

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-521353

(P2012-521353A)

(43) 公表日 平成24年9月13日(2012.9.13)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
<b>C07D 263/32</b> (2006.01)	C 07 D 263/32	4 C 05 6
<b>A61P 25/28</b> (2006.01)	A 61 P 25/28	4 C 06 3
<b>A61P 25/00</b> (2006.01)	A 61 P 25/00	4 C 08 6
<b>A61P 43/00</b> (2006.01)	A 61 P 43/00	1 1 1
<b>C07D 271/06</b> (2006.01)	C 07 D 271/06	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 64 頁) 最終頁に続く

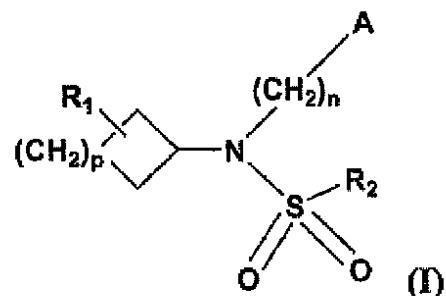
(21) 出願番号	特願2012-500985 (P2012-500985)	(71) 出願人	391015708 ブリストルマイヤーズ スクイブ カン パニー
(86) (22) 出願日	平成22年3月19日 (2010.3.19)		B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B B C O M P A N Y
(85) 翻訳文提出日	平成23年11月14日 (2011.11.14)		アメリカ合衆国ニューヨーク州 1015 4 ニューヨーク パーク アベニュー 345
(86) 國際出願番号	PCT/US2010/027915	(74) 代理人	100068526 弁理士 田村 恒生
(87) 國際公開番号	W02010/108067	(74) 代理人	100100158 弁理士 鮫島 瞳
(87) 國際公開日	平成22年9月23日 (2010.9.23)	(74) 代理人	100126778 弁理士 品川 永敏
(31) 優先権主張番号	61/161,852		
(32) 優先日	平成21年3月20日 (2009.3.20)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】アルファー-(N-ベンゼンスルホンアミド)シクロアルキル誘導体

## (57) 【要約】

化合物、該化合物を含有する医薬組成物、該化合物を用いる方法および該化合物を調製するための方法が開示される。より具体的には、本開示は、(i) -セクレターゼ酵素の機能;または(ii) -アミロイドの產生のうちの一方または両方を阻害し得るアルファ-(N-ベンゼンスルホンアミド)シクロアルキル化合物に関する。かかる化合物は、アルツハイマー病およびその他の症状の治療に有用であり得る。代表的な化合物は、下記の式Iを有し、A、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が本明細書に記載されるものである。

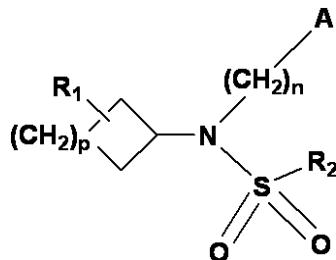


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :

## 【化 1】

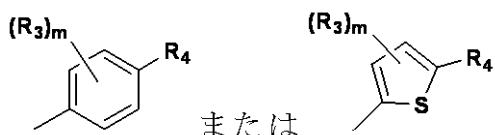


( I )

[ 式中、

A は、

## 【化 2】



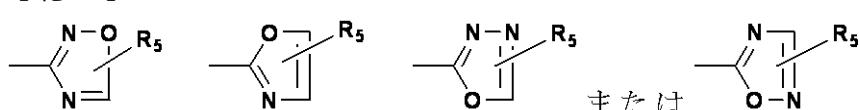
であり；

R<sub>1</sub> は、 - C H<sub>2</sub> F、 - C H<sub>2</sub> O H、 - C H ( C H<sub>3</sub> ) O H、 - C ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> O H、 - C O C H<sub>3</sub> であるか、あるいは、 R<sub>1</sub> は、 - C H O H であって、 R<sub>1</sub> の炭素原子が、化合物 I の環状アルキル環における 2 つの異なる位置に結合しているものであり；

R<sub>2</sub> は、フェニル、チオフェンおよびピリジンからなる群から選択されるものであって、これらの各々が、水素、ハロゲンおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で適宜置換されてもよいものであり；

R<sub>3</sub> は、存在するならば、ハロゲンであり；R<sub>4</sub> は、

## 【化 3】



であり；

R<sub>5</sub> は、H、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキルまたはC F<sub>3</sub> であり；

m は、0、1、2、3 または 4 であり；

n は、0、1、2、3 または 4 であり；

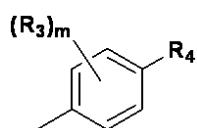
p は、0、1、2、3、4 または 5 である]

の化合物またはその医薬的に許容される塩。

## 【請求項 2】

A が、

## 【化 4】



である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

n が 0 である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

n が、1、2、3 または 4 である、請求項 1 に記載の化合物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 5】

$n$  が 1 である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 6】

$R_4$  が、

## 【化 5】



である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 7】

$R_5$  が H である、請求項 1 に記載の化合物。

10

## 【請求項 8】

$R_5$  が、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキルまたはC<sub>2</sub>F<sub>3</sub> である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 9】

$R_3$  が、F、Cl または Br である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 10】

$R_3$  が F である、請求項 9 に記載の化合物。

## 【請求項 11】

$m$  が 0 である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 12】

$m$  が 1 または 2 である、請求項 1 に記載の化合物。

20

## 【請求項 13】

$R_2$  が、フェニル、チオフェンおよびピリジンからなる群から選択されるものであって、これらの各々が、水素、ハロゲンおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される 1 つの置換基で適宜置換されていてもよいものである、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 14】

$R_2$  が、フェニル、チオフェンおよびピリジンからなる群から選択されるものであって、これらの各々が、水素、ハロゲンおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される 2、3 または 4 個の置換基で適宜置換されていてもよいものである、請求項 1 に記載の化合物。

30

## 【請求項 15】

$R_1$  が、-CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>OH、-CH(CH<sub>3</sub>)OH、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH または -COCH<sub>3</sub> である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 16】

$R_1$  が、-CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>OH、-CH(CH<sub>3</sub>)OH、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH である、請求項 15 に記載の化合物。

## 【請求項 17】

$R_1$  が、-CH<sub>2</sub>OH である、請求項 16 に記載の化合物。

## 【請求項 18】

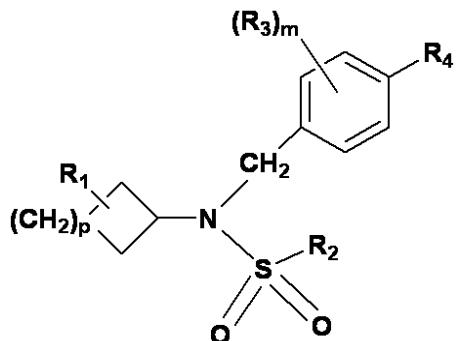
$p$  が、2、3 または 4 である、請求項 1 に記載の化合物。

40

## 【請求項 19】

式 I I :

## 【化6】



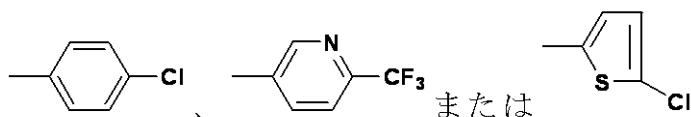
(III)

## 【式中、

R<sub>1</sub> は、 -CH<sub>2</sub>F、 -CH<sub>2</sub>OH、 -CH(CH<sub>3</sub>)OH、 -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、 -COCH<sub>3</sub> であるか、あるいは、R<sub>1</sub> は -CHOH であって、R<sub>1</sub> の炭素原子が、化合物 I I の環状アルキル環における 2 つの異なる位置に結合しているものであり；

R<sub>2</sub> は、

## 【化7】



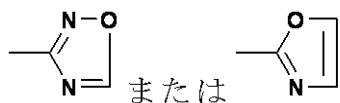
10

20

であり、

R<sub>3</sub> は、存在するならば、F であり；R<sub>4</sub> は、

## 【化8】



であり、

m は、0、1 または 2 であり；

p は、2、3 または 4 である】

の化合物またはその医薬的に許容される塩。

30

## 【請求項20】

R<sub>2</sub> が、

## 【化9】



である、請求項19に記載の化合物。

## 【請求項21】

R<sub>1</sub> が、 -CH<sub>2</sub>F、 -CH<sub>2</sub>OH、 -CH(CH<sub>3</sub>)OH、 -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、 または -COCH<sub>3</sub> である、請求項19に記載の化合物。

40

## 【請求項22】

R<sub>1</sub> が、 -CH<sub>2</sub>OH である、請求項21に記載の化合物。

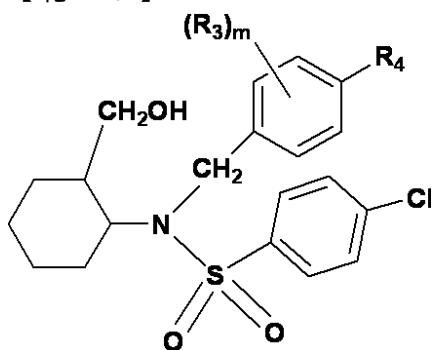
## 【請求項23】

p が 3 である、請求項19に記載の化合物。

## 【請求項24】

式 I I I :

## 【化10】

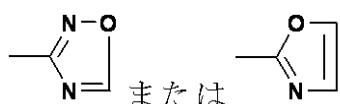


(III)

[式中、

R<sub>3</sub> は、存在するならば、F であり；R<sub>4</sub> は、

## 【化11】



であり；

m は、0、1 または 2 である]

の化合物またはその医薬的に許容される塩。

## 【請求項25】

R<sub>3</sub> が F である、請求項24に記載の化合物。

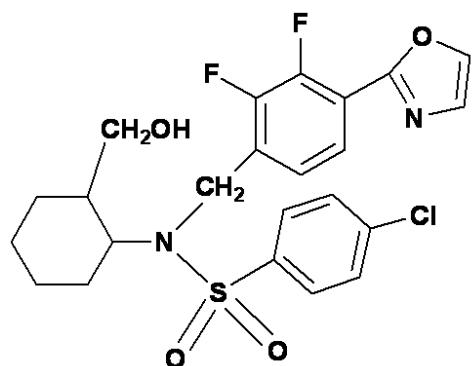
## 【請求項26】

m が、1 または 2 である、請求項24に記載の化合物。

## 【請求項27】

下記の構造：

## 【化12】



を有する化合物。

## 【請求項28】

下記の構造：

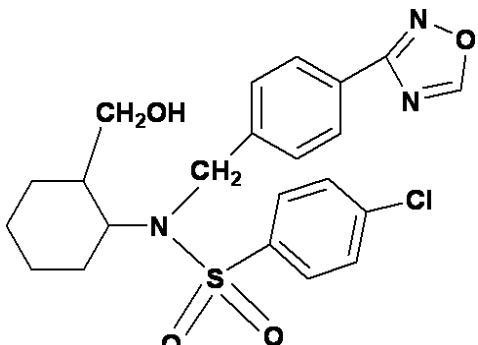
10

20

30

40

【化13】



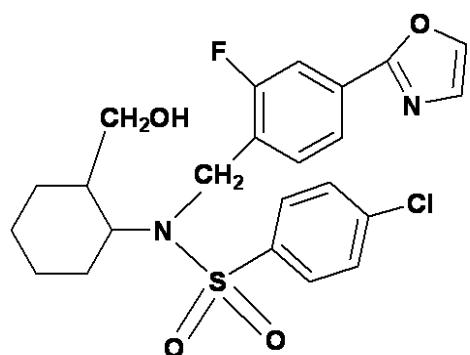
10

を有する化合物。

【請求項29】

下記の構造：

【化14】



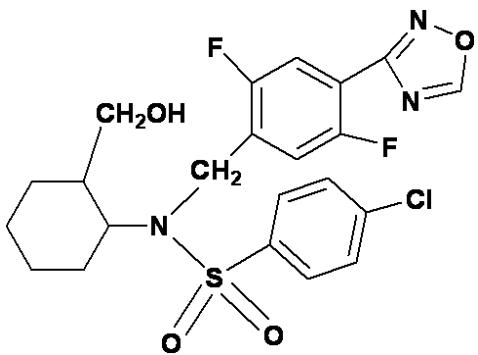
20

を有する化合物。

【請求項30】

下記の構造：

【化15】



30

を有する化合物。

【請求項31】

請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体を含む組成物。

40

【請求項32】

アルツハイマー病、脳アミロイド血管症、軽度認知障害および/またはダウン症候群の治療、またはこれらの発症を遅延させる方法であって、患者に、治療上有効量の請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を投与することを特徴とする方法。

【請求項33】

アルツハイマー病の患者の治療方法であって、該患者に、治療上有効量の請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を投与することを特徴とする方法。

【請求項34】

-セクレターゼ酵素の機能の阻害方法であって、-セクレターゼ酵素を、有効量の

50

請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩と接触させることを特徴とする方法。

【請求項 3 5】

患者における - アミロイドペプチドの產生の阻害方法であって、該患者における - セクレターゼ酵素を、有効量の請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩と接触させることを特徴とする方法。

【請求項 3 6】

患者における - アミロイドペプチドの產生の阻害方法であって、該患者に、有効量の請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を投与することを特徴とする方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

(関連出願の参照)

本願は、2009年3月20日に提出した米国仮出願第61/161,852号の利益を請求する。

【0 0 0 2】

本発明は、一般に、化合物、該化合物を含有する医薬組成物、該化合物を用いる方法および該化合物を調製するための方法に関する。より具体的には、本発明は、アルツハイマー病およびその他の症状の治療に有用であり得る。

20

【背景技術】

【0 0 0 3】

アルツハイマー病 (AD) は、記憶喪失から始まり、重度の認知障害、拳動異常、および運動機能の低下が含まれるように進行する進行性神経変性疾患である (非特許文献 1 および 2)。最もよく見られる症状が痴呆であり、心血管障害、ガンに次ぐ 3 番目の主な死因である。AD のコストは莫大であり、患者とその家族の苦しみおよび患者とその介護人の生産力の低下が含まれる。AD を効果的に予防し、または臨床的症状を改善する療法はなく、根本的な病態生理学が現在利用できるのみである。

【0 0 0 4】

認知症患者に対する AD の確定診断には、剖検による老人斑および神経原線維変化の数および局在の病理組織学的評価が必要とされる (非特許文献 3)。同様の変化は、21番染色体トリソミー (ダウン症) の患者で観察される。プラーカは、- アミロイド (A) ペプチドから主に構成され、これは、APP - 部位切断酵素 (BACE) によるアミロイド前駆体タンパク質 (APP) の段階的なタンパク質分解的切断により形成されて、N 末端および - セクレターゼを作り出し、C 末端を作り出す (非特許文献 4)。- セレクターゼは、Nicastrin、Aph-1、Pen-2、および Presenilin-1 (PS-1) もしくは Presenilin-2 (PS-2) のいずれかを含む膜貫通型タンパク質複合体である (非特許文献 5)。PS-1 および PS-2 は、- セクレターゼの触媒部位を含むと考えられている。

30

【0 0 0 5】

A 40 は、合成される A のうちで最も多い形態であり (80 ~ 90 %)、A 42 は、AD の病理発生に最も密接に関連している。特に、希有な家族性 AD を生じる APP、PS-1 および PS-2 遺伝子における突然変異は、A 42 凝集に主な毒性種として関連する (非特許文献 4)。最新の証拠から、オリゴマー、プロトフィブリラー (protofibrillar) および細胞内の A 42 が疾患過程において重要な役割を果たすことが示唆されている (非特許文献 6)。- セクレターゼのような A 42 を形成する酵素の阻害剤は、AD 治療のための疾患修飾性治療薬となる可能性を有する。

【0 0 0 6】

- セクレターゼは、APP に加えて複数の膜貫通タンパク質 I 型を切断する (非特許文献 7)。これらの切断事象のほとんどの生理学的意義は不明であるが、遺伝学的証拠は

40

50

、N o t c hの - セクレターゼ切断がN o t c hシグナリングに必要とされることを示す(非特許文献8および9)。 - セクレターゼ阻害剤を投与した齶歯類において、薬剤に関連した毒性が胃腸(G I)管、胸腺および脾臓で同定されている(非特許文献10~12)。これらの毒性は、N o t c hシグナリングの阻害に関連している可能性がある(非特許文献13)。

#### 【0007】

メカニズムに基づく毒性の同定は、許容可能な治療指數が - セクレターゼ阻害剤を用いて達成できないだろうかとの疑問を呈する。N o t c hプロセッシング、薬物動態学、薬物の体内動態学および/または組織特異的な薬物力学に関するA形成の選択的な阻害は、治療限界に影響を与えるであろう。

10

#### 【0008】

証拠によると、 - セクレターゼの阻害による脳のAレベルにおける減少が、A Dの発症および進行を防ぎうることが示唆されている(非特許文献4および14)。他の疾患(軽度認知機能障害(M C I)、ダウン症候群、脳アミロイド血管症(C A A)、レビー小体型認知症(D L B)、筋萎縮性側索硬化症(A L S - D)、封入体筋炎(I B M)、および加齢黄斑変性が含まれる)におけるAの役割に関する新しいデータが存在する。有利なことに、 - セクレターゼを阻害し、Aの産生を低下させる化合物は、これらまたは他のA依存性疾患を治療するのに用いられ得る。

#### 【0009】

Aの過剰な産生および/またはクリアランスの減少は、C A Aを引き起こす(非特許文献15)。これらの患者において、血管のアミロイド沈着は、血管壁の変性および動脈瘤を引き起こし、高齢患者における出血性卒中の10~15%の原因となり得る。A Dと同様に、Aをコードする遺伝子における変異は、オランダ型アミロイド性脳出血とも呼ばれるC A Aの早期発症型をもたらし、この変異タンパク質を発現するマウスは、患者に類似するC A Aを発症する。 - セクレターゼを特異的に標的とする化合物は、C A Aを軽減するか、または防ぎ得る。

20

#### 【0010】

D L Bは、幻視、妄想、およびパーキンソンズムを症状として示す。興味深いことに、A沈着をもたらす家族性A D変異は、レビー小体およびD L B症候をも引き起こし得る(非特許文献16)。さらに、孤発性D L B患者は、A Dと同様のA沈着を示す(非特許文献17)。このデータに基づくと、Aは、D L Bにおいてレビー小体の病理を駆動するであろうと考えられ、それゆえ、 - セクレターゼ阻害剤は、D L Bを軽減または予防し得る。

30

#### 【0011】

A L S患者の約25%は、顕著な認知症または失語症を患う(非特許文献18)。これらの患者の大部分(~60%)は、A L S - Dと認定され、T D P - 43タンパク質を主に含有したユビキチン陽性封入体を有する(非特許文献19)。該A L S - D患者の約30%は、それらの認知症を引き起こすAと一致するアミロイド斑を有する(非特許文献18)。これらの患者はアミロイド造影剤を用いて同定可能であり、 - セクレターゼ阻害剤により治療できる可能性を有するはずである。

40

#### 【0012】

I B Mは、希有な、骨格筋の加齢性変性疾患である。トランスジェニックマウスの筋肉にA P Pを過剰発現させることによる、I B M筋におけるA沈着の出現およびいくつかの病態の反復発生は、I B MにおけるAの役割を裏付けている(非特許文献20に総説される)。 - セクレターゼを特異的に標的とする化合物は、I B Mを軽減もしくは予防し得る。

#### 【0013】

加齢黄斑変性において、Aは、ドルーゼ(網膜色素上皮(R P E)の真下の細胞外沈着)のいくつかの成分のうちの1つとして同定された(非特許文献21)。最近の研究により、マウスにおいて、Aと黄斑変性症との間で関連する可能性が示されている(非特許

50

文献 22)。A沈着および核白内障 (supranuclear cataract) の増加がAD患者で見出されている(非特許文献 23)。-セクレターゼを特異的に標的とする化合物は、加齢黄斑変性を軽減または予防し得る。

【0014】

腫瘍形成におけるNotchシグナリングの役割に基づくと、-セクレターゼを阻害する化合物はまた、癌の治療のための治療薬としても有用であり得る(非特許文献 24)。

【0015】

したがって、-セクレターゼのようなA42を形成する酵素の機能を阻害しうる新規な化合物が望まれている。かかる化合物は、例えば、AD、およびその他の-APP形成に関連する症状を含む様々な疾患を治療するのに有用性を示しうる。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0016】

【非特許文献 1】Grundman, M. et al., Arch Neurol. 61:59-66 (2004)

【非特許文献 2】Walsh, D.M. et al., Neuron, 44:181-193 (2004)

【非特許文献 3】Neurobiol Aging, 18:S1-S2 (1997)

【非特許文献 4】Selkoe, D.J., Physiol Rev., 81:741-766 (2001)

【非特許文献 5】Wolfe, M.S. et al., Science, 305:1119-1123 (2004)

【非特許文献 6】Cleary, J.P. et al., Nat Neurosci., 8:79-84 (2005)

【非特許文献 7】Pollack, S.J. et al., Curr. Opin. Investig. Drugs, 6:35-47 (2005)

【非特許文献 8】Artavanis-Tsakonas, S. et al., Science, 284(5415):770-776 (1999)

【非特許文献 9】Kadesch, T., Exp. Cell Res., 260(1):1-8 (2000)

【非特許文献 10】Searfoss, G.H. et al., J. Biol. Chem., 278:46107-46116 (2003)

【非特許文献 11】Wong, G.T. et al., J. Biol. Chem., 279:12876-12882 (2004)

【非特許文献 12】Milano, J. et al., Toxicol. Sci., 82:341-358 (2004)

【非特許文献 13】Jensen, J. et al., Nat. Genet., 24:36-44 (2000)

【非特許文献 14】Wolfe, M., J. Med. Chem., 44:2039-2060 (2001)

【非特許文献 15】Thal, D. et al., J. Neuropathol. Exp. Neuro., 61:282-293 (2002)

【非特許文献 16】Yokota, O. et al., Acta Neuropathol. (Berl.), 104:637-648 (2002)

【非特許文献 17】Deramecourt, V. et al., J. Neuropathol. Exp. Neurol., 65:278-288 (2006)

【非特許文献 18】Hamilton, R.L. et al., Acta Neuropathol. (Berl.), 107:515-522 (2004)

【非特許文献 19】Neumann, M. et al., Science, 314:130-133 (2006)

【非特許文献 20】Murphy, M.P. et al., Neurology, 66:S65-S68 (2006)

【非特許文献 21】Anderson, D.H. et al., Exp. Eye Res., 78:243-256 (2004)

【非特許文献 22】Yoshida, T. et al., J. Clin. Invest., 115:2793-2800 (2005)

【非特許文献 23】Goldstein, L.E. et al., Lancet, 361:1258-1265 (2003)

【非特許文献 24】Shih, I.-M. et al., Cancer Res., 67:1879-1882 (2007)

【発明の概要】

【0017】

本発明によれば、化合物、前記化合物を含有する医薬組成物、前記化合物を用いる方法および前記化合物を調製する方法が提供される。前記化合物は、疾患、例えば、AD、および-APP形成に関連するその他の症状の治療に有用であり得る。前記化合物は、アルファ- (N-ベンゼンスルホンアミド) シクロアルキル化合物として記載され得、(i) -セクレターゼ酵素の機能；または(ii) -アミロイドの产生；のうちの一方または両方を阻害しうる。これらの化合物の薬理作用は、患者における-APPの阻害に応答

10

20

30

40

50

する症状；例えば、A Dを治療することを有用にし、-セクレターゼ酵素の阻害に応答する症状を治療することを有用にする。

【発明を実施するための形態】

【0018】

(発明の詳細な説明)

本明細書で用いられる用語「C<sub>1</sub> - <sub>3</sub>アルキル」は、直鎖または分岐鎖のアルキル基、例えば、メチル、エチルまたはプロピルを意味する。特に断りがなければ、本明細書で用いられる「ハロゲン」は、臭素、塩素、ヨウ素およびフッ素を含むものとされるが、用語「ハライド」は、臭化物、塩化物およびヨウ化物アニオンを含むものとされる。

【0019】

用語「本発明の化合物」およびその同等な表現は、式I、II、IIIの化合物、およびそれらの医薬的に許容される塩を含むものを意味する。同様に、中間体に関しては、文脈が許す限りそれらの塩を含むものを意味する。

【0020】

用語「患者」には、ヒトおよびその他の哺乳類の両方が含まれる。

【0021】

本明細書で用いられる用語「医薬的に許容される」は、妥当な医学的判断の範囲内において、合理的な利益/リスクの均整がとれ、過度の毒性、刺激、アレルギー性反応、またはその他の問題もしくは合併症を伴うことなく患者の組織と接触して用いるのに適しており、それらの目的の用途に対して有効であるこれらの化合物、物質、組成物、および/または製剤を意味する。

【0022】

本明細書で用いられる用語「医薬的に許容される塩」は、水もしくは油に可溶性もしくは分散性である本発明の化合物の塩もしくは双性イオン形態を表し、これらは、妥当な医学的判断の範囲内であり、過度の毒性、刺激、アレルギー性反応、またはその他の問題もしくは合理的な利益/リスクの割合に相応しい合併症なく患者の組織と接触して用いるのに適しており、ならびにそれらの目的の用途に対して有効である。前記塩は、前記化合物の最終的な分離および精製時に調製され得るか、または適当な窒素原子を適当な酸と反応させることによって別々に調製され得る。代表的な酸付加塩には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸エステル塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、カンホレート(camphorate)、カンホースルホン酸塩、ジグルコン酸塩、二臭化水素酸塩、二塩化水素酸塩(dihydrochloride)、二臭化水素酸塩(dihydroiodide)、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メチレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シウ酸塩、パルモエート(palmitate)、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびウンデカン酸塩が含まれる。医薬的に許容される付加塩を形成するのに用いることができる酸の例には、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、およびリン酸、ならびに有機酸、例えば、シウ酸、マレイン酸、コハク酸、およびクエン酸が含まれる。

