 7 S 1	ESI-	381.0762	381.078	++	ND	ND
N-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホニアミド	C16H18N2O6S	C 16 H 17 N 2 O 6 S 1	ESI-	365.0813	365.0823	+	ND	ND

【 1 4 9 1 】

10

20

30

40

50

【表 2 F】

N-((2,4-ピズ(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホニアミド	C16H14F6N2O5S	C 16 H 13 F 6 N 2 O 5 S 1	ESI-	459.0455	459.0476	+++	++	ND
N-((2,5-ピズ(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホニアミド	C16H14F6N2O5S	C 16 H 13 F 6 N 2 O 5 S 1	ESI-	459.0455	459.0453	+++	++	ND
4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-((2-メトキシフェニル)カルバモイル)フラン-2-スルホニアミド	C15H18N2O6S	C 15 H 17 N 2 O 6 S 1	ESI-	353.0813	353.0828	++	ND	ND
N-((2,5-ジメトキシフェニル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホニアミド	C16H20N2O7S	C 16 H 19 N 2 O 7 S 1	ESI-	383.0918	383.0935	++	ND	ND
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-8-インダゼン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルフラン-2-スルホニアミド	C21H26N2O5S	C 21 H 25 N 2 O 5 S 1	ESI-	417.149	417.1509	+++	ND	ND
N-((2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルフラン-2-スルホニアミド	C21H30N2O5S	C 21 H 29 N 2 O 5 S 1	ESI-	421.1803	421.18	ND	+++	ND

【 1 4 9 2 】

10

20

30

40

50

【表 2 G】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ s-インダセン-4-イル)カルバ モイル)-4-(2-ヒドロキシプロ パン-2-イル)-1,1,1,3,3,3-d6)フ ラン-2-スルホンアミド	C20H18D6N2O 5S	C 20 H 17 D 6 N 2 O 5 S 1	ESI-	409.171	409.1701	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ s-インダセン-4-イル)カルバ モイル)-4-(2-ヒドロキシプロ パン-2-イル)-1,1,1,3,3,3-d6)-5 -メチルフラン-2-スルホンア ミド	C21H20D6N2O 5S	C 21 H 19 D 6 N 2 O 5 S 1	ESI-	423.1866	423.1878	ND	+++	ND
4-(2-ヒドロキシプロパン-2- イル)-1,1,1,3,3,3-d6)-5-メチル -N-((3,5,6,7-テトラヒドロ-2- H-インデノ[5,6-b]フラン-4- イル)カルバモイル)フラン-2- スルホンアミド	C20H18D6N2O 6S	C 20 H 17 D 6 N 2 O 6 S 1	ESI-	425.1659	425.1665	ND	+++	ND
N-((4-プロモ-3,5,6,7-テトラ ヒドロ-2H-インデノ[5,6-b]フ ラン-8-イル)カルバモイル)-4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イ ル)-1,1,1,3,3,3-d6)-5-メチルフ ラン-2-スルホンアミド	C20H17D6BrN2 O6S	C 20 H 16 Br I D 6 N 2 O 6 S 1	ESI-	503.0764	503.0748	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ s-インダセン-4-イル)カルバ モイル)チオアエン-2-スルホ ンアミド	C17H18N2O3S2	C17H19N2O3S2	ESI+	363.0832	363.0819	ND	+++	+++

【 1 4 9 3 】

10

20

30

40

50

【表 2 H】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ s-インダセン-4-イル)カルバ モイル)-5-メチルチオフェン- 2-スルホンアミド	C18H20N2O3S2	ESI+	377.0988	377.0994	ND	+++	+++
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ s-インダセン-4-イル)カルバ モイル)チアゾール-2-スルホ ンアミド	C16H17N3O3S2				ND	+	ND
1-ベンジル-N-((1,2,3,5,6,7-ヘ キサヒドロ-s-インダセン-4- イル)カルバモイル)-1H-1,2,4- -トリアゾール-3-スルホンア ミド	C22H23N5O3S	ESI-	436.1449	436.1436	ND	+++	+++
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ s-インダセン-4-イル)カルバ モイル)-1-メチル-1H-ピラゾ ール-5-スルホンアミド	C17H20N4O3S	ESI+	361.1329	361.1321	ND	++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ s-インダセン-4-イル)カルバ モイル)-1-メチル-1H-ピラゾ ール-3-スルホンアミド	C17H20N4O3S	ESI-	359.1183	359.1176	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ s-インダセン-4-イル)カルバ モイル)-1-(トリフルオロメチ ル)-1H-ピラゾール-3-スルホ ンアミド	C17H17F3N4O3 S	ESI+	415.1046	415.1063	ND	+++	ND

【 1 4 9 4 】

10

20

30

40

50

【表 2 I】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ s-インダセン-4-イル)カルバ モイル)-1-イソプロピル-1H- ピラゾール-3-スルホンアミ ド	C19H24N4O3S	C 19 H 23 N 4 O 3 S 1	ESI-	387.1496	387.1514	ND	+++	+++
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ s-インダセン-4-イル)カルバ モイル)-1-イソプロピル-1H- ピラゾール-4-スルホンアミ ド	C19H24N4O3S					ND	+++	+++
1-シクロプロピル-N-((1,2,3,5, 6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセ ン-4-イル)カルバモイル)-1H- ピラゾール-3-スルホンアミ ド	C19H22N4O3S	C 19 H 23 N 4 O 3 S 1	ESI+	387.1485	387.1501	ND	+++	ND
1-(tert-ブチル)-N-((1,2,3,5,6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン -4-イル)カルバモイル)-1H-ピ ラゾール-3-スルホンアミド	C20H26N4O3S	C20H27N4O3S1	ESI+	403.1798	403.1802	ND	+++	+++
1-シクロヘキシル-N-((1,2,3,5, 6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセ ン-4-イル)カルバモイル)-1H- ピラゾール-3-スルホンアミ ド	C22H28N4O3S	C 22 H 29 N 4 O 3 S 1	ESI+	429.1955	429.1968	ND	+++	ND

【 1 4 9 5 】

10

20

30

40

50

【表 2 J】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ s-インダセン-4-イル)カルバ モイル)-1-フェニル-1H-ピラ ゾール-3-スルホンアミド	C22H22N4O3S	C 22 H 23 N 4 O 3 S 1	ESI+	423.1485	423.1474	ND	++	ND
1-ベンジル-N-((1,2,3,5,6,7-ヘ キサヒドロ-s-インダセン-4- イル)カルバモイル)-1H-ピラ ゾール-3-スルホンアミド	C23H24N4O3S	C 23 H 25 N 4 O 3 S 1	ESI+	437.1642	437.163	ND	++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ s-インダセン-4-イル)カルバ モイル)-1-(1-フェニルエチル) -1H-ピラゾール-3-スルホン アミド	C24H26N4O3S	C 24 H 27 N 4 O 3 S 1	ESI+	451.1798	451.1811	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ s-インダセン-4-イル)カルバ モイル)-1-(2-(ピペリジン-1- イル)エチル)-1H-ピラゾール- 3-スルホンアミド	C23H31N5O3S	C 23 H 30 N 5 O 3 S 1	ESI-	456.2075	456.2076	ND	++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ s-インダセン-4-イル)カルバ モイル)-1,5-ジメチル-1H-ピ ラゾール-3-スルホンアミド	C18H22N4O3S	C 18 H 21 N 4 O 3 S 1	ESI-	373.134	373.1334	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ s-インダセン-4-イル)カルバ モイル)-1-メチル-5-(トリフル オロメチル)-1H-ピラゾール- 3-スルホンアミド	C18H19F3N4O3S	C 18 H 18 F 3 N 4 O 3 S 1	ESI-	427.1057	427.1057	ND	+++	ND

