

(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2009-524591

(P2009-524591A)

(43) 公表日 平成21年7月2日 (2009. 7. 2)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 239/42 (2006. 01)	C O 7 D 239/42 C S P Z	4 C O 3 6
C O 7 D 417/14 (2006. 01)	C O 7 D 417/14	4 C O 5 0
C O 7 D 417/12 (2006. 01)	C O 7 D 417/12	4 C O 6 3
C O 7 D 277/20 (2006. 01)	C O 7 D 277/52	4 C O 6 5
C O 7 D 277/52 (2006. 01)	C O 7 D 409/12	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 332 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2008-547549 (P2008-547549)	(71) 出願人	598032106
(86) (22) 出願日	平成18年12月21日 (2006. 12. 21)		バーテックス ファーマシューティカルズ
(85) 翻訳文提出日	平成20年8月19日 (2008. 8. 19)		インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/048802		VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(87) 国際公開番号	W02007/075895		アメリカ合衆国 マサチューセッツ
(87) 国際公開日	平成19年7月5日 (2007. 7. 5)		02 139-4242, ケンブリッジ, ウェーバリー
(31) 優先権主張番号	60/752, 926		ストリート 130
(32) 優先日	平成17年12月21日 (2005. 12. 21)		130 Waverly Street,
(33) 優先権主張国	米国 (US)		Cambridge, Massachusetts
(31) 優先権主張番号	60/791, 181		02139-4242, U.S.A.
(32) 優先日	平成18年4月11日 (2006. 4. 11)	(74) 代理人	100078282
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	60/799, 797		
(32) 優先日	平成18年5月12日 (2006. 5. 12)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 イオンチャネルのモジュレーターとしての複素環誘導体

(57) 【要約】

本発明はイオンチャネルの抑制剤として有用な複素環誘導体に関する。本発明は又本発明の化合物を含む製薬上許容しうる組成物及び種々の疾患の治療における組成物を用いる方法も提供する。これらの化合物及び製薬上許容しうる組成物は例えば限定しないが、急性、慢性、神経障害性又は炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、クラスター頭痛、三叉神経痛、ヘルペス性神経痛、全般的神経痛、癲癇又は癲癇状態、神経変性障害、精神障害、例えば不安及び鬱病、ミオトニー、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、内蔵痛、骨関節炎痛、ヘルペス後の神経痛、糖尿病性神経障害、脊髄根痛、坐骨神経痛、背部痛、頭部又は頸部の疼痛、重度又は難治性の疼痛、侵害受容疼痛、ブレイクスルー疼痛、術後疼痛又は癌性疼痛を含む種々の疾患、障害又は状態の治療又は重症度低下のために有用である。

R^3 は $C3 - C8$ 環状脂肪族、 $C6 - C10$ アリール、 $C3 - C8$ 複素環又は $C5 - C10$ ヘテロアリール環であり、ここで各 R^3 は場合により R^1 、 R^2 、 R^4 又は R^5 から独立して選択される置換基 3 個までで置換されており；

R^4 は

【化 2】

OR^5 , OR^6 , $OC(O)R^6$, $OC(O)R^5$, $OC(O)OR^6$, $OC(O)OR^5$, $OC(O)N(R^6)_2$,
 $OC(O)N(R^5)_2$, $OC(O)N(R^6R^5)$, $OP(O)(OR^6)_2$, $OP(O)(OR^5)_2$, $OP(O)(OR^6)(OR^5)$, SR^6 , SR^5 ,
 $S(O)R^6$, $S(O)R^5$, SO_2R^6 , SO_2R^5 , $SO_2N(R^6)_2$, $SO_2N(R^5)_2$, $SO_2NR^5R^6$, SO_3R^6 , SO_3R^5 , $C(O)R^5$,
 $C(O)OR^5$, $C(O)R^6$, $C(O)OR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, $C(O)N(R^5)_2$, $C(O)N(R^5R^6)$, $C(O)N(OR^6)R^6$,
 $C(O)N(OR^5)R^6$, $C(O)N(OR^6)R^5$, $C(O)N(OR^5)R^5$, $C(NOR^6)R^6$, $C(NOR^6)R^5$, $C(NOR^5)R^6$,
 $C(NOR^5)R^5$, $N(R^6)_2$, $N(R^5)_2$, $N(R^5R^6)$, $NR^5C(O)R^5$, $NR^6C(O)R^6$, $NR^6C(O)R^5$, $NR^6C(O)OR^6$,
 $NR^5C(O)OR^6$, $NR^6C(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NR^6C(O)N(R^6)_2$, $NR^6C(O)NR^5R^6$,
 $NR^6C(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)N(R^6)_2$, $NR^5C(O)NR^5R^6$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $NR^6C(S)N(R^6)_2$,
 $NR^6C(S)NR^5R^6$, $NR^6C(S)N(R^5)_2$, $NR^5C(S)N(R^6)_2$, $NR^5C(S)NR^5R^6$, $NR^5C(S)N(R^5)_2$,
 $NR^6SO_2R^6$, $NR^6SO_2R^5$, $NR^5SO_2R^5$, $NR^6SO_2N(R^6)_2$, $NR^6SO_2NR^5R^6$, $NR^6SO_2N(R^5)_2$,
 $NR^5SO_2NR^5R^6$, $NR^5SO_2N(R^5)_2$, $N(OR^6)R^6$, $N(OR^6)R^5$, $N(OR^5)R^5$, $N(OR^5)R^6$,
 $P(O)(OR^6)N(R^6)_2$, $P(O)(OR^6)N(R^5R^6)$, $P(O)(OR^6)N(R^5)_2$, $P(O)(OR^5)N(R^5R^6)$,
 $P(O)(OR^5)N(R^6)_2$, $P(O)(OR^5)N(R^5)_2$, $P(O)(OR^6)_2$, $P(O)(OR^5)_2$, または $P(O)(OR^6)(OR^5)$;

10

20

であり；

R^5 は $C3 - C8$ 環状脂肪族、 $C6 - C10$ アリール、 $C3 - C8$ 複素環又は $C5 - C10$ ヘテロアリール環であり、ここで各 R^5 は場合により R^1 置換基 3 個までで置換されており；

R^6 は H 又は $C1 - C6$ 脂肪族であり、ここで R^6 は場合により R^7 置換基で置換されており；

R^7 は $C3 - C8$ 環状脂肪族、 $C6 - C10$ アリール、 $C3 - C8$ 複素環又は $C5 - C10$ ヘテロアリール環であり、そして各 R^7 は場合により $C1 - C6$ 脂肪族又は $(CH_2)_m - Z'$ から独立して選択される置換基 2 個までで置換されており、ここで m は $0 \sim 2$ であり；

30

Z' はハロ、 CN 、 NO_2 、 $C(ハロ)_3$ 、 $CH(ハロ)_2$ 、 $CH_2(ハロ)$ 、 $-OC(ハロ)_3$ 、 $-OCH(ハロ)_2$ 、 $-OCH_2(ハロ)$ 、 OH 、 $S - (C1 - C6)$ 脂肪族、 $S(O) - (C1 - C6)$ 脂肪族、 $SO_2 - (C1 - C6)$ 脂肪族、 NH_2 、 $NH - (C1 - C6)$ 脂肪族、 $N((C1 - C6)脂肪族)_2$ 、 $N((C1 - C6)脂肪族)R^8$ 、 $COOH$ 、 $C(O)O - (C1 - C6)脂肪族$ 又は $O - (C1 - C6)脂肪族$ から選択され；そして、

R^8 は $CH_3(CO) -$ 、 $C6 - C10$ アリールスルホニル又は $C1 - C6$ アルキルスルホニルである] の化合物又は製薬上許容しうるその塩。

40

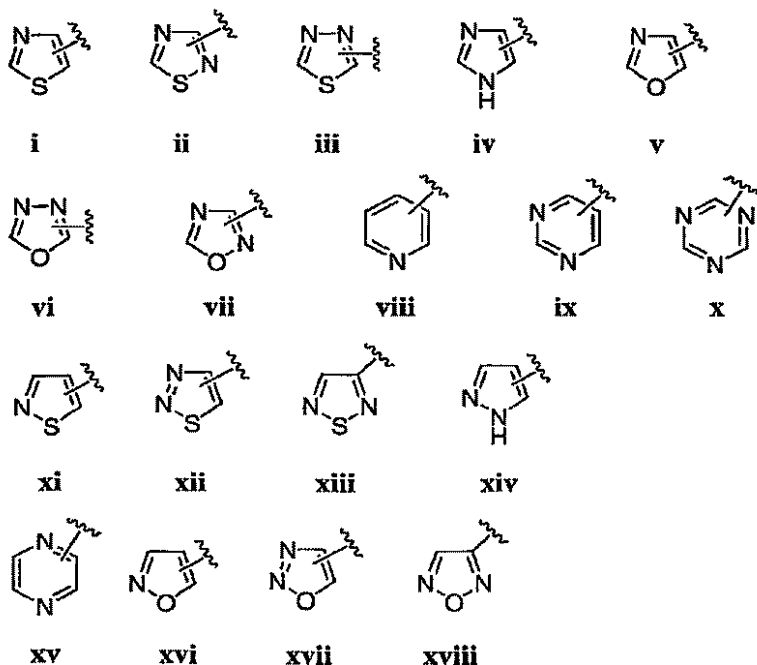
【請求項 2】

w が 0 であり、そして x 及び y の各々が独立して 1 又は 2 である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

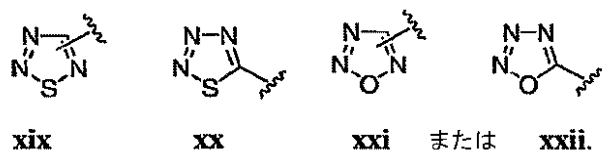
Z が下記：

【化 3】



10

【化 4】



20

から選択され、ここで Z は R^1 、 R^2 又は R^5 から独立して選択される R^Z 置換基 2 個までで置換されている請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

Z が式 i、式 ii、式 viii、式 ix 又は式 x を有する場合により置換された環である請求項 3 記載の化合物。

30

【請求項 5】

X が結合、 $-C(R^2)_2-$ 又は $-NR^2-$ から選択される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】

X が結合、 $-CH_2-$ 、 $-CHMe-$ 、 $-C(Me)_2-$ 又は $-NH-$ である請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】

Q が $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-NH-$ 又は $N(C_1-C_6)$ アルキルから選択される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

Q が C_1-C_6 直鎖又は分枝鎖アルキリデン鎖であり、ここで Q のメチレン単位 1 個までが O、S、NH、 $N(C_1-C_4)$ アルキル) 又はスピロシクロアルキレン基で置き換えられている請求項 1 記載の化合物。

40

【請求項 9】

R^Q が R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 又は R^5 から独立して選択される置換基 4 個までで場合により置換されているフェニルである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 10】

R^Q が CN、 CF_3 、OH、 C_1-4 アルキル、 C_2-4 アルケニル、 C_1-4 アルコキシ、トリフルオロメトキシ、 $C(O)NH_2$ 、 NH_2 、 $NH(C_1-4)$ アルキル)、 $N(C_1-4)$ アルキル) $_2$ 、 $NHC(O)C_1-4$ アルキル又は $C(O)C_1-4$ アルキルから独立して選択される置換基 3 個までで場合により置換されたフェニル環である請求項 9