【0023】

塩基付加塩(Basic addition salt)は、カルボキシル基を、金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、または重炭酸塩のような適当な塩基と、あるいはアンモニアまたは有機第一級、第二級、もしくは第三級アミンと反応させることによる最終的な分離および精製時に調製され得る。医薬的に許容される塩のカチオンには、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、およびアルミニウム、ならびに非毒性第四級アミンカチオン、例えば、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン塩、

10

20

30

40

50

エチルアミン、トリプチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N,N-ジベンジルフェネチルアミン、およびN,N'-ジベンジルエチレンジアミンが含まれる。塩基付加塩の形成に有用な他の代表的な有機アミンには、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン塩、ピペリジン、およびピペラジンが含まれる。

## 【0024】

用語「治療上の有効量」は、患者の利益、すなわち、症状もしくは疾患を改善する治療を示すのに十分な方法の各活性成分の総量を意味する。単一の活性成分を用いて単独で投与される場合、この用語は単一の成分の量を意味する。組み合わせて用いられる場合、この用語は、組み合わせ、連続、または同時のいずれかで投与されて、治療効果を生じる活性成分の合わせた量を意味する。

10

## 【0025】

本発明の化合物が不斉炭素原子を有する場合、本発明には、本明細書に記載される式I、IIおよびIIIの化合物のラセミ体ならびに各エナンチオマー型が含まれる。(R)または(S)のような単一表記の使用は、主に1種類の立体異性体を含むものとされる。異性体の混合物は、それ自体公知の方法、例えば、分別結晶法、吸着クロマトグラフィーまたはその他の適当な分離方法に従って、各異性体に分離させることができる。得られたラセミ体は、適当な塩形成基の導入後の通常の手法、例えば、光学的に活性な塩形成剤を用いてジアステレオ異性体塩の混合物を生成し、この混合物をジアステレオマー塩に分離させ、次いで分離させた塩を遊離の化合物に変換することにより、対掌体を分離させることができる。可能性のあるエナンチオマー型はまた、キラル高速液体クロマトグラフィーカラムによる分別により分離させ得る。本発明の一定の化合物はまた、分離可能な別々の安定な構造形態で存在し得る。非対称単結合に関する回転の制限によるねじれ非対称は、例えば、立体障害または環の歪みのため、異なる配座異性体の分離を可能にしうる。本開示には、これらの化合物の各構造異性体およびそれらの混合物が含まれる。

20

## 【0026】

用語「治療する」は、(i)疾患、障害および/または状態にかかっているとまだ診断されていないが、それにかかりやすい患者に生じる疾患、障害または状態を予防すること；(ii)疾患、障害または状態を阻害すること、すなわち、その進行を阻止すること；ならびに(iii)疾患、障害または状態を軽減すること、すなわち、疾患、障害および/または状態の退行を生じることを意味する。

30

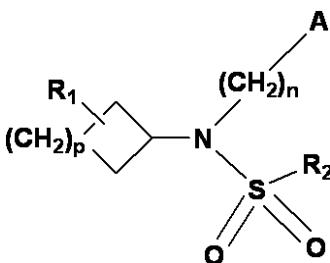
## 【0027】

本明細書で引用される全ての特許、特許出願、および引用文献は、出典明示によりその全体が取り込まれる。矛盾する場合、定義を含む本開示が優先される。

## 【0028】

本発明の1の態様において、式I：

## 【化1】

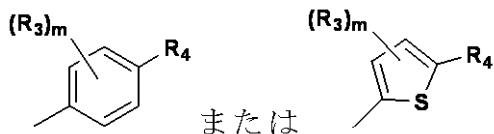


(I)

[式中、  
Aは、

40

## 【化2】



であり、

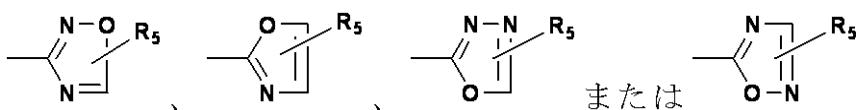
R<sub>1</sub> は、 -CH<sub>2</sub>R、 -CH<sub>2</sub>OH、 -CH(CH<sub>3</sub>)OH、 -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、 -COCH<sub>3</sub> であるか、あるいは、R<sub>1</sub> は -CHOH であって、R<sub>1</sub> の炭素原子が、化合物Iの環状アルキル環における2つの異なる位置に結合しているものであり；

R<sub>2</sub> は、フェニル、チオフェンおよびピリジンからなる群から選択されるものであって、これらの各々が、水素、ハロゲンおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される1、2、3、または4個の置換基で適宜置換されてもよいものであり；

R<sub>3</sub> は、存在するならば、ハロゲンであり；

R<sub>4</sub> は、

## 【化3】



であり；

R<sub>5</sub> は、H、C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキルまたはCF<sub>3</sub> であり；

m は、0、1、2、3 または 4 であり；

n は、0、1、2、3 または 4 であり；

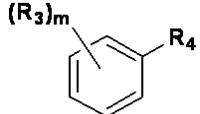
p は、0、1、2、3、4 または 5 である]

の化合物またはその医薬的に許容される塩が提供される。

## 【0029】

本発明の具体的な態様は、Aが

## 【化4】



である、式Iの化合物を提供する。

## 【0030】

本発明の具体的な態様は、nが0である、式Iの化合物を提供する。本発明の別の具体的な態様は、nが、1、2、3、または4、好ましくは、1である、式Iの化合物を提供する。

## 【0031】

本発明の具体的な態様は、R<sub>4</sub>が

## 【化5】



である、式Iの化合物を提供する。

## 【0032】

本発明の具体的な態様は、R<sub>5</sub>がHである、式Iの化合物を提供する。本発明の別の具体的な態様は、R<sub>5</sub>が、C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキルまたはCF<sub>3</sub>である、式Iの化合物を提供する。

## 【0033】

本発明の別の態様は、R<sub>3</sub>が、F、Cl または Br、好ましくは、Fである、式Iの化合物を提供する。

10

20

30

40

50

## 【0034】

本発明の具体的な態様は、 $m$ が0である、式Iの化合物を提供する。本発明の別の具体的な態様は、 $m$ が1または2である、式Iの化合物を提供する。

## 【0035】

本発明の具体的な態様は、式Iの化合物であって、 $R_2$ が、フェニル、チオフェンおよびピリジンからなる群から選択され、これらの各々が、水素、ハロゲンおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される1つの置換基で適宜置換されてもよいものである化合物を提供する。本発明の別の具体的な態様は、式Iの化合物であって、 $R_2$ が、フェニル、チオフェンおよびピリジンからなる群から選択され、これらの各々が、水素、ハロゲンおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される2、3、または4つの置換基で適宜置換されてもよいものである化合物を提供する。

10

## 【0036】

本発明の具体的な態様は、 $R_1$ が、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、または $-COCH_3$ 、好ましくは、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、より好ましくは、 $-CH_2OH$ である、式Iの化合物を提供する。

## 【0037】

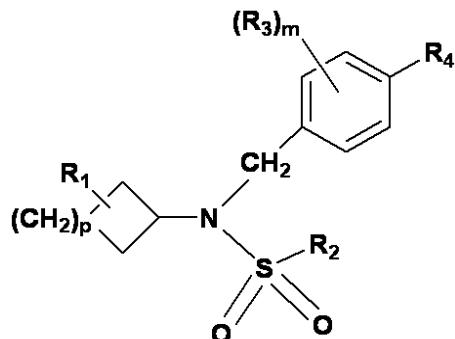
本発明の具体的な態様は、 $p$ が、2、3または4である、式Iの化合物を提供する。

## 【0038】

本発明の具体的な態様において、式II：

20

## 【化6】



30

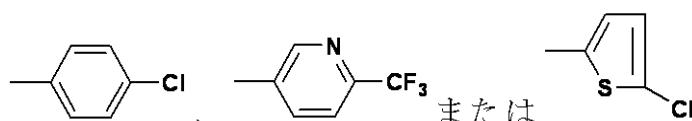
(II)

## 【式中、

$R_1$ は、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-COCH_3$ であるか、または $R_1$ は、 $-CHOH$ であって、 $R_1$ の炭素原子が、化合物IIの環状アルキル環の2つの異なる位置に結合しており；

$R_2$ は、

## 【化7】



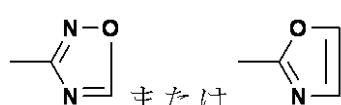
40

であり、

$R_3$ は、存在するならば、Fであり；

$R_4$ は、

## 【化8】



50

であり、

mは、0、1または2であり；  
pは、2、3または4である】

の化合物またはその医薬的に許容される塩が提供される。

【0039】

本発明の具体的な態様は、R<sub>2</sub>が

【化9】



である、式IIの化合物を提供する。

【0040】

本発明の具体的な態様は、R<sub>1</sub>が、-CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>OH、-CH(CH<sub>3</sub>)OH、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、または-COCH<sub>3</sub>、好ましくは、-CH<sub>2</sub>OHである、式IIの化合物を提供する。

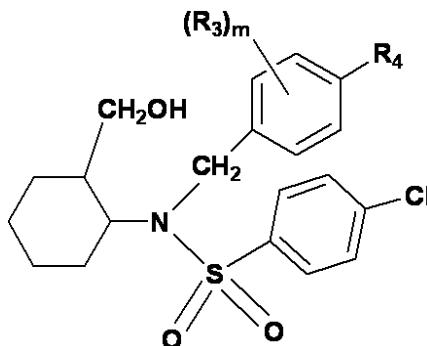
【0041】

本発明の具体的な態様は、pが3である、式IIの化合物を提供する。

【0042】

本発明の別の態様において、式III：

【化10】



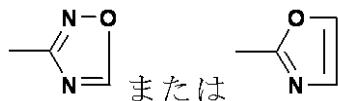
(III)

【式中、

R<sub>3</sub>は、存在するならば、Fであり；

R<sub>4</sub>は、

【化11】



であり、

mは、0、1または2である】

の化合物またはその医薬的に許容される塩が提供される。

【0043】

本発明の具体的な態様は、R<sub>3</sub>がFである、式IIIの化合物を提供する。

【0044】

本発明の具体的な態様は、mが、1または2である、式IIIの化合物を提供する。

【0045】

本発明の別の態様は、4-クロロ-N-(2,3-ジフルオロ-4-(オキサゾール-2-イル)ベンジル)-N-((1R,2R)-2-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)ベンゼンスルホンアミドとも称される、下記の構造：

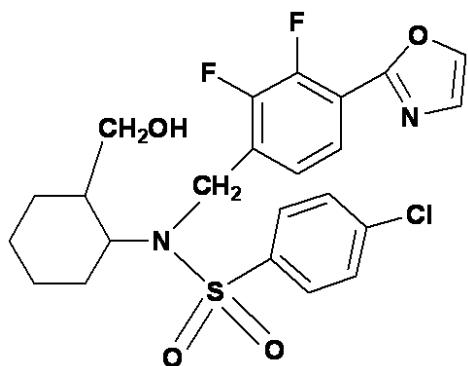
10

20

30

40

【化12】



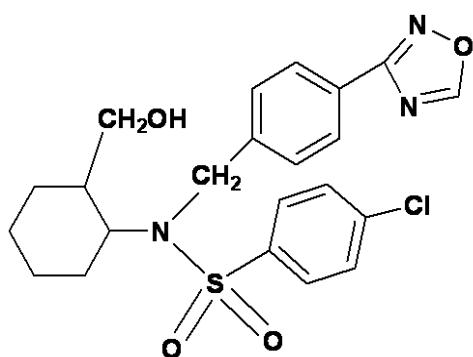
10

を有する化合物を提供する。

【0046】

本発明の別の態様は、N - (4 - (1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンジル) - 4 - クロロ - N - ((1R, 2R) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシリル) ベンゼンスルホンアミドとも称される、下記の構造：

【化13】



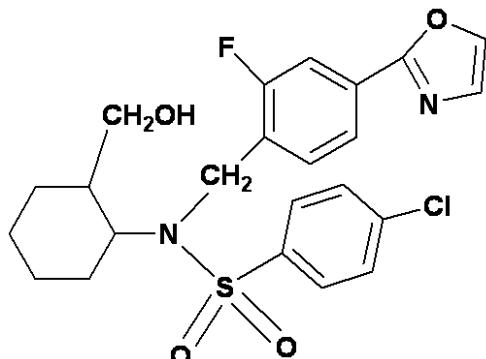
20

を有する化合物を提供する。

【0047】

本発明の別の態様は、4 - クロロ - N - (2 - フルオロ - 4 - (オキサゾール - 2 - イル) ベンジル) - N - ((1R, 2R) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシリル) ベンゼンスルホンアミドとも称される、下記の構造：

【化14】



40

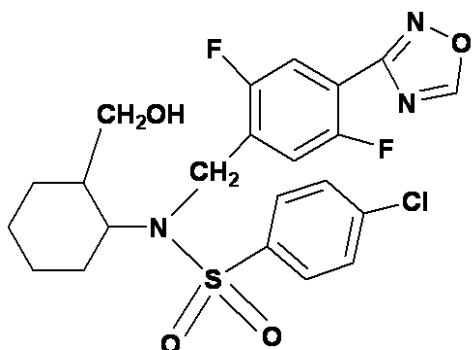
を有する化合物を提供する。

【0048】

本発明の別の態様は、4 - クロロ - N - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - (1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンジル) - N - ((1R, 2R) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシリル) ベンゼンスルホンアミドとも称される、下記の構造：

50

## 【化15】



10

を有する化合物を提供する。

## 【0049】

本発明の別の態様は、本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体を含む組成物を提供する。

## 【0050】

本発明の別の態様は、アルツハイマー病、脳アミロイド血管症、軽度認知障害および/またはダウント症候群の治療方法またはこれらの発症を遅延させる方法であって、患者に治療上の有効量の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩を投与することを特徴とする方法を提供する。

20

## 【0051】

本発明の別の具体的な態様は、アルツハイマー病の患者の治療方法であって、患者に治療上の有効量の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩を投与することを特徴とする方法を提供する。

## 【0052】

本発明の別の態様は、 $\beta$ -セクレターゼ酵素の機能の阻害方法であって、 $\beta$ -セクレターゼ酵素を、有効量の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩と接触させることを特徴とする方法を提供する。したがって、本化合物はまた、ミエリン形成の喪失に関連する症状、例えば、多発性硬化症の治療に有用であり得る。

30

## 【0053】

本発明の別の態様は、患者における $\beta$ -アミロイドペプチドの產生の阻害方法であって、該患者における $\beta$ -セクレターゼ酵素を、有効量の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩と接触させることを特徴とする方法を提供する。

## 【0054】

本発明の別の態様は、患者における $\beta$ -アミロイドペプチドの產生の阻害方法であって、該患者に治療上の有効量の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩を投与することを特徴とする方法を提供する。言い換えれば、本発明の態様は、 $\beta$ -アミロイドペプチドの阻害に応答する障害の治療方法を提供する。かかる疾患または症状の例には、アルツハイマー病、脳アミロイド血管症、全身性アミロイドーシス、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血、多発脳梗塞性認知症、軽度認知障害およびダウント症候群が含まれる。 $\beta$ -アミロイドペプチド產生の阻害が有益であり得る症状のその他の例は、外傷性脳損傷の治療時である。本発明の化合物は、脳における $\beta$ -ペプチドおよび/またはアミロイドタンパク質の沈着物の蓄積を阻害するのに有効であり得、それゆえ、外傷性脳損傷、ボクサー認知症、および/またはその他の $\beta$ -アミロイドペプチドに関連する症状の治療に有用であり得る。

40

## 【0055】

一般的な反応スキーム

本化合物を合成するのに用いることができる一般的な手順は、以下の反応スキームに記載される。当業者は、他の反応スキーム、または以下のスキームの変形が本発明の化合物を調製するのに用いることができることを理解する。本化合物の調製に適当な出発物