【 1 4 9 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 K】

N-((2,6-ジイソプロピルピロフェニル)カルバモイル)-1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド	C ₁₈ H ₂₂ F ₃ N ₄ O ₃ S ₁	ESI-	431.137	431.1388	ND	++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダゼン-4-イル)カルバモイル)-1-イソプロピル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド	C ₂₀ H ₂₄ F ₃ N ₄ O ₃ S ₁	ESI+	457.1516	457.1528	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダゼン-4-イル)カルバモイル)-5-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド	C ₂₀ H ₂₅ N ₄ O ₃ S ₁	ESI-	401.1653	401.1637	ND	+++	ND
N-((2,6-ジイソプロピルピロフェニル)カルバモイル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド	C ₂₀ H ₂₉ N ₄ O ₄ S ₁	ESI-	421.1915	421.1904	ND	+++	+++
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダゼン-4-イル)カルバモイル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド	C ₂₀ H ₂₅ N ₄ O ₄ S ₁	ESI-	417.1602	417.1603	+++	+++	+++

【 1 4 9 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 L】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ -s-インダセン-4-イル)カルバ モイル)-5-(2-ヒドロキシプロ パン-2-イル)-1-フェニル-1H- ピラゾール-3-スルホンアミ ド	C25H28N4O4S	C 25 H 27 N 4 O 4 S 1	ESI-	479.1758	479.1758	++++	+++	+++
1-ベンジル-N-((1,2,3,5,6,7-ヘ キサヒドロ-s-インダセン-4- イル)カルバモイル)-5-(2-ヒド ロキシプロパン-2-イル)-1H- ピラゾール-3-スルホンアミ ド	C26H30N4O4S	C 26 H 29 N 4 O 4 S 1	ESI-	493.1915	493.1912	ND	+++	+++
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ -s-インダセン-4-イル)カルバ モイル)ベンゼンスルホンア ミド	C19H20N2O3S	C 19 H 19 N 2 O 3 S 1	ESI-	355.1122	355.1139	ND	+++	ND
5-(ジメチルアミノ)N-((1,2,3 5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダ セン-4-イル)カルバモイル)ナ フタレン-1-スルホンアミド	C25H27N3O3S	C 25 H 28 N 3 O 3 S 1	ESI+	450.1846	450.1859	ND	++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ -s-インダセン-4-イル)カルバ モイル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-6-スルホンアミ ド,1,1-ジオキシド	C21H22N2O5S2	C 21 H 23 N 2 O 5 S 2	ESI+	447.1043	447.1034	ND	++	ND

【 1 4 9 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 M】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ -s-インダセン-4-イル)カルバ モイル)-2-メトキシベンゼン スルホンアミド	C20H22N2O4S	C 20 H 23 N 2 O 4 S 1	ESI+	387.1873	387.1878	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ -s-インダセン-4-イル)カルバ モイル)-3-(トリフルオロメチ ル)ベンゼンスルホンアミド	C20H19F3N2O3 S	C 20 H 18 F 3 N 2 O 3 S 1	ESI-	423.0996	423.1009	++	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ -s-インダセン-4-イル)カルバ モイル)-3-メトキシベンゼン スルホンアミド	C20H22N2O4S	C 20 H 21 N 2 O 4 S 1	ESI-	385.1228	385.1211	+++	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ -s-インダセン-4-イル)カルバ モイル)-3-(トリフルオロメト キシ)ベンゼンスルホンアミ ド	C20H19F3N2O4 S	C 20 H 18 F 3 N 2 O 4 S 1	ESI-	439.0945	439.0955	+++	+++	ND
3-(ジフルオロメトキシ)N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-イ ンダセン-4-イル)カルバモイ ル)ベンゼンスルホンアミド	C20H20F2N2O4 S	C 20 H 19 F 2 N 2 O 4 S 1	ESI-	421.1039	421.1054	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ -s-インダセン-4-イル)カルバ モイル)ベンゼン-1,3-ジスル ホンアミド	C19H21N3O5S2	C 19 H 20 N 3 O 5 S 2	ESI-	434.085	434.0862	+++	+++	ND

【 1 4 9 9 】

10

20

30

40

50

【表 2 N】

N1-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダゼン-4-イル)カルバモイル)-N3,N3-ジメチルペンゼン-1,3-ジスルホンアミド	C21H25N3O5S2	C 21 H 24 N 3 O 5 S 2	ESI-	462.1163	462.1149	ND	+++	ND
3-(N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダゼン-4-イル)カルバモイル)スルファモイル)安息香酸	C20H20N2O5S	C 20 H 19 N 2 O 5 S 1	ESI-	399.102	399.1034	ND	+++	ND
3-(N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダゼン-4-イル)カルバモイル)スルファモイル)ペンズアミド	C20H21N3O4S	C 20 H 20 N 3 O 4 S 1	ESI-	398.118	398.1167	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダゼン-4-イル)カルバモイル)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ペンゼンスルホンアミド	C22H26N2O4S	C 22 H 25 N 2 O 4 S 1	ESI-	413.1541	413.154	ND	+++	ND
3-アジド-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダゼン-4-イル)カルバモイル)ペンゼンスルホンアミド	C19H19N5O3S	C 19 H 20 N 5 O 3 S 1	ESI+	398.1281	398.1272	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダゼン-4-イル)カルバモイル)-3-(4-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ペンゼンスルホンアミド	C27H25N5O3S	C 27 H 26 N 5 O 3 S 1	ESI+	500.1751	500.1735	ND	++	ND

【 1 5 0 0 】

10

20

30

40

50

【表 20】

N-(8-(N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)スルファモイル)フェニル)プロパンアミド	C24H25N3O4S	C 24 H 26 N 3 O 4 S 1	ESI+	452.1639	452.1658	ND	+++	ND
3-(1-(3-アミノプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-N-(8-(N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)スルファモイル)フェニル)プロパンアミド	C27H33N7O4S	C 27 H 34 N 7 O 4 S 1	ESI+	552.2387	552.2368	ND	+++	ND
N-(8-(N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)スルファモイル)フェニル)-8-(1-(3-((7-ニトロベンゾ[cd][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アミノ)プロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)プロパンアミド	C33H34N10O7S	C33H38N10O7S 1	ESI-	713.226	713.229	ND	++	ND

【 1 5 0 1 】

10

20

30

40

50

【表 2 P】

N-(8-(4-(3-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダゼン-4-イル)カルバモイル)スルファミン)アミノ)アミ)ノ)-3-オキソプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロピル)-5-((3aS,4S,6aR)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)ペンタンアミド	C37H47N9O6S2	C37H47N9O6S2	ESI+	778.3163	778.3145	++	++	ND
N-((1-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダゼン-4-イル)カルバモイル)スルファミン)アミノ)アミ)ノ)-3-トリアゾール-4-イル)メチル)-5-((3aS,4S,6aR)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)ペンタンアミド	C32H38N8O5S2	C32H38N8O5S2	ESI+	679.2479	679.2456	+	++	ND
N-(キノリン-6-イル)カルバモイル)-3-(8-(トリフルオロメチル)-3H-ジアザリノ-3-イル)ペンゼンスルホンアミド	C18H12F3N5O3S	C 18 H 11 F 3 N 5 O 3 S 1	ESI-	434.054	434.0558	>50 uM	>50 uM	ND
N-(キノリン-5-イル)カルバモイル)-3-(8-(トリフルオロメチル)-3H-ジアザリノ-3-イル)ペンゼンスルホンアミド	C18H12F3N5O3S	C 18 H 11 F 3 N 5 O 3 S 1	ESI-	434.054	434.0547	+	+	ND