50

記載の化合物。

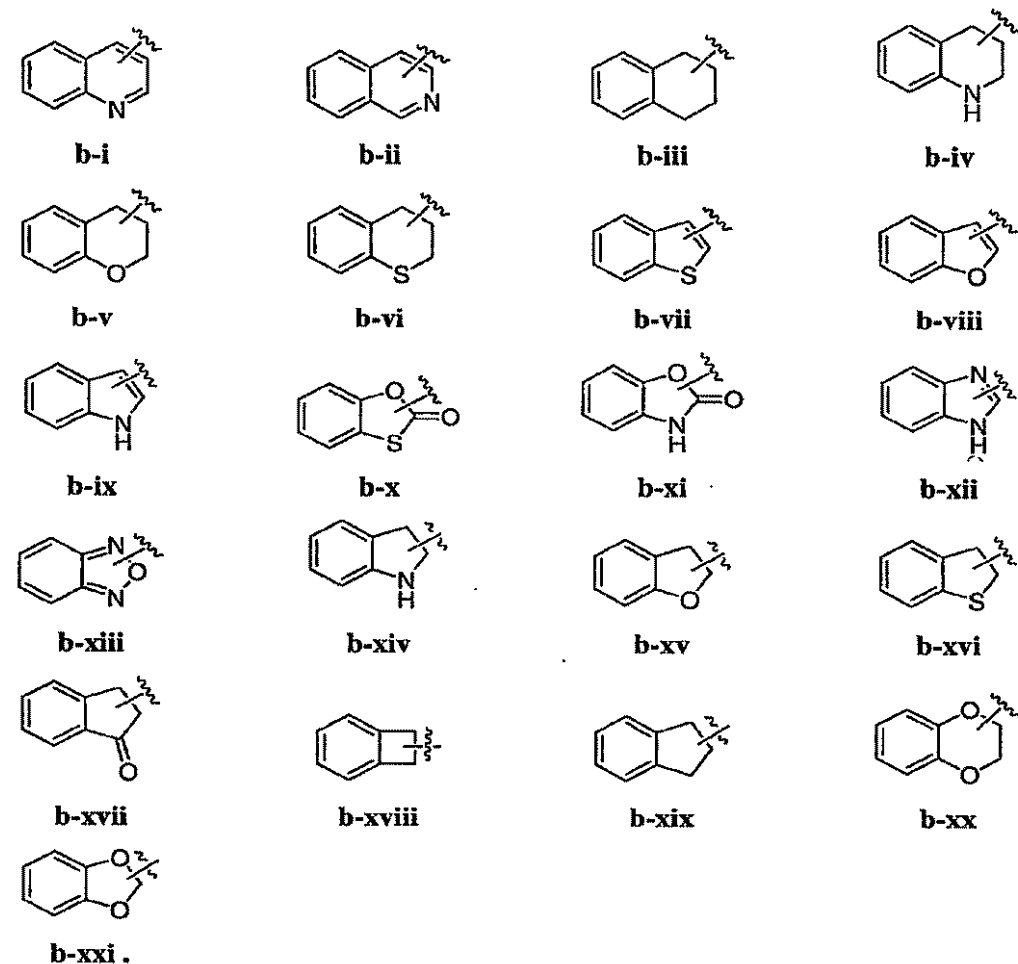
【請求項 1 1】

R^Q が O、S、N 又は NH から独立して選択されるヘテロ原子 0 ~ 5 個を有する 8 ~ 12 員の飽和、部分不飽和又は完全不飽和の 2 環系であり、ここで R^Q は場合により R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 又は R^5 から独立して選択される置換基 4 個までで置換されている、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 2】

R^Q が下記：

【化 5】

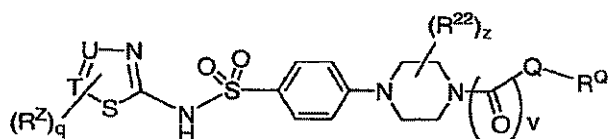


から選択される場合により置換された環である請求項 1 1 記載の化合物。

【請求項 1 3】

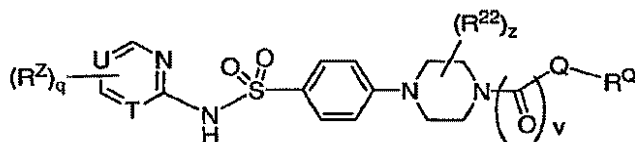
前記化合物が下記式 I A 又は式 I B：

【化 6】



【化 7】

IA



IB;

10

[式中、

U 及び T は各々独立して CH 又は N であるが；ただし U 及び T の両方が同時に N ではなく；

R^{22} は R^1 又は R^2 であり；

R^Z は R^1 、 R^2 又は R^5 から選択され；

q は 0 ~ 2 であり；

v は 0 又は 1 であり；

Q は C 1 - C 4 アルキリデンであり、ここで Q の非隣接メチレン単位 2 個までは場合により、そして独立して、-CO-、-CS-、-COCO-、-CONR²-、-CONR²NR²-、-CO₂-、-OCO-、-NR²CO₂-、-O-、-NR²CONR²-、-OCONR²-、-NR²NR²-、-NR²NR²CO-、-NR²CO-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR²-、-SO₂NR²-、-NR²SO₂-、-NR²SO₂NR²- 又はスピロシクロアルキレン部分により置き換えられており；そして、

20

R^Q は C 1 - C 6 脂肪族基、O、S、N 又は NH から独立して選択されるヘテロ原子 0 ~ 3 個を有する 3 ~ 8 員の飽和、部分不飽和又は完全不飽和の単環、又は O、S、N 又は NH から独立して選択されるヘテロ原子 0 ~ 5 個を有する 8 ~ 15 員の飽和、部分不飽和又は完全不飽和の 2 環又は 3 環の縮合又はスピロ環系であり；

ここで R^Q は場合により R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 又は R^5 から独立して選択される置換基 4 個までで置換されている] を有する請求項 1 記載の化合物。

30

【請求項 1 4】

前記化合物が式 I A を有する請求項 1 3 記載の化合物。

【請求項 1 5】

U が N であり、そして T が CH である請求項 1 3 記載の化合物。

【請求項 1 6】

T が N であり、そして U が CH である請求項 1 3 記載の化合物。

【請求項 1 7】

U 及び T が両方とも CH である請求項 1 3 記載の化合物。

【請求項 1 8】

R^{22} がオキソであり、そしてカルボニルに結合した窒素に隣接する請求項 1 3 記載の化合物。

40

【請求項 1 9】

R^{22} が C 1 - C 4 アルキルであり、そしてカルボニルに結合した窒素に隣接する請求項 1 3 記載の化合物。

【請求項 2 0】

Q が C 1 - C 4 アルキリデンである請求項 1 3 記載の化合物。

【請求項 2 1】

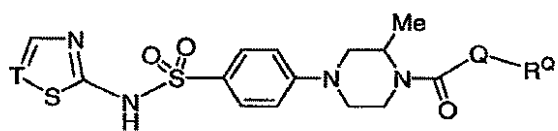
Q が -CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH(Me)-、-C(Me)₂- 又は -CH(i-Pr)- である請求項 2 0 記載の化合物。

【請求項 2 2】

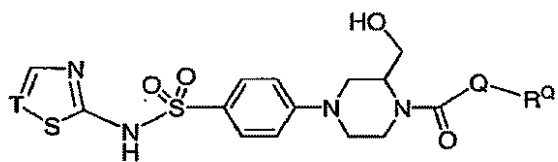
50

前記化合物が下記式 I A - i、式 I A - i i、式 I A - i i i、式 I B - i、式 I B - i i、式 I B - i i i i :

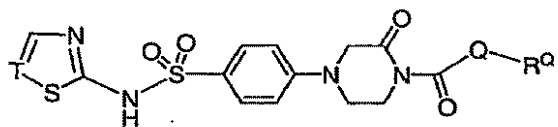
【化 8】



IA-i;



IA-ii;

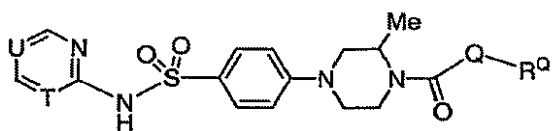


10

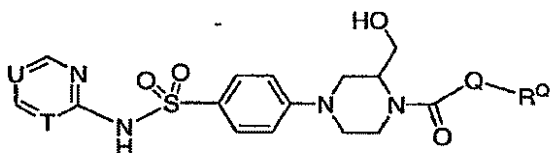
20

【化 9】

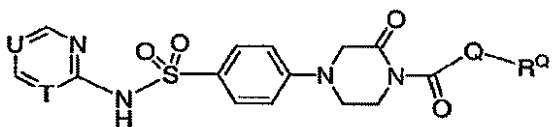
IA-iii;



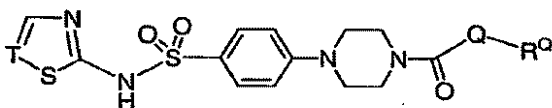
IB-i;



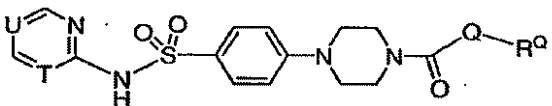
IB-ii;



IB-iii;



IA-iv; または



IB-iv;

[式中、

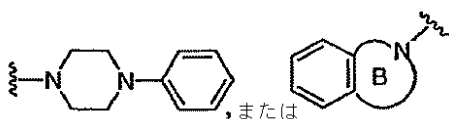
Q は C 1 - C 4 直鎖又は分枝鎖のアルキルデンであり、ここで Q のメチレン単位 1 個までが場合により、そして独立して - O - で置き換えられており；

T は CH 又は N であり；

U は CH 又は N であり；

R^Q はフェニル、

【化 10】



であり、ここで環 B は単一の窒素ヘテロ原子を有する 5 ~ 7 員の複素環又はヘテロアリール環であり；

ここで R^Q は場合により R¹、R² 又は R³ から独立して選択される置換基 4 個までで置換されている] を有する請求項 13 記載の化合物。

【請求項 23】

R^Q が下記：

10

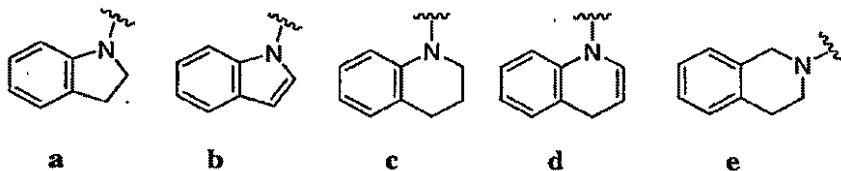
20

30

40

50

【化 1 1】



[式中 R^Q は場合により R^1 、 R^2 又は R^3 から選択される置換基 4 個までで置換されている] から選択される請求項 2 記載の化合物。

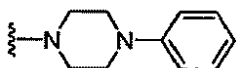
【請求項 2 4】

R^Q が R^1 、 R^2 又は R^3 から独立して選択される置換基 4 個までで場合により置換されているフェニルである請求項 2 記載の化合物。

【請求項 2 5】

R^Q が下記：

【化 1 2】

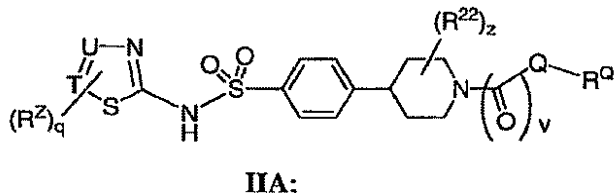


[式中 R^Q は場合により R^1 、 R^2 又は R^3 から選択される置換基 4 個までで置換されている] である請求項 2 記載の化合物。

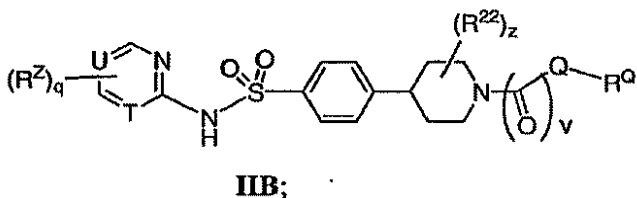
【請求項 2 6】

前記化合物が下記式 I I A 又は式 I I B：

【化 1 3】



【化 1 4】



[式中、 U 、 T 、 R^{22} 、 R^Z 、 z 、 q 、 v 、 Q 及び R^Q は請求項 1 3 において定義された通りである] を有する請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 7】

v 、 q 及び z がゼロである請求項 2 6 記載の化合物。

【請求項 2 8】

U が N であり、そして T が CH である請求項 2 6 記載の化合物。

【請求項 2 9】

U が CH であり、そして T が N である請求項 2 6 記載の化合物。

【請求項 3 0】

U 及び T が両方とも CH である請求項 2 6 記載の化合物。

【請求項 3 1】

Q が $C1 - C4$ 直鎖又は分枝鎖のアルキリデンである請求項 2 6 記載の化合物。

【請求項 3 2】

10

20

30

40

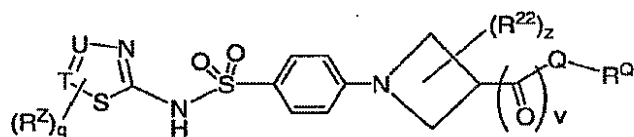
50

Q が $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})-$ 、 $-\text{C}(\text{Me})_2-$ 又は $-\text{CH}(\text{i-Pr})-$ である請求項 31 記載の化合物。

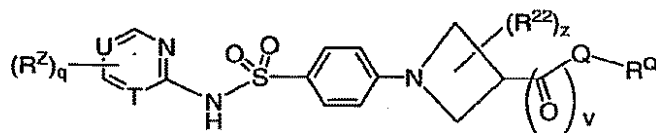
【請求項 33】

前記化合物が下記式 IIIA 又は式 IIIB :

【化 15】



IIIA;



IIIB

10

[式中、U、T、 R^{22} 、 R^Z 、z、q、v、Q 及び R^Q は請求項 13 において定義された通りである] を有する請求項 1 記載の化合物。

【請求項 34】

v、q 及び z がゼロである請求項 33 記載の化合物。

20

【請求項 35】

v がゼロであり、そして Q が $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}1-\text{C}4 \text{ アルキリデン})-$ である請求項 33 記載の化合物。