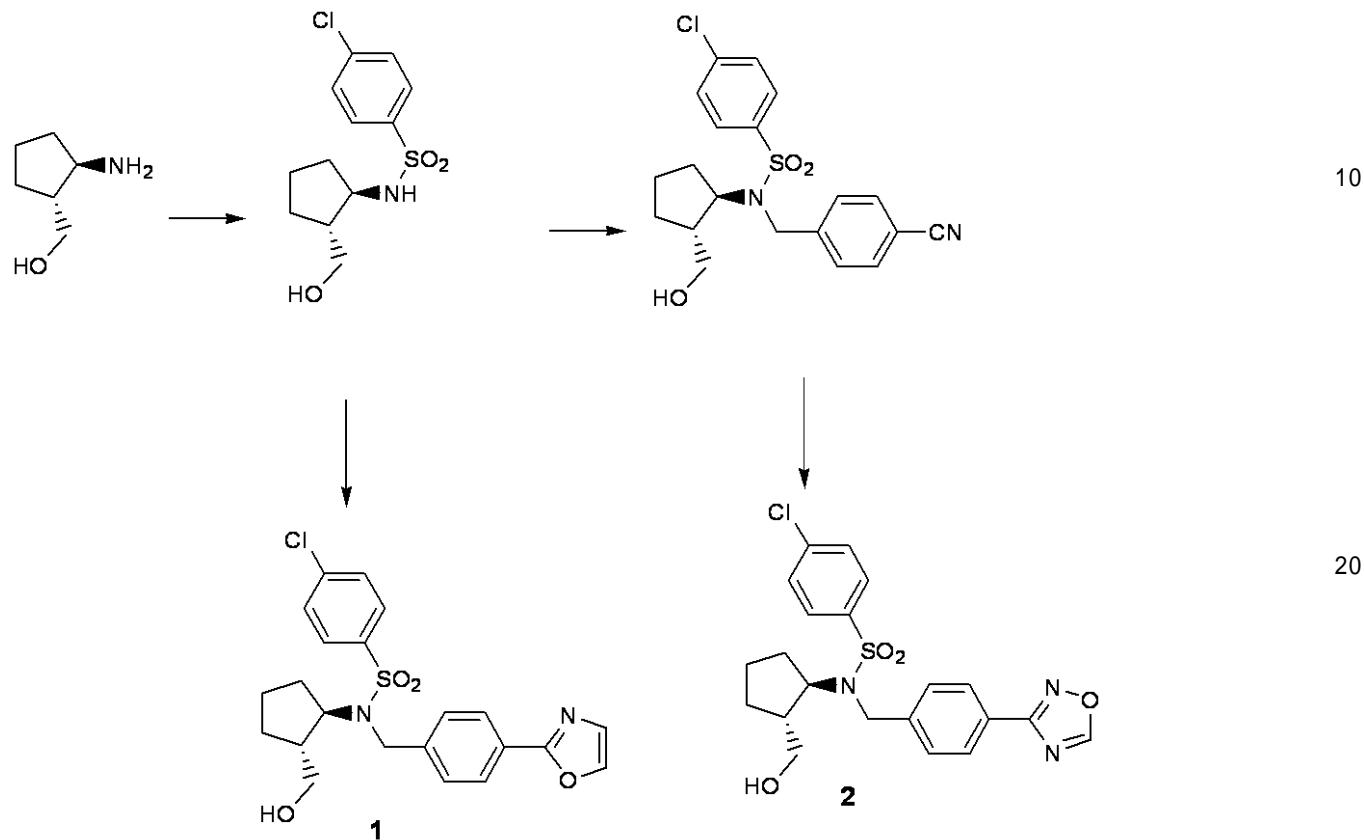
50

質は、容易に入手できるか、または当業者によって合成することができる。本発明には、以下に説明される反応スキームに従って、本化合物を調製するための方法が含まれる。

【0056】

スキーム1

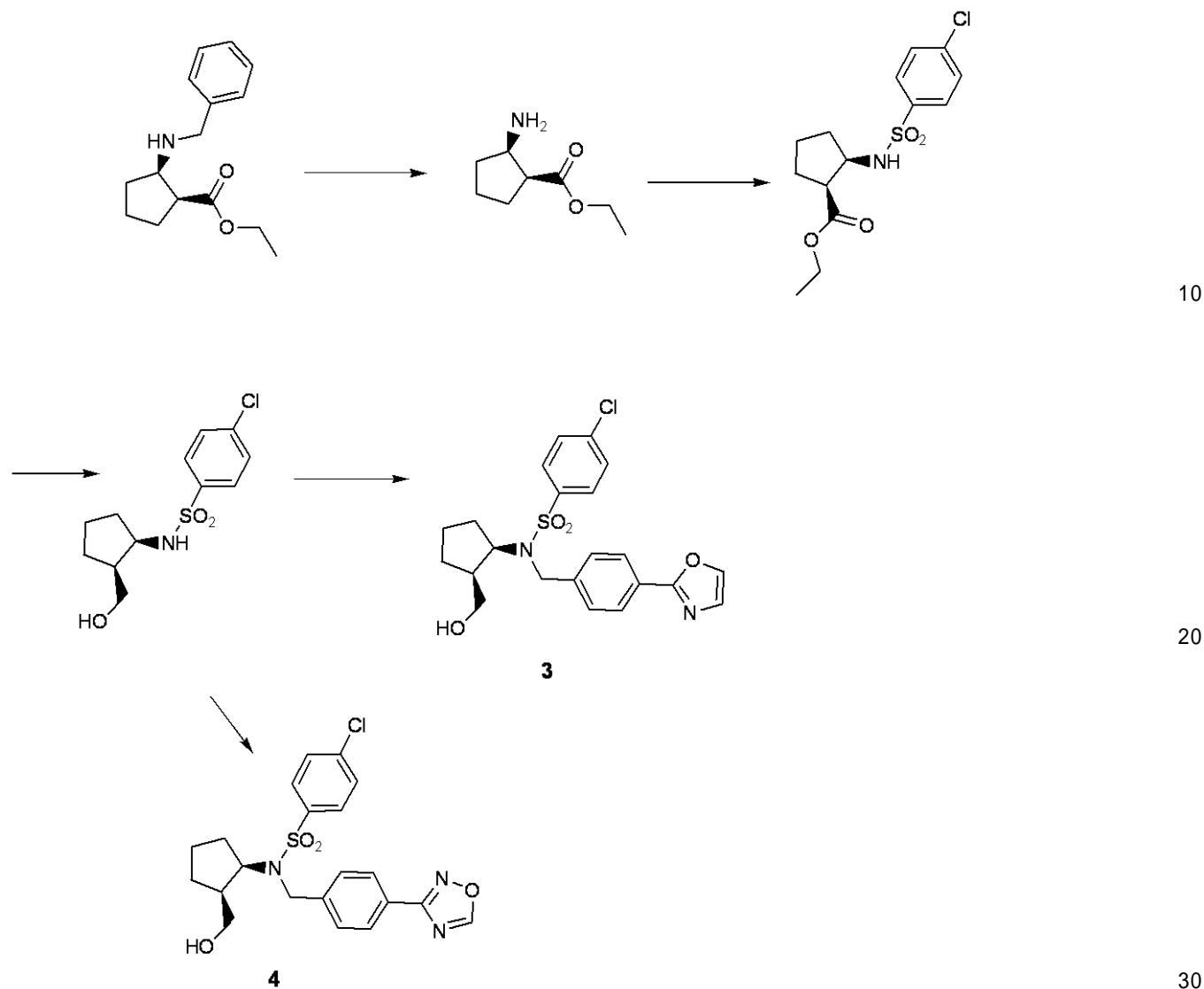
【化16】



【0057】

スキーム2

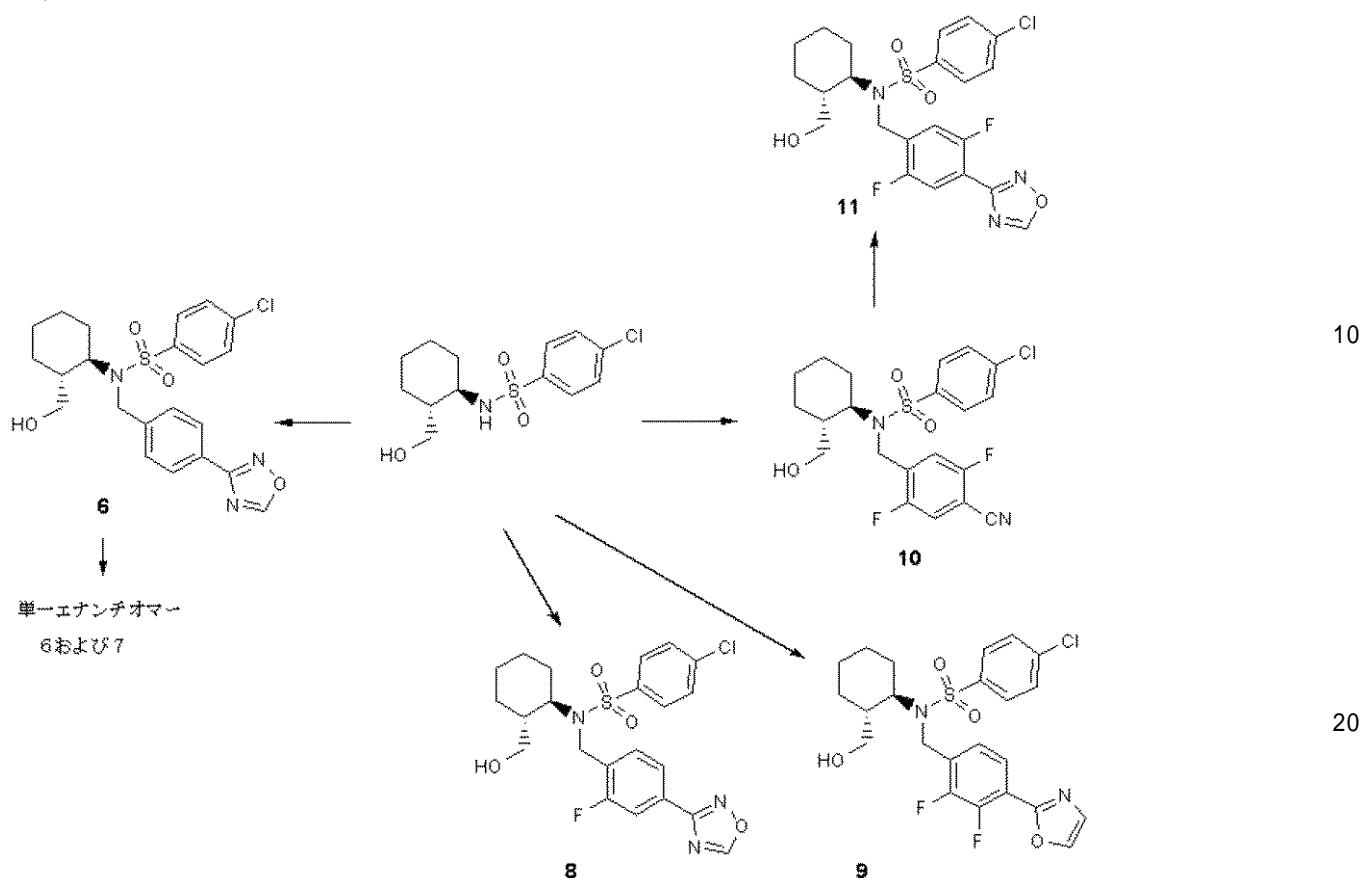
【化17】



【0 0 5 8】

スキ-△3

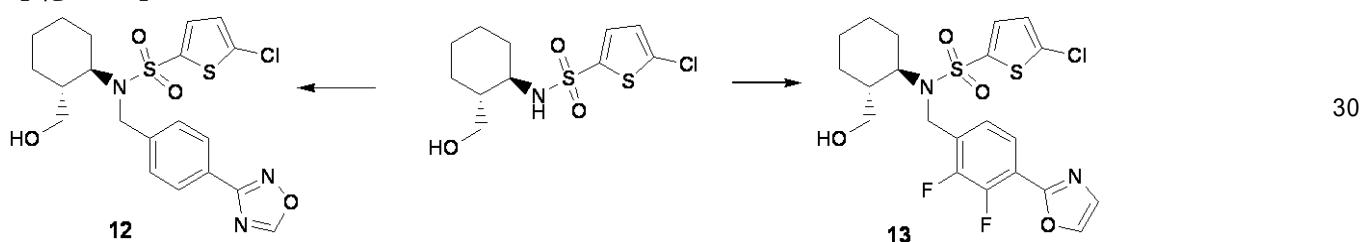
【化18】



【0059】

スキ-△4

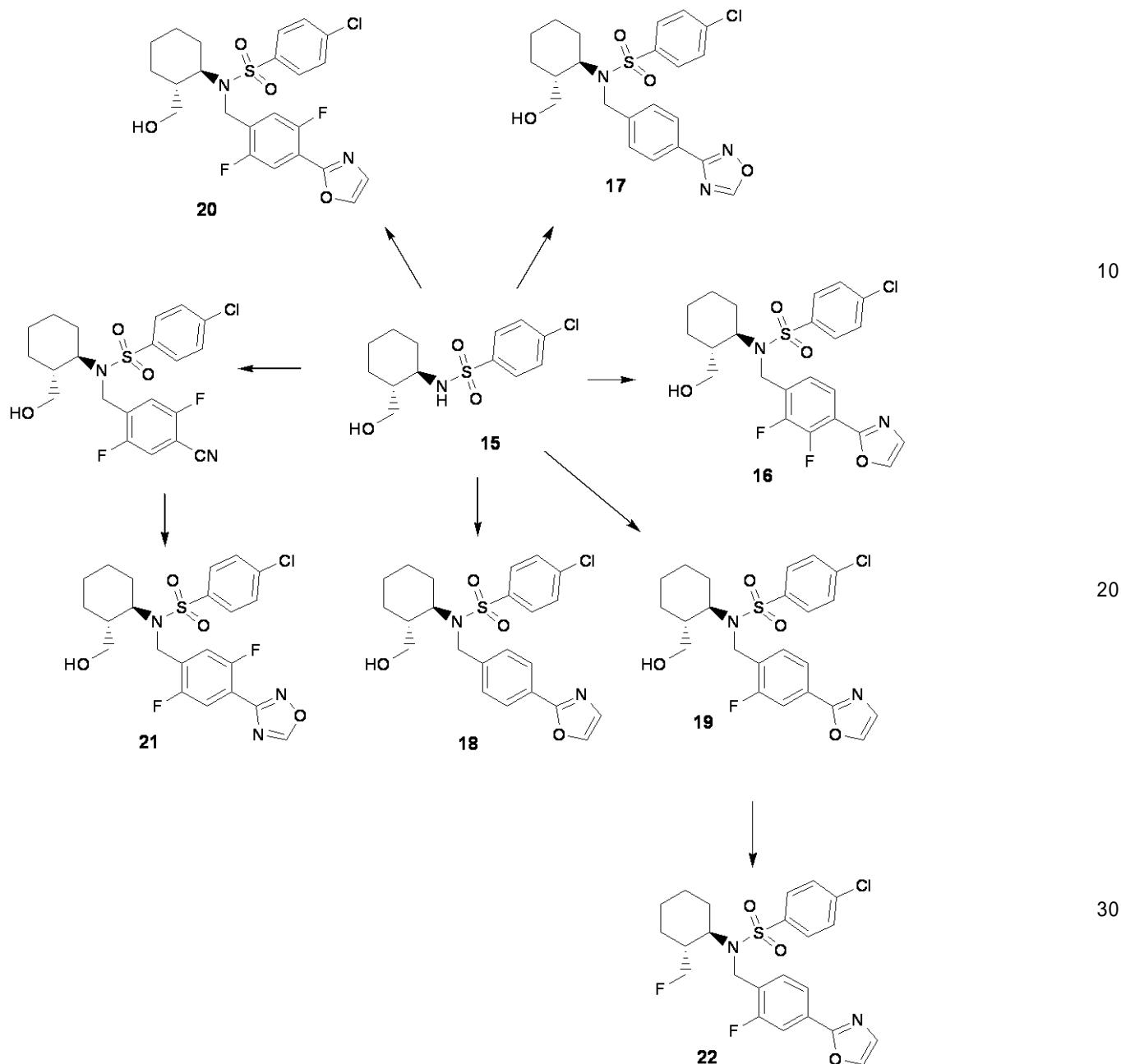
【化19】



【0060】

スキ-△5

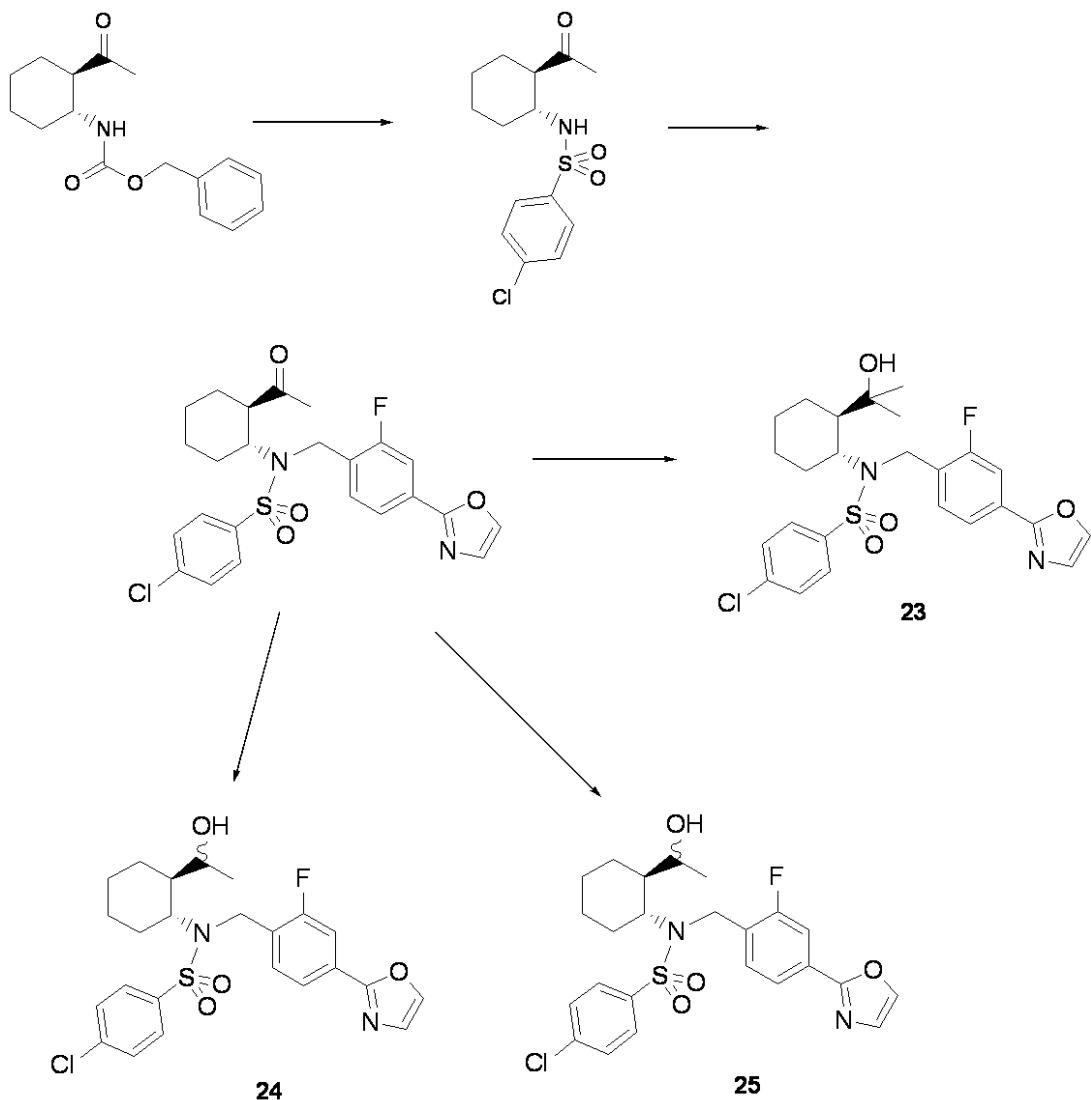
【化 2 0】



【 0 0 6 1 】

スキーマ 6

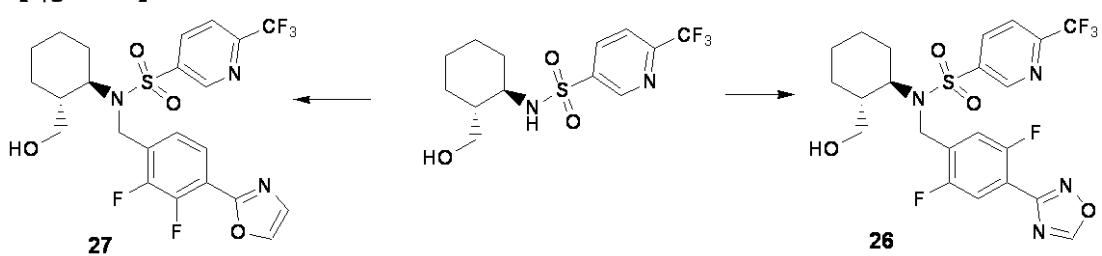
【化 2 1】



【0 0 6 2】

スキー△7

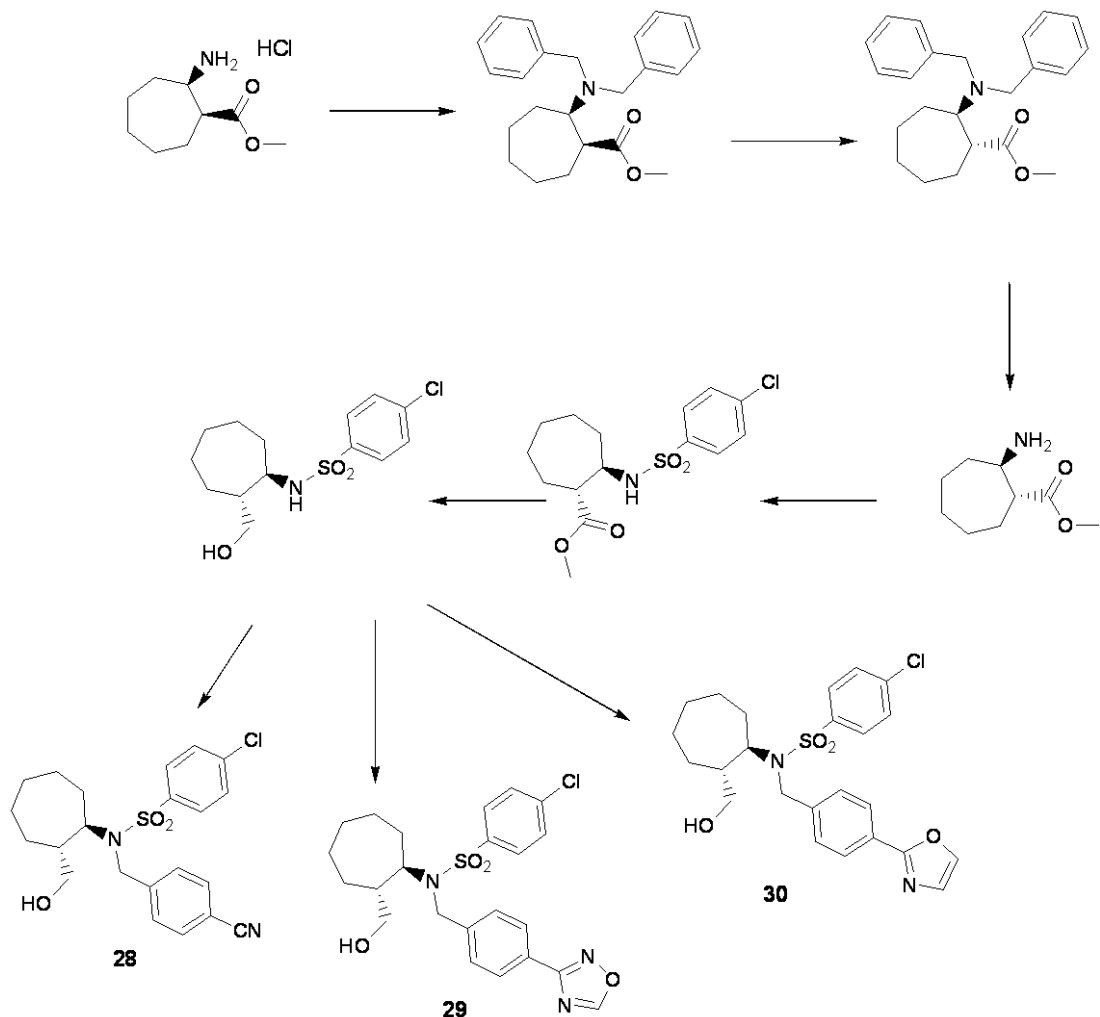
【化 2 2】



【0 0 6 3】

スキー△8

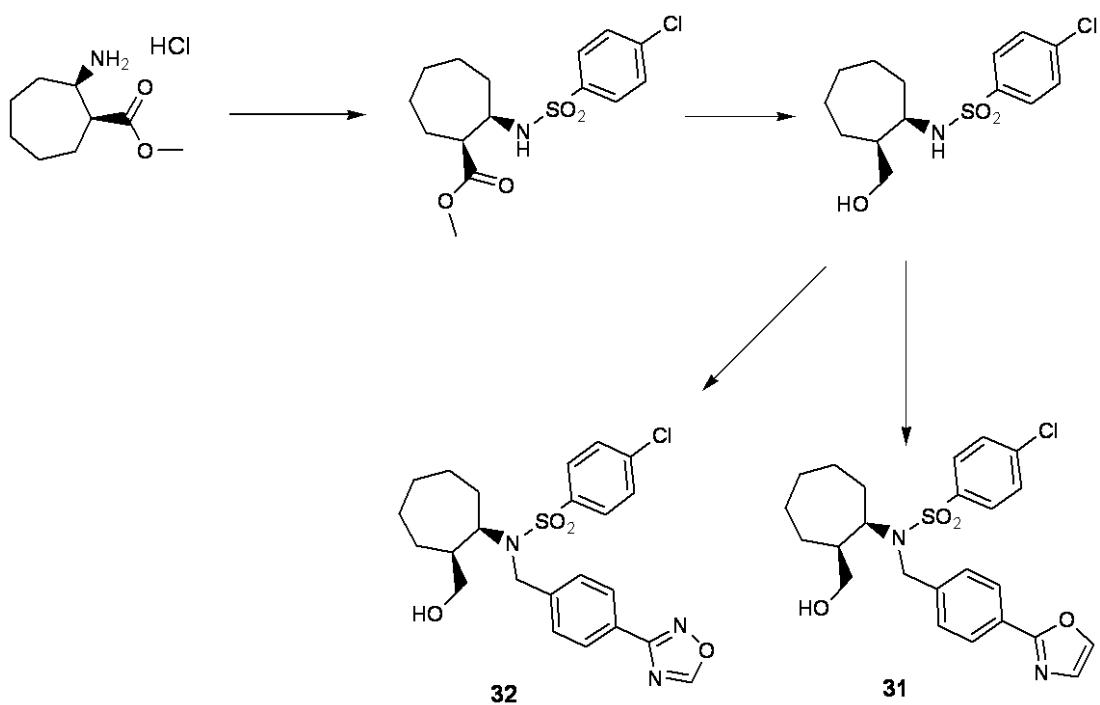
【化23】



【0 0 6 4】

スキ-△9

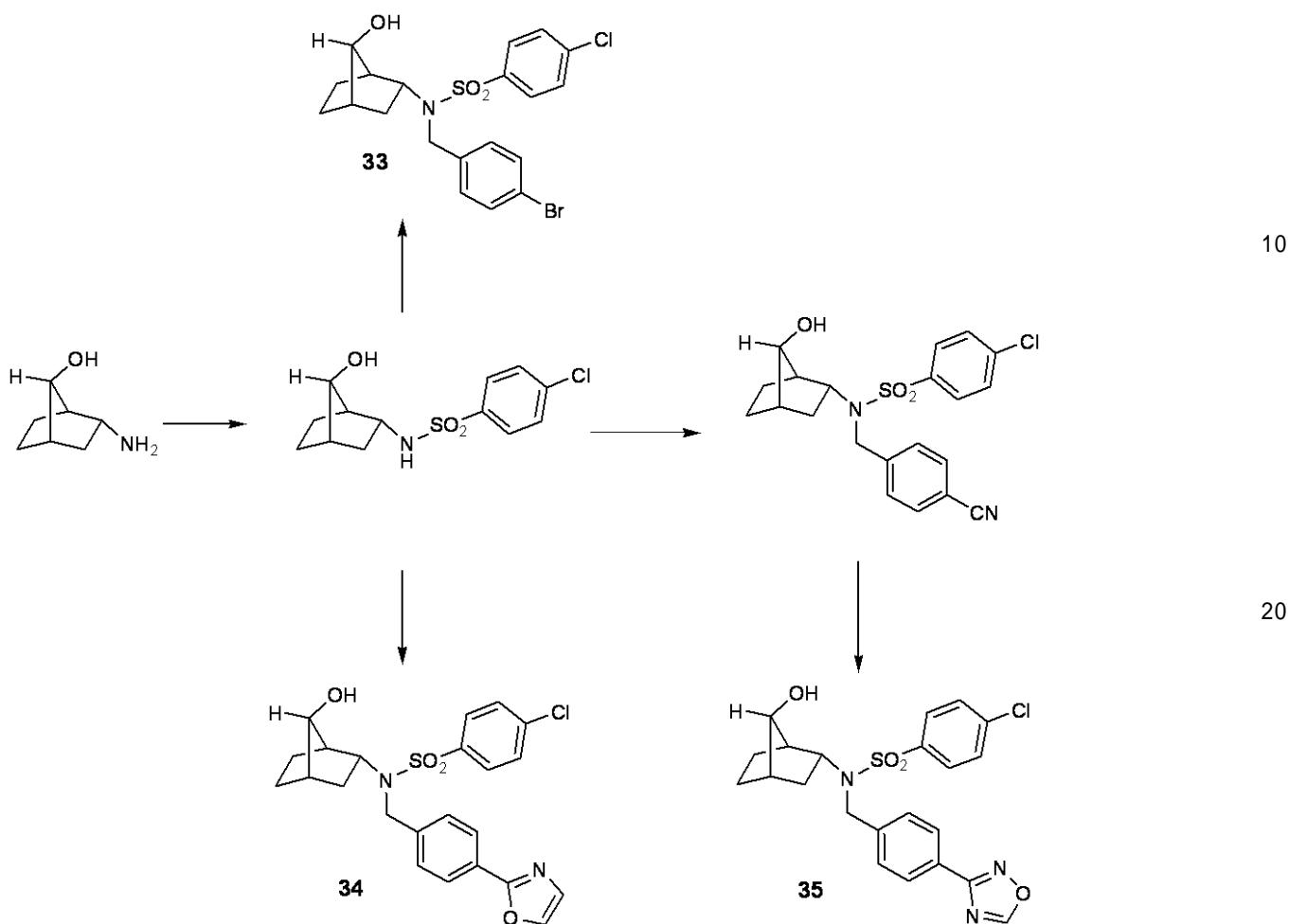
【化24】



【 0 0 6 5 】

スキーム10

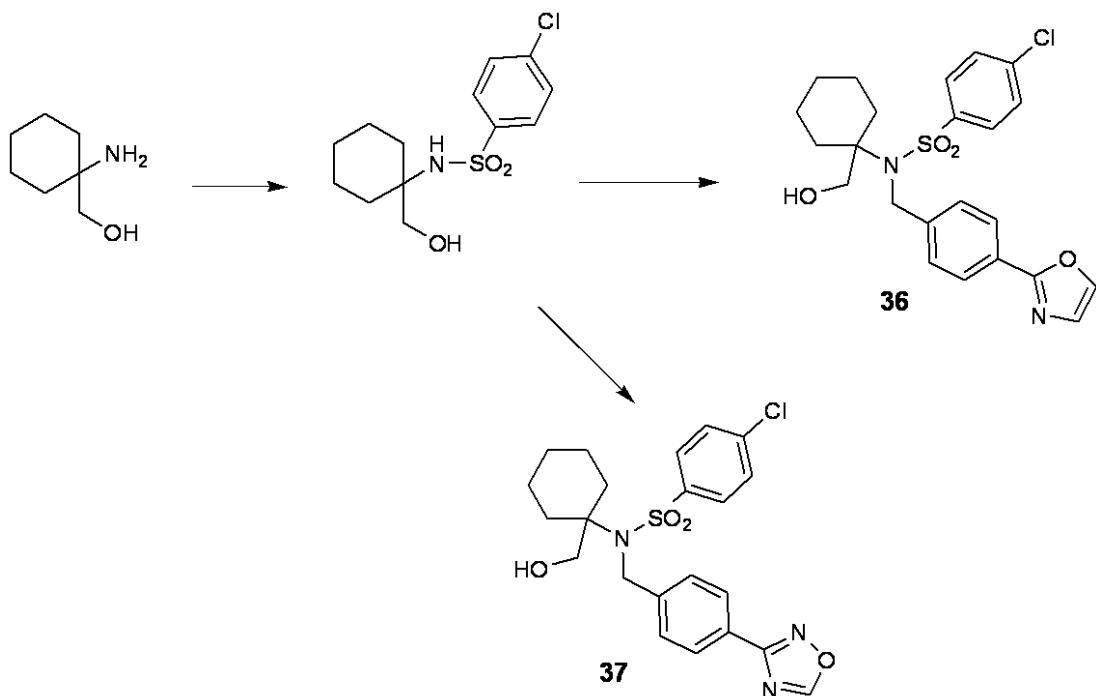
【化 2 5】



【 0 0 6 6 】

スキーム 11

## 【化26】



20

20

## 【0067】

典型的には、治療時の使用のために、治療上の有効量の本発明の化合物が、医薬組成物中の活性成分として投与される。したがって、本発明は、治療上の有効量の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、および1つまたはそれ以上の医薬的に許容される担体を含む医薬組成物をさらに提供する。

## 【0068】

本発明の別の態様によれば、本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩を、1つまたはそれ以上の医薬的に許容される担体を混合させることを特徴とする医薬組成物の調製方法もまた提供される。

## 【0069】

医薬組成物は、適当な経路、例えば、経口（バッカルまたは舌下を含む）、直腸、経鼻、局所（バッカル、舌下または経皮を含む）、腔または非経口（皮下、皮内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、くも膜下腔内、病巣内、静脈内または皮内の注射または点滴）経路による投与に用いられてもよい。かかる組成物は、薬学分野で公知のいずれかの方法、例えば、活性成分を担体と混合させることにより調製されてもよい。

## 【0070】

経口投与に用いられる医薬組成物は、カプセル剤または錠剤のような別々の単位；散剤または顆粒剤；水性もしくは非水性液体中の溶液または懸濁液；食用泡剤またはホイップ剤；水中油液体乳濁液または油中水乳濁液として提示されてもよい。

## 【0071】

例えば、錠剤またはカプセル剤の形態での経口投与のために、活性薬成分は、経口、非毒性の医薬的に許容される不活性な担体、例えば、エタノール、グリセロール、水などと組み合わせることができる。散剤は、本化合物を適当な微細なサイズまで粉碎し、同様に粉碎した医薬的な担体、例えば、デンプンまたはマンニトールのような食用の炭水化物と混合することによって調製される。香料、保存剤、分散剤、および着色剤もまた、存在しうる。