10

20

30

40

【 1 5 0 2 】

50

【表 2 Q】

N-((6-メトキシキノリン-8-イル)カルバモイル)-3-(3-(トリフルオロメチル)-3H-ジアジリン-3-イル)ペンゼンスルホニアミド	C19H14F3N5O4S	C 19 H 13 F 3 N 5 O 4 S 1	ESI-	464.0646	464.0664	ND	+	ND
N-(キノリン-8-イル)カルバモイル)-3-(3-(トリフルオロメチル)-3H-ジアジリン-3-イル)ペンゼンスルホニアミド	C18H12F3N5O3S	C 18 H 11 F 3 N 5 O 3 S 1	ESI-	434.054	434.0551	ND	++	ND
N-(2,3,6,7-テトラヒドロベノン[1,2-b:4,5-b']ジフラン-4-イル)カルバモイル)-3-(3-(トリフルオロメチル)-3H-ジアジリン-3-イル)ペンゼンスルホニアミド	C19H15F3N4O5S	C 19 H 14 F 3 N 4 O 5 S 1	ESI-	467.0642	467.0627	ND	++	ND
4-クロロ-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダゼン-4-イル)カルバモイル)ペンゼンスルホニアミド	C19H19ClN2O3S	C19H19ClN2O3S	ESI+	391.0878	391.0895	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダゼン-4-イル)カルバモイル)-4-メチルペンゼンスルホニアミド	C20H22N2O3S	C 20 H 21 N 2 O 3 S 1	ESI-	369.1278	369.1296	++	+++	ND
3-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダゼン-4-イル)カルバモイル)スルホニアミド)フェニル)-N-(プロパ-2-イル)-1-イル)プロパニアミド	C25H27N3O4S	C 25 H 28 N 3 O 4 S 1	ESI+	466.1795	466.1794	ND	++++	ND

【 1 5 0 3 】

10

20

30

40

50

【表 2 R】

N-(4-(N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロs-インダゼン-4-イル)カルバモイル)スルファミン)フェネチル-2-(メチル(7-ニトロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アミノ)アセトアミド	C30H34N7O7S					ND	++	ND	ND
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダゼン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-((7-ニトロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アミノ)エチル)ベンゼンスルホニアミド	C27H26N6O6S	C 27 H 25 N 6 O 6 S 1	ESI-	561.1562	561.1579	ND	+++	+++	ND
2-(7-(ジメチルアミノ)-2-オキソ-2H-クロメン-4-イル)-N-(4-(N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダゼン-4-イル)カルバモイル)スルファミン)フェネチル)アセトアミド	C34H36N4O6S					ND	+++	ND	ND
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダゼン-4-イル)カルバモイル)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-スルホニアミド	C20H20N2O5S	C 20 H 21 N 2 O 5 S 1	ESI+	401.1166	401.1182	ND	+++	ND	ND
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダゼン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-スルホニアミド	C21H25N3O4S	C 21 H 24 N 3 O 4 S 1	ESI-	414.1493	414.1497	ND	+++	ND	ND

【 1 5 0 4 】

10

20

30

40

50

【表 25】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ s-インダセン-4-イル)カルバ モイル)-6,7-ジヒドロ-5H-シ クロペンタ[b]ピリジン-8-ス ルホンアミド	C21H23N3O3S	C 21 H 24 N 3 O 3 S 1	ESI+	398.1533	398.1538	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ s-インダセン-4-イル)カルバ モイル)ピリジン-2-スルホン アミド	C18H19N3O3S	C 18 H 18 N 3 O 3 S 1	ESI-	356.1074	356.1079	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ s-インダセン-4-イル)カルバ モイル)ピリジン-3-スルホン アミド	C18H19N3O3S	C 18 H 18 N 3 O 3 S 1	ESI-	356.1074	356.1087	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ s-インダセン-4-イル)カルバ モイル)-4-(トリフルオロメチ ル)ピリジン-2-スルホンアミ ド	C19H18F3N3O3 S	C 19 H 17 F 3 N 3 O 3 S 1	ESI-	424.0948	424.0955	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ s-インダセン-4-イル)カルバ モチオイル)-4-(2-ヒドロキシ プロパン-2-イル)フラン-2-ス ルホンアミド	C20H24N2O4S2	C 20 H 23 N 2 O 4 S 2	ESI-	419.1105	419.1123	ND	+++	ND
N-((4-クロロ-2,6-ジメチルア エニル)カルバモイル)-4-(2-ヒ ドロキシプロパン-2-イル)フ ラン-2-スルホンアミド	C16H19ClN2O5S1	C 16 H 18 Cl N 2 O 5 S 1	ESI-	385.0630	385.0621	++	ND	ND

【1505】

10

20

30

40

50

【表 2 T】

N-((4-クロロ-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド	C16H16ClF3N2O5S	C 16 H 15 Cl 1 F 3 N 2 O 5 S 1	ESI-	439.0348	439.0339	>10,000	ND	ND
ナトリウム((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-イル)スルホンアミド	C20H26ClN2NaO5S	C 20 H 26 Cl 1 N 2 O 5 S 1	ESI-	441.1256	441.1264	ND	+++	ND
N-((4-クロロ-2,6-ジシクロプロピルフェニル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド	C20H23ClN2O5S	C 20 H 22 Cl 1 N 2 O 5 S 1	ESI-	437.0943	437.0945	++++	ND	ND
4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-((5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)フラン-2-スルホンアミド	C18H22N2O6S	C 18 H 21 N 2 O 6 S 1	ESI-	393.1126	392.1113	+++	+++	ND
N-((7-クロロ-5-シクロプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド	C20H23ClN2O5S	C 20 H 22 Cl 1 N 2 O 5 S 1	ESI-	437.0943	437.0927	++++	ND	ND

【 1 5 0 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 U】

N-((3-ヒドロキシ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダゼン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド	C20H24N2O6S	C 20 H 23 N 2 O 6 S 1	ESI-	419.1282	419.1263	ND	+++	ND
N-((1-ヒドロキシ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダゼン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド	C20H24N2O6S	C 20 H 23 N 2 O 6 S 1	ESI-	419.1282	419.1265	ND	++	ND
N-((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド	C14H18N4O5S	C 14 H 17 N 4 O 5 S 1	ESI-	353.0925	353.0921	>10,000	>50000	ND
N-((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド	C14H18N4O5S	C 14 H 17 N 4 O 5 S 1	ESI-	353.0925	353.0923	>10,000	>50000	ND
N-((4-シクロプロピル-6-メチルピリミジン-2-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド	C16H20N4O5S	C 16 H 19 N 4 O 5 S 1	ESI-	379.1082	379.1082	ND	+++	ND
N-((4,6-ジ-tert-ブチルピリミジン-2-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド	C20H30N4O5S	C 20 H 29 N 4 O 5 S 1	ESI-	437.1864	437.1846	ND	+	ND