【請求項 36】

Q が $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{Me})-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{Me})_2-$ 又は $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{i-Pr})-$ である請求項 35 記載の化合物。

【請求項 37】

U が N であり、そして T が CH である請求項 33 記載の化合物。

【請求項 38】

T が N であり、そして U が CH である請求項 33 記載の化合物。

30

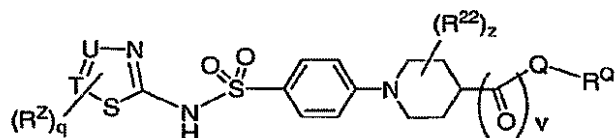
【請求項 39】

U 及び T が両方とも CH である請求項 33 記載の化合物。

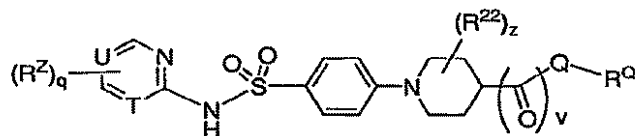
【請求項 40】

前記化合物が下記式 IVA 又は式 IVB :

【化 16】



IVA;



IVB;

40

[式中、U、T、 R^{22} 、 R^Z 、z、q、v、Q 及び R^Q は請求項 13 において定義された通りである] を有する請求項 1 記載の化合物。

【請求項 41】

50

v、q 及び z がゼロである請求項 40 記載の化合物。

【請求項 42】

U が N であり、そして T が CH である請求項 40 記載の化合物。

【請求項 43】

T が N であり、そして U が CH である請求項 40 記載の化合物。

【請求項 44】

U 及び T が両方とも CH である請求項 40 記載の化合物。

【請求項 45】

Q が C1 - C4 直鎖又は分枝鎖のアルキリデンである請求項 40 記載の化合物。

【請求項 46】

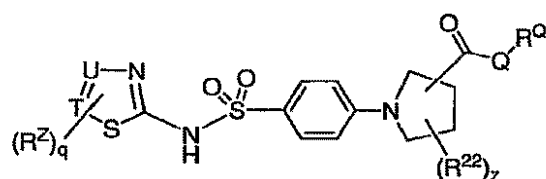
10

Q が -CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH(Me)-、-C(Me)₂- 又は -CH(i-Pr)- である請求項 45 記載の化合物。

【請求項 47】

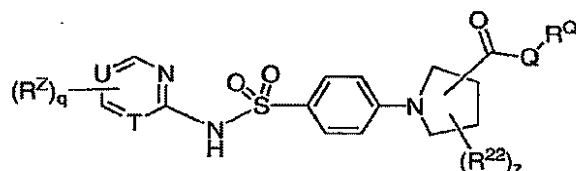
前記化合物が下記式 VA 又は式 VB：

【化 17】



VA;

20



VB;

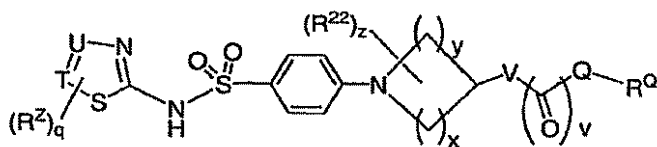
[式中、U、T、R²²、R^Z、z、q、v、Q 及び R^Q は請求項 13 において定義された通りである] を有する請求項 1 記載の化合物。

30

【請求項 48】

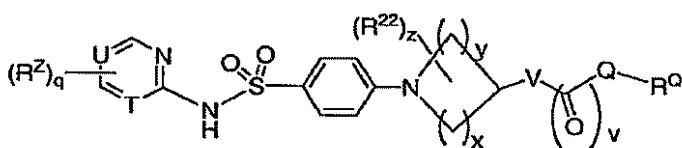
前記化合物が下記式 VIA 又は式 VIB：

【化 18】



VIA;

40



VIB;

[式中、V は結合、O、NR²、または C(R²)₂ であり、そして U、T、R²²、R^Z、z、q、v、Q 及び R^Q は請求項 13 において定義された通りである] を有する請求

50

項 1 記載の化合物。

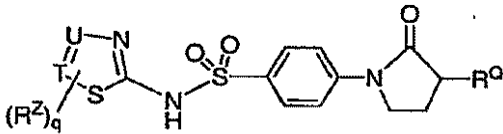
【請求項 49】

V が結合、O 又は NH である請求項 48 記載の化合物。

【請求項 50】

前記化合物が下記式 VIA-i :

【化 19】



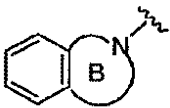
10

VIA-i

[式中、

R^Q は

【化 20】



であり、ここで環 B は単一の窒素ヘテロ原子を有する 5 ~ 7 員の複素環又はヘテロアリアル環であり；ここで R^Q は場合により R¹、R² 又は R³ から独立して選択される置換基 4 個までで置換されている] を有する請求項 48 記載の化合物。

20

【請求項 51】

U 及び T が両方とも CH である請求項 50 記載の化合物。

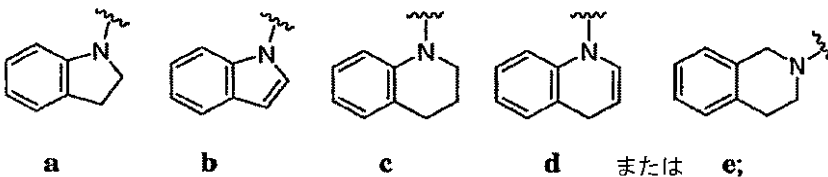
【請求項 52】

U が CH であり、そして T が N である請求項 50 記載の化合物。

【請求項 53】

R^Q が下記：

【化 21】



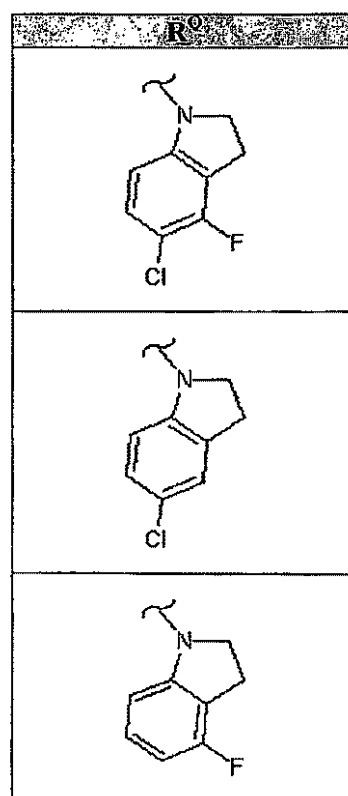
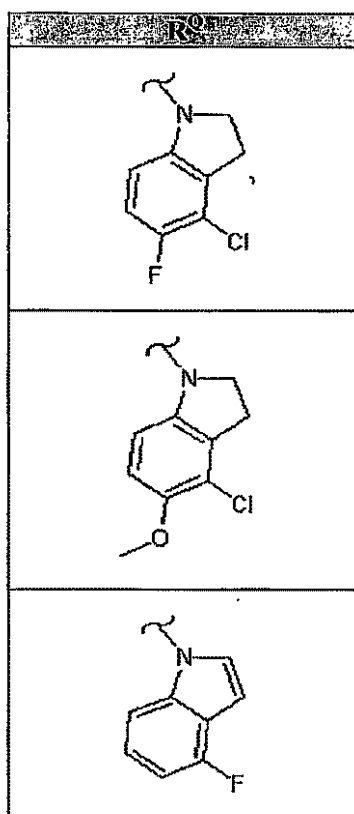
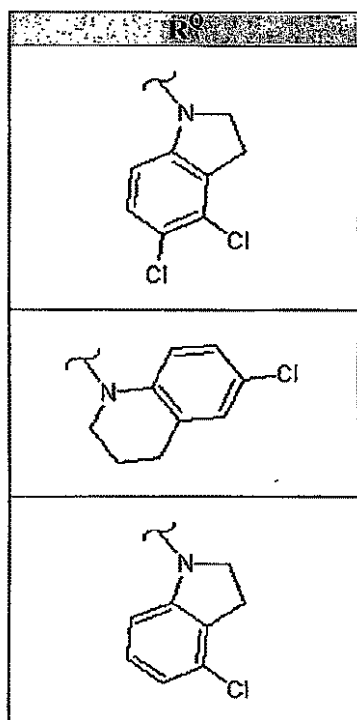
30

[式中 R^Q は場合により R¹、R² 又は R³ から選択される置換基 4 個までで置換されている] から選択される請求項 50 記載の化合物。

【請求項 54】

R^Q が下記：

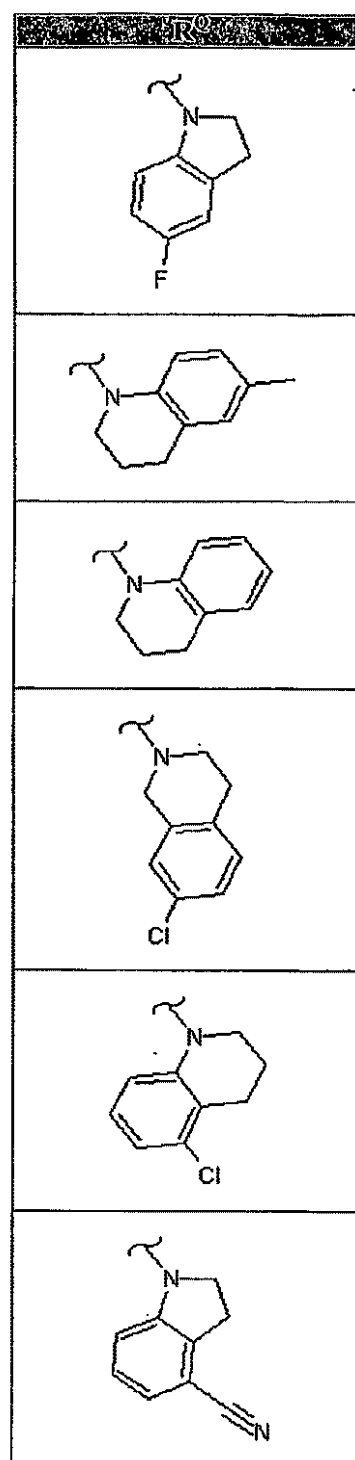
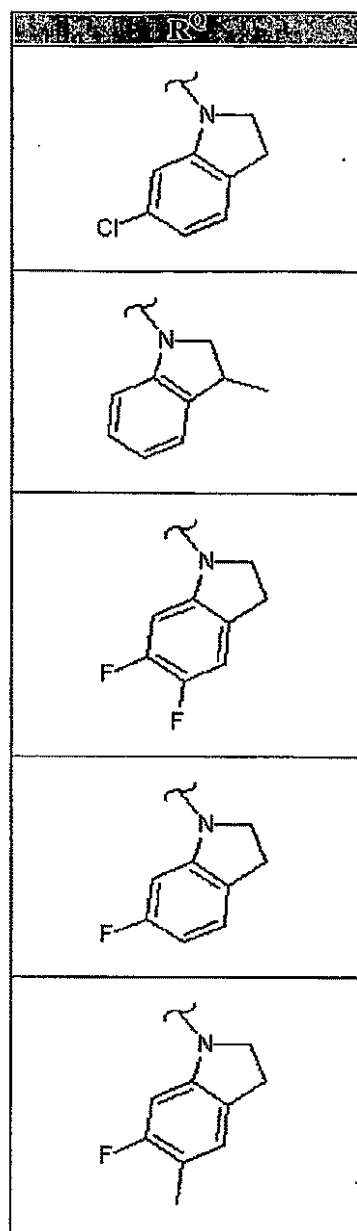
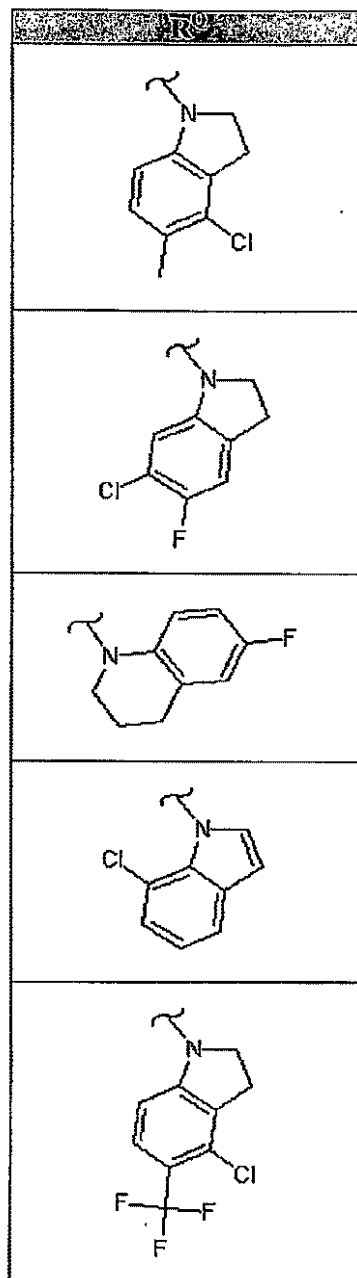
【化 2 2】