## 【0072】

カプセル剤は、上記の粉末混合物を製造し、成型ゼラチンシース（gelatin sheath）に詰めることにより製造される。充填工程の前に、流動化剤および滑沢剤（例えばコロイド状シリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、または固体の

30

40

50

ポリエチレングリコール)を粉末混合物に添加することができる。カプセル剤が摂取される場合、崩壊剤または可溶化剤(例えば寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウム)を添加して、薬剤の有効性を高めることもできる。

【0073】

さらに、所望される場合もしくは必要な場合、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤、および着色剤もまた混合物に含ませることもできる。適切な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、天然糖(例えばグルコースもしくは-ラクトース)、コーンシロップ、天然および合成ガム(例えばアカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウム)、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。これらの製剤に用いられる滑沢剤としては、オレイン酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としては、限定はしないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどが挙げられる。錠剤は、例えば、粉末混合物を調製し、造粒もしくはスラッグし、滑沢剤および崩壊剤を添加し、続いて錠剤に圧縮することにより製剤化される。粉末混合物は、適切に粉碎された化合物と、上記のような希釈剤もしくは塩基、ならびに適宜、結合剤(例えばカルボキシメチルセルロース、アルギネート(aliginate)、ゼラチン(gelating)、もしくはポリビニルピロリドン)、溶解遅延剤(例えばパラフィン)、吸収促進剤(例えば第四級塩)および/または吸収剤(例えばベントナイト、カオリン、もしくはリン酸水素カルシウム)とを混合することにより調製される。粉末混合剤は、結合剤(例えばシロップ、デンプン糊、アカシア粘液(acacia mucilage)、またはセルロース系物質もしくはポリマー性物質の溶液)と共に湿らせて、ふるいに掛けることによって造粒化させることができる。造粒化の代わりとして、該粉末混合物は、打錠機に通して処理し、結果物は不完全に成型されたスラッグであり、顆粒まで粉碎することができる。該造粒物は、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク、または鉱物油の添加により滑らかにして、錠剤成形臼にくっつくことを防ぐことができる。次いで、滑らかにした混合物は錠剤に圧縮する。本発明の化合物はまた、自由流動性不活性担体と合わせて、造粒化工程もしくは成形工程(slugging step)を経ずに直接、錠剤に圧縮することができる。シェラックのシールコート、糖もしくはポリマー性物質のコーティング、およびワックスの研磨コーティングから成る、透明もしくは不透明な保護コーティングを施すことができる。これらのコーティングに染料を添加して、異なる単位用量と区別することができる。

【0074】

経口液剤(例えば溶液、シロップ剤、およびエリキシル剤)は、所定の分量が所定の量の化合物を含むように単位用量形態で製造することができる。シロップ剤は、化合物を適切に風味付けされた水溶液に溶解させることにより調製でき、一方、エリキシル剤は無毒のベヒクルを用いることにより調製される。可溶化剤および乳濁剤(例えばエトキシ化イソステアリルアルコールおよびポリオキソエチレンソルビトールエーテル)、保存剤、香味添加剤(例えばペパーミント油もしくは天然甘味剤、またはサッカリンもしくは他の人工甘味剤など)を添加することもできる。

【0075】

必要に応じて、経口投与のための単位用量組成物は、マイクロカプセル化することができる。該製剤はまた、例えば、ポリマー、ワックスなどの中に粒子状物質をコーティングすることまたは組み込むことによって、放出を遅延もしくは持続するように製造することもできる。

【0076】

医薬組成物の製造に関するさらなる詳細は当業者に知られている。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, 17th edition(1985)を参照のこと。

【0077】

本発明の医薬組成物は、単位用量あたり所定量の活性成分を含む単位製剤として提示されてもよい。一般に、用量レベルは、本発明の化合物の1日あたり約0.01から約250ミリグラム/キログラム(「mg/kg」)体重、好ましくは、1日あたり約0.05

10

20

30

40

50

から約 100 mg / kg 体重であり得る。典型的に、本発明の医薬組成物は、1日あたり約1回から約5回投与されるか、あるいは持続注入として投与され得る。かかる投与は、長期治療もしくは救急治療として用いることができる。担体物質と組み合わせて单一製剤を製造する活性成分の量は、治療する症状、症状の重篤性、投与回数、投与経路、用いる化合物の排出速度、治療期間、ならびに患者の年齢、性別、体重、および状態によって変動する。好ましい単位用量製剤は、本明細書の上記で列挙した活性成分の1日量もしくはそれ以下、またはその適当な割合を含むものである。治療は、化合物の最適用量よりかなり少ない用量で開始され得る。その後、投与量は、前記条件下で最適な効果に達するまで少しづつ増加される。一般に、化合物は、いずれの有害または有毒な副作用を生じることなく、有利な結果が得られる濃度レベルで投与されることが最も望ましい。用いられる特定用量（および1日あたり投与回数）に関する決定は、医師の裁量の範囲内であり、特有の状況に対する本発明の用量の増減により変更されて、所望の治療効果が得られてもよい。  
10

#### 【0078】

一例として、本明細書に記載されるA ペプチド産生に関連する症状にかかっているか、またはかかっている可能性のある患者に対する本発明の化合物の用量、一般に、1日の用量は、非経口で投与される場合、約0.01 mg / kg から約10 mg / kg であり、多くの場合、約0.1から2 mg / kg である。経口投与のために、前記用量は、約0.01から約20 mg / kg 体重、多くの場合、0.1から10 mg / kg 体重の範囲内であってもよい。活性成分は、典型的に、1日1回から4回の同一用量で投与される。しかしながら、通常、少用量で投与され、その用量は、治療において患者にとって最適用量が決定されるまで除々に増加される。医薬品の臨床試験の実施の基準によれば、有害もしくは厄介な副作用のいずれも生じることなく、有効な抗アミロイド効果を生じる濃度レベルで本化合物を投与することが好ましい。しかしながら、実際に投与される化合物の量は、関連する状況を考慮しながら医師によって決定されるものと理解される。  
20

#### 【0079】

本発明の組成物が、本発明の化合物と1つまたはそれ以上のさらなる治療薬もしくは予防薬の組み合わせを含む場合、これらの化合物およびさらなる薬剤の両方は、通常、単独療法投薬計画において標準的に投与される用量の約10から150%、より好ましくは10から80%の用量レベルで存在する。  
30

#### 【0080】

したがって、本発明の医薬組成物には、本発明の化合物に加えて、1つまたはそれ以上のその他の活性成分も含有するものが含まれる。別々に投与されるか、もしくは同一医薬組成物中で投与されるかのいずれかで本発明の化合物と組み合わされて、疾患もしくは症状、例えば、アルツハイマー病が治療され得る。その他の活性成分の例には、コリンエステラーゼ阻害剤、例えば、ドネペジル（A r i c e p t（登録商標））、リバステイグミン（E x e l o n（登録商標））、ガランタミン（R e m i n y l（登録商標））、現在ではR a z a d y n e（登録商標））である薬剤クラス；メマンチン（N a m e n d a（登録商標））のようなN M D Aアンタゴニストおよびシロミラスト（A r i f l o（登録商標））のようなP D E 4阻害剤であるその他の薬剤；R - フルルビプロフェン（F l u r i z a n（登録商標））のようなN S A I Dクラス；コレステロール値を下げるスタチン系薬剤、例えば、プラバスタチン、シンバスタチンおよびアトルバスタチン；抗アミロイドおよび抗A 免疫治療；A の凝集を阻害する化合物、例えば、シロイノシトール（s c y l l o i n o s i t o l）およびクリオキノール；A の產生もしくはプロセッシングを阻害もしくは変更する他の化合物、例えば、-セクレターゼ阻害剤、-セクレターゼ阻害剤、-セクレターゼ修飾因子、A 修飾因子、およびG S K - 3阻害剤；A 代謝回転を調節する化合物、例えば、P A I - 1阻害剤；タウのリン酸化を調節する化合物、例えば、G S K - 3およびC D K - 5阻害剤；P P A R アゴニスト、例えば、ロシグリタゾン；タウまたはリン酸化タウ（phosphor-tau）代謝回転を調節し、またはオリゴマー形成を制御する化合物、例えばH S P 9 0阻害剤、H D A C阻害剤および抗タウ免疫療法剤；および  
40

微小管を安定化または微小管に結合する化合物、例えば、タキサン誘導体およびエポチロン誘導体；ならびに、ミトコンドリア機能を制御する化合物、例えば、ジメボン (Dimebon) が含まれるが、これらだけに限定されない。

【0081】

本発明の化合物は、公知の抗癌剤もしくは療法と共に用いられてよい。かかる薬剤および療法には、細胞毒性 / 細胞分裂停止薬、アンドロゲン受容体修飾因子、エストロゲン受容体修飾因子、レチノイド受容体修飾因子、プレニル化タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、血管形成阻害剤、細胞周期チェックポイントを妨げる薬剤、および放射線療法が含まれる。さらに、本発明の化合物は、ループスのような免疫疾患の治療に有用であり得る。

10

【0082】

上記治療薬は、本発明の化合物と組み合わせて用いられる場合、例えば、医師用卓上参考書 (PDR) で示されている量で、当業者により適用可能であるか、または別段に決定される場合に用いられ得る。

【0083】

下記の実施例は、例示のために提供されるものであって、本発明を限定するものとして解釈されるべきではない。

【実施例】

【0084】

下記の実施例において、全ての温度は摂氏度で示す。プロトン磁気共鳴 (<sup>1</sup>H NMR) スペクトルは、ブルカー・アバンス (Bruker Avance) 300、ブルカー・アバンス 400、またはブルカー・アバンス 500 分光器を用いて記録した。全てのスペクトルは溶媒中で測定し、化学シフトは内部標準であるテトラメチルシラン (TMS) からの低磁場 (ppm) 単位で記録し、プロトン間のカップリング定数はヘルツ単位 (Hz) で記録する。分裂パターンは、以下の通り示す： s は一重線； d は二重線； t は三重線； q は四重線； m は多重線； b r は広いピーク； d d は二重線の二重線； d d d は二重線の二重線の二重線； b r d は広い二重線、d t は三重線の二重線、b r s は広い一重線、d q は四重線の二重線を示す。旋光度 [ ]<sub>D</sub> は、ルドルフ・サイエンティフィク・オウトポール IV 旋光計を用いて、示す溶媒中で測定し；濃度は mg / mL 単位で示す。低分解能マススペクトル (MS) および見かけの分子 (MH<sup>+</sup>) または (M - H)<sup>+</sup> は、フィネガン (Finnigan) SSQ 7000 を用いて測定した。高分解能マススペクトルは、フィネガン MAT 900 を用いて測定した。液体クロマトグラフィー (LC) / マススペクトルは、ウォーターミクロマス (Water Micromass) ZQ に接続した島津 LC を用いて行なった。

20

【0085】

以下の略号を使用する： DMSO (ジメチルスルホキシド)； TFA (トリフルオロ酢酸)； DAST [(ジエチルアミノ) 硫黄トリフルオリド]； HPLC (高速液体クロマトグラフィー)； HCl (塩酸)； LDA (リチウムイソプロピルアミド)； MgSO<sub>4</sub> (硫酸マグネシウム)； BOC (二炭酸ジ-tert-ブチル)； R.T. (保持時間)； rt (室温)； aq. (水溶液)。

30

【0086】

特に断りがなければ、LC / MS 分析は、(A) メタノール / 水のグラジエント [3 分のランタイムで 2 分で 0 - 100 %] 中の 0.1 % TFA を用いて 4 mL / 分の流速を採用する Phenomenex - Luna 4.6 X 50 mm S10 逆相カラム、(B) メタノール / 水のグラジエント [4 分のランタイムで 3 分で 0 - 100 %] 中の 0.1 % TFA を用いて 4 mL / 分の流速を採用する Phenomenex - Luna 4.6 X 50 mm S10 逆相カラム、または (C) メタノール / 水のグラジエント [4 分のランタイムで 3 分で 0 - 100 %] 中の 0.1 % TFA を用いて 4 mL / 分の流速を採用する Phenomenex - Luna 3.0 X 50 mm S10 逆相カラムを用いて、いずれも 220 nm に設定した UV 検出器を搭載する島津の装置で行った。特に断りがなければ、解析的 HPLC 分析は、メタノール / H<sub>2</sub>O グラジエント [30 分のランタイ

40

50

ムで30分で0-100%]中の0.2%H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>を用いて、2.5mL/分の流速を採用するZorbax SB-C18 4.6×75mmカラムにおいて、uv検出器を220nmに設定して行った。プレパラティブHPLCは、30mL/分の流速を採用し、10分のランタイムで6分で0-100%のメタノール/水のグラジエント中の0.1%TFAを用いて、uv検出器を220nmに設定してPhenomenex-Luna 30×100mm S10逆相カラムにて行った。特に断りがなければ、キラルLC分析は、2mL/分の流速を採用し、12%のエタノール/ヘプタンを35で用いるChiralcel OJ 4.6×250mm、10μカラムにて行った。

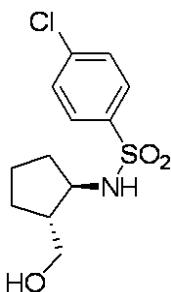
## 【0087】

反応スキーム1の例示

10

## 実施例1

## 【化27】



4-クロロ-N-(トランス-2-ヒドロキシメチルシクロペンチル)ベンゼンスルホンアミド

25mLのテトラヒドロフラン中のトランス-2-アミノシクロペンチルメタノール(LaPlae et al., J. Org. Chem., 66:5629-5632 (2001)に従って調製した)(1.05g, 7.5mmol)およびトリエチルアミン(1.25mL, 9.0mmol)の溶液に、4-クロロベンゼンスルホニルクロリド(1.90g, 9.0mmol)を加えた。

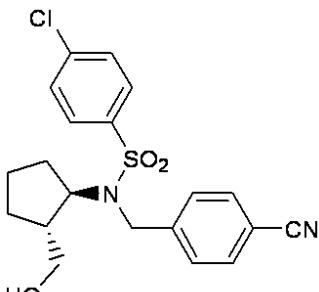
該反応液を室温で2時間攪拌し、次いで100mLの酢酸エチル中で希釈し、食塩水(50mL)で抽出した。有機層を濃縮し、ヘキサン中の20から80%の酢酸エチルのグラジエントを用いて30分かけて40gのシリカゲルカラム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4-クロロ-N-(トランス-2-ヒドロキシメチルシクロペンチル)ベンゼンスルホンアミドを得た(1.61g, 74%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

ppm 7.77-7.85(2H, m), 7.42-7.52(2H, m), 5.10(1H, d, J=6.29Hz), 3.70(1H, ddd, J=10.64, 5.22, 5.04Hz), 3.41-3.53(1H, m), 3.21-3.33(1H, m), 1.70-1.98(4H, m), 1.44-1.68(3H, m), 1.31-1.44(1H, m). LC/MS R.T. = 2.33 min; [M+H]<sup>+</sup> = 290.06.

## 【0088】

## 実施例2

## 【化28】



4-クロロ-N-(4-シアノベンジル)-N-(トランス-2-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル)ベンゼンスルホンアミド

2mLのジメチルホルムアミド中の4-クロロ-N-(トランス-2-ヒドロキシメチルシクロペンチル)ベンゼンスルホンアミド(290mg, 1.0mmol)、炭酸セシ

20

30

40

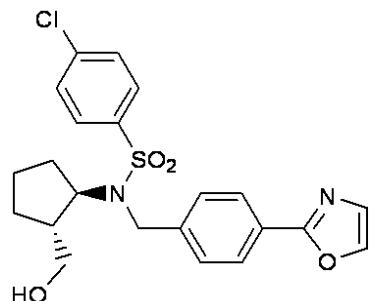
50

ウム (652 mg, 2.0 mmol)、および - ブロモ - p - トルニトリル (253 mg, 1.2 mmol) の懸濁液を 2 時間攪拌した。該反応液を 50 mL の酢酸エチル中で希釈し、食塩水で抽出した。有機層を濃縮し、ヘキサン中の 20 から 70 % の酢酸エチルのグラジエントを用いて、40 g のシリカゲルカラム上で 25 分かけてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4 - クロロ - N - (4 - シアノベンジル) - N - (トランス - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル) ベンゼンスルホンアミド (327 mg, 81 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.71 (2 H, d, J=8.56 Hz), 7.57 - 7.63 (2 H, m), 7.49 (3 H, dd, J=10.83, 8.31 Hz), 4.64 (1 H, d, J=16.62 Hz), 4.16 (1 H, d, J=16.62 Hz), 3.99 - 4.12 (1 H, m), 3.37 - 3.62 (2 H, m), 1.99 (1 H, t, J=6.17 Hz), 1.32 - 1.71 (7 H, m). LC/MS R.T. = 2.77 分; [M+H]<sup>+</sup> = 404.12. HRMS [M+H]<sup>+</sup> 計算値 405.1040, 実測値 405.1054.

〔 0 0 8 9 〕

### 実施例 3

【化 2 9】



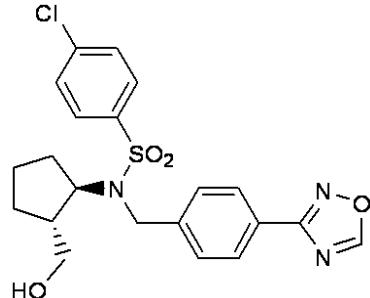
4 - クロロ - N - ( トランス - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロペンチル ) - N - ( 4 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ベンジル ) ベンゼンスルホンアミド 化合物 1

表題化合物を、4-クロロ-N-(4-シアノベンジル)-N-(トランス-2-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル)ベンゼンスルホンアミド(実施例2)について記載の手順に従って、4-クロロ-N-(トランス-2-ヒドロキシメチルシクロペンチル)ベンゼンスルホンアミド(145mg, 0.5mmol)、炭酸セシウム(326mg, 1.0mmol)、および2-(4-(ブロモメチル)フェニル)オキサゾール(143mg, 0.6mmol)から合成して、4-クロロ-N-(トランス-2-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル)-N-(4-(オキサゾール-2-イル)ベンジル)ベンゼンスルホンアミド(178mg, 80%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.99 (2H, d, J=8.31 Hz), 7.66 - 7.78 (3H, m), 7.43 - 7.50 (4H, m), 7.22 (1H, s), 4.70 (1H, d, J=16.12 Hz), 4.15 (1H, d, J=16.12 Hz), 3.97 - 4.08 (1H, m), 3.57 (1H, dd, J=11.58, 4.28 Hz), 3.42 (1H, dd, J=11.46, 3.65 Hz), 1.34 - 1.71 (8H, m). LC/MS R.T. = 2.14分; [M+H]<sup>+</sup> = 447.12. HRMS [M+H]<sup>+</sup> 計算値 447.1145, 実測値 447.1139.

【 0 0 9 0 】

## 実施例 4

【化 3 0】



N - ( 4 - ( 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) ベンジル ) - 4 - クロロ - N - ( トランス - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロペンチル ) ベンゼンスルホンアミド 化合

10

20

30

40

50

## 物 2

4 - クロロ - N - ( 4 - シアノベンジル ) - N - ( トランス - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロペンチル ) ベンゼンスルホンアミド ( 211 mg, 0.521 mmol ) および 50 % のヒドロキシルアミン水溶液 ( 250  $\mu$ L ) の溶液を、エタノール ( 7 mL ) 中で終夜還流させた。該反応液を、ロータリーエバポレーションおよびベンゼンとの共蒸着により乾燥するまで濃縮した。次いで、乾燥アミドオキシム中間体を、窒素下にてオルトギ酸トリエチル ( 8 mL ) 中で 5 時間還流させた。室温に冷ました後、ボロントリフルオリドエーテル ( 約 250  $\mu$ L ) を加え、該反応液を終夜攪拌した。該反応液を酢酸エチル ( 25 mL ) および食塩水 ( 25 mL ) の間で分液処理した。有機層を濃縮し、ヘキサン中の 10 から 60 % の酢酸エチルのグラジエントを用いて 50 分かけて 40 g のシリカゲルカラム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、N - ( 4 - ( 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) ベンジル ) - 4 - クロロ - N - ( トランス - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロペンチル ) ベンゼンスルホンアミド ( 118 mg, 51 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 8.75 (1 H, s), 8.03 (2 H, d), 7.70 (2 H, d, J=8.56 Hz), 7.48 (2 H, d, J=8.31 Hz), 7.43 (2 H, d, J=8.56 Hz), 4.67 (1 H, d, J=16.37 Hz), 4.106 (1 H, d, J=16.37 Hz), 3.93 - 4.06 (1 H, m), 3.33 - 3.61 (2 H, m), 1.28 - 1.75 (8 H, m). LC/MS R.T. = 2.90 分; [M+H]<sup>+</sup> = 448.16. HRMS [M+H]<sup>+</sup> 計算値 448.1098, 実測値 448.1087.

10

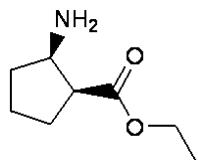
20

## 【 0091 】

## 反応スキーム 2 の例示

## 実施例 5

## 【 化 3 1 】



## シス - エチル 2 - アミノシクロペンタンカルボキシレート

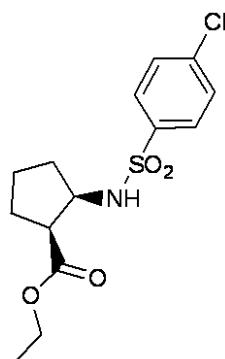
シス - エチル 2 - ( ベンジルアミノ ) シクロペンタンカルボキシレート ( 2.99 g, 12.1 mmol ) の溶液を、Bartoli, G. et al., J. Org. Chem., 59:5328-5335 に従って調製し、20 mL エタノール中の 500 mg の 10 % パラジウム炭素と共に 45 psi にて 22 時間水素化させた。該反応物を 45  $\mu$  フィルターに通して濾過し、濃縮して、シス - エチル 2 - アミノシクロペンタンカルボキシレート ( 1.75 g, 92 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 4.14 (2 H, q, J=7.13 Hz), 3.53 - 3.62 (1 H, m), 2.75 (1 H, td, J=8.37, 6.67 Hz), 1.93 - 2.11 (1 H, m), 1.77 - 1.92 (3 H, m), 1.43 - 1.62 (2 H, m), 1.35 (2 H, s), 1.25 (3 H, t, J=7.18 Hz). MS [M+H]<sup>+</sup> = 158.24.

30

## 【 0092 】

## 実施例 6

## 【 化 3 2 】



40

50

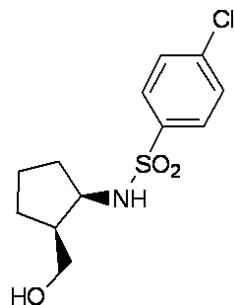
シス - エチル 2 - ( 4 - クロロフェニルスルホンアミド ) シクロペンタンカルボキシレート

50 mL のテトラヒドロフラン中のシス - エチル 2 - アミノシクロペンタンカルボキシレート (1.57 g, 10 mmol) 溶液に、4 - クロロベンゼンスルホニルクロリド (3.17 g, 15 mmol) およびトリエチルアミン (2.1 mL, 15 mmol) を加えた。該反応液を室温で4時間攪拌し、次いで100 mL のジエチルエーテル中で希釀し、100 mL の水で洗浄した。有機層を濃縮し、ヘキサン中の10から40% の酢酸エチル、20分のグラジエントを用いて120 g のシリカゲルカラム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、シス - エチル 2 - ( 4 - クロロフェニルスルホンアミド ) シクロペンタンカルボキシレート (3.05 g, 92%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.76 - 7.80 (2 H, m), 7.43 - 7.47 (2 H, m), 5.57 (1 H, d, J=8.56 Hz), 3.91 - 4.10 (2 H, m), 3.70 - 3.81 (1 H, m), 2.74 (1 H, dt, J=8.31, 6.55 Hz), 1.64 - 1.98 (5 H, m), 1.44 - 1.58 (1 H, m), 1.18 (3 H, t, J=7.05 Hz). LC/MS R.T. = 2.00分; [M+H]<sup>+</sup> = 332.07; [M+Na]<sup>+</sup> = 354.04.

【0093】

実施例 7

【化33】



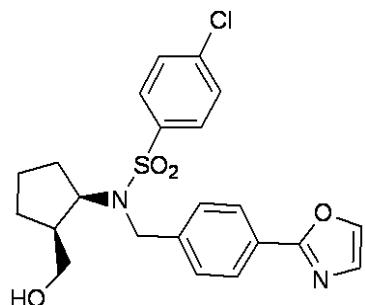
4 - クロロ - N - ( シス - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロペンチル ) ベンゼンスルホンアミド

テトラヒドロフラン中の水素化アルミニウムリチウムの1.0 M 溶液 (9.36 mL, 9.36 mmol) を、窒素下にて0で40 mL の無水テトラヒドロフラン中のシス - エチル 2 - ( 4 - クロロフェニルスルホンアミド ) シクロペンタンカルボキシレート (2.07 g, 6.24 mmol) 溶液に滴下して加えた。次いで、該反応物を室温で1時間攪拌し、続いて100 mL の酢酸エチルをゆっくり加えてクエンチした。該反応液を600 mL の酢酸エチルおよび300 mL の飽和塩化アンモニウムの間で分液処理した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して、4 - クロロ - N - ( シス - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロペンチル ) ベンゼンスルホンアミド (1.81 g, 100%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.77 - 7.85 (2 H, m), 7.45 - 7.50 (2 H, m), 5.38 (1 H, d, J=7.05 Hz), 3.61 - 3.78 (3 H, m), 2.04 - 2.15 (1 H, m), 1.27 - 1.80 (7 H, m). LC/MS R.T. = 2.46分; [M+H]<sup>+</sup> = 290.10.