【 1 5 0 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 V】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ -s-インダゼン-4-イル)カルバ モイル)-2-メチルチアゾール- 5-スルホンアミド	C17H19N3O3S2	C 17 H 18 N 3 O 3 S 2	ESI-	376.0795	376.0791	+++	ND	ND
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ -s-インダゼン-4-イル)カルバ モイル)-4H-1,2,4-トリアゾー ル-3-スルホンアミド	C15H17N5O3S	C 15 H 16 N 5 O 3 S 1	ESI-	346.0979	346.0983	+++	ND	ND
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ -s-インダゼン-4-イル)カルバ モイル)-1-イソプロピル-1H-1 ,2,3-トリアゾール-4-スルホ ンアミド	C18H23N5O3S	C 18 H 22 N 5 O 3 S 1	ESI-	388.1449	388.1457	+++	+++	ND
ナトリウム((4-クロロ-2,6-ジ イソプロピルフェニル)カル バモイル)((5-(2-ヒドロキシ ロパン-2-イル)-1-メチル-1H- ピラゾール-3-イル)スルホニ ル)アミド	C20H28ClN4Na O4S	C 20 H 28 Cl 1 N 4 O 4 S 1	ESI-	455.1525	455.1515	ND	+++	ND
ナトリウム((4-クロロ-2,6-ジ イソプロピルフェニル)カル バモイル)((5-(2-ヒドロキシ ロパン-2-イル)-1-フェニル-1 H-ピラゾール-3-イル)スルホ ニル)アミド	C25H30ClN4Na O4S	C 25 H 30 Cl 1 N 4 O 4 S 1	ESI-	517.1682	517.1671	ND	+++	ND

【 1 5 0 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 W】

N-((4-クロロ-2,6-ジメチルフェニル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド	C15H19ClN4O3 S	C 15 H 18 Cl 1 N 4 O 3 S 1	ESI-	369.0794	369.0785	>10,000	+	ND
N-((4-クロロ-2,6-ジメトキシフェニル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド	C15H19ClN4O5 S	C 15 H 18 Cl 1 N 4 O 5 S 1	ESI-	401.0692	401.0684	>10,000	+	ND
N-((4-クロロ-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド	C15H16ClF3N4 O3S	C 15 H 15 Cl 1 F 3 N 4 O 3 S 1	ESI-	423.0511	423.0513	>10,000	++	ND
N-((4-クロロ-2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド	C15H16ClF3N4 O4S	C 15 H 15 Cl 1 F 3 N 4 O 4 S 1	ESI-	439.0460	439.0478	ND	ND	ND
N-((4-クロロ-2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド	C15H16ClF3N4 O4S	C 15 H 15 Cl 1 F 3 N 4 O 4 S 1	ESI-	439.0460	439.0478	>10,000	ND	ND
N-((4-クロロ-2,6-ジエチルフェニル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド	C17H23ClN4O3 S	C 17 H 22 Cl 1 N 4 O 3 S 1	ESI-	397.1107	397.109	++	++	ND

【 1 5 0 9 】

10

20

30

40

50

【表 2 X】

ナトリウム((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)スルホニル)アミド	C ₁₉ H ₂₆ CIN ₄ Na O ₃ S	C ₁₉ H ₂₆ Cl N ₄ O ₃ S ₁	ESI-	425.1420	425.1409	ND	+++	ND
N-((4-クロロ-2,6-ジシクロプロピルフェニル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホニアミド	C ₁₉ H ₂₃ CIN ₄ O ₃ S	C ₁₉ H ₂₂ Cl N ₄ O ₃ S ₁	ESI-	421.1107	421.1107	ND	+++	ND
N-((7-クロロ-5-シクロプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホニアミド	C ₁₉ H ₂₃ CIN ₄ O ₃ S	C ₁₉ H ₂₂ Cl N ₄ O ₃ S ₁	ESI-	421.1107	421.111	ND	+++	ND
5-クロロ-3-シクロプロピル-2-(3-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)スルホニル)レイド)-N,N-ジメチルベンズアミド	C ₁₉ H ₂₄ CIN ₅ O ₄ S	C ₁₉ H ₂₃ Cl N ₅ O ₄ S ₁	ESI-	452.1165	452.118	ND	ND	ND
N-((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホニアミド	C ₁₃ H ₁₈ N ₆ O ₃ S S	C ₁₃ H ₁₇ N ₆ O ₃ S ₁	ESI-	337.1088	337.1099	ND	ND	ND
N-((4,6-tert-ブチルピリミジン-2-イル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホニアミド	C ₁₉ H ₃₀ N ₆ O ₃ S S	C ₁₉ H ₂₉ N ₆ O ₃ S ₁	ESI-	421.2027	421.2008	ND	ND	ND

【 1 5 1 0 】

10

20

30

40

50

【表 2 Y】

N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ s-インダゼン-4-イル)カルバ モイル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピ ロロ[1,2-a]イミダゾール-2-ス ルホニアミド	C19H22N4O3S	C 19 H 21 N 4 O 3 S 1	ESI-	385.1340	385.1331	+++	ND	ND
4-アセチル-N-((1,2,3,5,6,7-ヘ キサヒドロ-s-インダゼン-4- イル)カルバモイル)ベンゼン スルホニアミド	C21H22N2O4S	C 21 H 21 N 2 O 4 S 1	ESI-	397.1228	397.1225	+++	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ s-インダゼン-4-イル)カルバ モイル)-4-ニトロベンゼンス ルホニアミド	C19H19N3O5S	C 19 H 18 N 3 O 5 S 1	ESI-	400.0973	400.0979	++++	ND	ND
4-アミノ-N-((1,2,3,5,6,7-ヘキ サヒドロ-s-インダゼン-4-イ ル)カルバモイル)ベンゼンス ルホニアミド	C19H21N3O3S	C 19 H 20 N 3 O 3 S 1	ESI-	370.1231	370.1225	++++	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ s-インダゼン-4-イル)カルバ モイル)-2,3-ジヒドロ-1H-イ ンデン-5-スルホニアミド	C22H24N2O3S	C 22 H 23 N 2 O 3 S 1	ESI-	395.1435	395.143	++++	++	ND
N-((4-クロロフェニル)カルバ モイル)-2,3-ジヒドロ-1H-イ ンデン-5-スルホニアミド	C16H15ClN2O3S	C 16 H 14 Cl N 2 O 3 S 1	ESI-	349.0419	349.0418	>10,000	>100,000	ND
N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロ ピルフェニル)カルバモイル) キノリン-8-スルホニアミド	C22H24ClN3O3S	C 22 H 25 Cl N 3 O 3 S 1	ESI+	446.1300	446.1314	ND	++	ND

【 1 5 1 1 】

10

20

30

40

50

【表 2 Z】

N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)イソキサリジン-5-スルホンアミド	C22H24ClN3O3S	C 22 H 25 Cl 1 N 3 O 3 S 1	ESI+	446.1300	446.1319	ND	++	ND	ND
N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)キノリン-3-スルホンアミド	C22H24ClN3O3S	C 22 H 25 Cl 1 N 3 O 3 S 1	ESI+	446.1300	446.1315	ND	+++	ND	ND
N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)キノリン-5-スルホンアミド	C22H24ClN3O3S	C 22 H 25 Cl 1 N 3 O 3 S 1	ESI+	446.1300	446.1317	ND	++	ND	ND
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ- <i>s</i> -インダゼン-4-イル)カルバモイル)キノリン-8-スルホンアミド	C22H21N3O3S	C 22 H 22 N 3 O 3 S 1	ESI+	408.1376	408.1371	ND	++	ND	ND
N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)キノキサリン-5-スルホンアミド	C21H23ClN4O3S	C 21 H 24 Cl 1 N 4 O 3 S 1	ESI+	447.1252	447.1266	+++	ND	ND	ND
N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)ナフトレン-2-スルホンアミド	C23H25ClN2O3S	C 23 H 26 Cl 1 N 2 O 3 S 1	ESI+	445.1347	445.1349	ND	+	ND	ND
N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-6-メトキシナフトレン-2-スルホンアミド	C24H27ClN2O4S	C 24 H 28 Cl 1 N 2 O 4 S 1	ESI+	475.1453	475.1474	+++	ND	ND	ND