10

20

【化 2 3】



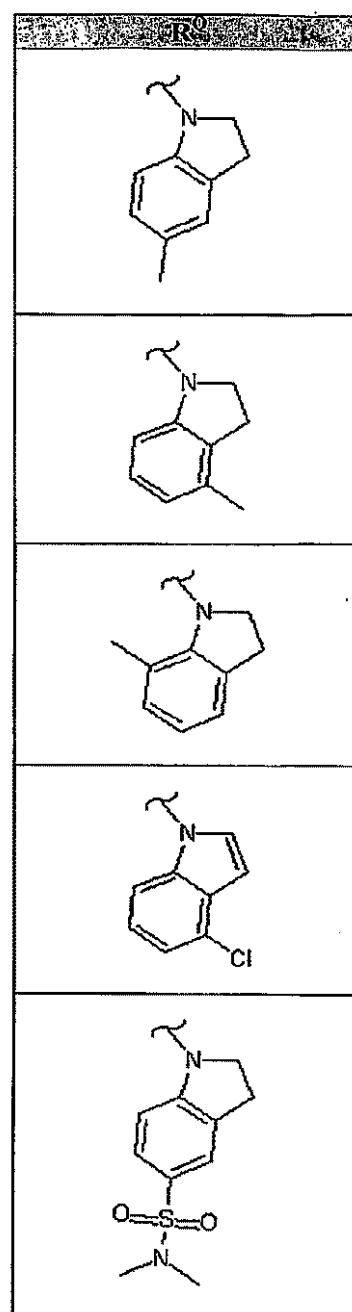
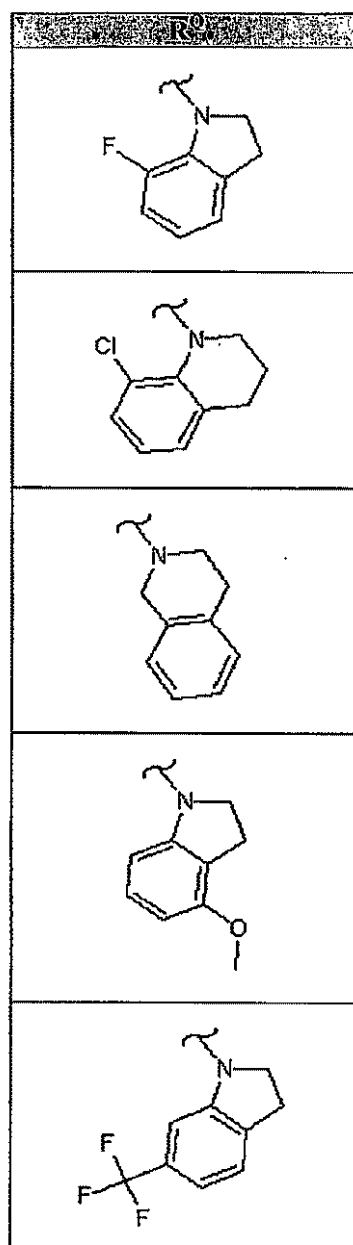
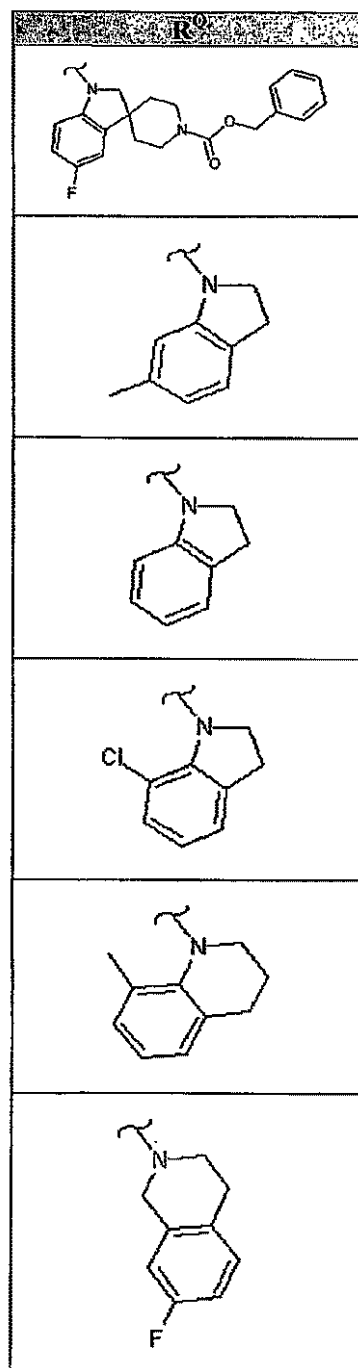
10

20

30

40

【化 2 4】

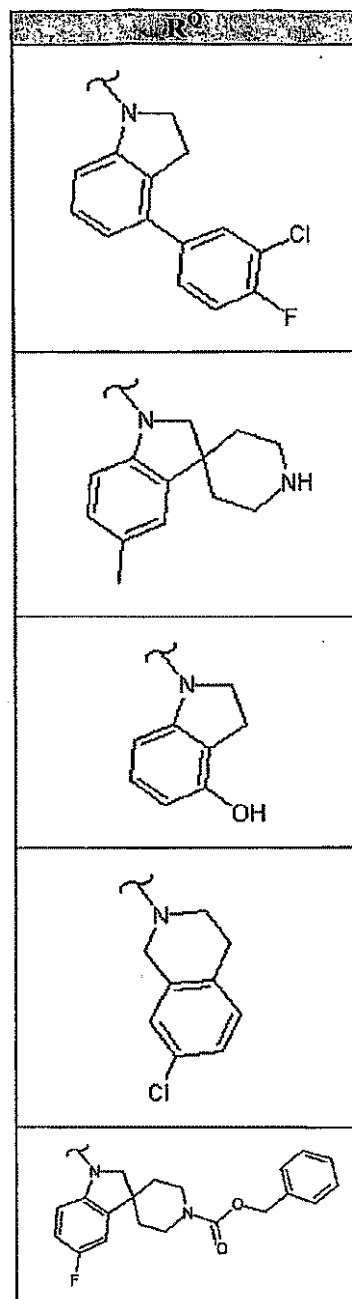
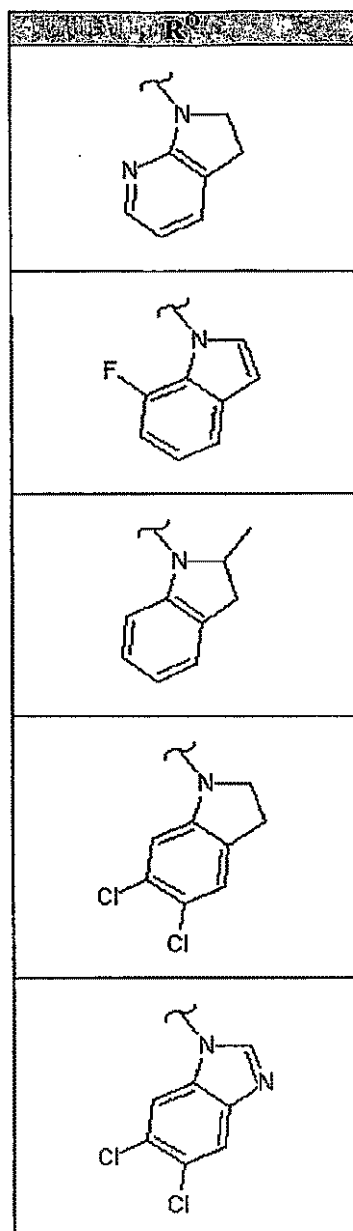
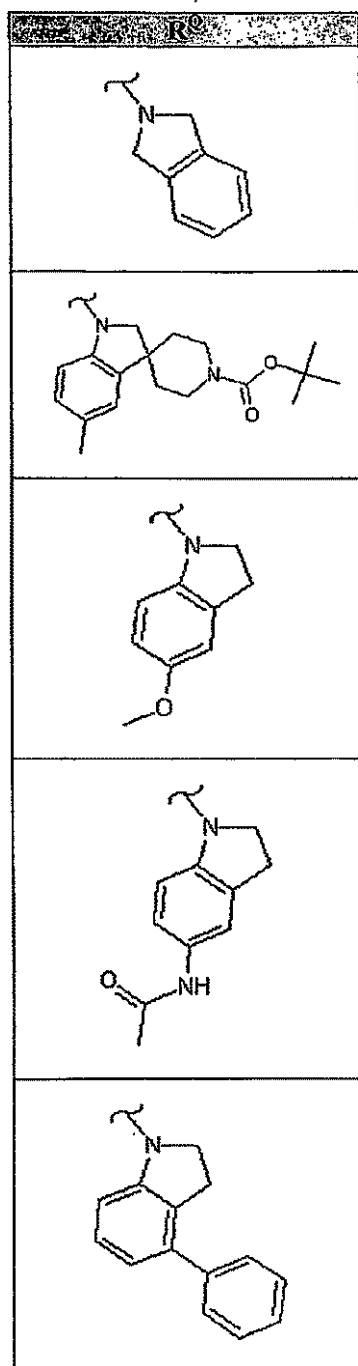


10

20

30

【化 2 5】



10

20

30

【化 2 6】

R^0	R^0	R^0

10

20

30

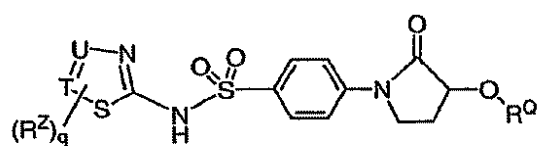
40

から選択される請求項 50 記載の化合物。

【請求項 55】

前記化合物が下記式 VIA - ii :

【化 27】



VIA-ii;

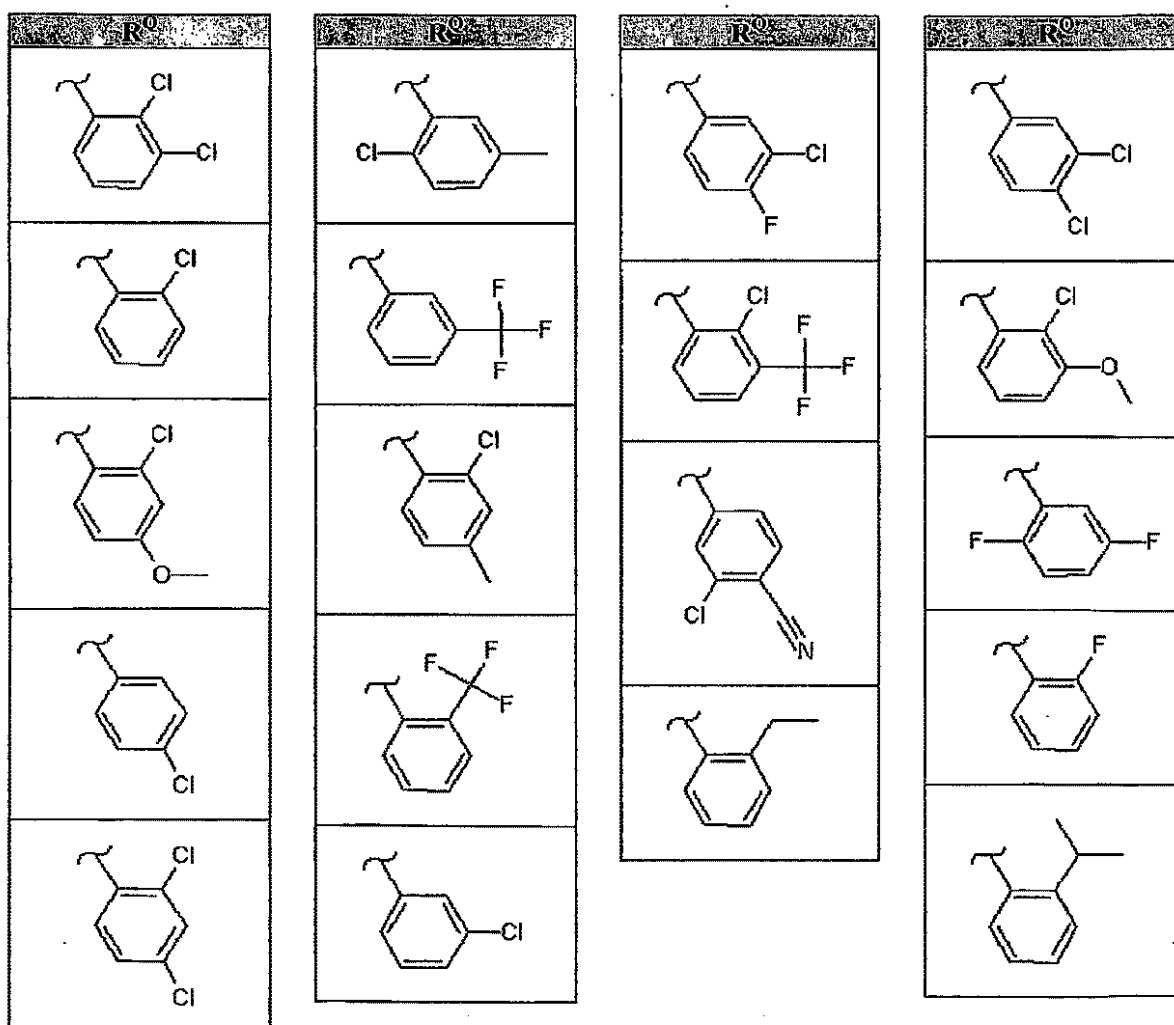
[式中、 R^Q は R^1 、 R^2 又は R^3 から独立して選択される置換基 4 個までで場合により置換されているフェニルである] を有する請求項 48 記載の化合物。