【0094】

実施例 8

【化34】



4 - クロロ - N - ( シス - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロペンチル ) - N - ( 4 - ( オ

10

20

30

40

50

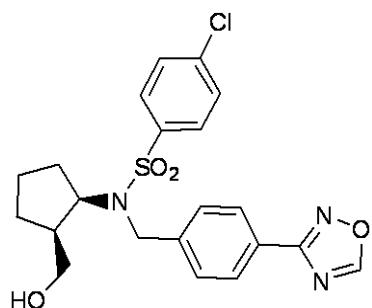
## キサゾール - 2 - イル) ベンジル) ベンゼンスルホンアミド 化合物 3

表題化合物を、4 - クロロ - N - (4 - シアノベンジル) - N - (トランス - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル) ベンゼンスルホンアミド(実施例 2)について記載の手順に従って、4 - クロロ - N - (シス - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル) ベンゼンスルホンアミド(145 mg, 0.50 mmol)、炭酸セシウム(326 mg, 1.0 mmol)、および2 - (4 - (プロモメチル) フェニル) オキサゾール(143 mg, 0.60 mmol)から合成して、4 - クロロ - N - (シス - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル) - N - (4 - (オキサゾール - 2 - イル) ベンジル) ベンゼンスルホンアミド(117 mg, 52%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.94 (2 H, d, J=8.31 Hz), 7.63 - 7.69 (3 H, m), 7.33 - 7.44 (4 H, m), 7.19 (1 H, s), 4.62 (1 H, d, J=16.62 Hz), 4.34 (1 H, d, J=16.87 Hz), 4.19 (1 H, q, J=7.47 Hz), 3.52 (1 H, dd, J=11.21, 6.92 Hz), 3.33 (1 H, dd, J=11.33, 5.54 Hz), 2.37 - 2.63 (1 H, m), 2.09 - 2.25 (1 H, m), 1.38 - 1.74 (5 H, m), 1.15 - 1.30 (1 H, m). LC/MS R.T. = 2.76分; [M+H]<sup>+</sup> = 447.20. HRMS [M+H]<sup>+</sup> 計算値 447.1145, 実測値 447.1137.

## 【0095】

## 実施例 9

## 【化35】



## N - (4 - (1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンジル) - 4 - クロロ - N - (シス - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル) ベンゼンスルホンアミド 化合物 4

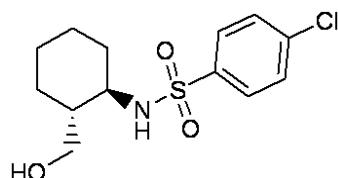
表題化合物を、4 - クロロ - N - (4 - シアノベンジル) - N - (トランス - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル) ベンゼンスルホンアミド(実施例 2)について記載の手順に従って、4 - クロロ - N - (シス - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル) ベンゼンスルホンアミド(145 mg, 0.50 mmol)、炭酸セシウム(326 mg, 1.0 mmol)、および3 - (4 - (プロモメチル) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール(143 mg, 0.60 mmol)から合成して、N - (4 - (1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンジル) - 4 - クロロ - N - (シス - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル) ベンゼンスルホンアミド(30 mg, 13%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 8.74 (1 H, s), 8.04 (2 H, d, J=8.31 Hz), 7.68 - 7.73 (2 H, m), 7.40 - 7.46 (4 H, m), 4.66 (1 H, d, J=16.87 Hz), 4.38 (1 H, d, J=16.87 Hz), 4.23 (1 H, q, J=7.22 Hz), 3.55 (1 H, dd, J=11.21, 7.18 Hz), 3.38 (1 H, dd, J=11.33, 5.04 Hz), 2.13 - 2.28 (1 H, m), 1.49 - 1.83 (5 H, m), 1.19 - 1.29 (1 H, m). LC/MS R.T. = 2.15 分; [M+H]<sup>+</sup> = 448.14. HRMS [M+H]<sup>+</sup> 計算値 448.1098, 実測値 448.1108.

## 【0096】

## 反応スキーム 3 の例示

## 実施例 10

## 【化36】



10

20

30

40

50

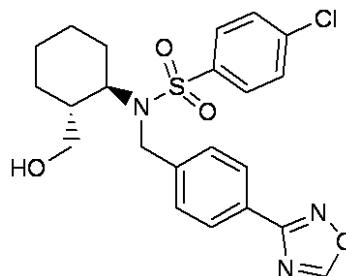
4 - クロロ - N - (トランス - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシリル) ベンゼンスルホンアミド

200 mL のジクロロメタン中のトランス - 2 - アミノシクロヘキシリルメタノール塩酸塩 (4.50 g, 27.3 mmol) およびトリエチルアミン (11 mL, 81 mmol) の懸濁液に、0 で 25 mL のジクロロメタン中の 4 - クロロベンゼンスルホニルクロリド (5.69 g, 27.1 mmol) 溶液を滴下して加えた。該反応液を 0 で 1 時間攪拌し、次いで炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄した。有機層を濃縮し、ヘキサン中の 0 から 100% の酢酸エチルのグラジエントを用いて、40 g のシリカゲルカラム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4 - クロロ - N - (トランス - 2 - ヒドロキシメチルシクロヘキシリル) ベンゼンスルホンアミド (6.5 g, 78%) を得た。<sup>10</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.82 (m, 2 H), 7.48 (m, 2 H), 5.21 (d, J=7.81 Hz, 1 H), 3.76 - 3.95 (m, 1 H), 3.37 (ddd, J=11.14, 7.11, 3.40 Hz, 1 H), 2.87 - 3.10 (m, 1 H), 2.34 - 2.55 (m, 1 H), 1.47 - 1.70 (m, 4 H), 1.19 - 1.40 (m, 2 H), 0.94 - 1.19 (m, 3 H). LC/MS R.T. = 2.73 分; [M+H]<sup>+</sup> = 304. HRMS [M+H]<sup>+</sup> 計算値 304.0774, 実測値 304.0768.

【0097】

実施例 11

【化37】



N - (4 - (1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンジル) - 4 - クロロ - N - (トランス - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシリル) ベンゼンスルホンアミド 化合物 5

ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の 4 - クロロ - N - (トランス - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシリル) ベンゼンスルホンアミド (300 mg, 1.0 mmol)、炭酸セシウム (390 mg, 1.2 mmol)、および 3 - (4 - (ブロモメチル) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール (280 mg, 1.2 mmol) の懸濁液を 2 時間攪拌した。該反応物を濃縮し、ヘキサン中で 0 から 80% の酢酸エチルのグラジエントを用いて、40 g のシリカゲルカラム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、次いでプレパラティブ HPLC により精製して、N - (4 - (1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンジル) - 4 - クロロ - N - (トランス - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシリル) ベンゼンスルホンアミド (70 mg, 15%) を得た。<sup>30</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 9.23 (s, 1 H), 8.00 (d, J=8.30 Hz, 2 H), 7.75 (d, J=8.81 Hz, 2 H), 7.54 (d, J=8.00 Hz, 2 H), 7.51 (d, J=8.60 Hz, 2 H), 4.55 (d, J=15.61 Hz, 1 H), 4.36 (d, J=15.86 Hz, 1 H), 3.52 (br. s., 1 H), 3.31 - 3.38 (m, 1 H), 3.14 (dd, J=11.08, 7.30 Hz, 1 H), 1.87 (d, J=12.34 Hz, 1 H), 1.53 - 1.75 (m, 2 H), 1.30 - 1.53 (m, 3 H), 0.98 - 1.22 (m, 3 H). LC/MS R.T. = 2.72 分; [M+H]<sup>+</sup> = 462. HRMS [M+H]<sup>+</sup> 計算値 462.1254, 実測値 462.1241.

【0098】

N - (4 - (1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンジル) - 4 - クロロ - N - (トランス - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシリル) ベンゼンスルホンアミド (136 mg) を、プレパラティブキラル SFC (Chiralcel OJ-H カラム, 30 X 250 mm, 12% のエタノール、60 mL / 分, 35 °C, 100 bar) により分離させて 2 種類のトランスエナンチオマーを得た：

10

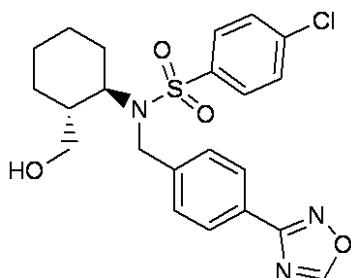
20

30

40

50

## 【化38】



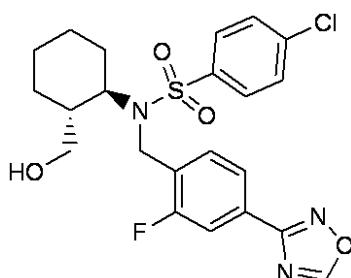
ピークA：化合物6 キラルLC：R.T. = 13.09分。 10

ピークB：化合物7 キラルLC：R.T. = 16.53分。

## 【0099】

実施例12

## 【化39】



4-クロロ-N-(2-フルオロ-4-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンジル)-N-(トランス-2-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシリ)ベンゼンスルホンアミド 化合物8

表題化合物を、N-(4-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンジル)-4-クロロ-N-(トランス-2-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシリ)ベンゼンスルホンアミド(実施例11)について記載の手順に従って、4-クロロ-N-(トランス-2-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシリ)ベンゼンスルホンアミド(200mg, 0.66mmol)、炭酸セシウム(257mg, 0.79mmol)、および3-(4-(プロモメチル)-3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール(204mg, 0.79mmol)から合成して、4-クロロ-N-(2-フルオロ-4-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンジル)-N-(トランス-2-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシリ)ベンゼンスルホンアミド(75mg, 24%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 8.77 (s, 1 H), 7.91 (dd, J=8.06, 1.51 Hz, 1 H), 7.81 (t, J=7.81 Hz, 1 H), 7.76 (d, J=10.20 Hz, 1 H), 7.74 (d, J=8.60 Hz, 2 H), 7.49 (d, J=8.60 Hz, 2 H), 4.61 (d, J=15.86 Hz, 1 H), 4.40 (d, J=15.61 Hz, 1 H), 3.54 - 3.73 (m, 2 H), 3.08 (dd, J=11.96, 1.64 Hz, 1 H), 2.64 (br. s., 1 H), 1.56 - 1.78 (m, 3 H), 1.49 (ddd, J=12.21, 9.44, 9.32 Hz, 2 H), 0.97 - 1.21 (m, 4 H). 分析HPLC R.T. = 23.76分。 MS [M+H]<sup>+</sup> = 480; [M+Na]<sup>+</sup> = 502. HRMS [M+H]<sup>+</sup> 計算値 480.1160, 実測値 480.1157. 30

## 【0100】

実施例13

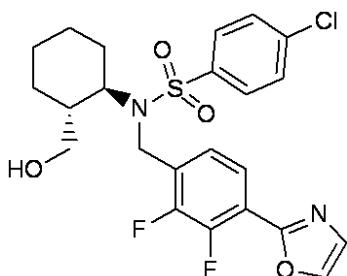
10

20

30

40

## 【化40】



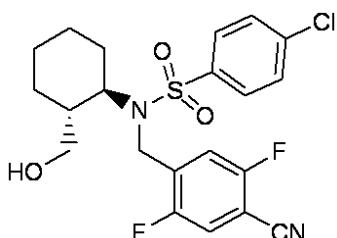
4 - クロロ - N - ( 2 , 3 - ジフルオロ - 4 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ベンジル ) - N - ( トランス - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキシリル ) ベンゼンスルホンアミド 10  
化合物 9

表題化合物を、 N - ( 4 - ( 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) ベンジル ) - 4 - クロロ - N - ( トランス - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキシリル ) ベンゼンスルホンアミド ( 実施例 11 ) について記載の手順に従って、 4 - クロロ - N - ( トランス - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキシリル ) ベンゼンスルホンアミド ( 200 mg , 0 . 66 mmol ) 、炭酸セシウム ( 257 mg , 0 . 79 mmol ) 、および 2 - ( 4 - ( プロモメチル ) - 2 , 3 - ジフルオロフェニル ) オキサゾール ( 217 mg , 0 . 79 mmol ) から合成して、 4 - クロロ - N - ( 2 , 3 - ジフルオロ - 4 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ベンジル ) - N - ( トランス - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキシリル ) ベンゼンスルホンアミド ( 130 mg , 40 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm 8.35 ( s, 1 H ), 7.83 ( d, J=8.50 Hz, 2 H ), 7.80 ( d, J=7.50 Hz, 1 H ), 7.64 ( d, J=8.00 Hz, 2 H ), 7.45 ( t, J=7.05 Hz, 1 H ), 4.52 ( s, 2 H ), 3.41 - 3.52 ( m, 1 H ), 3.29 - 3.40 ( m, 1 H ), 3.25 ( dd, J=10.45, 2.64 Hz, 1 H ), 2.80 ( t, J=9.32 Hz, 1 H ), 1.95 ( br. s., 1 H ), 1.52 - 1.60 ( m, 2 H ), 1.38 ( br. s., 3 H ), 1.18 ( br. s., 1 H ), 0.86 - 1.04 ( m, 2 H ). 分析HPLC R.T. = 23.46分. MS [M+H]<sup>+</sup> = 497; [M+Na]<sup>+</sup> = 519. HRMS [M+H]<sup>+</sup> 計算値 497.1113, 実測値 497.1093.

## 【0101】

## 実施例 14

## 【化41】



4 - クロロ - N - ( 4 - シアノ - 2 , 5 - ジフルオロベンジル ) - N - ( トランス - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキシリル ) ベンゼンスルホンアミド 化合物 10

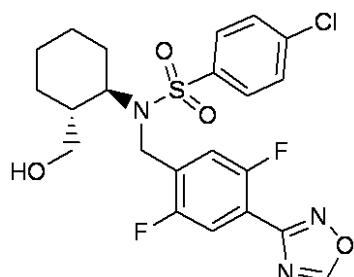
表題化合物を、 N - ( 4 - ( 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) ベンジル ) - 4 - クロロ - N - ( トランス - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキシリル ) ベンゼンスルホンアミド ( 実施例 11 ) について記載の手順に従って、 4 - クロロ - N - ( トランス - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキシリル ) ベンゼンスルホンアミド ( 200 mg , 0 . 66 mmol ) 、炭酸セシウム ( 257 mg , 0 . 79 mmol ) 、および 4 - ( プロモメチル ) - 2 , 5 - ジフルオロベンゾニトリル ( 183 mg , 0 . 79 mmol ) から合成して、 4 - クロロ - N - ( 4 - シアノ - 2 , 5 - ジフルオロベンジル ) - N - ( トランス - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキシリル ) ベンゼンスルホンアミド ( 130 mg , 43 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) ppm 7.74 ( m, 2 H ), 7.59 ( dd, J=8.81, 5.79 Hz, 1 H ), 7.51 ( m, 2 H ), 7.28 ( dd, J=8.56, 5.04 Hz, 1 H ), 4.48 ( d, J=13.00 Hz, 1 H ), 4.39 ( d, J=14.00 Hz, 1 H ), 3.64 ( td, J=11.58, 3.02 Hz, 1 H ), 3.55 ( ddd, J=11.58, 3.02, 1.50 Hz, 1 H ).

,  $J=11.77, 4.72, 3.40$  Hz, 1 H), 3.15 (ddd,  $J=11.58, 9.19, 2.14$  Hz, 1 H), 2.41 (t,  $J=6.00$  Hz, 1 H), 1.68 (d,  $J=10.58$  Hz, 3 H), 1.30 - 1.52 (m, 2 H), 0.98 - 1.19 (m, 4 H). 分析HPLC R.T. = 23.37分. MS  $[M+H]^+ = 455$ ;  $[M+Na]^+ = 477$ .

## 【0102】

実施例 15

## 【化42】



10

4 - クロロ - N - ( 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ( 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) ベンジル ) - N - ( トランス - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキシリル ) ベンゼンスルホンアミド 化合物 11

4 - クロロ - N - ( 4 - シアノ - 2 , 5 - ジフルオロベンジル ) - N - ( トランス - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキシリル ) ベンゼンスルホンアミド ( 198 mg, 0.44 mmol ) 、ヒドロキシリルアミン塩酸塩 ( 153 mg, 2.2 mmol ) 、およびトリエチルアミン ( 300  $\mu$ L, 2.2 mmol ) の混合物を、 5 mL のエタノール中で 3 時間還流させた。該反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム溶液の間で分液処理した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。粗中間体を 3 mL のオルトギ酸トリエチル中で、 2 滴のボロントリフルオリドエーテルと共に室温で終夜攪拌した。該反応液を、プレパラティブ HPLC 、続いてヘキサン中の 0 から 60 % の酢酸エチルを用いるシリカゲル上のフラッショクロマトグラフィーにより精製して、 4 - クロロ - N - ( 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ( 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) ベンジル ) - N - ( トランス - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキシリル ) ベンゼンスルホンアミド ( 100 mg, 46 % ) を得た。 $^1$ H NMR ( 400 MHz,  $CDCl_3$  ) ppm 8.81 (s, 1 H), 7.69 - 7.82 (m, 3 H), 7.58 (dd,  $J=10.20, 5.92$  Hz, 1 H), 7.50 (d,  $J=8.56$  Hz, 2 H), 4.49 - 4.58 (m, 1 H), 4.35 - 4.45 (m, 1 H), 3.62 - 3.73 (m, 2 H), 3.08 - 3.19 (m, 1 H), 2.54 (br. s., 1 H), 1.60 - 1.76 (m, 3 H), 1.38 - 1.49 (m, 2 H), 0.99 - 1.24 (m, 4 H). 分析HPLC R.T. = 22.87分. MS  $[M+H]^+ = 498$ ;  $[M+Na]^+ = 520$ . HRMS  $[M+H]^+$  計算値 498.1066, 実測値 498.1063.

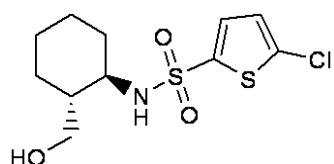
20

## 【0103】

反応スキーム 4 の例示

実施例 16

## 【化43】



30

5 - クロロ - N - ( トランス - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキシリル ) チオフェン - 2 - スルホンアミド

5 mL のジクロロメタン中のトランス - 2 - アミノシクロヘキシリルメタノール塩酸塩 ( 214 mg, 1.30 mmol ) およびトリエチルアミン ( 0.538 mL, 3.9 mmol ) の懸濁液に、 0 で 1 mL のジクロロメタン中の 5 - クロロチオフェン - 2 - スルホニルクロリド ( 0.267 mL, 1.23 mmol ) 溶液を加えた。該反応液を 0 で 30 分間、続いて室温で 30 分間攪拌した。粗反応混合液を、ヘキサン中の 0 から 100

40

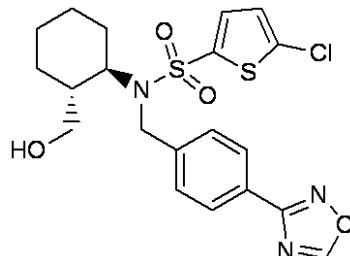
50

%の酢酸エチルのグラジエントを用いてシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、5-クロロ-N-(トランス-2-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシリ)チオフェン-2-スルホンアミド(330mg, 84%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.40 (d, J=4.03 Hz, 1 H), 6.91 (d, J=4.03 Hz, 1 H), 5.24 (d, J=7.30 Hz, 1 H), 3.86 (d, J=11.33 Hz, 1 H), 3.32 - 3.48 (m, 1 H), 3.05 (d, J=6.55 Hz, 1 H), 2.32 (br. s., 1 H), 1.72 - 1.83 (m, 1 H), 1.58 - 1.73 (m, 3 H), 1.11 - 1.36 (m, 5 H). MS [M+H]<sup>+</sup> = 310; [M+Na]<sup>+</sup> = 332.

【0104】

実施例17

【化44】



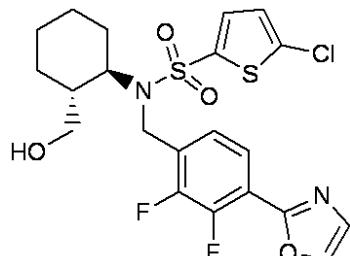
N-(4-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンジル)-5-クロロ-N-(トランス-2-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシリ)チオフェン-2-スルホンアミド 化合物12

表題化合物を、N-(4-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンジル)-4-クロロ-N-(トランス-2-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシリ)ベンゼンスルホンアミド(実施例11)について記載の手順に従って、5-クロロ-N-(トランス-2-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシリ)チオフェン-2-スルホンアミド(100mg, 0.32mmol)、炭酸セシウム(126mg, 0.39mmol)、および3-(4-(ブロモメチル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール(93mg, 0.39mmol)から合成して、N-(4-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンジル)-5-クロロ-N-(トランス-2-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシリ)チオフェン-2-スルホンアミド(20mg, 13%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 8.75 (s, 1 H), 8.07 (m, J=8.31 Hz, 2 H), 7.54 (m, J=8.31 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=4.03 Hz, 1 H), 6.91 (d, J=4.03 Hz, 1 H), 4.72 (d, J=15.36 Hz, 1 H), 4.16 (d, J=15.36 Hz, 1 H), 3.60 - 3.65 (m, 1 H), 3.68 (dd, J=11.96, 2.90 Hz, 1 H), 3.09 (d, J=12.09 Hz, 1 H), 1.70 - 1.80 (m, 1 H), 1.66 (d, J=12.84 Hz, 1 H), 1.36 - 1.61 (m, 4 H), 1.12 - 1.28 (m, 1 H), 0.92 - 1.09 (m, 2 H). 分析HPLC R.T. = 21.54分. MS [M+H]<sup>+</sup> = 468. HRMS [M+H]<sup>+</sup> 計算値 468.0819, 実測値 468.0815.

【0105】

実施例18

【化45】



5-クロロ-N-(2,3-ジフルオロ-4-(オキサゾール-2-イル)ベンジル)-N-(トランス-2-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシリ)チオフェン-2-スルホンアミド 化合物13

表題化合物を、N-(4-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンジル)-4-クロロ-N-(トランス-2-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシリ)ベンゼンスル

10

20

30

40

50

ホンアミド（実施例 11）について記載の手順に従って、5-クロロ-N-（トランス-2-（ヒドロキシメチル）シクロヘキシリ）チオフェン-2-スルホンアミド（100 mg, 0.32 mmol）、炭酸セシウム（126 mmol, 0.39 mg）、および2-（4-（プロモメチル）-2,3-ジフルオロフェニル）オキサゾール（93 mg, 0.39 mmol）から合成して、5-クロロ-N-（2,3-ジフルオロ-4-（オキサゾール-2-イル）ベンジル）-N-（トランス-2-（ヒドロキシメチル）シクロヘキシリ）チオフェン-2-スルホンアミド（28 mg, 17%）を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.78 - 7.84 (m, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.50 - 7.57 (m, 1 H), 7.37 (d, J=4.03 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 6.95 (d, J=3.78 Hz, 1 H), 4.58 (d, J=14.00 Hz, 1 H), 4.42 (d, J=14.00 Hz, 1 H), 3.53 - 3.73 (m, 2 H), 2.98 - 3.19 (m, 1 H), 2.38 (br. s., 1 H), 1.59 - 1.84 (m, 3 H), 1.40 - 1.57 (m, 2 H), 1.29 - 1.39 (m, 1 H), 1.01 - 1.26 (m, 3 H)。分析HPLC R.T. = 22.41分。MS [M+H]<sup>+</sup> = 503. HRMS [M+H]<sup>+</sup> 計算値 503.0678, 実測値 503.0654.

## 【0106】

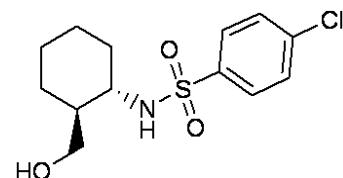
反応スキーム 5 の例示

## 実施例 19

4-クロロ-N-（トランス-2-（ヒドロキシメチル）シクロヘキシリ）ベンゼンスルホンアミドのエナンチオマーの分離

ラセミ体 4-クロロ-N-（トランス-2-（ヒドロキシメチル）シクロヘキシリ）ベンゼンスルホンアミド（2 g）（スキーム 3）を、キラル HPLC (Chiral pak AD カラム, 50 × 500 mm, 20 μ, 50% のヘプタン / IPA, 70 mL / 分）により分離させて、両方のエナンチオマー成分を得た：

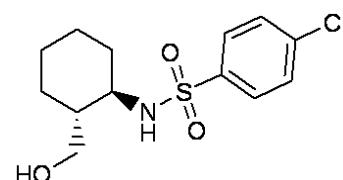
## 【化46】



## 【0107】

ピーク A (0.87 g)：キラル LC (Chiral pak AD カラム, 4.6 × 250 mm, 10 μ, 50% のヘプタン / IPA) : RT 4.55 分; 99.7% ee; [α] = -18.54° (CHCl<sub>3</sub>) を、4-クロロ-N-（（1R,2R）-2-（ヒドロキシメチル）シクロヘキシリ）ベンゼンスルホンアミドの後の化学合成および単結晶 X 線構造解析に基づく推測により 4-クロロ-N-（（1S,2S）-2-（ヒドロキシメチル）シクロヘキシリ）ベンゼンスルホンアミド（化合物 14）として同定した。

## 【化47】



## 【0108】

ピーク B (0.85 g) : (Chiral pak AD カラム, 4.6 × 250 mm, 10 μ, 50% のヘプタン / IPA) : RT 8.89 分; 99.9% ee, [α] = +17.53° (CHCl<sub>3</sub>) を、4-クロロ-N-（（1R,2R）-2-（ヒドロキシメチル）シクロヘキシリ）ベンゼンスルホンアミド（化合物 16）の後の合成および単結晶 X 線構造解析に基づく推測により、4-クロロ-N-（（1R,2R）-2-（ヒドロキシメチル）シクロヘキシリ）ベンゼンスルホンアミド（化合物 15）として同定した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

10

20

40

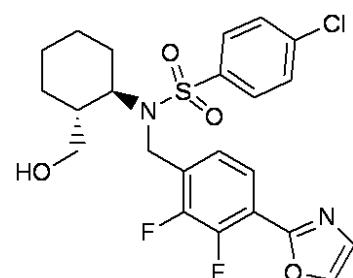
50

$\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 7.82 (m, 2 H), 7.48 (m, 2 H), 5.21 (d,  $J=7.81$  Hz, 1 H), 3.76 - 3.93 (m, 1 H), 3.37 (ddd,  $J=11.14$ , 7.11, 3.40 Hz, 1 H), 2.89 - 3.08 (m, 1 H), 2.33 - 2.54 (m, 1 H), 1.51 - 1.75 (m, 4 H), 1.18 - 1.35 (m, 2 H), 0.93 - 1.18 (m, 3 H).