【 1 5 1 2 】

10

20

30

40

50

【表 2 a】

6-クロロ-N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)チオアレン-2-スルホンアミド	C23H24Cl2N2O3S	C 23 H 25 Cl 2 N 2 O 3 S 1	ESI+	479.0957	479.0987	+++	ND	ND
N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-5,6,7,8-テトラヒドロチオアレン-2-スルホンアミド	C23H29ClN2O3S	C 23 H 30 Cl 1 N 2 O 3 S 1	ESI+	449.1660	449.1664	+++	ND	ND
N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)-3-エチルイソオキサゾロ[5,4-b]ピリジン-5-スルホンアミド	C21H25ClN4O4S	C 21 H 26 Cl 1 N 4 O 4 S 1	ESI+	465.1358	465.1354	++	ND	ND
N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)チエノ[3,2-b]ピリジン-6-スルホンアミド	C20H22ClN3O3S2	C 20 H 23 Cl 1 N 3 O 3 S 2	ESI+	452.0864	452.0884	+++	ND	ND
N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダゼン-4-イル)カルバモイル)ベンゾフラン-2-スルホンアミド	C21H20N2O4S	C 21 H 21 N 2 O 4 S 1	ESI+	397.1217	397.1215	ND	+++	ND
N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)ベンゾフラン-2-スルホンアミド	C21H23ClN2O4S	C 21 H 24 Cl 1 N 2 O 4 S 1	ESI+	435.1140	435.114	+++	ND	ND
N-((4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)カルバモイル)ベンゾ[b]チオアレン-2-スルホンアミド	C21H23ClN2O3S2	C 21 H 24 Cl 1 N 2 O 3 S 2	ESI+	451.0911	451.09	+++	+++	ND

【 1 5 1 3 】

10

20

30

40

50

【表 2 b】

N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ -s-インダセン-4-イル)カルバ モイル)-4-(2-(7-メトキシ-4,4- ジメチル-1,3-ジオキソ-3,4-ジ ヒドロイソキノリン-2(1H)- イル)エチル)ベンゼンスルホ ンアミド	C33H35N3O6S	ESI-	600.2174	600.2183	+++	++	ND
N-(4-(N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサ ヒドロ-s-インダセン-4-イル) カルバモイル)スルファマイ ル)アネチル)-5-メチルイン オキサゾール-3-カルボキサ ミド	C26H28N4O5S	ESI-	507.1708	507.1709	+++	+++	ND
3-エチル-N-(4-(N-(1,2,3,5,6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン -4-イル)カルバモイル)スルフ アモイル)アネチル)-4-メチ ル-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H -ピロール-1-カルボキサミド	C29H34N4O5S	ESI-	549.2177	549.2169	+++	+++	ND
5-クロロ-N-(4-(N-(1,2,3,5,6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン -4-イル)カルバモイル)スルフ アモイル)アネチル)-2-メト キシベンズアミド	C29H30ClN3O5S	ESI-	566.1522	566.1543	+++	+++	ND

【 1 5 1 4 】

10

20

30

40

50

【表 2 c】

4-(2-(7-メトキシ-4,4-ジメチル-1,3-ジオキソ-3,4-ジヒドロインキノリン-2(1H)-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド	C20H22N2O5S	C 20 H 21 N 2 O 5 S 1	ESI-	401.1177	401.1174	>10,000	>200,000	ND
5-メチル-N-(4-スルファモイルフェネチル)イソキサゾール-3-カルボキサミド	C13H15N3O4S	C 13 H 14 N 3 O 4 S 1	ESI-	308.0711	308.0708	>10,000	ND	ND
N-(4-(N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダゼン-4-イル)カルバモイル)スルファモイル)フェネチル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド	C27H29N5O4S	C 27 H 28 N 5 O 4 S 1	ESI-	518.1867	518.1858	ND	+++	ND

Table 2: 化合物HRMSの特徴データ;HMMDM又はBMDMのいずれかを使用した細胞ベースのアッセイにおけるIL-1β放出の阻害IC50(<100nM=+++++/<1μM=++++/<10μM=+++/<50μM=++/<50μM=+);HMMDMを使用した細胞ベースのアッセイにおけるIL-18放出の阻害IC50(<100nM=+++++/<1μM=++++/<10μM=+++/<50μM=+); 「ND」=測定せず。

【 1 5 1 5 】

10

20

30

40

50

【表 3】

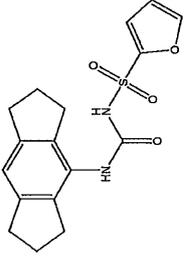
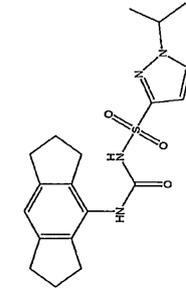
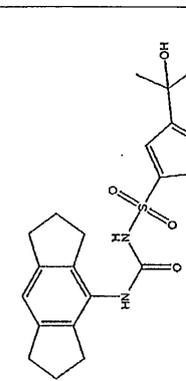
	66260
	28231
	17490
血漿濃度 (ng/mL)	

Table 3: 20mg/Kgを強制経口投与後2時間の時点の選択試験化合物の血漿レベル

【 1 5 1 6 】

10

20

30

40

50

【表 4】

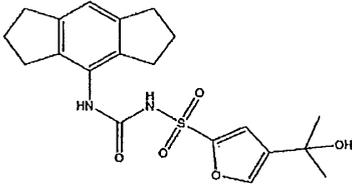
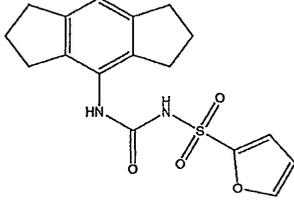
		
脳濃度 (ng/g)*	184	1339
血漿濃度 (ng/mL)	17490	66260
脳/血漿 比 ^a	0.0117	0.0203
tPSA	104.7	84.5

Table 4:フラン環のヒドロキシアルキル基の有無におけるBBB浸透の増加を含むスルホニル尿素の特性。

【1517】

投与後の血漿濃度

4mg/Kgのiv投与及び20mg/Kgのpo投与を使用したN-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド(MCC950)と比較したN-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド(MCC7840であり、第1の態様の化合物である)の単回投与の薬物動態研究によって、フランに対するピラゾール誘導体の半減期の延長、最大濃度(C_{max})及び曲線下面積(AUC)の増加が明らかに示された。これは、比較的低い用量又は少ない投与頻度につながり、有利である。

【1518】

用いた手順は以下であった:雄C57BL/6マウスは7~9週齢で、1群当たり3匹を使用した。マウスに試験化合物を単回静脈内大量瞬時投与又は強制経口投与を使用して投与した。以下の時点:IV(3マウス)では投与して0.083、0.25、0.5、1、2、4、8及び24時間後に、PO(3マウス)では投与して0.25、0.5、1、2、4、8及び24時間後に、LC-MS/MSによって化合物の血漿濃度を分析するために、血液試料を顎下又は伏在静脈から採取した。対応する生物学的マトリクスにおける試験化合物を定量的に測定するためにLC-MS/MS法を開発した。PKパラメータは、Phoenix WinNonlin 6.3を使用して計算した。結果は、図1Aから図1C(MCC950)及び図2Aから図2C(MCC7840)にグラフで示す。

【1519】

関連化合物構造は以下に示し、table 5~8(表5~6)は関連データを含む:

【1520】

10

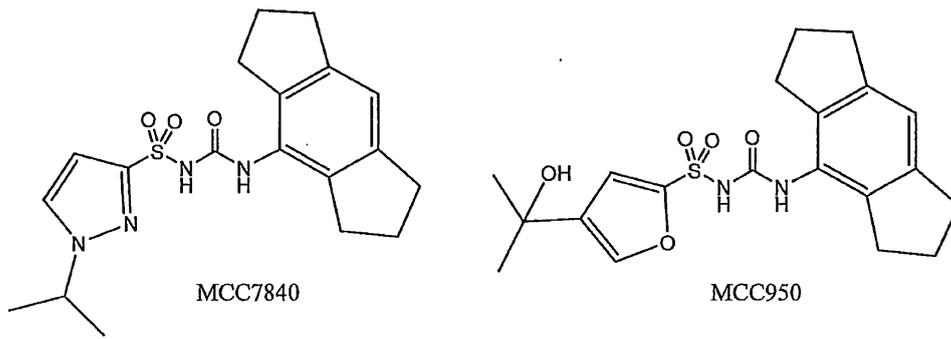
20

30

40

50

【化 2 7 1】



10

【 1 5 2 1 】

【表 5 A】

マウスにおける MCC_000950_016(ng/mL)の生物学的利用率(ng/mL)							
MCC_000950_016							
IV							
IV 時間(h)	M1	M2	M3	平均 IV	SD	CV (%)	
0.0833	20200	17200	17700	18367	± 1607	8.75	
0.250	16000	10200	12700	12967	± 2909	22.4	
0.500	11700	9420	10500	10540	± 1141	10.8	
1.00	9340	7730	8230	8433	± 824	9.77	
2.00	7410	6000	5010	6140	± 1206	19.6	
4.00	3280	2390	2130	2600	± 603	23.2	
8.00	905	843	480	743	± 230	30.9	
24.0	3.29	2.33	2.33	2.65	± 0.554	20.9	
PK パラメータ	M1	M2	M3	平均 IV	SD	CV (%)	
Rsq_adj	1.000	0.998	0.999	--	± --	--	
T _{1/2} に使用した時点 数	6.00	7.00	3.00	ND	± --	--	
C ₀ (ng/mL)	22695	22332	20894	21974	± 953	4.34	
T _{1/2} (h)	2.00	1.97	2.05	2.00	± 0.0394	1.97	
Vd _{ss} (L/kg)	0.265	0.339	0.313	0.306	± 0.0376	12.3	
Cl (mL/min/kg)	1.59	1.99	2.17	1.92	± 0.295	15.4	
T _{last} (h)	24.0	24.0	24.0	24.0	± --	--	
AUC _{0-last} (ng.h/mL)	41880	33489	30751	35373	± 5799	16.4	
AUC _{0-inf} (ng.h/mL)	41889	33496	30758	35381	± 5800	16.4	
MRT _{0-last} (h)	2.77	2.83	2.40	2.67	± 0.234	8.76	
MRT _{0-inf} (h)	2.78	2.84	2.41	2.67	± 0.233	8.73	
AUC _{Extra} (%)	0.0226	0.0198	0.0224	0.0216	± 0.00158	7.30	
AUMC _{Extra} (%)	0.219	0.187	0.251	0.219	± 0.0318	14.6	

20

30

40

【 1 5 2 2 】

50

【表 5 B】

マウスにおける MCC_000950_016(ng/mL)の生物学的利用率(ng/mL)						
MCC_000950_016						
PO						
PO 時間(h)	M4	M5	M6	平均 PO	SD	CV (%)
0.250	21900	29000	48900	33267 ±	13997	42.1
0.500	20400	34100	35800	30100 ±	8443	28.1
1.00	19300	33700	37000	30000 ±	9412	31.4
2.00	18500	22500	26200	22400 ±	3851	17.2
4.00	10200	13000	10500	11233 ±	1537	13.7
8.00	4330	2360	4670	3787 ±	1247	32.9
24.0	60.7	17.4	39.3	39.1 ±	21.7	55.3
PK パラメータ	M4	M5	M6	平均 PO	SD	CV (%)
Rsq_adj	0.999	0.996	0.996	-- ±	--	--
T _{1/2} に使用した時点 数	4.00	5.00	6.00	ND ±	--	--
C _{max} (ng/mL)	21900	34100	48900	34967 ±	13521	38.7
T _{max} (h)	0.250	0.500	0.250	0.333 ±	0.144	43.3
T _{1/2} (h)	2.67	2.11	2.37	2.39 ±	0.282	11.8
T _{last} (h)	24.0	24.0	24.0	24.0 ±	--	--
AUC _{0-last} (ng·h/mL)	108135	123399	144734	125422 ±	18383	14.7
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	108369	123452	144868	125563 ±	18341	14.6
MRT _{0-last} (h)	4.26	3.07	3.47	3.60 ±	0.603	16.8
MRT _{0-inf} (h)	4.31	3.08	3.49	3.63 ±	0.624	17.2
AUC _{Extra} (%)	0.216	0.0429	0.0929	0.117 ±	0.0892	76.0
AUMC _{Extra} (%)	1.40	0.376	0.730	0.835 ±	0.519	62.1
生物学的利用率(%) ^a	--	--	--	71.0 ±	--	--

Table 5及びTable 6:N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド(MCC950)のPK及び生物学的利用率データ

【 1 5 2 3 】

10

20

30

40

50

【表 6 A】

マウスにおける MCC_007840_002(ng/mL)の生物学的利用率(ng/mL)							
MCC_007840_002							
IV							
IV 時間(h)	M1	M2	M3	平均 IV	SD	CV (%)	
0.0833	47800	41900	38600	42767	± 4661	10.9	
0.250	28100	29300	29300	28900	± 693	2.40	
0.500	25200	25200	24500	24967	± 404	1.62	
1.00	19900	18900	17200	18667	± 1365	7.31	
2.00	13300	14700	19900	15967	± 3478	21.8	
4.00	6520	8550	8590	7887	± 1184	15.0	
8.00	3490	3360	4440	3763	± 590	15.7	
24.0	149	122	130	134	± 13.9	10.4	
PK パラメータ	M1	M2	M3	平均 IV	SD	CV (%)	
Rsq_adj	0.998	0.999	0.996	--	± --	--	
T _{1/2} に使用した時点数	3.00	3.00	3.00	3.00	± --	--	
C ₀ (ng/mL)	62333	50100	44301	52245	± 9205	17.6	
T _{1/2} (h)	3.62	3.29	3.26	3.39	± 0.204	6.01	
V _{d_{ss}} (L/kg)	0.170	0.158	0.151	0.160	± 0.00989	6.20	
Cl (mL/min/kg)	0.659	0.633	0.571	0.621	± 0.0455	7.33	
T _{last} (h)	24.0	24.0	24.0	24.0	± --	--	
AUC _{0-last} (ng.h/mL)	100364	104705	116222	107097	± 8195	7.65	
AUC _{0-inf} (ng.h/mL)	101143	105283	116833	107753	± 8132	7.55	
MRT _{0-last} (h)	4.11	4.01	4.28	4.13	± 0.133	3.23	
MRT _{0-inf} (h)	4.30	4.15	4.40	4.29	± 0.129	3.02	
AUC _{Extra} (%)	0.770	0.549	0.523	0.614	± 0.136	22.1	
AUMC _{Extra} (%)	5.23	3.81	3.41	4.15	± 0.957	23.1	