【請求項 56】

50

R⁹ が下記 :

【化 28】

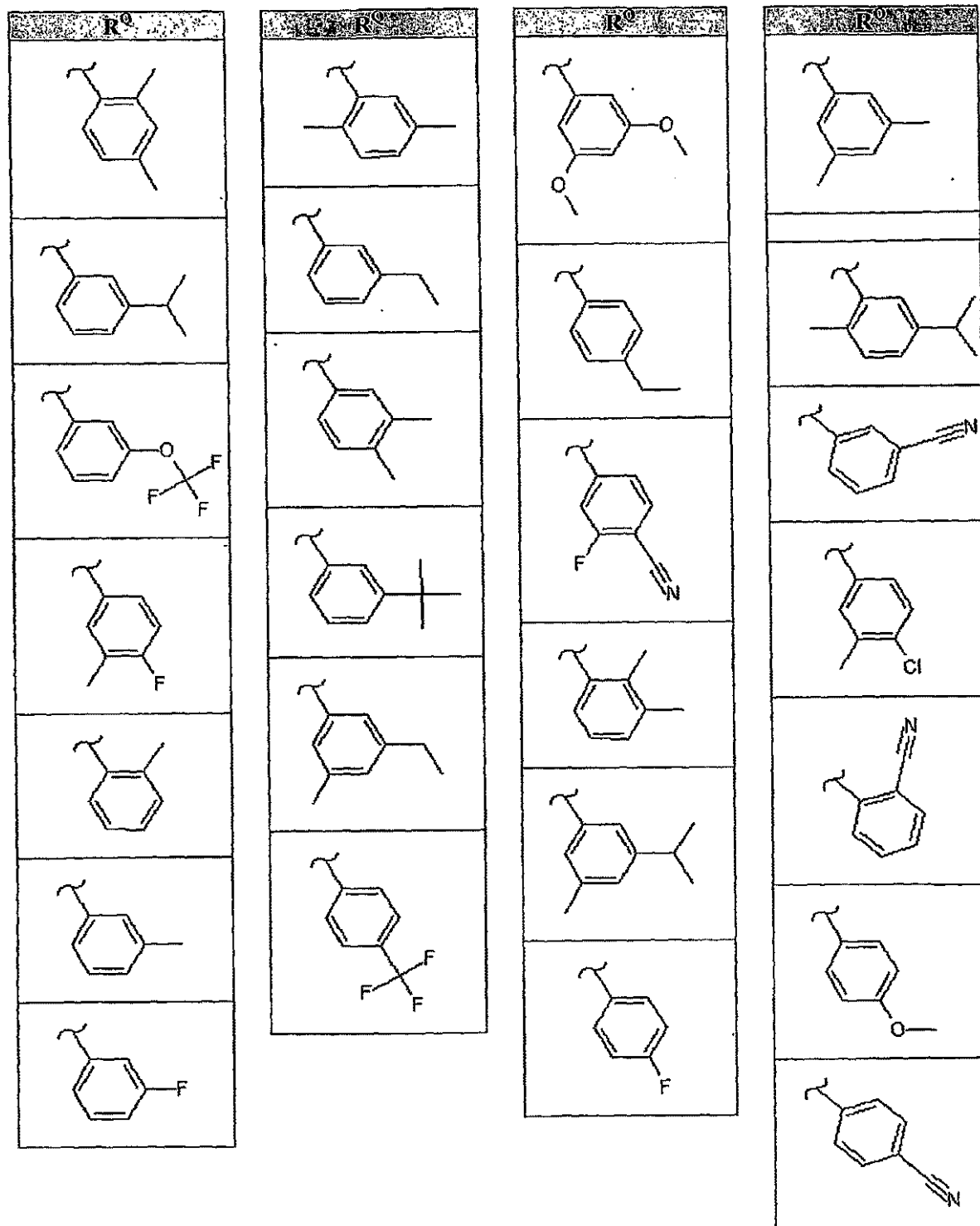


10

20

30

【化 2 9】



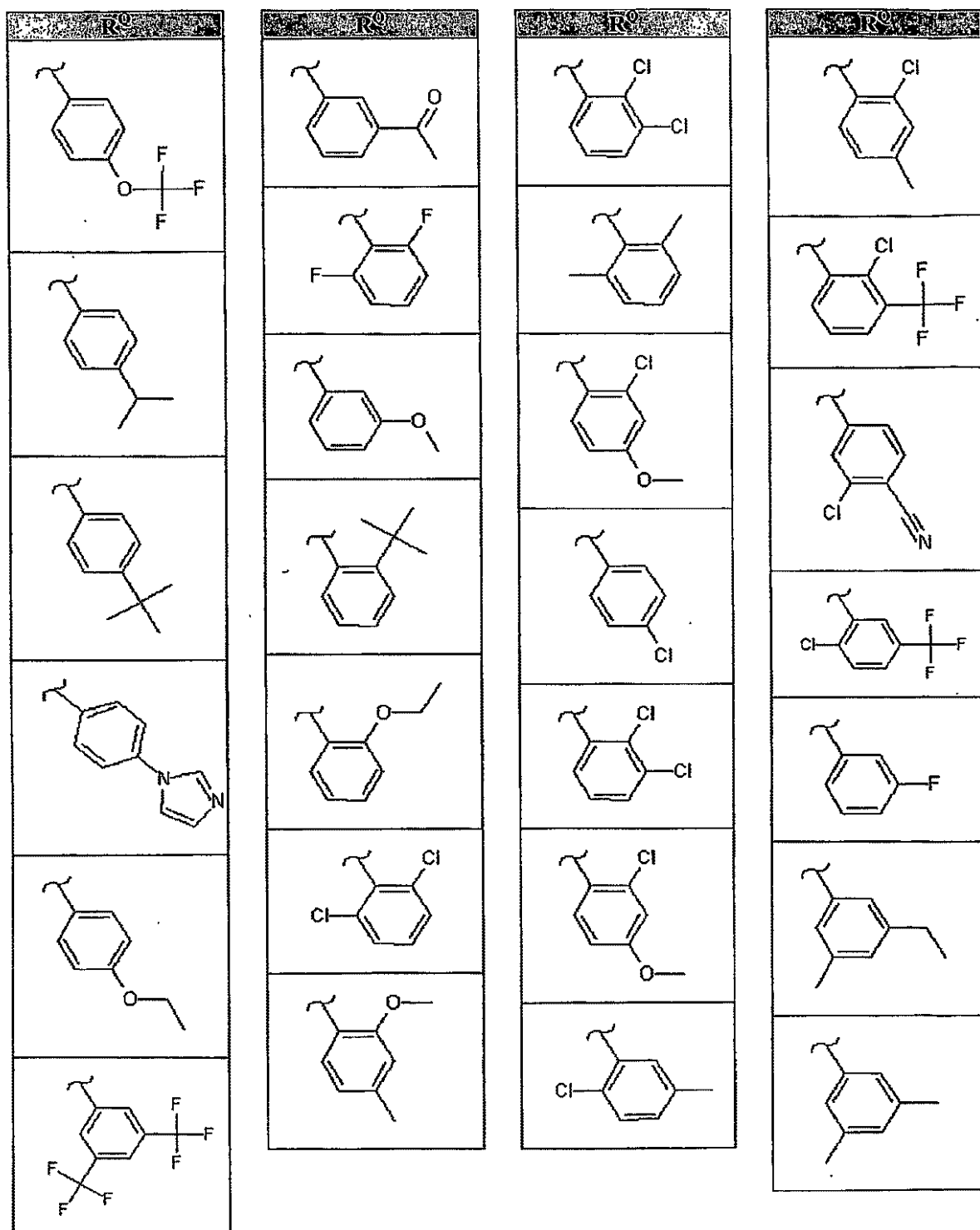
10

20

30

40

【化 3 0】



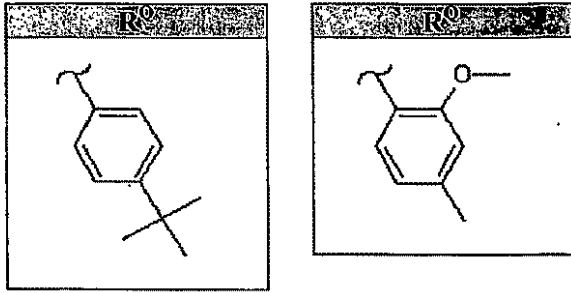
10

20

30

40

【化 3 1】



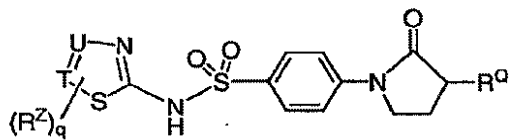
10

から選択される請求項 5 5 記載の化合物。

【請求項 5 7】

前記化合物が下記式 V I A - i i i :

【化 3 2】

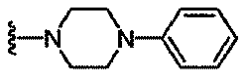


VIA-iii;

20

[式中、
R^Q は

【化 3 3】



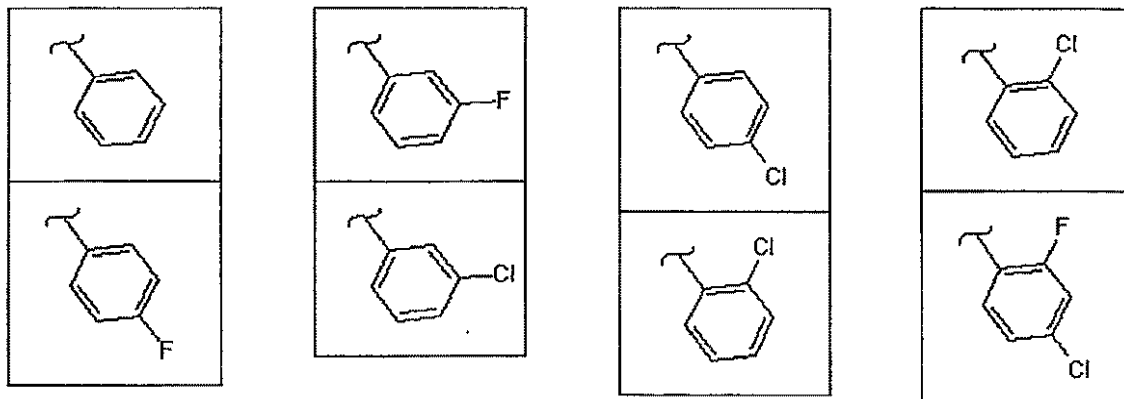
であり；ここで R^Q は場合により R¹、R² 又は R³ から独立して選択される置換基 4 個
までで置換されている]を有する請求項 4 8 記載の化合物。

30

【請求項 5 8】

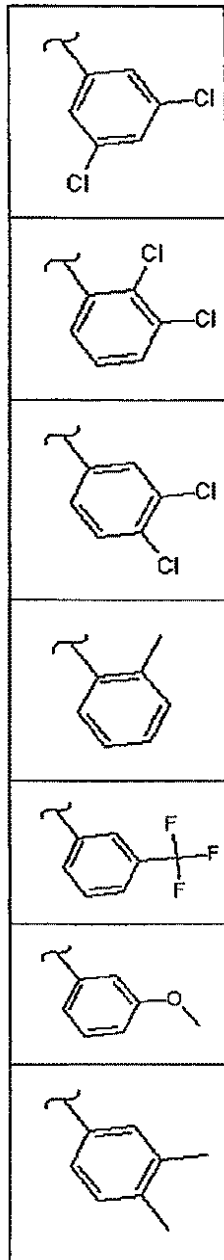
前記 R^Q におけるピペラジンに結合した場合により置換されたフェニル環が下記：