[ 0 1 0 9 ]

## 寒施例 20

【化 4 8】



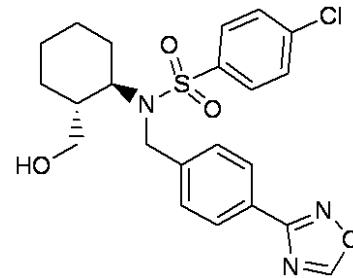
4 - クロロ - N - ( 2 , 3 - ジフルオロ - 4 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ベンジル ) - N - ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキシル ) ベンゼンスルホニアミド 化合物 1 6

ジメチルホルムアミド (2 mL) 中の 4 - クロロ - N - ((1R, 2R) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシリ) ベンゼンスルホンアミド 化合物 15 (130 mg, 0.43 mmol)、炭酸セシウム (167 mg, 0.51 mmol)、および 2 - (4 - (プロモメチル) - 2, 3 - ジフルオロフェニル) オキサゾール (141 mg, 0.51 mmol) の懸濁液を 2 時間攪拌した。該反応液を酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウムの間で分液処理し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮し、ヘキサン中で 0 から 100 % の酢酸エチルのグラジエントを用いてシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4 - クロロ - N - (2, 3 - ジフルオロ - 4 - (オキサゾール - 2 - イル) ベンジル) - N - ((1R, 2R) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシリ) ベンゼンスルホンアミド (100 mg, 47 %) を得た。メタノールからの再結晶化により、結晶生成物を得て、X 線結晶学により解析し、立体化学を R, R として確認した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.77 - 7.83 (m, 2 H), 7.75 (m, 2 H), 7.51 - 7.57 (m, 1 H), 7.50 (m, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 4.60 (d, J=15.86 Hz, 1 H), 4.40 (d, J=15.86 Hz, 1 H), 3.57 - 3.66 (m, 2 H), 2.98 - 3.17 (m, 1 H), 2.45 - 2.63 (m, 1 H), 1.59 - 1.75 (m, 3 H), 1.39 - 1.54 (m, 2 H), 0.98 - 1.21 (m, 4 H). MS [M+H]<sup>+</sup> = 497. HRMS [M+H]<sup>+</sup> 計算値 497.1113, 実測値 497.1093. キラル LC: R.T. = 8.21 分, 100% ee

【 0 1 1 0 】

## 実施例 2 1

【化 4 9】



N - ( 4 - ( 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) ベンジル ) - 4 - クロロ - N - ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキシル ) ベンゼンスルホニアミド  
化合物 17

表題化合物を、4-クロロ-N-(2,3-ジフルオロ-4-(オキサゾール-2-イ

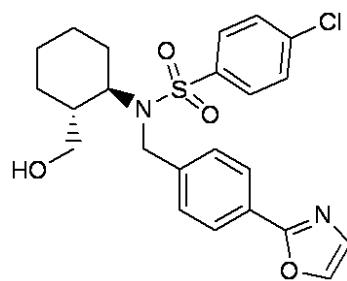
ル) ベンジル) - N - ((1R, 2R) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) ベンゼンスルホンアミド(実施例20)について記載の手順に従って、4 - クロロ - N - ((1R, 2R) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) ベンゼンスルホンアミド(28mg, 0.09mmol)、炭酸セシウム(36mg, 0.11mmol)、および3 - (4 - (プロモメチル) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール(26mg, 0.11mmol)から合成して、N - (4 - (1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンジル) - 4 - クロロ - N - ((1R, 2R) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) ベンゼンスルホンアミド(20mg, 48%)を得た。MS [M+H]<sup>+</sup> = 462 HRMS [M+H]<sup>+</sup> 計算値 462.1254, 実測値 462.1255. キラルLC: R.T. = 16.21分., 98.0% ee.

【0111】

10

実施例22

【化50】



20

4 - クロロ - N - ((1R, 2R) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) - N - (4 - (オキサゾール - 2 - イル) ベンジル) ベンゼンスルホンアミド 化合物18

表題化合物を、4 - クロロ - N - (2, 3 - ジフルオロ - 4 - (オキサゾール - 2 - イル) ベンジル) - N - ((1R, 2R) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) ベンゼンスルホンアミド(実施例20)について記載の手順に従って、4 - クロロ - N - ((1R, 2R) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) ベンゼンスルホンアミド(100mg, 0.33mmol)、炭酸セシウム(129mg, 0.40mmol)、および2 - (4 - (プロモメチル) フェニル) オキサゾール(94mg, 0.40mmol)から合成して、4 - クロロ - N - ((1R, 2R) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) - N - (4 - (オキサゾール - 2 - イル) ベンジル) ベンゼンスルホンアミド(21mg, 13%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.98 (d, J=8.31 Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.00 Hz, 3H), 7.43 - 7.51 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 4.73 (d, J=5.11 Hz, 1H), 4.09 (d, J=15.00 Hz, 1H), 3.66 - 3.81 (m, 2H), 3.07 (t, J=10.83 Hz, 1H), 2.62 (br. s., 1H), 1.62 - 1.73 (m, 1H), 1.37 - 1.62 (m, 4H), 1.06 - 1.28 (m, 2H), 0.81 - 1.06 (m, 2H). 分析HPLC R.T. = 22.99分. MS [M+H]<sup>+</sup> = 461. HRMS [M+H]<sup>+</sup> 計算値 461.1302, 実測値 461.1283. キラルLC: R.T. = 18.97分, >98% ee.

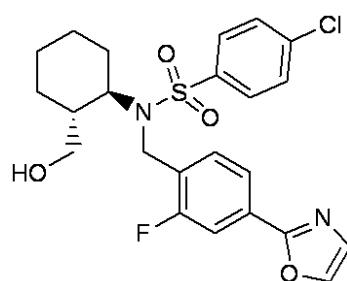
30

【0112】

30

実施例23

【化51】



40

4 - クロロ - N - (2 - フルオロ - 4 - (オキサゾール - 2 - イル) ベンジル) - N - ((1R, 2R) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) ベンゼンスルホンアミド

50

## 化合物 19

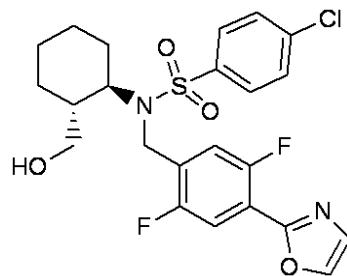
表題化合物を、4-クロロ-N-(2,3-ジフルオロ-4-(オキサゾール-2-イル)ベンジル)-N-((1R,2R)-2-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシリ)ベンゼンスルホンアミド(実施例20)について記載の手順に従って、4-クロロ-N-((1R,2R)-2-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシリ)ベンゼンスルホンアミド(100mg, 0.33mmol)、炭酸セシウム(129mg, 0.40mmol)、および2-(4-(ブロモメチル)-3-フルオロフェニル)オキサゾール(101mg, 0.40mmol)から合成して、4-クロロ-N-(2-フルオロ-4-(オキサゾール-2-イル)ベンジル)-N-((1R,2R)-2-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシリ)ベンゼンスルホンアミド(22mg, 14%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.63 - 7.86 (m, 6 H), 7.44 - 7.51 (m, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 4.60 (d, J=5.61 Hz, 1 H), 4.38 (d, J=15.00 Hz, 1 H), 3.63 (ddd, J=11.83, 4.78, 3.02 Hz, 2 H), 3.00 - 3.11 (m, 1 H), 2.57 (br. s., 1 H), 1.55 - 1.70 (m, 3 H), 1.43 - 1.54 (m, 2 H), 0.95 - 1.19 (m, 4 H). 分析HPLC R.T. = 23.89分. MS [M+H]<sup>+</sup> = 479. HRMS [M+H]<sup>+</sup> 計算値 479.1208, 実測値 479.1219. キラルLC: R.T. = 9.98分., >98% ee.

10

## 【0113】

## 実施例 24

## 【化52】



20

4-クロロ-N-(2,5-ジフルオロ-4-(オキサゾール-2-イル)ベンジル)-N-((1R,2R)-2-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシリ)ベンゼンスルホンアミド 化合物20

表題化合物を、4-クロロ-N-(2,3-ジフルオロ-4-(オキサゾール-2-イル)ベンジル)-N-((1R,2R)-2-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシリ)ベンゼンスルホンアミド(実施例20)について記載の手順に従って、4-クロロ-N-((1R,2R)-2-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシリ)ベンゼンスルホンアミド(90mg, 0.30mmol)、炭酸セシウム(117mg, 0.36mmol)、および2-(4-(ブロモメチル)-2,5-ジフルオロフェニル)オキサゾール(99mg, 0.36mmol)から合成して、4-クロロ-N-(2,5-ジフルオロ-4-(オキサゾール-2-イル)ベンジル)-N-((1R,2R)-2-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシリ)ベンゼンスルホンアミド(46mg, 31%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.77 (s, 1 H), 7.74 (d, J=8.56 Hz, 2 H), 7.68 (dd, J=9.95, 5.67 Hz, 1 H), 7.52 (dd, J=9.95, 5.67 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=8.56 Hz, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 4.52 (d, J=16.00 Hz, 1 H), 4.37 (d, J=16.00 Hz, 1 H), 3.53 - 3.65 (m, 2 H), 3.12 (d, J=11.08 Hz, 1 H), 2.57 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 1.58 - 1.77 (m, 3 H), 1.36 - 1.53 (m, 2 H), 0.98 - 1.21 (m, 4 H). 分析HPLC R.T. = 22.02分. MS [M+H]<sup>+</sup> = 497. HRMS [M+H]<sup>+</sup> 計算値 497.1113, 実測値 497.1100.

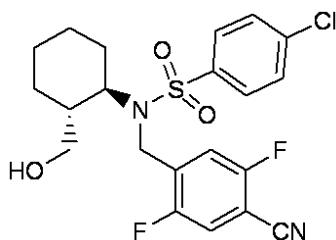
30

40

## 【0114】

## 実施例 25

## 【化53】



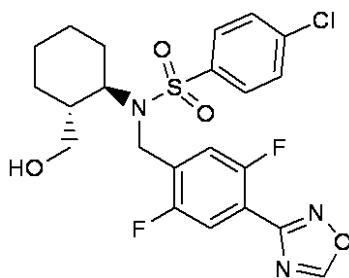
4 - クロロ - N - ( 4 - シアノ - 2 , 5 - ジフルオロベンジル ) - N - ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキシリ ) ベンゼンスルホンアミド 10

表題化合物を、4 - クロロ - N - ( 2 , 3 - ジフルオロ - 4 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ベンジル ) - N - ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキシリ ) ベンゼンスルホンアミド ( 実施例 20 ) について記載の手順に従って、4 - クロロ - N - ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキシリ ) ベンゼンスルホンアミド ( 300 mg , 1.0 mmol ) 、炭酸セシウム ( 390 mg , 1.20 mmol ) 、および 4 - ( ブロモメチル ) - 2 , 5 - ジフルオロベンゾニトリル ( 278 mg , 1.20 mol ) から合成して、4 - クロロ - N - ( 4 - シアノ - 2 , 5 - ジフルオロベンジル ) - N - ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキシリ ) ベンゼンスルホンアミド ( 350 mg , 77 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) ppm 7.74 ( m, 2 H ) , 7.59 ( dd, J=8.81, 5.79 Hz, 1 H ) , 7.51 ( m, 2 H ) , 7.28 ( dd, J=8.69, 4.91 Hz, 1 H ) , 4.48 ( d, J=15.80 Hz, 1 H ) , 4.39 ( d, J=15.80 Hz, 1 H ) , 3.64 ( ddd, J=14.00, 9.00, 4.00 Hz, 1 H ) , 3.55 ( ddd, J=11.83, 4.78, 3.53 Hz, 1 H ) , 3.16 ( ddd, J=11.52, 9.13, 2.27 Hz, 1 H ) , 2.40 ( br. s., 1 H ) , 1.68 ( d, J=10.58 Hz, 3 H ) , 1.30 - 1.45 ( m, 2 H ) , 0.99 - 1.21 ( m, 4 H ). 20

## 【0115】

## 実施例 26

## 【化54】



4 - クロロ - N - ( 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ( 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) ベンジル ) - N - ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキシリ ) ベンゼンスルホンアミド 化合物 21 30

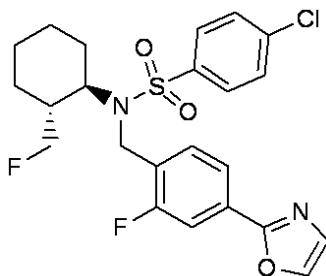
4 - クロロ - N - ( 4 - シアノ - 2 , 5 - ジフルオロベンジル ) - N - ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキシリ ) ベンゼンスルホンアミド ( 320 mg , 0.70 mmol ) ( 実施例 25 ) 、ヒドロキシリアルアミン塩酸塩 ( 247 mg , 3.5 mmol ) 、およびトリエチルアミン ( 488 μL , 3.5 mmol ) の混合物を、8 mL のエタノール中で 3 時間還流させた。該反応物を濃縮し、残渣を酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム溶液の間で分液処理した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。粗中間体を、3 滴のボロントリフルオリドエーテルを含有する 5 mL のオルトギ酸トリエチル中で室温にて終夜攪拌した。該反応物を、ヘキサン中で 0 から 60 % の酢酸エチルを用いてシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4 - クロロ - N - ( 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ( 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) ベンジル ) - N - ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキシリ ) ベンゼンスルホンアミド ( 250 mg , 71 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) ppm 8.81 ( s, 50

1 H), 7.70 - 7.79 (m, 3 H), 7.58 (dd,  $J=10.20, 5.92$  Hz, 1 H), 7.50 (d,  $J=8.56$  Hz, 2 H), 4.54 (d,  $J=15.60$  Hz, 1 H), 4.41 (d,  $J=15.60$  Hz, 1 H), 3.64 (td,  $J=7.93, 3.78$  Hz, 2 H), 3.14 (t,  $J=10.58$  Hz, 1 H), 2.52 (br. s., 1 H), 1.58 - 1.74 (m, 3 H), 1.45 - 1.53 (m, 2 H), 1.02 - 1.26 (m, 4 H). 分析HPLC R.T. = 22.92分. MS [M + H]<sup>+</sup> = 498. HRMS [M + H]<sup>+</sup> 計算値 498.1066, 実測値 498.1087. キラルLC: R.T. = 9.8 4分., 99% ee. 旋光度: [ ] = -36.66°, CHCl<sub>3</sub> (c = 4.29 mg/mL).

【0116】

実施例 27

【化55】



4 - クロロ - N - ( 2 - フルオロ - 4 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ベンジル ) - N - ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ( フルオロメチル ) シクロヘキシル ) ベンゼンスルホンアミド 化合物 22

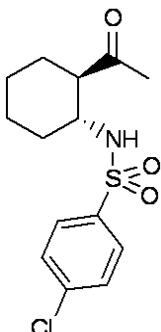
DAST ( 4 - ジメチルアミノ - N - メチル - 4 - スチルバゾリウムトシレート, 9 μL, 0.06 mmol ) を、2 mL の無水塩化メチレン中の 4 - クロロ - N - ( 2 - フルオロ - 4 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ベンジル ) - N - ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキシル ) ベンゼンスルホンアミド ( 25 mg, 0.05 mmol ) 溶液に - 20° で加えた。該反応液を室温で 1 時間攪拌し、次いで、ヘキサン中で 0 から 50% の酢酸エチルを用いてシリカゲル上でフラッショクロマトグラフィーにより精製して、4 - クロロ - N - ( 2 - フルオロ - 4 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ベンジル ) - N - ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ( フルオロメチル ) シクロヘキシル ) ベンゼンスルホンアミド ( 8 mg, 33% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.82 (1 H, dd,  $J=8.06, 1.51$  Hz), 7.69 - 7.78 (4 H, m), 7.67 (1 H, dd,  $J=10.83, 1.51$  Hz), 7.40 - 7.49 (2 H, m), 7.23 - 7.26 (1 H, m), 4.46 (2 H, dd,  $J=34.50, 15.61$  Hz), 3.97 - 4.22 (2 H, m), 3.58 (1 H, br. s.), 1.75 - 1.76 (1 H, m), 1.59 - 1.74 (3 H, m), 1.46 (2 H, br. s.), 0.94 - 1.30 (3 H, m). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm -111.85 (s), -118.19 (s). 分析HPLC R.T. = 25.91分. MS [M + H]<sup>+</sup> = 481, [M + Na<sup>+</sup>] = 503. HRMS [M + H]<sup>+</sup> 計算値 481.1164, 実測値 481.1176. キラルLC: R.T. = 6.08分., >96% ee.

【0117】

反応スキーム 6 の例示

実施例 28

【化56】



N - ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - アセチルシクロヘキシル ) - 4 - クロロベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

50

(1R, 2R)-2-アセチルシクロヘキシカルバミン酸ベンジル (2.2 g, 8.00 mmol)、5%のパラジウム炭素 (144 mg) およびメタノール (120 mL) を250 mLの丸底フラスコ中で合わせた。混合物に窒素を流入させ、次いで水素バルーンを接続した。該混合物を20分間反応させ、その時点で、TLCにより出発物質の完全な消費が示された。混合物に窒素を再度流入させ、セライトに通して濾過して、1.1 g の清澄な無色の油状物を得て、精製することなく次の工程に直接使用した。この中間体と4-クロロベンゼン-1-スルホニルクロリドとのカップリングを、5-クロロ-N-(トランス-2-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)チオフェン-2-スルホンアミド(スキーム4)について記載の手順に従って行い、N-((1R, 2R)-2-アセチルシクロヘキシル)-4-クロロベンゼンスルホンアミドを清澄な油状物 (550 mg, 収率23%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.70 - 7.83 (m, 2 H), 7.41 - 7.52 (m, 2 H), 5.06 (d, J=8.06 Hz, 1 H), 3.30 - 3.42 (m, 1 H), 2.38 (td, J=10.89, 3.65 Hz, 1 H), 1.94 - 2.06 (m, 3 H), 1.80 - 1.92 (m, 2 H), 1.58 - 1.70 (m, 3 H), 1.28 - 1.40 (m, 1 H), 1.13 - 1.26 (m, 4 H).

10

20

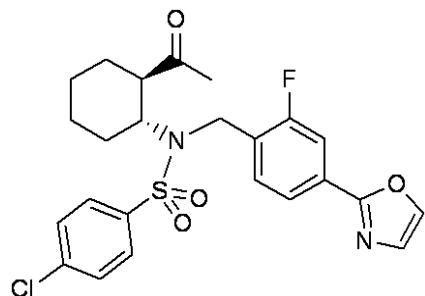
30

40

## 【0118】

## 実施例29

## 【化57】



N-((1R, 2R)-2-アセチルシクロヘキシル)-4-クロロ-N-(2-フルオロ-4-(オキサゾール-2-イル)ベンジル)ベンゼンスルホンアミド

表題化合物を、4-クロロ-N-(2,3-ジフルオロ-4-(オキサゾール-2-イル)ベンジル)-N-((1R, 2R)-2-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)ベンゼンスルホンアミド(実施例20)について記載の手順に従って、清澄な油状物としてのN-((1R, 2R)-2-アセチルシクロヘキシル)-4-クロロベンゼンスルホンアミド (550 mg, 1.74 mmol)、炭酸セシウム (700 mg, 2.15 mmol)、および2-(4-(ブロモメチル)-3-フルオロフェニル)オキサゾール (513 mg, 2.00 mmol) から合成して、N-((1R, 2R)-2-アセチルシクロヘキシル)-4-クロロ-N-(2-フルオロ-4-(オキサゾール-2-イル)ベンジル)ベンゼンスルホンアミドを清澄な油状物として得た (600 mg, 収率70%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.66 - 7.78 (m, 4 H), 7.63 (dd, J=10.83, 1.51 Hz, 1 H), 7.51 (t, J=7.93 Hz, 1 H), 7.36 - 7.43 (m, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 3.93 (t, J=10.07 Hz, 1 H), 2.74 (t, J=9.57 Hz, 1 H), 1.79 - 1.91 (m, 4 H), 1.58 - 1.71 (m, 3 H), 1.43 - 1.55 (m, 1 H), 1.10 - 1.22 (m, 3 H).

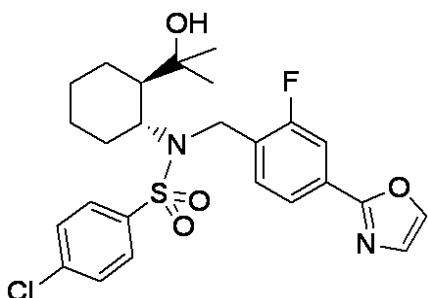
30

40

## 【0119】

## 実施例30

## 【化58】



4 - クロロ - N - ( 2 - フルオロ - 4 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ベンジル ) - N - ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) シクロヘキシリ ) ベンゼンスルホンアミド 化合物 23

N - ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - アセチルシクロヘキシリ ) - 4 - クロロ - N - ( 2 - フルオロ - 4 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ベンジル ) ベンゼンスルホンアミド ( 150 mg , 0.31 mmol ) を、テトラヒドロフラン ( 5.0 mL ) 中に溶解させ、3:1のトルエン / テトラヒドロフラン ( 2.0 mL , 2.8 mmol ) 中の 1.4 M のメチルマグネシウムプロミド溶液を加えた。1時間後、TLCにより、新規生成物への変換が示された。反応混合液を、メタノール、続いて飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、出発物質および生成物の混合物を得た。粗混合物を、15-50%の酢酸エチル / ヘキサン、続いて 10-35% の酢酸エチル / ヘキサンのグラジエントを用いてシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィーにより 2 回精製して、4 - クロロ - N - ( 2 - フルオロ - 4 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ベンジル ) - N - ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) シクロヘキシリ ) ベンゼンスルホンアミドを無色の油状物として得た ( 20 mg , 収率 13% )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) ppm 7.66 - 7.78 ( m , 4 H ) , 7.62 ( dd , J=10.83, 1.51 Hz , 1 H ) , 7.52 ( t , J=7.81 Hz , 1 H ) , 7.35 - 7.45 ( m , 2 H ) , 7.21 - 7.28 ( m , 3 H ) , 4.44 - 4.56 ( m , 2 H ) , 3.87 ( d , J=3.02 Hz , 1 H ) , 3.06 ( s , 1 H ) , 1.85 ( d , J=8.31 Hz , 2 H ) , 1.62 - 1.69 ( m , 2 H ) , 1.52 - 1.61 ( m , 3 H ) , 1.49 ( br. s. , 1 H ) , 1.18 ( s , 3 H ) , 1.05 - 1.16 ( m , 7 H ) . MS [M+H+Na]<sup>+</sup> = 529.

19.

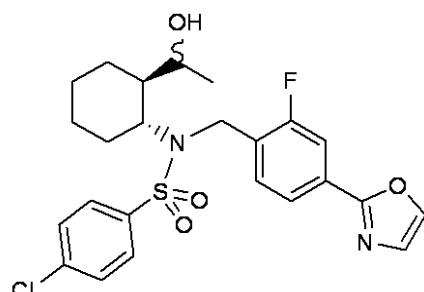
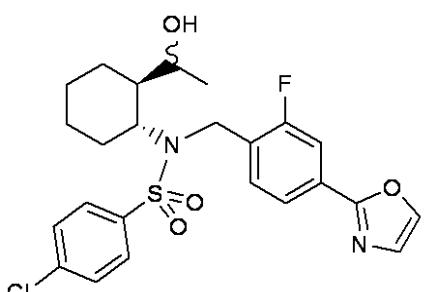
20

30

## 【0120】

## 実施例 31

## 【化59】



4 - クロロ - N - ( 2 - フルオロ - 4 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ベンジル ) - N - ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) シクロヘキシリ ) ベンゼンスルホンアミド 化合物 24 および 25

4 - クロロ - N - ( 2 - フルオロ - 4 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ベンジル ) - N - ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) シクロヘキシリ ) ベンゼンスルホンアミド ( 150 mg , 0.31 mmol ) をテトラヒドロフラン ( 5.0 mL ) 中に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム ( 60 mg , 1.6 mmol ) を加えた。30分後、メタノール ( 5.0 mL ) を加えた。さらに 10 分後、TLCにより、2種類の新たな生成物への変換が示された。反応混合液を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、

40

50

酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、出発物質および生成物の混合物を得た。粗混合物を、15-50%の酢酸エチル/ヘキサンのグラジエントを用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、両方のジアステレオマー構成物を得た：

## 【0121】

ピークA (50 mg, 収率33%) (化合物24)：溶出物に対する第一のピーク。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.82 - 7.85 (m, 1 H), 7.69 - 7.80 (m, 4 H), 7.43 - 7.56 (m, 2 H), 4.63 (d, J=15.36 Hz, 1 H), 4.34 (d, J=15.36 Hz, 1 H), 3.89 - 4.01 (m, 1 H), 3.62 (br. s., 1 H), 2.96 (br. s., 1 H), 1.62 - 1.69 (m, 2 H), 1.55 - 1.61 (m, 1 H), 1.18 - 1.30 (m, 2 H), 1.05 - 1.17 (m, 2 H), 0.91 - 1.04 (m, 1 H), 0.85 (d, J=7.05 Hz, 1 H), 0.72 (d, J=6.80 Hz, 3 H). MS [M+H]<sup>+</sup> = 493. MS [M+Na]<sup>+</sup> = 515.