10

20

【 1 5 2 4】

30

40

50

【表 6 B】

マウスにおける MCC_007840_002(ng/mL)の生物学的利用率(ng/mL)						
MCC_007840_002						
PO						
PO 時間(h)	M4	M5	M6	平均 PO	SD	CV (%)
0.250	84300	27400	69700	60467	± 29552	48.9
0.500	70300	24000	56600	50300	± 23784	47.3
1.00	60400	20900	45700	42333	± 19964	47.2
2.00	54900	19100	53800	42600	± 20359	47.8
4.00	32900	14100	32800	26600	± 10825	40.7
8.00	14100	12800	29900	18933	± 9520	50.3
24.0	660	2370	1370	1467	± 859	58.6
PK パラメータ	M4	M5	M6	平均 PO	SD	CV (%)
Rsq_adj	0.999	0.984	0.968	--	± --	--
T _{1/2} に使用した時点数	3.00	6.00	4.00	ND	± --	--
C _{max} (ng/mL)	84300	27400	69700	60467	± 29552	48.9
T _{max} (h)	0.250	0.250	0.250	0.250	± 0.000	0.0
T _{1/2} (h)	3.57	7.31	4.18	5.02	± 2.01	40.1
T _{last} (h)	24.0	24.0	24.0	24.0	± --	--
AUC _{0-last} (ng·h/mL)	364947	226687	457808	349814	± 116301	33.2
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	368345	251697	466063	362035	± 107323	29.6
MRT _{0-last} (h)	4.80	8.07	6.41	6.43	± 1.64	25.4
MRT _{0-inf} (h)	5.03	10.7	6.83	7.52	± 2.90	38.6
AUC _{Extra} (%)	0.922	9.94	1.77	4.21	± 4.98	118
AUMC _{Extra} (%)	5.35	32.1	7.78	15.1	± 14.8	98.1
生物学的利用率(%) ^a	--	--	--	67.2	± --	--

Table 7及びTable 8:N-((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド(MCC7840)のPK及び生物学的利用率データ

【 1 5 2 5 】

10

20

30

40

50

【表 7 A】

一般名	構造	HMDM IC50 vs NLRP3	BMDM IC50 vs NLRP3	一般名	構造	HMDM IC50 vs NLRP3	BMDM IC50 vs NLRP3
グリベンクラ ミド (グリブライド)		6 μM	22 μM	アセトヘキサミ ド		>200 μM	>200 μM
グリベンクラ ミド前駆体		>200 μM	>200 μM	トラザミド		>200 μM	>200 μM
グリピジド		>200 μM	>200 μM	グリクラジド		>200 μM	>200 μM
グリピジド 前駆体		>50 μM		トルブタミド		>200 μM	>200 μM
グリメピリド		92 μM		カルブタミド		>200 μM	

【 1 5 2 6 】

10

20

30

40

50

【表 7 B】

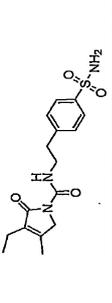
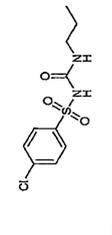
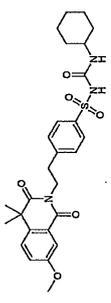
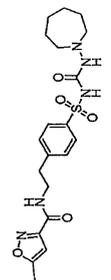
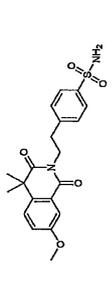
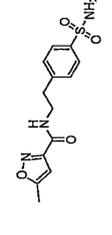
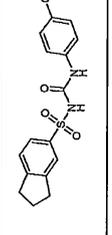
グリメピリド 前駆体		>200 μM		クロルプロパミ ド		>200 μM	>200 μM
グリキドン		32 μM		グリソキセピド			
グリキドン 前駆体		>200 μM	>10 μM	グリソキセピド 前駆体		>10,000	>10,000
				スロフェヌル		>100 μM	>10 μM

Table 9:市販化合物のIC₅₀比較データ

【 1 5 2 7 】

10

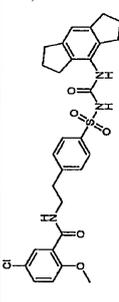
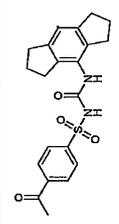
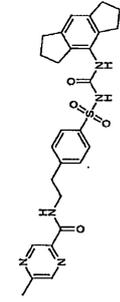
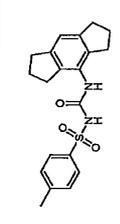
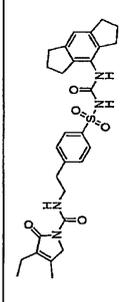
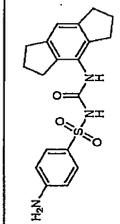
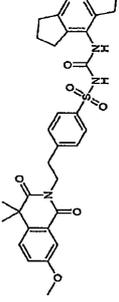
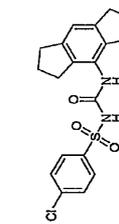
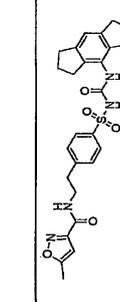
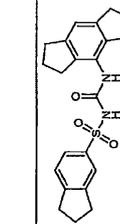
20

30

40

50

【表 8 A】

構造	HMDM IC50 vs NLRP3	BMDM IC50 vs NLRP3	構造	HMDM IC50 vs NLRP3	BMDM IC50 vs NLRP3
	0.14 μM	0.24 μM		0.31 μM	0.036 μM
		0.32 μM		0.54 μM	0.7 μM
	0.65 μM	0.22 μM		0.31 μM	0.014 μM
	2.3 μM	0.26 μM		0.3 μM	0.03 μM
	0.19 μM	0.28 μM		1.46 μM	0.05 μM

【 1 5 2 8 】

10

20

30

40

50

【表 8 B】

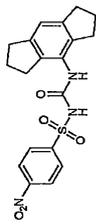
						0.043 μM
--	--	---	--	--	--	----------

Table 10- 第1の態様の選択化合物の生物学的活性データ(ハイブリッドBMDMによって分類)