【化 3 4】



40

【化 3 5】



から選択される請求項 5 7 記載の化合物。

【請求項 5 9】

前記化合物が表 2 から選択される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6 0】

請求項 1 ~ 5 9 の何れか 1 項に記載の化合物及び製薬上許容しうる担体、アジュバント又はビヒクルを含む医薬組成物。

【請求項 6 1】

下記式 N - 1 :

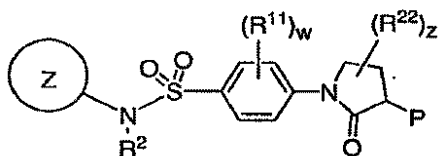
10

20

30

40

【化 3 6】



N-1;

[式中、

10

環 Z は O、S 又は N から選択される環ヘテロ原子 1 ~ 4 個を有する 5 ~ 7 員の不飽和又は芳香族の環であり、ここで Z は場合により R² 置換基の q 個までの存在により置換され、ここで各 R² は独立して R¹、R²、R³、R⁴ 又は R⁵ から選択され；そして q は 0 ~ 4 であり；

w は 0 ~ 4 であり；

z は 0 ~ 4 であり；

P は - O - P G 又は適当な脱離基であり；

P G は適当な脱離基であり；

R^{1 1} は R² 又は Y であり；

R^{2 2} は R¹、R² 又は R⁴ であり；

20

R¹ は (CH₂)_n - Y であり；

n は 0、1 又は 2 であり；

Y はハロ、CN、NO₂、CF₃、OCF₃、OH、SR⁶、S(O)R⁶、SO₂R⁶、NH₂、NHR⁶、N(R⁶)₂、NR⁶R⁸、COOH、COOR⁶ 又は OR⁶ であり；

R² は水素又は C 1 - C 6 脂肪族であり、ここで各 R² は場合により R¹、R⁴ 又は R⁵ から独立して選択される置換基 2 個までで置換されており；

R³ は C 3 - C 8 環状脂肪族、C 6 - C 10 アリール、C 3 - C 8 複素環又は C 5 - C 10 ヘテロアリール環であり、ここで各 R³ は場合により R¹、R²、R⁴ 又は R⁵ から独立して選択される置換基 3 個までで置換されており；

30

R⁴ は

【化 3 7】

OR⁵, OR⁶, OC(O)R⁶, OC(O)R⁵, OC(O)OR⁶, OC(O)OR⁵, OC(O)N(R⁶)₂,
 OC(O)N(R⁵)₂, OC(O)N(R⁶R⁵), OP(O)(OR⁶)₂, OP(O)(OR⁵)₂, OP(O)(OR⁶)(OR⁵), SR⁶, SR⁵,
 S(O)R⁶, S(O)R⁵, SO₂R⁶, SO₂R⁵, SO₂N(R⁶)₂, SO₂N(R⁵)₂, SO₂NR⁵R⁶, SO₃R⁶, SO₃R⁵, C(O)R⁵,
 C(O)OR⁵, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, C(O)N(R⁶)₂, C(O)N(R⁵)₂, C(O)N(R⁵R⁶), C(O)N(OR⁵)R⁶,
 C(O)N(OR⁵)R⁶, C(O)N(OR⁶)R⁵, C(O)N(OR⁵)R⁵, C(NOR⁶)R⁶, C(NOR⁶)R⁵, C(NOR⁵)R⁶,
 C(NOR⁵)R⁵, N(R⁶)₂, N(R⁵)₂, N(R⁵R⁶), NR⁵C(O)R⁵, NR⁶C(O)R⁶, NR⁶C(O)R⁵, NR⁶C(O)OR⁶,
 NR⁵C(O)OR⁶, NR⁶C(O)OR⁵, NR⁵C(O)OR⁵, NR⁶C(O)N(R⁶)₂, NR⁶C(O)NR⁵R⁶,
 NR⁶C(O)N(R⁵)₂, NR⁵C(O)N(R⁶)₂, NR⁵C(O)NR⁵R⁶, NR⁵C(O)N(R⁵)₂, NR⁶C(S)N(R⁶)₂,
 NR⁶C(S)NR⁵R⁶, NR⁶C(S)N(R⁵)₂, NR⁵C(S)N(R⁶)₂, NR⁵C(S)NR⁵R⁶, NR⁵C(S)N(R⁵)₂,
 NR⁶SO₂R⁶, NR⁶SO₂R⁵, NR⁵SO₂R⁵, NR⁶SO₂N(R⁶)₂, NR⁶SO₂NR⁵R⁶, NR⁶SO₂N(R⁵)₂,
 NR⁵SO₂NR⁵R⁶, NR⁵SO₂N(R⁵)₂, N(OR⁶)R⁶, N(OR⁶)R⁵, N(OR⁵)R⁵, N(OR⁵)R⁶,
 P(O)(OR⁶)N(R⁶)₂, P(O)(OR⁶)N(R⁵R⁶), P(O)(OR⁶)N(R⁵)₂, P(O)(OR⁵)N(R⁵R⁶),
 P(O)(OR⁵)N(R⁶)₂, P(O)(OR⁵)N(R⁵)₂, P(O)(OR⁶)₂, P(O)(OR⁵)₂, または P(O)(OR⁶)(OR⁵);

40

であり；

50

R^5 は $C3 - C8$ 環状脂肪族、 $C6 - C10$ アリール、 $C3 - C8$ 複素環又は $C5 - C10$ ヘテロアリール環であり、ここで各 R^5 は場合により R^1 置換基 3 個までで置換されており；

R^6 は H 又は $C1 - C6$ 脂肪族であり、ここで R^6 は場合により R^7 置換基で置換されており；

R^7 は $C3 - C8$ 環状脂肪族、 $C6 - C10$ アリール、 $C3 - C8$ 複素環又は $C5 - C10$ ヘテロアリール環であり、そして各 R^7 は場合により $C1 - C6$ 脂肪族又は $(CH_2)_m - Z'$ から独立して選択される置換基 2 個までで置換されており、ここで m は $0 \sim 2$ であり；

Z' はハロ、 CN 、 NO_2 、 $C(Halo)_3$ 、 $CH(Halo)_2$ 、 $CH_2(Halo)$ 、 $-OC(Halo)_3$ 、 $-OCH(Halo)_2$ 、 $-OCH_2(Halo)$ 、 OH 、 $S - (C1 - C6)$ 脂肪族、 $S(O) - (C1 - C6)$ 脂肪族、 $SO_2 - (C1 - C6)$ 脂肪族、 NH_2 、 $NH - (C1 - C6)$ 脂肪族、 $N((C1 - C6) 脂肪族)_2$ 、 $N((C1 - C6) 脂肪族)R^8$ 、 $COOH$ 、 $C(O)O - (C1 - C6)$ 脂肪族又は $O - (C1 - C6)$ 脂肪族から選択され；そして、

R^8 は $CH_3(CO) -$ 、 $C6 - C10$ アリールスルホニル又は $C1 - C6$ アルキルスルホニルである] を有する化合物。

【請求項 62】

P が $-O-PG$ である請求項 61 記載の化合物。

【請求項 63】

PG がメトキシメチル、メトキシエチル、テトラヒドロピラニル、アリルカーボネート、トリメチルシリル、*t*-ブチル-ジフェニルシリル、*t*-ブチル-ジメチルシリル、アセテート、ベンゾイル、ベンジル又は *p*-メトキシベンジルである請求項 62 記載の化合物。

【請求項 64】

P が適当な脱離基である請求項 61 記載の化合物。

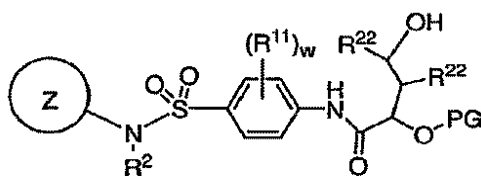
【請求項 65】

P がトリフルオロメタンスルホネート、メタンスルホネート、トシレート又はハロである請求項 61 記載の化合物。

【請求項 66】

下記式 N-2：

【化 38】



N-2

[式中、

環 Z は O 、 S 又は N から選択される環ヘテロ原子 1 ~ 4 個を有する 5 ~ 7 員の不飽和又は芳香族の環であり、ここで Z は場合により R^2 置換基の q 個までの存在により置換され、ここで各 R^2 は独立して R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 又は R^5 から選択され；そして q は $0 \sim 4$ であり；

w は $0 \sim 4$ であり；

PG は適当な脱離基であり；

R^{11} は R^2 又は Y であり；

R^{22} は R^1 、 R^2 又は R^4 であり；

R^1 は $(CH_2)_n - Y$ であり；

10

20

30

40

50

n は 0、1 又は 2 であり；

Y はハロ、CN、NO₂、CF₃、OCF₃、OH、SR⁶、S(O)R⁶、SO₂R⁶、NH₂、NHR⁶、N(R⁶)₂、NR⁶R⁸、COOH、COOR⁶ 又は OR⁶ であり；

R² は水素又は C 1 - C 6 脂肪族であり、ここで各 R² は場合により R¹、R⁴ 又は R⁵ から独立して選択される置換基 2 個までで置換されており；

R³ は C 3 - C 8 環状脂肪族、C 6 - C 10 アリール、C 3 - C 8 複素環又は C 5 - C 10 ヘテロアリール環であり、ここで各 R³ は場合により R¹、R²、R⁴ 又は R⁵ から独立して選択される置換基 3 個までで置換されており；

R⁴ は

10

【化 3 9】

OR⁵, OR⁶, OC(O)R⁶, OC(O)R⁵, OC(O)OR⁶, OC(O)OR⁵, OC(O)N(R⁶)₂,
OC(O)N(R⁵)₂, OC(O)N(R⁶R⁵), OP(O)(OR⁶)₂, OP(O)(OR⁵)₂, OP(O)(OR⁶)(OR⁵), SR⁶, SR⁵,
S(O)R⁶, S(O)R⁵, SO₂R⁶, SO₂R⁵, SO₂N(R⁶)₂, SO₂N(R⁵)₂, SO₂NR⁵R⁶, SO₃R⁶, SO₃R⁵, C(O)R⁵,
C(O)OR⁵, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, C(O)N(R⁶)₂, C(O)N(R⁵)₂, C(O)N(R⁵R⁶), C(O)N(OR⁶)R⁶,
C(O)N(OR⁵)R⁶, C(O)N(OR⁶)R⁵, C(O)N(OR⁵)R⁵, C(NOR⁶)R⁶, C(NOR⁶)R⁵, C(NOR⁵)R⁶,
C(NOR⁵)R⁵, N(R⁶)₂, N(R⁵)₂, N(R⁵R⁶), NR⁵C(O)R⁵, NR⁶C(O)R⁶, NR⁶C(O)R⁵, NR⁶C(O)OR⁶,
NR⁵C(O)OR⁶, NR⁶C(O)OR⁵, NR⁵C(O)OR⁵, NR⁶C(O)N(R⁶)₂, NR⁶C(O)NR⁵R⁶,
NR⁶C(O)N(R⁵)₂, NR⁵C(O)N(R⁶)₂, NR⁵C(O)NR⁵R⁶, NR⁵C(O)N(R⁵)₂, NR⁶C(S)N(R⁶)₂,
NR⁶C(S)NR⁵R⁶, NR⁶C(S)N(R⁵)₂, NR⁵C(S)N(R⁶)₂, NR⁵C(S)NR⁵R⁶, NR⁵C(S)N(R⁵)₂,
NR⁶SO₂R⁶, NR⁶SO₂R⁵, NR⁵SO₂R⁵, NR⁶SO₂N(R⁶)₂, NR⁶SO₂NR⁵R⁶, NR⁶SO₂N(R⁵)₂,
NR⁵SO₂NR⁵R⁶, NR⁵SO₂N(R⁵)₂, N(OR⁶)R⁶, N(OR⁶)R⁵, N(OR⁵)R⁵, N(OR⁵)R⁶,
P(O)(OR⁶)N(R⁶)₂, P(O)(OR⁶)N(R⁵R⁶), P(O)(OR⁶)N(R⁵)₂, P(O)(OR⁵)N(R⁵R⁶),
P(O)(OR⁵)N(R⁶)₂, P(O)(OR⁵)N(R⁵)₂, P(O)(OR⁶)₂, P(O)(OR⁵)₂, または P(O)(OR⁶)(OR⁵);

20

であり；

R⁵ は C 3 - C 8 環状脂肪族、C 6 - C 10 アリール、C 3 - C 8 複素環又は C 5 - C 10 ヘテロアリール環であり、ここで各 R⁵ は場合により R¹ 置換基 3 個までで置換されており；