## 【0122】

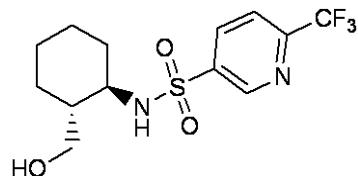
ピークB (54 mg, 収率36%) (化合物25)：溶出物に対する第2のピーク。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.80 - 7.84 (m, 1 H), 7.68 - 7.79 (m, 5 H), 7.41 - 7.48 (m, 2 H), 7.24 (d, J=3.78 Hz, 2 H), 4.48 - 4.55 (m, 1 H), 3.84 (t, J=6.29 Hz, 1 H), 1.79 (dd, J=9.19, 2.64 Hz, 1 H), 1.66 (d, J=2.52 Hz, 1 H), 1.47 (td, J=12.21, 3.53 Hz, 2 H), 1.29 - 1.39 (m, 1 H), 1.07 - 1.16 (m, 1 H), 0.99 - 1.06 (m, 2 H), 0.93 - 0.98 (m, 4 H). MS [M+H]<sup>+</sup> = 493. MS [M+Na]<sup>+</sup> = 515.

## 【0123】

反応スキーム7の例示

## 実施例32

## 【化60】



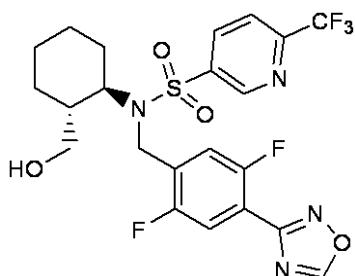
N-((1R,2R)-2-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-スルホンアミド

2 mLのジクロロメタン中の6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-スルホニルクロリド (190 mg, 0.78 mmol) 溶液を、10 mLのジクロロメタン中の((1R,2R)-2-アミノシクロヘキシル)メタノール (100 mg, 0.78 mmol) およびトリエチルアミン (320 μL, 2.3 mmol) 溶液に0で滴下して加えた。該反応液を0で1時間攪拌し、次いで濃縮し、ヘキサン中で0から60%の酢酸エチルを用いてシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、N-((1R,2R)-2-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-スルホンアミド (150 mg, 57%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 9.18 (d, J=2.01 Hz, 1 H), 8.37 (dd, J=8.06, 1.76 Hz, 1 H), 7.83 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 5.83 (d, J=6.80 Hz, 1 H), 3.77 (ddd, J=11.21, 3.78, 3.65 Hz, 1 H), 3.36 (dt, J=11.33, 5.67 Hz, 1 H), 2.97 - 3.15 (m, 1 H), 2.37 (t, J=5.41 Hz, 1 H), 1.73 - 1.87 (m, 1 H), 1.67 (d, J=2.01 Hz, 1 H), 1.56 - 1.66 (m, 2 H), 1.33 - 1.46 (m, 1 H), 1.05 - 1.30 (m, 4 H). MS [M+H]<sup>+</sup> = 339. MS [M+Na]<sup>+</sup> = 361.

## 【0124】

## 実施例33

## 【化61】



N - ( 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ( 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) ベンジル ) - N - ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキシル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - スルホンアミド

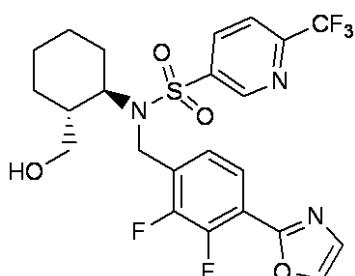
化合物 26

表題化合物を、4 - クロロ - N - ( 2 , 3 - ジフルオロ - 4 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ベンジル ) - N - ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキシル ) ベンゼンスルホンアミド ( 実施例 20 ) について記載の手順に従って、N - ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキシル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - スルホンアミド ( 50 mg , 0.15 mmol ) 、炭酸セシウム ( 72 mg , 0.22 mmol ) 、および 3 - ( 4 - ( プロモメチル ) - 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール ( 50 mg , 0.18 mmol ) から合成して、N - ( 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ( 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) ベンジル ) - N - ( 1 R , 2 R ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキシル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - スルホンアミド ( 28 mg , 35 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) ppm 9.08 ( d, J=2.01 Hz, 1 H ), 8.82 ( s, 1 H ), 8.25 ( dd, J=8.31, 2.01 Hz, 1 H ), 7.81 ( d, J=8.31 Hz, 1 H ), 7.74 ( dd, J=9.82, 5.54 Hz, 1 H ), 7.55 ( dd, J=10.20, 5.92 Hz, 1 H ), 4.53 ( d, J=15.50 Hz, 1 H ), 4.47 ( d, J=15.60 Hz, 1 H ), 3.70 - 3.84 ( m, 1 H ), 3.57 ( dd, J=11.71, 2.90 Hz, 1 H ), 3.21 ( d, J=11.58 Hz, 1 H ), 1.63 - 1.81 ( m, 3 H ), 1.43 - 1.56 ( m, 2 H ), 1.33 - 1.41 ( m, 1 H ), 1.16 - 1.31 ( m, 2 H ), 1.05 - 1.14 ( m, 1 H ). 分析HPLC R.T = 21.66. HRMS [M+H]<sup>+</sup> 計算値 533.1282, 実測値 533.1277.

【0125】

実施例 34

## 【化62】



N - ( 2 , 3 - ジフルオロ - 4 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ベンジル ) - N - ( トランス - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキシル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - スルホンアミド 化合物 27

表題化合物を、4 - クロロ - N - ( 2 , 3 - ジフルオロ - 4 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ベンジル ) - N - ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキシル ) ベンゼンスルホンアミド ( 実施例 20 ) について記載の手順に従って、N - ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキシル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - スルホンアミド ( 50 mg , 0.15 mmol ) 、炭酸セシウム ( 72 mg , 0.22 mmol ) 、および 2 - ( 4 - ( プロモメチル ) - 2 , 3 - ジフルオロフェニル ) オ

10

20

30

40

50

キサゾール (50 mg, 0.18 mmol) から合成して、N-(2,3-ジフルオロ-4-(オキサゾール-2-イル)ベンジル)-N-((1R,2R)-2-(ヒドロキメチル)シクロヘキシル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-スルホンアミド (41 mg, 52%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 9.07 (d, J=2.01 Hz, 1 H), 8.23 (dd, J=8.18, 1.89 Hz, 1 H), 7.73 - 7.84 (m, 3 H), 7.44 - 7.52 (m, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 4.54 - 4.63 (m, 1 H), 4.43 - 4.53 (m, 1 H), 3.77 (td, J=11.58, 3.02 Hz, 1 H), 3.60 (dd, J=11.96, 3.15 Hz, 1 H), 3.21 (dd, J=11.83, 2.27 Hz, 1 H), 3.16 (br. s., 1 H), 1.63 - 1.80 (m, 3 H), 1.40 - 1.61 (m, 2 H), 1.35 (dd, J=1.71, 2.14 Hz, 1 H), 1.04 - 1.28 (m, 3 H). 分析HPLC R.T. = 22.34分. HRMS [M+H]<sup>+</sup> 計算値 532.1329, 実測値 532.1323.

10

20

30

40

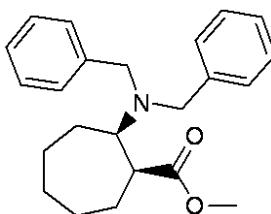
50

## 【0126】

反応スキーム8の例示

実施例35

## 【化63】



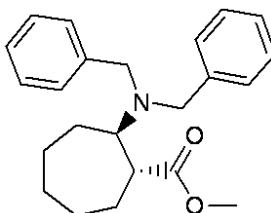
シス-メチル 2-(ジベンジルアミノ)シクロヘプタンカルボキシレート

臭化ベンジル (7.13 mL, 60 mmol) を、20 mL の DMF 中のシス-メチル 2-アミノシクロヘプタンカルボキシレート塩酸塩 (2.08 g, 10 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (6.53 mL, 37.5 mmol) 搅拌溶液に加えた。該反応液を室温で 24 時間搅拌し、次いで 250 mL のジエチルエーテル中で希釈し、250 mL の水で 2 回抽出した。ジエチルエーテル層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、ヘキサン中で 0 から 20% の酢酸エチルを用いて 120 g のシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、シス-メチル 2-(ジベンジルアミノ)シクロヘプタンカルボキシレート (3.33 g, 95%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.23 - 7.38 (8 H, m), 7.15 - 7.22 (2 H, m), 3.72 (2 H, d, J=13.60 Hz), 3.64 (3 H, s), 3.45 (2 H, d, J=13.60 Hz), 3.18 (1 H, ddd, J=11.21, 6.80, 4.66 Hz), 2.87 (1 H, ddd, J=9.57, 6.67, 3.40 Hz), 1.95 - 2.02 (1 H, m), 1.64 - 1.92 (6 H, m), 1.27 - 1.39 (1 H, m), 1.05 - 1.19 (2 H, m). LC/MS R.T. = 2.14分; [M+H]<sup>+</sup> = 352.18.

## 【0127】

実施例36

## 【化64】



トランス-メチル 2-(ジベンジルアミノ)シクロヘプタンカルボキシレート

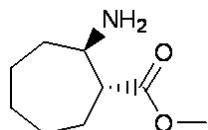
カリウム ビス(トリメチルシリル)アミド (31.7 mL, 15.9 mmol) を、窒素下で室温にて無水テトラヒドロフラン中の t-ブタノール溶液に滴下して加えた。30 分後、50 mL の無水テトラヒドロフラン中のシス-メチル 2-(ジベンジルアミノ)シクロヘプタンカルボキシレート (1.33 g, 3.78 mmol) 溶液を、シリンジにより滴下して加えた。該反応液を 17 時間搅拌し、次いで、250 mL のジエチルエーテルおよび 200 mL の食塩水の間で分液処理した。有機層を濃縮し、ヘキサン中で 2 か

ら 4 % の酢酸エチルを用いて 120 g のシリカゲル上でフラッショクロマトグラフィーにより精製して、トランス - メチル 2 - (ジベンジルアミノ) シクロヘプタンカルボキシレート (895 mg, 67 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.23 - 7.30 (8 H, m), 7.16 - 7.22 (2 H, m), 3.77 (2 H, d, J=13.60 Hz), 3.51 (3 H, s), 3.26 (2 H, d, J=13.35 Hz), 3.02 (1 H, ddd, J=11.08, 8.81, 2.77 Hz), 2.77 (1 H, ddd, J=1.02, 6.99, 4.41 Hz), 1.88 - 1.99 (1 H, m), 1.28 - 1.83 (9 H, m). LC/MS R.T. = 2.12分; [M+H]<sup>+</sup> = 352.18.

【0128】

実施例 37

【化65】



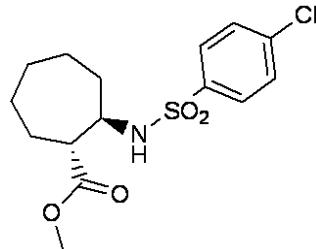
トランス - メチル 2 - アミノシクロヘプタンカルボキシレート アセテート

トランス - メチル 2 - (ジベンジルアミノ) シクロヘプタンカルボキシレート (1.04 g, 2.94 mmol) を、500 mg の 10 % パラジウム炭素を含有する 20 mL の冰酢酸中で 50 psi にて 25 時間水素化した。該反応液をセライトにより濾過し、濃縮して、トランス - メチル 2 - アミノシクロヘプタンカルボキシレート アセテート (500 mg, 99 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 3.71 (3 H, s), 3.35 - 3.44 (1 H, m), 2.59 (1 H, td, J=8.62, 3.15 Hz), 1.84 - 1.96 (2 H, m), 1.61 - 1.80 (4 H, m), 1.41 - 1.60 (4 H, m). MS [M+H]<sup>+</sup> = 171.94.

【0129】

実施例 38

【化66】



トランス - メチル 2 - (4 - クロロフェニルスルホンアミド) シクロヘプタンカルボキシレート

トランス - メチル 2 - アミノシクロヘプタンカルボキシレート アセテート (652 mg, 2.82 mmol)、4 - クロロベンゼンスルホニルクロリド (893 mg, 4.23 mmol)、およびトリエチルアミン (1.18 mL, 8.46 mmol) 溶液を、20 mL のテトラヒドロフラン中で 2 時間攪拌した。該反応液を 100 mL のジエチルエーテルと 100 mL の食塩水の間で分液処理した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、ヘキサン中で 15 から 40 % の酢酸エチルを用いて 40 g のシリカゲル上でフラッショクロマトグラフィーにより精製して、トランス - メチル 2 - (4 - クロロフェニルスルホンアミド) シクロヘプタンカルボキシレート (253 mg, 26 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.77 - 7.79 (1 H, m), 7.74 - 7.76 (1 H, m), 7.44 - 7.47 (1 H, m), 7.42 - 7.44 (1 H, m), 5.21 (1 H, d, J=8.56 Hz), 3.68 (1 H, qd, J=8.48, 3.78 Hz), 3.43 (3 H, s), 2.44 (1 H, td, J=8.56, 3.27 Hz), 1.75 - 1.82 (1 H, m), 1.56 - 1.73 (4 H, m), 1.34 - 1.54 (5 H, m). LC/MS R.T. = 2.89分; [M-H]<sup>+</sup> = 344.04; [M+Na]<sup>+</sup> = 368.16; [M-H]<sup>-</sup> = 344.04.

【0130】

実施例 39

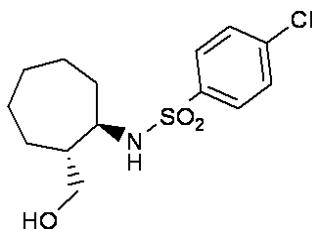
10

20

30

40

## 【化67】



4 - クロロ - N - (トランス - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロヘプチル) ベンゼンスルホンアミド

10

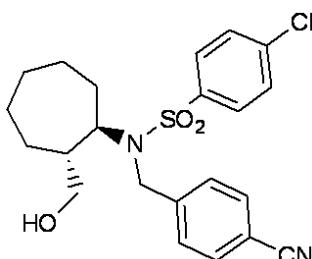
テトラヒドロフラン (1.10 mL, 1.10 mmol) 中の水素化アルミニウムリチウムの 1.0 M 溶液を、窒素下にて -60 度無水テトラヒドロフラン中のトランス - メチル 2 - (4 - クロロフェニルスルホンアミド) シクロヘプタンカルボキシレート (2.53 mg, 0.73 mmol) 溶液に滴下して加えた。該反応液を室温で 1.5 時間攪拌し、25 mL の酢酸エチルを加えることによりクエンチした。該反応液を 25 mL の飽和塩化アンモニウム水溶液で 2 回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、4 - クロロ - N - (トランス - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロヘプチル) ベンゼンスルホンアミド (216 mg, 93%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.81 - 7.83 (1 H, m), 7.79 - 7.80 (1 H, m), 7.47 - 7.49 (1 H, m), 7.44 - 7.46 (1 H, m), 5.40 (1 H, d, J=8.06 Hz), 3.64 (1 H, dd, J=11.08, 4.78 Hz), 3.48 (1 H, dd, J=10.95, 4.41 Hz), 3.15 - 3.27 (1 H, m), 2.27 (1 H, br. s.), 1.58 - 1.72 (2 H, m), 1.42 - 1.55 (5 H, m), 1.21 - 1.39 (4 H, m). LC/MS R.T. = 2.18 分; [M+H]<sup>+</sup> = 318.08; [M+Na]<sup>+</sup> = 340.09; [M-H]<sup>-</sup> = 316.07.

20

## 【0131】

## 実施例 40

## 【化68】



30

4 - クロロ - N - (4 - シアノベンジル) - N - (トランス - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロヘプチル) ベンゼンスルホンアミド 化合物 28

4 - クロロ - N - (トランス - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロヘプチル) ベンゼンスルホンアミド (126 mg, 0.39 mmol)、炭酸セシウム (254 mg, 0.78 mmol)、および 4 - (ブロモメチル) ベンゾニトリル (92 mg, 0.47 mmol) 溶液を、2 mL のジメチルホルムアミド中で 1.5 時間攪拌した。該反応液を 25 mL のジエチルエーテルと 25 mL の 0.1 M の HCl の間で分液処理し、濃縮し、ヘキサン中で 0 から 70% の酢酸エチルを用いて 40 g のシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4 - クロロ - N - (4 - シアノベンジル) - N - (トランス - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロヘプチル) ベンゼンスルホンアミド (152 mg, 90%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.73 (2 H, d, J=8.31 Hz), 7.60 - 7.65 (2 H, m), 7.54 (2 H, d, J=8.31 Hz), 7.50 (2 H, d, J=8.56 Hz), 4.65 (1 H, d, J=16.12 Hz), 4.01 (1 H, d, J=16.12 Hz), 3.76 - 3.88 (1 H, m), 3.61 - 3.72 (1 H, m), 3.28 - 3.41 (1 H, m), 2.18 (1 H, br. s.), 1.44 - 1.63 (5 H, m), 1.11 - 1.40 (6 H, m). LC/MS R.T. = 2.76 分; [M+H]<sup>+</sup> = 433.14. HRMS [M+H]<sup>+</sup> 計算値 433.1353, 実測値 433.1352.

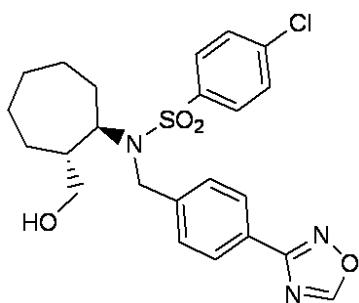
40

## 【0132】

50

## 実施例 4 1

## 【化 6 9】



10

N - ( 4 - ( 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) ベンジル ) - 4 - クロロ - N - ( トランス - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘプチル ) ベンゼンスルホンアミド 化合物 2 9

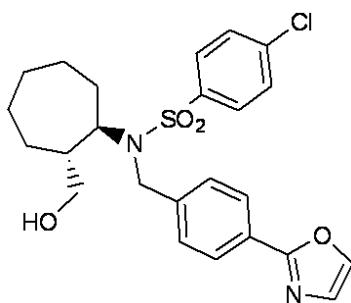
表題化合物を、 4 - クロロ - N - ( 4 - シアノベンジル ) - N - ( トランス - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘプチル ) ベンゼンスルホンアミド ( 実施例 4 0 ) について記載の手順に従って、 4 - クロロ - N - ( トランス - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘプチル ) ベンゼンスルホンアミド ( 1 0 0 m g , 0 . 3 2 m m o l ) 、 炭酸セシウム ( 2 0 5 m g , 0 . 6 3 m m o l ) 、 および 3 - ( 4 - ( プロモメチル ) フェニル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール ( 9 0 m g , 0 . 3 8 m m o l ) から合成して、 N - ( 4 - ( 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) ベンジル ) - 4 - クロロ - N - ( トランス - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘプチル ) ベンゼンスルホンアミド ( 5 0 m g , 3 3 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) ppm 8.75 ( 1 H, s ), 8.08 ( 2 H, d, J=8.31 Hz ), 7.70 - 7.79 ( 2 H, m ), 7.55 ( 2 H, d, J=8.31 Hz ), 7.47 - 7.52 ( 2 H, m ), 4.73 ( 1 H, d, J=15.86 Hz ), 4.02 ( 1 H, d, J=15.61 Hz ), 3.82 ( 1 H, ddd, J=11.14, 8.75, 3.02 Hz ), 3.71 ( 1 H, dd, J=11.71, 3.90 Hz ), 3.31 ( 1 H, dd, J=11.58, 2.52 Hz ), 2.55 ( 1 H, br. s. ), 1.43 - 1.68 ( 6 H, m ), 1.17 - 1.42 ( 5 H, m ). LC/MS R.T. = 2.29 分; [M+H]<sup>+</sup> = 476.18. HRMS [M+H]<sup>+</sup> 計算値 476.1411, 実測値 476.1398.

20

## 【0 1 3 3】

## 実施例 4 2

## 【化 7 0】



30

4 - クロロ - N - ( トランス - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘプチル ) - N - ( 4 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ベンジル ) ベンゼンスルホンアミド 化合物 3 0

40

表題化合物を、 4 - クロロ - N - ( 4 - シアノベンジル ) - N - ( トランス - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘプチル ) ベンゼンスルホンアミド ( 実施例 4 0 ) について記載の手順に従って、 4 - クロロ - N - ( トランス - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘプチル ) ベンゼンスルホンアミド ( 8 0 m g , 0 . 2 5 m m o l ) 、 炭酸セシウム ( 1 6 4 m g , 0 . 5 0 m m o l ) 、 および 2 - ( 4 - ( プロモメチル ) フェニル ) オキサゾール ( 7 2 m g , 0 . 3 0 m m o l ) から合成して、 4 - クロロ - N - ( トランス - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘプチル ) - N - ( 4 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ベンジル ) ベンゼンスルホンアミド ( 1 0 4 m g , 8 7 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) ppm 7.99 ( 2 H, d, J=8.31 Hz ), 7.73 - 7.75 ( 1 H, m ), 7.71 - 7.73 ( 1 H, m ), 7.69 ( 1 H, s ), 7.51 ( 1 H, s ), 7.48 ( 2 H, s ), 7.44 - 7.47 ( 1 H, m ), 7.21 ( 1 H, s ), 4.69 ( 1 H, s ), 3.75 ( 3 H, s ).

50

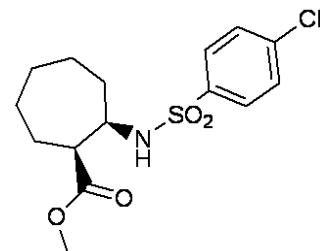
H, d,  $J=15.86$  Hz), 3.99 (1 H, d,  $J=15.61$  Hz), 3.74 - 3.85 (1 H, m), 3.67 (1 H, dd,  $J=11.58$ , 4.28 Hz), 3.28 (1 H, dd,  $J=11.58$ , 2.27 Hz), 2.27 (1 H, br. s.), 1.42 - 1.65 (6 H, m), 1.12 - 1.39 (5 H, m). LC/MS R.T. = 2.25分;  $[M+H]^+$  = 475.22. HRMS  $[M+H]^+$  計算値 475.1458, 実測値 475.1459.

【0134】

反応スキーム9の例示

実施例43

【化71】



10

シス - メチル 2 - ( 4 - クロロフェニルスルホンアミド ) シクロヘプタンカルボキシレート

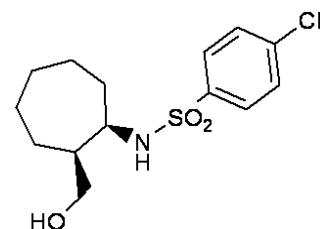
4 - クロロベンゼンスルホニルクロリド ( 3 . 17 g , 15 mmol ) を、シス - メチル 2 - アミノシクロヘプタンカルボキシレート塩酸塩 ( 2 . 08 g , 10 mmol ) およびトリエチルアミン ( 4 . 2 mL , 30 mmol ) の混合物に加え、室温で 4 時間攪拌した。該反応液を 100 mL のジエチルエーテルおよび 100 mL の水の間で分液処理した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、ヘキサン中で 0 から 30 % の酢酸エチルを用いて 120 g のシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、シス - メチル 2 - ( 4 - クロロフェニルスルホンアミド ) シクロヘプタンカルボキシレート ( 3 . 15 g , 91 % ) を得た。 $^1$ H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.78 - 7.81 (1 H, m), 7.74 - 7.78 (1 H, m), 7.46 - 7.48 (1 H, m), 7.42 - 7.46 (1 H, m), 5.33 (1 H, d,  $J=9.57$  Hz), 3.59 (3 H, s), 3.53 (1 H, tt,  $J=9.57$ , 4.03 Hz), 2.80 (1 H, dt,  $J=8.06$ , 4.03 Hz), 1.76 - 1.92 (2 H, m), 1.44 - 1.75 (6 H, m), 1.25 - 1.41 (2 H, m). LC/MS R.T. = 2.65分;  $[M+H]^+$  = 346.10;  $[M+Na]^+$  = 368.07;  $[M-H]^-$  = 344.04.

20

【0135】

実施例44

【化72】



30

4 - クロロ - N - ( シス - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘプチル ) ベンゼンスルホンアミド

40

テトラヒドロフラン ( 7 . 5 mL , 7 . 5 mmol ) 中の水素化アルミニウムリチウムの 1 . 0 M 溶液を、 - 60 に冷却した窒素下にて 60 mL の無水テトラヒドロフラン中のシス - メチル 2 - ( 4 - クロロフェニルスルホンアミド ) シクロヘプタンカルボキシレート ( 1 . 73 g , 5 . 0 mmol ) の溶液に滴下して加えた。該反応液を室温で 1 . 5 時間攪拌し、 150 mL の酢酸エチル、続いて 150 mL の飽和塩化アンモニウム溶液をゆっくり加えることによりクエンチした。層を分離させ、水層を 150 mL の酢酸エチルでさらに 2 回抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、 4 - クロロ - N - ( シス - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘプチル ) ベンゼンスルホンアミド ( 1 . 55 g , 98 % ) を得た。 $^1$ H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.82 - 7.84 (1

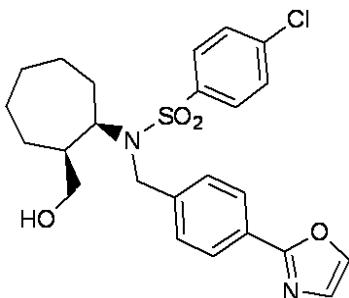
50

H, m), 7.80 - 7.82 (1 H, m), 7.48 - 7.50 (1 H, m), 7.45 - 7.47 (1 H, m), 5.13 (1 H, d,  $J=9.57$  Hz), 3.70 - 3.80 (1 H, m), 3.61 (1 H, dd,  $J=11.21, 10.20$  Hz), 3.41 (1 H, dd,  $J=11.46, 4.66$  Hz), 2.69 (1 H, br. s.), 1.67 - 1.83 (1 H, m), 1.53 - 1.62 (2 H, m), 1.26 - 1.51 (7 H, m), 1.05 - 1.20 (1 H, m).