10

20

30

40

50

【図面】

【図 1 A】

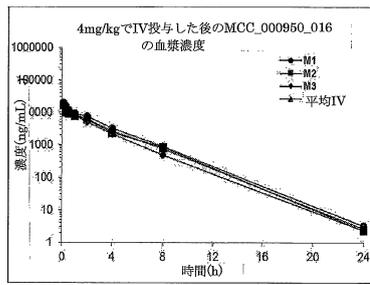


FIG 1A

【図 1 B】

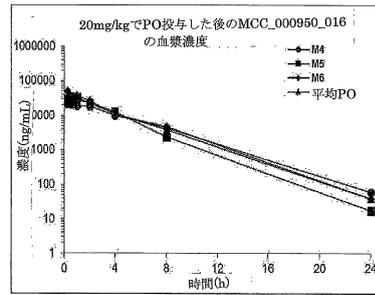


FIG 1B

10

【図 1 C】

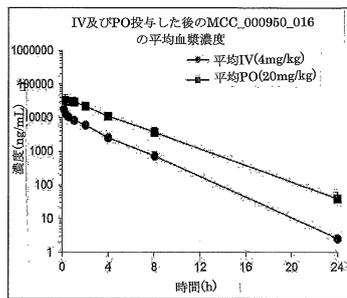


FIG 1C

【図 2 A】

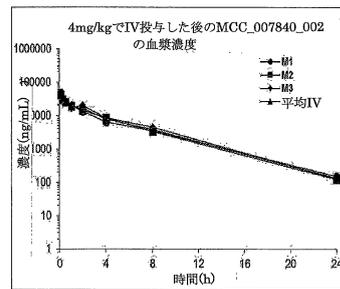


FIG 2A

20

【図 2 B】

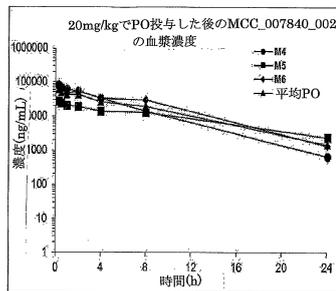


FIG 2B

【図 2 C】

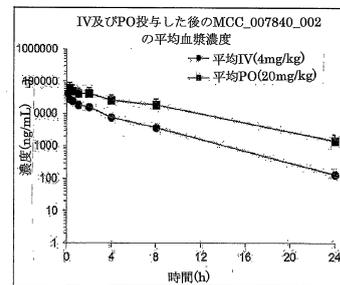


FIG 2C

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/351 (2006.01)	A 6 1 K	31/351
A 6 1 K	31/352 (2006.01)	A 6 1 K	31/352
A 6 1 K	31/357 (2006.01)	A 6 1 K	31/357
A 6 1 K	31/36 (2006.01)	A 6 1 K	31/36
A 6 1 K	31/381 (2006.01)	A 6 1 K	31/381
A 6 1 K	31/4015 (2006.01)	A 6 1 K	31/4015
A 6 1 K	31/415 (2006.01)	A 6 1 K	31/415
A 6 1 K	31/4188 (2006.01)	A 6 1 K	31/4188
A 6 1 K	31/4192 (2006.01)	A 6 1 K	31/4192
A 6 1 K	31/4196 (2006.01)	A 6 1 K	31/4196
A 6 1 K	31/42 (2006.01)	A 6 1 K	31/42
A 6 1 K	31/4245 (2006.01)	A 6 1 K	31/4245
A 6 1 K	31/426 (2006.01)	A 6 1 K	31/426
A 6 1 K	31/435 (2006.01)	A 6 1 K	31/435
A 6 1 K	31/4402 (2006.01)	A 6 1 K	31/4402
A 6 1 K	31/4406 (2006.01)	A 6 1 K	31/4406
A 6 1 K	31/443 (2006.01)	A 6 1 K	31/443
A 6 1 K	31/454 (2006.01)	A 6 1 K	31/454
A 6 1 K	31/47 (2006.01)	A 6 1 K	31/47
A 6 1 K	31/4709 (2006.01)	A 6 1 K	31/4709
A 6 1 K	31/472 (2006.01)	A 6 1 K	31/472
A 6 1 K	31/4965 (2006.01)	A 6 1 K	31/4965
A 6 1 K	31/498 (2006.01)	A 6 1 K	31/498
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 K	49/00 (2006.01)	A 6 1 K	49/00
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	7/06 (2006.01)	A 6 1 P	7/06
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/02
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	19/06 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	19/08 (2006.01)	A 6 1 P	19/06
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/08
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00
A 6 1 P	25/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/02
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P	25/16

(51)国際特許分類

A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	27/04	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	27/04	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	31/16	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	33/06	(2006.01)	A 6 1 P	31/16	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	33/06	
A 6 1 P	35/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	37/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
C 0 7 C	311/60	(2006.01)	A 6 1 P	37/04	
C 0 7 D	207/38	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	213/71	(2006.01)	C 0 7 C	311/60	
C 0 7 D	215/36	(2006.01)	C 0 7 D	207/38	
C 0 7 D	215/58	(2006.01)	C 0 7 D	213/71	
C 0 7 D	217/02	(2006.01)	C 0 7 D	215/36	
C 0 7 D	221/04	(2006.01)	C 0 7 D	215/58	
C 0 7 D	231/18	(2006.01)	C 0 7 D	217/02	
C 0 7 D	241/24	(2006.01)	C 0 7 D	221/04	
C 0 7 D	241/42	(2006.01)	C 0 7 D	231/18	
C 0 7 D	249/06	(2006.01)	C 0 7 D	241/24	
C 0 7 D	249/12	(2006.01)	C 0 7 D	241/42	
C 0 7 D	261/18	(2006.01)	C 0 7 D	249/06	5 0 1
C 0 7 D	271/12	(2006.01)	C 0 7 D	249/12	
C 0 7 D	277/36	(2006.01)	C 0 7 D	261/18	
C 0 7 D	307/18	(2006.01)	C 0 7 D	271/12	
C 0 7 D	307/64	(2006.01)	C 0 7 D	277/36	
C 0 7 D	307/77	(2006.01)	C 0 7 D	307/18	
C 0 7 D	307/82	(2006.01)	C 0 7 D	307/64	
C 0 7 D	309/08	(2006.01)	C 0 7 D	307/77	
C 0 7 D	311/16	(2006.01)	C 0 7 D	307/82	
C 0 7 D	317/62	(2006.01)	C 0 7 D	309/08	
C 0 7 D	319/18	(2006.01)	C 0 7 D	311/16	
C 0 7 D	333/34	(2006.01)	C 0 7 D	317/62	
C 0 7 D	333/54	(2006.01)	C 0 7 D	319/18	
C 0 7 D	401/12	(2006.01)	C 0 7 D	333/34	
C 0 7 D	403/12	(2006.01)	C 0 7 D	333/54	
C 0 7 D	405/12	(2006.01)	C 0 7 D	401/12	
C 0 7 D	413/12	(2006.01)	C 0 7 D	403/12	
C 0 7 D	487/04	(2006.01)	C 0 7 D	405/12	
C 0 7 D	493/04	(2006.01)	C 0 7 D	413/12	
C 0 7 D	495/04	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	
C 0 7 D	498/04	(2006.01)	C 0 7 D	493/04	1 0 1 A

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 495/04 1 0 3
 C 0 7 D 495/04 1 0 5 A
 C 0 7 D 498/04

(74)代理人 100108453

弁理士 村山 靖彦

(74)代理人 100110364

弁理士 実広 信哉

(74)代理人 100133400

弁理士 阿部 達彦

(72)発明者 ルーク・オニール

アイルランド・ダブリン・2・ピアース・ストリート・152 - 160・トリニティ・カレッジ・
 ダブリン・トリニティ・バイオメディカル・サイエンシズ・インスティテュート

(72)発明者 レベッカ・コル

オーストラリア・クイーンズランド・4101・ウエスト・エンド・フォーブス・ストリート・1
 8

(72)発明者 マシュー・クーパー

オーストラリア・クイーンズランド・4049・チャペル・ヒル・キャンボーン・プレイス・29

(72)発明者 アヴリル・ロバートソン

オーストラリア・クイーンズランド・4069・ケンモア・メアリーランド・ストリート・44

(72)発明者 ケイト・シュローダー

オーストラリア・クイーンズランド・4103・フェアフィールド・ラブ・ストリート・7

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 特開2002 - 275062 (JP, A)

特開2000 - 095796 (JP, A)

特表2000 - 511200 (JP, A)

特開2014 - 094917 (JP, A)

特表2013 - 544349 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 C 3 1 1 /

C 0 7 D 3 0 7 /

C 0 7 D 3 0 9 /

A 6 1 K 3 1 /

C 0 7 D 4 9 3 /

C 0 7 D 4 0 5 /

C 0 7 D 3 1 9 /

C 0 7 D 2 3 1 /

C 0 7 D 2 4 9 /

C 0 7 D 3 3 3 /

C 0 7 D 2 7 7 /

C 0 7 D 4 1 3 /

C 0 7 D 4 9 5 /

C 0 7 D 4 0 1 /

C 0 7 D 2 4 1 /

C 0 7 D 2 7 1 /

C 0 7 D 3 1 1 /

C 0 7 D 3 1 7 /

C 0 7 D 2 2 1 /

C 0 7 D 2 1 3 /

C 0 7 D 4 8 7 /

C 0 7 D 2 1 5 /

C 0 7 D 3 0 7 /

C 0 7 D 2 6 1 /

C 0 7 D 2 0 7 /

C 0 7 D 2 1 7 /

C 0 7 D 2 4 1 /

C 0 7 D 4 9 8 /

C 0 7 D 4 0 3 /

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