30

R⁶ は H 又は C 1 - C 6 脂肪族であり、ここで R⁶ は場合により R⁷ 置換基で置換されており；

R⁷ は C 3 - C 8 環状脂肪族、C 6 - C 10 アリール、C 3 - C 8 複素環又は C 5 - C 10 ヘテロアリール環であり、そして各 R⁷ は場合により C 1 - C 6 脂肪族又は (CH₂)_m - Z' から独立して選択される置換基 2 個までで置換されており、ここで m は 0 ~ 2 であり；

Z' はハロ、CN、NO₂、C(ハロ)₃、CH(ハロ)₂、CH₂(ハロ)、-OC(ハロ)₃、-OCH(ハロ)₂、-OCH₂(ハロ)、OH、S-(C 1 - C 6)脂肪族、S(O)-(C 1 - C 6)脂肪族、SO₂-(C 1 - C 6)脂肪族、NH₂、NH-(C 1 - C 6)脂肪族、N((C 1 - C 6)脂肪族)₂、N((C 1 - C 6)脂肪族)R⁸、COOH、C(O)O(-(C 1 - C 6)脂肪族)又は O-(C 1 - C 6)脂肪族から選択され；そして、

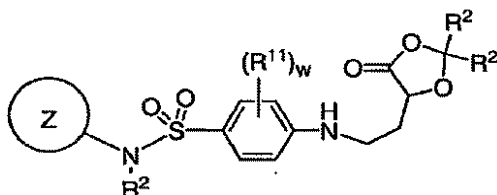
40

R⁸ は CH₃C(O)-、C 6 - C 10 アリールスルホニル又は C 1 - C 6 アルキルスルホニルである] を有する化合物。

【請求項 6 7】

下記式 N - 3：

【化 4 0】



N-3

〔式中、

10

環 Z は O、S 又は N から選択される環ヘテロ原子 1 ~ 4 個を有する 5 ~ 7 員の不飽和又は芳香族の環であり、ここで Z は場合により R² 置換基の q 個までの存在により置換され、ここで各 R² は独立して R¹、R²、R³、R⁴ 又は R⁵ から選択され；そして q は 0 ~ 4 であり；

w は 0 ~ 4 であり；

R^{1 1} は R² 又は Y であり；

R^{2 2} は R¹、R² 又は R⁴ であり；

R¹ は (CH₂)_n - Y であり；

n は 0、1 又は 2 であり；

Y はハロ、CN、NO₂、CF₃、OCF₃、OH、SR⁶、S(O)R⁶、SO₂R⁶、NH₂、NHR⁶、N(R⁶)₂、NR⁶R⁸、COOH、COOR⁶ 又は OR⁶ であり；

20

R² は水素又は C 1 - C 6 脂肪族であり、ここで各 R² は場合により R¹、R⁴ 又は R⁵ から独立して選択される置換基 2 個までで置換されており；

R³ は C 3 - C 8 環状脂肪族、C 6 - C 10 アリール、C 3 - C 8 複素環又は C 5 - C 10 ヘテロアリール環であり、ここで各 R³ は場合により R¹、R²、R⁴ 又は R⁵ から独立して選択される置換基 3 個までで置換されており；

R⁴ は

【化 4 1】

30

OR⁵、OR⁶、OC(O)R⁶、OC(O)R⁵、OC(O)OR⁶、OC(O)OR⁵、OC(O)N(R⁶)₂、

OC(O)N(R⁵)₂、OC(O)N(R⁶R⁵)、OP(O)(OR⁶)₂、OP(O)(OR⁵)₂、OP(O)(OR⁶)(OR⁵)、SR⁶、SR⁵、

S(O)R⁶、S(O)R⁵、SO₂R⁶、SO₂R⁵、SO₂N(R⁶)₂、SO₂N(R⁵)₂、SO₂NR⁵R⁶、SO₃R⁶、SO₃R⁵、C(O)R⁵、

C(O)OR⁵、C(O)R⁶、C(O)OR⁶、C(O)N(R⁶)₂、C(O)N(R⁵)₂、C(O)N(R⁵R⁶)、C(O)N(OR⁶)R⁶、

C(O)N(OR⁵)R⁶、C(O)N(OR⁶)R⁵、C(O)N(OR⁵)R⁵、C(NOR⁶)R⁶、C(NOR⁶)R⁵、C(NOR⁵)R⁶、

C(NOR⁵)R⁵、N(R⁶)₂、N(R⁵)₂、N(R⁵R⁶)、NR⁵C(O)R⁵、NR⁶C(O)R⁶、NR⁶C(O)R⁵、NR⁶C(O)OR⁶、

NR⁵C(O)OR⁶、NR⁶C(O)OR⁵、NR⁵C(O)OR⁵、NR⁶C(O)N(R⁶)₂、NR⁶C(O)NR⁵R⁶、

NR⁶C(O)N(R⁵)₂、NR⁵C(O)N(R⁶)₂、NR⁵C(O)NR⁵R⁶、NR⁵C(O)N(R⁵)₂、NR⁶C(S)N(R⁶)₂、

NR⁶C(S)NR⁵R⁶、NR⁶C(S)N(R⁵)₂、NR⁵C(S)N(R⁶)₂、NR⁵C(S)NR⁵R⁶、NR⁵C(S)N(R⁵)₂、

40

NR⁶SO₂R⁶、NR⁶SO₂R⁵、NR⁵SO₂R⁵、NR⁶SO₂N(R⁶)₂、NR⁶SO₂NR⁵R⁶、NR⁶SO₂N(R⁵)₂、

NR⁵SO₂NR⁵R⁶、NR⁵SO₂N(R⁵)₂、N(OR⁶)R⁶、N(OR⁶)R⁵、N(OR⁵)R⁵、N(OR⁵)R⁶、

P(O)(OR⁶)N(R⁶)₂、P(O)(OR⁶)N(R⁵R⁶)、P(O)(OR⁶)N(R⁵)₂、P(O)(OR⁵)N(R⁵R⁶)、

P(O)(OR⁵)N(R⁶)₂、P(O)(OR⁵)N(R⁵)₂、P(O)(OR⁶)₂、P(O)(OR⁵)₂、または P(O)(OR⁶)(OR⁵)；

であり；

R⁵ は C 3 - C 8 環状脂肪族、C 6 - C 10 アリール、C 3 - C 8 複素環又は C 5 - C 10 ヘテロアリール環であり、ここで各 R⁵ は場合により R¹ 置換基 3 個までで置換されており；

50

R^6 は H 又は C 1 - C 6 脂肪族であり、ここで R^6 は場合により R^7 置換基で置換されており；

R^7 は C 3 - C 8 環状脂肪族、C 6 - C 10 アリール、C 3 - C 8 複素環又は C 5 - C 10 ヘテロアリール環であり、そして各 R^7 は場合により C 1 - C 6 脂肪族又は $(CH_2)_m - Z'$ から独立して選択される置換基 2 個までで置換されており、ここで m は 0 ~ 2 であり；

Z' はハロ、CN、 NO_2 、 C (ハロ)₃、 CH (ハロ)₂、 CH_2 (ハロ)、 $-OR$ (ハロ)₃、 $-OCH$ (ハロ)₂、 $-OCH_2$ (ハロ)、OH、 S - (C 1 - C 6) 脂肪族、 $S(O)$ - (C 1 - C 6) 脂肪族、 SO_2 - (C 1 - C 6) 脂肪族、 NH_2 、 NH - (C 1 - C 6) 脂肪族、 N ((C 1 - C 6) 脂肪族)₂、 N ((C 1 - C 6) 脂肪族) R^8 、 $COOH$ 、 $C(O)O$ - (C 1 - C 6) 脂肪族又は O - (C 1 - C 6) 脂肪族から選択され；そして、

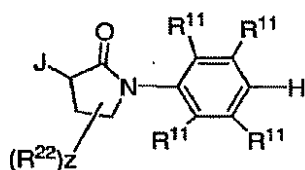
10

R^8 は $CH_3C(O)-$ 、C 6 - C 10 アリールスルホニル又は C 1 - C 6 アルキルスルホニルである] を有する化合物。

【請求項 68】

下記式 N - 4：

【化 42】



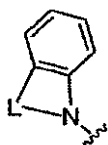
20

N-4

[式中、

J は

【化 43】



30

であり、ここで L は $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 又は $-CH_2-CH_2-CH_2-$ であり；

ここで J は場合により R^1 、 R^2 又は R^3 から選択される置換基 4 個までで置換されており；

R^{11} は R^2 又は Y であり；

R^{22} は R^1 、 R^2 又は R^4 であり；

R^1 は $(CH_2)_n - Y$ であり；

n は 0、1 又は 2 であり；

40

Y はハロ、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、OH、 SR^6 、 $S(O)R^6$ 、 SO_2R^6 、 NH_2 、 NHR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 NR^6R^8 、 $COOH$ 、 $COOR^6$ 又は OR^6 であり；

R^2 は水素又は C 1 - C 6 脂肪族であり、ここで各 R^2 は場合により R^1 、 R^4 又は R^5 から独立して選択される置換基 2 個までで置換されており；

R^3 は C 3 - C 8 環状脂肪族、C 6 - C 10 アリール、C 3 - C 8 複素環又は C 5 - C 10 ヘテロアリール環であり、ここで各 R^3 は場合により R^1 、 R^2 、 R^4 又は R^5 から独立して選択される置換基 3 個までで置換されており；

R^4 は

【化 4 4】

OR^5 , OR^6 , $OC(O)R^6$, $OC(O)R^5$, $OC(O)OR^6$, $OC(O)OR^5$, $OC(O)N(R^6)_2$,
 $OC(O)N(R^5)_2$, $OC(O)N(R^6R^5)$, $OP(O)(OR^6)_2$, $OP(O)(OR^5)_2$, $OP(O)(OR^6)(OR^5)$, SR^6 , SR^5 ,
 $S(O)R^6$, $S(O)R^5$, SO_2R^6 , SO_2R^5 , $SO_2N(R^6)_2$, $SO_2N(R^5)_2$, $SO_2NR^5R^6$, SO_3R^6 , SO_3R^5 , $C(O)R^5$,
 $C(O)OR^5$, $C(O)R^6$, $C(O)OR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, $C(O)N(R^5)_2$, $C(O)N(R^5R^6)$, $C(O)N(OR^6)R^6$,
 $C(O)N(OR^5)R^6$, $C(O)N(OR^6)R^5$, $C(O)N(OR^5)R^5$, $C(NOR^6)R^6$, $C(NOR^6)R^5$, $C(NOR^5)R^6$,
 $C(NOR^5)R^5$, $N(R^6)_2$, $N(R^5)_2$, $N(R^5R^6)$, $NR^5C(O)R^5$, $NR^6C(O)R^6$, $NR^6C(O)R^5$, $NR^6C(O)OR^6$,

【化 4 5】

$NR^5C(O)OR^6$, $NR^6C(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NR^6C(O)N(R^6)_2$, $NR^6C(O)NR^5R^6$,
 $NR^6C(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)N(R^6)_2$, $NR^5C(O)NR^5R^6$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $NR^6C(S)N(R^6)_2$,
 $NR^6C(S)NR^5R^6$, $NR^6C(S)N(R^5)_2$, $NR^5C(S)N(R^6)_2$, $NR^5C(S)NR^5R^6$, $NR^5C(S)N(R^5)_2$,
 $NR^6SO_2R^6$, $NR^6SO_2R^5$, $NR^5SO_2R^5$, $NR^6SO_2N(R^6)_2$, $NR^6SO_2NR^5R^6$, $NR^6SO_2N(R^5)_2$,
 $NR^5SO_2NR^5R^6$, $NR^5SO_2N(R^5)_2$, $N(OR^6)R^6$, $N(OR^6)R^5$, $N(OR^5)R^5$, $N(OR^5)R^6$,
 $P(O)(OR^6)N(R^6)_2$, $P(O)(OR^6)N(R^5R^6)$, $P(O)(OR^6)N(R^5)_2$, $P(O)(OR^5)N(R^5R^6)$,
 $P(O)(OR^5)N(R^6)_2$, $P(O)(OR^5)N(R^5)_2$, $P(O)(OR^6)_2$, $P(O)(OR^5)_2$, または $P(O)(OR^6)(OR^5)$;

10

20

であり；

R^5 は C 3 - C 8 環状脂肪族、C 6 - C 10 アリール、C 3 - C 8 複素環又は C 5 - C 10 ヘテロアリール環であり、ここで各 R^5 は場合により R^1 置換基 3 個までで置換されており；

R^6 は H 又は C 1 - C 6 脂肪族であり、ここで R^6 は場合により R^7 置換基で置換されており；

R^7 は C 3 - C 8 環状脂肪族、C 6 - C 10 アリール、C 3 - C 8 複素環又は C 5 - C 10 ヘテロアリール環であり、そして各 R^7 は場合により C 1 - C 6 脂肪族又は $(CH_2)_m - Z'$ から独立して選択される置換基 2 個までで置換されており、ここで m は 0 ~ 2 であり；