( 0 1 3 6 )

### 実施例 4 5

【化 7 3】



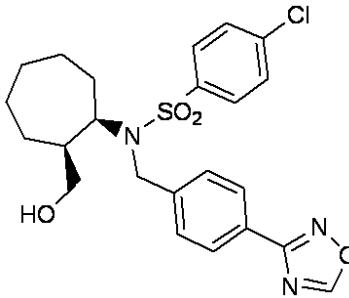
4 - クロロ - N - ( シス - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘプチル ) - N - ( 4 - ( オキサゾール - 2 - イル ) ベンジル ) ベンゼンスルホンアミド 化合物 31

表題化合物を、4-クロロ-N-(4-シアノベンジル)-N-(トランス-2-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル)ベンゼンスルホンアミド(実施例40)について記載の手順に従って、4-クロロ-N-(シス-2-(ヒドロキシメチル)シクロヘプチル)ベンゼンスルホンアミド(119mg, 0.38mmol)、炭酸セシウム(244mg, 0.75mmol)、および2-(4-(ブロモメチル)フェニル)オキサゾール(98mg, 0.41mmol)から合成して、4-クロロ-N-(シス-2-(ヒドロキシメチル)シクロヘプチル)-N-(4-(オキサゾール-2-イル)ベンジル)ベンゼンスルホンアミド(97mg, 54%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.95 (2H, d, J=8.31 Hz), 7.71 (1H, s), 7.66 (2H, d, J=8.56 Hz), 7.43 (4H, t, J=9.06 Hz), 7.26 (1H, s), 4.64 (1H, d, J=16.62 Hz), 4.41 (1H, d, J=16.62 Hz), 4.24 - 4.31 (1H, m), 3.57 (1H, dd, J=11.33, 8.31 Hz), 3.33 (1H, dd, J=11.33, 5.54 Hz), 1.90 - 2.05 (1H, m), 1.40 - 1.78 (6H, m), 1.11 - 1.34 (5H, m). LC/MS R.T. = 2.21分; [M+H]<sup>+</sup> = 475.11. HRMS [M+H]<sup>+</sup> 計算値 475.1458, 実測値 475.1437.

【 0 1 3 7 】

### 実施例 4 6

【化 7 4】



N - ( 4 - ( 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) ベンジル ) - 4 - クロロ - N - ( シス - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘプチル ) ベンゼンスルホニアミド 化合物 3  
2

表題化合物を、4-クロロ-N-(4-シアノベンジル)-N-(トランス-2-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル)ベンゼンスルホンアミド(実施例40)について記載の手順に従って、4-クロロ-N-(シス-2-(ヒドロキシメチル)シクロヘプチル)ベンゼンスルホンアミド(119mg, 0.38mmol)、炭酸セシウム(244mg, 0.75mmol)、および3-(4-(プロモメチル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール(99mg, 0.41mmol)から合成して、N-(4-(1,2,4-

- オキサジアゾール - 3 - イル) ベンジル) - 4 - クロロ - N - (シス - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロヘプチル) ベンゼンスルホンアミド (12 mg, 7%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 8.75 (1 H, s), 8.05 (2 H, d, J=8.56 Hz), 7.68 - 7.70 (1 H, m), 7.66 - 7.68 (1 H, m), 7.47 (2 H, d, J=8.56 Hz), 7.43 - 7.45 (1 H, m), 7.41 - 7.43 (1 H, m), 4.67 (1 H, d, J=16.62 Hz), 4.44 (1 H, d, J=16.62 Hz), 4.23 - 4.35 (1 H, m), 3.60 (1 H, dd, J=11.33, 8.56 Hz), 3.35 (1 H, dd, J=11.46, 5.41 Hz), 1.99 (1 H, br. s.), 1.38 - 1.81 (6 H, m), 1.09 - 1.32 (5 H, m). LC/MS R.T. = 3.09 分; [M+H]<sup>+</sup> = 476.23.

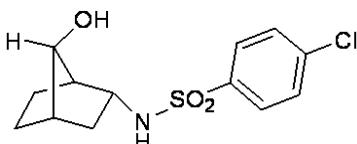
## 【0138】

反応スキーム 10 の例示

10

## 実施例 47

## 【化75】



2 - (4 - クロロフェニルスルホンアミド) ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - オール

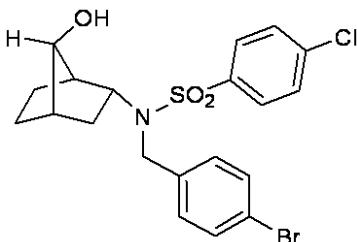
75 mL のテトラヒドロフラン中の 2 - アミノビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - オール (米国特許第 5,583,221 号に従って調製した) (1.29 g, 10.1 mmol) およびトリエチルアミン (1.67 mL, 12 mmol) の溶液に、4 - クロロベンゼンスルホニルクロリド (2.53 g, 12 mmol) を加えた。該反応液を室温で 2 時間攪拌し、次いで 150 mL の酢酸エチル中で希釈し、食塩水 (100 mL) で洗浄した。有機層を濃縮し、ヘキサン中で 10 から 50% の酢酸エチルのグラジエントを用いて 40 g のシリカゲルカラム上でフラッシュクロマトグラフィーにより 25 分かけて精製して、2 - (4 - クロロフェニルスルホンアミド) ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - オール (2.12 g, 70%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.79 - 7.81 (1 H, m), 7.77 - 7.79 (1 H, m), 7.46 - 7.48 (1 H, m), 7.44 - 7.46 (1 H, m), 5.61 (1 H, d, J=10.32 Hz), 4.00 (1 H, s), 3.34 - 3.48 (1 H, m), 2.00 - 2.04 (1 H, m), 1.86 (1 H, d, J=3.78 Hz), 1.83 (1 H, br. s.), 1.68 - 1.76 (1 H, m), 1.59 - 1.66 (1 H, m), 1.37 - 1.54 (2 H, m), 0.97 - 1.09 (2 H, m). LC/MS R.T. = 1.98 分; [M+H]<sup>+</sup> = 302.16.

## 【0139】

## 実施例 48

20

## 【化76】



N - (4 - ブロモベンジル) - N - (7 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - 4 - クロロベンゼンスルホンアミド 化合物 33

表題化合物を、4 - クロロ - N - (4 - シアノベンジル) - N - (トランス - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロヘプチル) ベンゼンスルホンアミド (実施例 2) について記載の手順に従って、2 - (4 - クロロフェニルスルホンアミド) ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - オール (302 mg, 1.0 mmol)、炭酸セシウム (652 mg, 2.0 mmol)、および 1 - ブロモ - 4 - (ブロモメチル) ベンゼン (300 mg, 1.2 mmol) から合成して、N - (4 - ブロモベンジル) - N - (7 - ヒドロキシビシクロ [

30

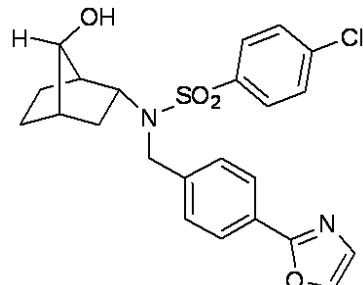
50

2.2.1]ヘプタン-2-イル)-4-クロロベンゼンスルホンアミド(341mg, 72%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.65 - 7.72 (2 H, m), 7.40 - 7.46 (2 H, m), 7.37 (2 H, d, J=8.56 Hz), 7.18 (2 H, d, J=8.56 Hz), 4.68 (2 H, dd, J=38.27, 17.12 Hz), 3.97 (1 H, t, J=7.30 Hz), 3.77 (1 H, s), 1.94 (1 H, br. s.), 1.79 - 1.88 (3 H, m), 1.36 - 1.62 (3 H, m), 1.00 - 1.12 (2 H, m). LC/MS R.T. = 2.33分; [M+H]<sup>+</sup> = 470.03. HRMS [M+H]<sup>+</sup> 計算値 470.0192, 実測値 470.0202.

## 【0140】

## 実施例49

## 【化77】



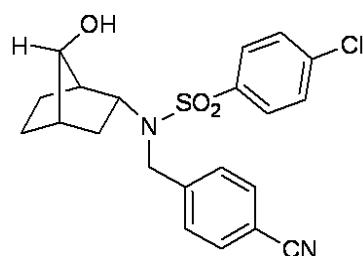
N-(4-(オキサゾール-2-イル)ベンジル)-N-(7-ヒドロキシビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-4-クロロベンゼンスルホンアミド 化合物34

表題化合物を、4-クロロ-N-(4-シアノベンジル)-N-(トランス-2-(ヒドロキシメチル)シクロペニチル)ベンゼンスルホンアミド(実施例2)について記載の手順に従って、2-(4-クロロフェニルスルホンアミド)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-オール(121mg, 0.40mmol)、炭酸セシウム(261mg, 0.80mmol)、および2-(4-(プロモメチル)フェニル)オキサゾール(114mg, 0.48mmol)から合成して、N-(4-プロモベンジル)-N-(7-ヒドロキシビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-4-N-(4-(オキサゾール-2-イル)ベンジル)-N-(7-ヒドロキシビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-4-クロロベンゼンスルホンアミド(77mg, 42%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.93 (2 H, d, J=8.31 Hz), 7.73 (2 H, d, J=8.56 Hz), 7.67 (1 H, s), 7.42 (4 H, dd, J=13.47, 8.44 Hz), 7.17 (1 H, s), 4.82 (2 H, dd, J=44.57, 17.37 Hz), 4.04 (1 H, dd, J=8.56, 6.55 Hz), 3.81 (1 H, s), 2.30 (1 H, br. s.), 1.88 (3 H, br. s.), 1.40 - 1.65 (3 H, m), 1.03 - 1.15 (2 H, m). LC/MS R.T. = 2.17分; [M+H]<sup>+</sup> = 459.11. HRMS [M+H]<sup>+</sup> 計算値 459.1145, 実測値 459.1136.

## 【0141】

## 実施例50

## 【化78】



N-(4-シアノベンジル)-N-(7-ヒドロキシビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-4-クロロベンゼンスルホンアミド

2-(4-クロロフェニルスルホンアミド)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-オール(604mg, 2.0mmol)、炭酸セシウム(1.30g, 4.0mmol)、および4-(プロモメチル)ベンゾニトリル(471mg, 2.4mmol)の溶液を、10mLのジメチルホルムアミド中で1時間攪拌した。粗反応生成物をさらなる量の炭酸セシウム(261mg, 0.8mmol)および4-(プロモメチル)ベンゾニトリル(

10

20

30

40

50

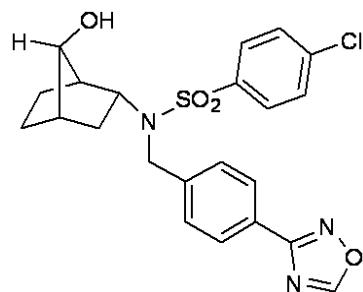
9.4 mg, 0.5 mmol) で処理して、反応を完了させた。該反応液を 50 mL の酢酸エチルおよび 50 mL の 0.1 M の HCl の間で分液処理し、濃縮し、ヘキサン中で 30 から 50 % の酢酸エチルを用いて 120 g のシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、N-(4-シアノベンジル)-N-(7-ヒドロキシビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-4-クロロベンゼンスルホンアミド (412 mg, 49 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.70 - 7.77 (2 H, m), 7.59 (2 H, d, J = 8.56 Hz), 7.44 - 7.50 (4 H, m), 4.81 (2 H, dd, J = 39.53, 17.88 Hz), 4.06 (1 H, t, J = 7.81 Hz), 3.84 (1 H, br. s.), 1.91 (1 H, br. s.), 1.75 - 1.82 (2 H, m), 1.43 - 1.66 (3 H, m), 1.07 - 1.17 (2 H, m). LC/MS R.T. = 1.97 分; [M+H]<sup>+</sup> = 417.15.

【0142】

10

実施例 51

【化79】



20

N-(4-(1,2,4-trisubstituted phenyl)-2-oxazolyl)-N-(7-hydroxybicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-4-chlorobenzensulfonamide  
化合物 35

N-(4-シアノベンジル)-N-(7-ヒドロキシビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-4-クロロベンゼンスルホンアミド (380 mg, 0.91 mmol) およびヒドロキシルアミン (500 μL) の混合液を 20 mL のエタノール中で 2 時間還流させた。該反応液を濃縮し、高真空下で乾燥させた。得られた粗アミドオキシム (25 mg) の一部をオルトギ酸トリエチル (2 mL) 中で 5 時間還流させた。該反応液を 20 mL の酢酸エチル中で希釈し、食塩水で洗浄し、ヘキサン中で 0 から 30 % の酢酸エチルを用いて 4 g のシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、N-(4-(1,2,4-trisubstituted phenyl)-2-oxazolyl)-N-(7-hydroxybicyclo[2.2.1]hept-2-イル)-4-クロロベンゼンスルホンアミド (11 mg, 44 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 8.73 (1 H, s), 8.00 - 8.08 (2 H, m), 7.68 - 7.79 (2 H, m), 7.40 - 7.49 (4 H, m), 4.83 (2 H, q, J = 17.54 Hz), 4.02 - 4.11 (1 H, m), 3.83 (1 H, s), 1.88 (1 H, br. s.), 1.58 - 1.68 (2 H, m), 1.43 - 1.55 (3 H, m), 1.06 - 1.16 (2 H, m). LC/MS R.T. = 2.35 min; [M+H]<sup>+</sup> = 460.13.

30

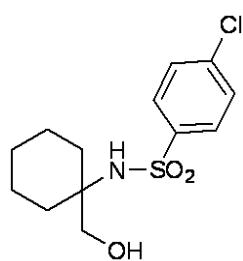
【0143】

反応スキーム 11 の例示

実施例 52

40

【化80】



4-クロロ-N-(1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)ベンゼンスルホンアミド  
4-クロロベンゼンスルホニルクロリド (6.92 g, 32.8 mmol) を、100 mL のテトラヒドロフラン中の (1-アミノシクロヘキシル)メタノール (Helv. Chim.

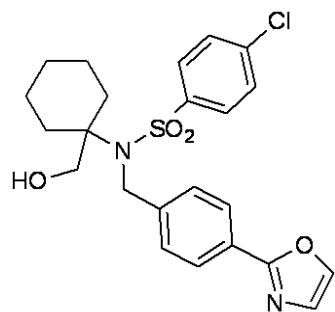
50

Acta, 87:90-105 (2004) に従って調製した) (3.53 g, 27.3 mmol) およびトリエチルアミン (4.6 mL, 32.8 mmol) に室温で加えた。該反応液を終夜攪拌し、濃縮した。残渣を 100 mL の酢酸エチルおよび 100 mL の食塩水の混合液に入れた。有機層を分離させ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ヘキサン中で 20 から 100 % の酢酸エチルを用いて 120 g のシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4-クロロ-N-(1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)ベンゼンスルホンアミド (6.07 g, 73 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.85 - 7.86 (1 H, m), 7.81 - 7.84 (1 H, m), 7.47 - 7.49 (1 H, m), 7.44 - 7.46 (1 H, m), 4.61 (1 H, s), 3.60 (2 H, d, J=5.54 Hz), 2.25 (1 H, t, J=5.92 Hz), 1.57 - 1.69 (2 H, m), 1.22 - 1.45 (8 H, m). LC/MS R.T. = 2.39 分; [M+H]<sup>+</sup> = 304.03; [M+Na]<sup>+</sup> = 326.05; [M-H]<sup>-</sup> = 301.98. 10

【0144】

実施例 53

【化 8 1】



20

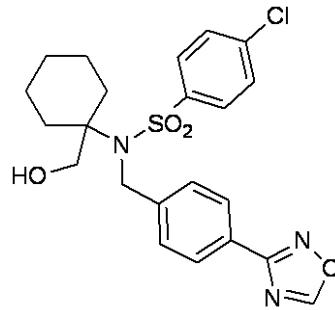
4-クロロ-N-(1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)-N-(4-(オキサゾール-2-イル)ベンジル)ベンゼンスルホンアミド 化合物 36

表題化合物を、N-(4-ブロモベンジル)-4-クロロ-N-(1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)ベンゼンスルホンアミド (実施例 39) について記載の手順に従って、4-クロロ-N-(1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)ベンゼンスルホンアミド (114 mg, 0.38 mmol)、炭酸セシウム (244 mg, 0.75 mmol)、および 2-(4-(ブロモメチル)フェニル)オキサゾール (98 mg, 0.41 mmol) から合成して、4-クロロ-N-(1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)-N-(4-(オキサゾール-2-イル)ベンジル)ベンゼンスルホンアミド (145 mg, 84 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.99 (2 H, d, J=8.06 Hz), 7.77 (2 H, d, J=8.56 Hz), 7.69 (1 H, s), 7.45 (4 H, dd, J=15.36, 8.56 Hz), 7.21 (1 H, s), 4.78 (2 H, s), 3.86 (2 H, br. s.), 2.92 (1 H, br. s.), 1.81 - 1.90 (2 H, m), 1.42 - 1.54 (5 H, m), 1.20 - 1.31 (2 H, m), 0.95 - 1.07 (1 H, m). LC/MS R.T. = 2.18 分; [M+H]<sup>+</sup> = 461.08. HRMS [M+H]<sup>+</sup> 計算値 461.1302, 実測値 461.1321. 30

【0145】

実施例 54

【化 8 2】



40

N-(4-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzyl)-4-クロロ-N-(4-(4-chlorophenyl)-1-hydroxybutyl)-N-(4-(4-chlorophenyl)-1-hydroxybutyl)-1,2-dihydro-4H-1,2-oxazole-4-amine 50

## (1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシリ)ベンゼンスルホンアミド 化合物37

表題化合物を、N-(4-ブロモベンジル)-4-クロロ-N-(1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシリ)ベンゼンスルホンアミド(実施例39)について記載の手順に従って、4-クロロ-N-(1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシリ)ベンゼンスルホンアミド(114mg, 0.38mmol)、炭酸セシウム(244mg, 0.75mmol)、および3-(4-(ブロモメチル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール(99mg, 0.41mmol)から合成して、N-(4-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンジル)-4-クロロ-N-(1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシリ)ベンゼンスルホンアミド(16mg, 9%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.75 (1H, s), 8.08 (2H, d, J=8.31 Hz), 7.80 (2H, d, J=8.56 Hz), 7.39 - 7.45 (4H, m), 4.38 (2H, d, J=5.79 Hz), 4.08 - 4.12 (2H, m), 1.68 - 1.82 (2H, m), 1.29 - 1.49 (8H, m). LC/MS R.T. = 2.93分; [M+Na]<sup>+</sup> = 484.20.

## 【0146】

## 生物学的試験方法

培養細胞におけるA<sub>540</sub>形成の阻害に基づいて、-セクレターゼ阻害剤を同定するためのインビトロアッセイ

APPを発現し、-セクレターゼ活性を有するHEK293およびH4細胞などの培養ヒト細胞株、または野生型APP、変異APPまたはAPP融合タンパク質を過剰発現するトランスフェクトされた誘導細胞株は、APPペプチドを培地中に分泌し、以前に示されているように定量化することができる(Dovey, H. et al., J. Neurochem., 76:173-181 (2001))。これらの培養細胞を-セクレターゼ阻害剤と共にインキュベートすると、APPペプチドの産生が減少する。例えば、上記のHPLAPP-APP融合タンパク質を過剰発現するように安定にトランスフェクトされたH4細胞を上記のように増殖させ、剥離させ、2×10<sup>5</sup>細胞/mlに調整した。次いで、100μlの得られた懸濁物を96-ウェルプレートの各ウェルに加えた。4時間後、培地を取り除き、試験化合物の各種希釈物を含む100μlの血清フリー培地と交換した。次いで、プレートを37℃で18時間インキュベートし、100μlの一定分量の組織培養上澄み液を、上記のように均一な試料の時間分解蛍光法(time-resolved fluorescence)を用いるAPPレベルの測定のために取り出した。あるいは、APP測定に関する上記以外の方法を用いることもできる。APP阻害の範囲を用いて、試験化合物についてのIC<sub>50</sub>値を算出した。本発明の化合物は、試験化合物についてのIC<sub>50</sub>値が50μMより低いかどうか上記アッセイでテストされた場合に活性であると考えられる。

## 【0147】

本発明の化合物が上記のアッセイに付されて得られた結果の例を表1に示す。表において、50nM以下の阻害剤濃度(IC<sub>50</sub>)を+++; 50nMおよび500nMの間を++; 500nMおよび5000nMの間を+により表す。

## 【0148】

## 表1

培養細胞におけるA<sub>540</sub>形成の阻害に基づくインビトロアッセイにおける活性の例

【表1】

化合物番号	活性 (nM)
1	++
2	++
3	223.30
4	++
5	+++
6	+++
7	+++
8	+++
9	+++
10	+++
11	0.32
12	+++
13	+++
14	+
15	+
16	+++
17	+++
18	+++

10

20

30

40

化合物番号	活性 (nM)
1 9	+++
2 0	+++
2 1	0. 1 5
2 2	+++
2 3	+
2 4	2 2 9 6. 0 0
2 5	+++
2 6	+++
2 7	+++
2 8	+++
2 9	+++
3 0	+++
3 1	++
3 2	+++
3 3	+
3 4	+
3 5	3 2 3 8. 0 0
3 6	3 4 5. 8 0
3 7	+

10

20

30

40

50

## 【0149】

上記で提供される本開示は例示のためのものであって、本発明を開示される特定の態様に限定するものと解釈されるべきではない。本発明の変更は本発明の精神の範囲内で可能であるものとされる。例えば、本明細書内で記載の本化合物に加えて、それらのエナンチオマーおよびジアステレオマーもまた包含される。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2010/027915
---------------------------------------------------

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>
INV. C07D263/32 C07D273/02 C07D413/12 A61K31/421 A61K31/422
A61K31/4245 A61P25/28

**ADD.**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07D A61K - A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2005/165003 A1 (M. NEITZEL, ET AL.) 28 July 2005 (2005-07-28) pages 3-4	1-36
A	US 2006/014945 A1 (G. GALLEY, ET AL.) 19 January 2006 (2006-01-19) paragraph [0029]; claim 1	1-36
A	US 7 300 936 B2 (M.F. PARKER, ET AL.) 27 November 2007 (2007-11-27) column 3, lines 27-37; claim 1	1-36
A	US 2005/222254 A1 (M.A. BRODNEY, ET AL.) 6 October 2005 (2005-10-06) claims 1,16	1-36
		-/-

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

16 June 2010

06/07/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5918 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, Russell

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2010/027915
---------------------------------------------------

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>S.C. MAYER, ET AL.: "Discovery of begacestat, a Notch-1-sparing [gamma]-secretase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 51, no. 23, 11 December 2008 (2008-12-11), pages 7348-7351, XP002587471 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US ISSN: 0022-2623 DOI: 10.1021/jm801252w compounds 3,5</p> <p>-----</p>	1-36

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/027915

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 2005165003	A1	28-07-2005	US	2007191341 A1		16-08-2007
US 2006014945	A1	19-01-2006	AU	2005261932 A1		19-01-2006
			BR	PI0513379 A		06-05-2008
			CA	2573372 A1		19-01-2006
			CN	101035765 A		12-09-2007
			WO	2006005486 A1		19-01-2006
			JP	2008505948 T		28-02-2008
			KR	20070026799 A		08-03-2007
			RU	2378258 C2		10-01-2010
US 7300936	B2	27-11-2007	US	2004127494 A1		01-07-2004
			US	2008085894 A1		10-04-2008
US 2005222254	A1	06-10-2005	AR	048348 A1		19-04-2006
			AU	2005227749 A1		13-10-2005
			BR	PI0509477 A		11-09-2007
			CA	2562114 A1		13-10-2005
			CN	1938266 A		28-03-2007
			EA	200601607 A1		27-02-2007
			EC	SP066888 A		24-11-2006
			EP	1747195 A1		31-01-2007
			WO	2005095334 A1		13-10-2005
			JP	2007530660 T		01-11-2007
			JP	2008189673 A		21-08-2008
			KR	20060130705 A		19-12-2006
			NL	1028664 C2		22-03-2006
			NL	1028664 A1		05-10-2005
			SV	2006002073 A		09-05-2006
			US	2007129349 A1		07-06-2007
			UY	28825 A1		31-10-2005
			ZA	200607213 A		30-04-2008

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 K 31/421 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/421	
<b>A 6 1 K 31/4245 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4245	
<b>C 0 7 D 413/12 (2006.01)</b>	C 0 7 D 413/12	
<b>A 6 1 K 31/4439 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4439	

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,S,K,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74) 代理人 100150500

弁理士 森本 靖

(72) 発明者 ダルトン・キング

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォーリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72) 発明者 チャオシン・メン

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォーリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72) 発明者 イバー・マクドナルド

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォーリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72) 発明者 リチャード・イー・オルソン

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォーリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72) 発明者 ジョン・イー・マコー

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォーリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

F ターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AB02 AC02 AC05 AD01 AE03 BA11 BB01 BC01

FA13 FB01 FC01

4C063 AA01 BB07 CC52 CC58 CC92 DD12 DD52 DD58 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC69 BC71 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA15

ZA16 ZC20