Z' はハロ、CN、NO₂、C(ハロ)₃、CH(ハロ)₂、CH₂(ハロ)、-OC(ハロ)₃、-OCH(ハロ)₂、-OCH₂(ハロ)、OH、S-(C 1 - C 6)脂肪族、S(O)-(C 1 - C 6)脂肪族、SO₂-(C 1 - C 6)脂肪族、NH₂、NH-(C 1 - C 6)脂肪族、N((C 1 - C 6)脂肪族)₂、N((C 1 - C 6)脂肪族) R^8 、COOH、C(O)O(-(C 1 - C 6)脂肪族)又はO-(C 1 - C 6)脂肪族から選択され；そして、

R^8 は CH₃C(O)-、C 6 - C 10 アリールスルホニル又は C 1 - C 6 アルキルスルホニルである] を有する化合物。

【請求項 6 9】

急性、慢性、神経障害性又は炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、クラスター頭痛、三叉神経痛、ヘルペス性神経痛、全般的神経痛、癲癇又は癲癇状態、神経変性障害、精神障害、例えば不安及び鬱病、双極性障害、ミオトニー、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、内蔵痛、骨関節炎痛、ヘルペス後の神経痛、糖尿病性神経障害、脊髄根痛、坐骨神経痛、背部痛、頭部又は頸部の疼痛、重度又は難治性の疼痛、侵害受容疼痛、ブレイクスルー疼痛、術後疼痛、癌性疼痛、卒中、脳虚血、外傷性脳傷害、筋萎縮性側索硬化症、ストレス又は運動誘導性のアンギナ、動悸、高血圧、片頭痛又は異常な胃腸の運動性の対象における治療又は重症度低下の方法であって、それを必要とする対象に、請求項 1 記載の化合物、又は、化合物を含む製薬上許容しうる組成物の有効量を投与することを含む方法。

【請求項 7 0】

30

40

50

前記方法が急性、慢性、神経障害性又は炎症性の疼痛の治療又は重症度低下のために使用される請求項 6 9 記載の方法。

【請求項 7 1】

前記方法が脊髄根痛、坐骨神経痛、背部痛、頭痛、頸部痛、難治性の疼痛、急性の疼痛、術後の疼痛、背部痛、耳鳴又は癌性疼痛の治療又は重症度低下のために使用される請求項 6 9 記載の方法。

【請求項 7 2】

前記方法が大腿の癌性疼痛；非悪性慢性骨疼痛；慢性関節リウマチ；骨関節炎；脊髄狭窄；神経障害性下部背部痛；神経障害性下部背部痛；筋膜疼痛症候群；繊維筋肉痛；側頭下顎関節疼痛；慢性内蔵痛、例えば腹部；すい臓；IBS 疼痛；慢性及び急性の頭痛性疼痛；片頭痛；緊張性頭痛、例えばクラスター頭痛；慢性及び急性の神経障害性の疼痛、例えばヘルペス後の神経痛；糖尿病性神経障害；HIV 関連神経障害；三叉神経痛；シャルコー マリー ツース神経障害；遺伝性感覚神経障害；末梢神経傷害；疼痛性神経腫；異所性近位及び遠位の放電；神経根障害；化学療法誘導性の神経障害性疼痛；放射線療法誘導性の神経障害性疼痛；乳房切除後の疼痛；中枢疼痛；脊髄傷害疼痛；卒中後疼痛；視床性疼痛；複合的限局的疼痛症候群；想像痛；難治性疼痛；急性疼痛、急性術後疼痛；急性筋肉骨格疼痛；関節疼痛；機械的下部背部痛；頸部疼痛；腱炎；傷害／運動性の疼痛；急性内蔵痛、例えば腹痛；腎盂腎炎；虫垂炎；胆嚢炎；腸閉塞；ヘルニア等；胸部疼痛、例えば心臓痛；骨盤疼痛、腎仙痛、急性分娩疼痛、例えば出産疼痛；帝王切開疼痛；急性炎症性、熱傷及び外傷の疼痛；急性間欠的疼痛、例えば子宮内膜症；急性带状疱疹疼痛；鎌状赤血球貧血；急性脾炎；ブレイクスルー疼痛；口顔疼痛、例えば副鼻腔炎疼痛、歯痛；多発性硬化症（MS）の疼痛；鬱病の疼痛；らい病の疼痛；ベーチェット病の疼痛；有痛脂肪症；静脈炎の疼痛；ギャン - パレー疼痛；脚部痛及び踵骨の移動；ハグルンド症候群；先端紅痛症の疼痛；ファブリー病の疼痛；膀胱及び泌尿器の疾患、例えば尿失禁；活動亢進膀胱；膀胱痛症候群；間質性膀胱炎（IC）；又は前立腺炎；複合的限局的疼痛症候群（CRPS）の I 型及び II 型；又はアンギナ誘導の疼痛の治療又は重症度低下のために使用される請求項 6 9 記載の方法。

10

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

（発明の技術分野）

本発明はイオンチャネルの抑制剤として有用な化合物に関する。本発明は又本発明の化合物を含む製薬上許容しうる組成物及び種々の疾患の治療における組成物を用いる方法を提供する。

【背景技術】

【0002】

（発明の背景）

Na チャネルはニューロン及び筋細胞のような全ての興奮性の細胞において活動電位の発生の中心である。それらは脳、胃腸管の平滑筋、骨格筋、末梢神経系、脊髄及び気道を包含する興奮性の組織において重要な役割を果たしている。そのためそれらは種々の疾患状態、例えば、癲癇（Moulard, B. and D. Bertrand (2002) “Epilepsy and sodium channel blockers” Expert Opin. Ther. Patents 12 (1): 85 - 91 参照）、疼痛（Waxman, S. G., S. Dib-Hajj (1999) “Sodium channels and pain” Proc Natl Acad Sci USA 96 (14): 7635 - 9 and Waxman, S. G., T. R. Cummins (2000) “Voltage-gated sodium channels and the molecular pathogenesis of pain: a review” J Rehabil Res Dev 37 (5): 517 - 28 参照）、ミオトニー（Meola, G. and V. Sansone (2000) “Thera

40

50

py in myotonic disorders and in muscle channelopathies" *Neurol Sci* 21(5): S953-61 and Mankodi, A. and C. A. Thornton (2002) "Myotonic syndromes" *Curr Opin Neurol* 15(5): 545-52 参照)、運動失調 (Meisler, M. H., J. A. Kearneyら (2002) "Mutations of voltage-gated sodium channels in movement disorders and epilepsy" *Novartis Found Symp* 241: 72-81 参照)、多発性硬化症 (Black, J. A., S. Dib-Hajjら (2000) "Sensory neuron-specific sodium channel SNS is a 10
normally expressed in the brains of mice with experimental allergic encephalomyelitis and humans with multiple sclerosis" *Proc Natl Acad Sci USA* 97(21): 11598-602, and Renganathan, M., M. Gelderblomら (2003) "Expression of Nav1.8 sodium channels 20
perturbs the firing patterns of cerebellar purkinje cells" *Brain Res* 959(2): 235-42 参照)、過敏性腸 (Su, X., R. E. Wachtelら (1999) "Capsaicin sensitivity and voltage-gated sodium currents in colon sensory neurons from 20
rat dorsal root ganglia" *Am J Physiol* 277(6 Pt 1): G1180-8, and Laird, J. M., V. Souslovaら (2002) "Deficits in visceral pain and referred hyperalgesia in Nav1.8 (SNS/PN3)-null mice" *J Neurosci* 22(19): 8352-6 参照)、尿失禁及び内蔵痛 (Yoshimura, N., S. Sekiら (2001) "The involvement of the tetrodotoxin-resistant sodium channel Nav1.8 (PN3/SNS) in a rat model of visceral pain" *J Neurosci* 21(30
21): 8690-6 参照)、並びに一連の精神機能不全、例えば不安及びうつ病 (Hurley, S. C. (2002) "Lamotrigine update and its use in mood disorders" *Ann Pharmacother* 36(5): 860-73) において重要な役割を果たしている。

【0003】

電位型 Na チャネルは9種の異なるサブタイプ (Nav1.1 - Nav1.9) よりなる遺伝子ファミリーを含む。表1に示す通り、これらのサブタイプは組織特異的な局在化及び機能の相違を示す (Goldin, A. L. (2001) "Resurgence of sodium channel research" *Annu Rev Physiol* 63: 871-94 参照)。遺伝子ファミリーの3つのメンバー (Nav1.8, 1.9、1.5) はよく知られたNaチャネルブロッカーTTXによるブロックに対して耐性であり、この遺伝子ファミリー内でのサブタイプ特異性を示している。突然変異分析によればTTX結合のための重要な残基としてグルタメート387が識別されている (Noda, M., H. Suzukiら (1989) "A single point mutation confers tetrodotoxin and saxitoxin insensitivity on the sodium channel II" *FEBS Lett* 259(1): 213-6 参照)。

【0004】

表1 (略記法: CNS = 中枢神経系、PNS = 末梢神経系、DRG = 脊髄神経節、TG = 三叉神経節)

【 0 0 0 5 】

【 表 1 - 1 】

Naアイソ フォーム	組織	TTX IC50	適応症
NaV1.1	CNS、PNS、 ニューロン体部	10nM	疼痛、癲癇、神経変性
NaV1.2	CNS、 軸索において高値	10nM	神経変性、癲癇
NaV1.3	CNS、胚、 傷害神経	15nM	疼痛
NaV1.4	骨格筋	25nM	ミオトニー
NaV1.5	心臓	2μM	不整脈、長QT
NaV1.6	CNS	6nM	疼痛、運動障害

10

【 0 0 0 6 】

【 表 1 - 2 】

	広範、最も豊富		
NaV1.7	PNS、DRG、 末端、神経内分泌	25nM	疼痛、神経内分泌障害
NaV1.8	PNS、DRGお よびTGにおける 小ニューロン	>50μM	疼痛
NaV1.9	PNS、DRGお よびTGにおける 小ニューロン	1μM	疼痛

20

一般的に、電位型ナトリウムチャネル (NaV) は、正常及び異常な疼痛の感覚を構成してコードしている電気信号を伝達する、神経系における興奮性組織の活動電位の迅速な上昇の開始を担っている。NaVチャネルの拮抗剤はこれらの疼痛シグナルを減衰させることができ、そして、限定しないが例えば急性、慢性、炎症性及び神経障害性の疼痛を包含する種々の疼痛状態を治療するために有用である。既知のNaV拮抗剤、例えばTTX、リドカイン (Mao, J. and L. L. Chen (2000) "Systemic lidocaine for neuropathic pain relief" Pain 87 (1): 7 - 17. 参照)、プピバカイン、フェニトイン (Jensen, T. S. (2002) "Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence" Eur J Pain 6 (Suppl A): 61 - 8 参照)、ラモトリジン (Rozen, T. D. (2001) "Antiepileptic drugs in the management of cluster headache and trigeminal neuralgia" Headache 41 Suppl 1: S25 - 32 及び Jensen, T. S. (2002) "Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence" Eur J Pain 6 (Suppl A): 61 - 8 参照)、及びカルバマゼピン (Backonja, M. M. (2002) "Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain" Neurology 59 (5 Suppl 2): S14 - 7 参照) はヒト及び動物のモデルにおいて疼痛を減衰させる場合に有用であることがわかって

30

40

50

いる。

【0007】

組織傷害又は炎症の存在下で発生する痛覚過敏（痛みを生じさせるものに対する究極的な感受性）は、少なくとも部分的には、傷害の部位を神経支配する高閾値の一次求心性ニューロンの興奮性の増大を反映している。電圧感受性ナトリウムチャネル活性化はニューロンの活動電位の発生及び伝播のために重要である。NaV電流のモジュレーションがニューロン興奮性を制御するために使用される内因性の機序であることを示している証拠は大量化しつつある（非特許文献1参照）。幾つかの動態的および薬理的に異なる電位型ナトリウムチャネルが脊髄神経節（DRG）ニューロンに存在する。TTX耐性電流はマイクロモル濃度のテトロドトキシンに対して非感受性であり、そして緩徐な活性化及び不活性化の動態、そして、他の電位型ナトリウムチャネルと比較してより脱分極化した活性化の閾値を示す。TTX耐性ナトリウム電流は侵害受容に関与すると考えられる感覚ニューロンのサブ集団におもに限定される。特に、TTX耐性ナトリウム電流は小さい細胞本体直径を有し；そして小直径緩徐伝導軸索をもたらしうような、そして、カプサイシンに应答するようなニューロンにおいてのみ、概ね発現される。TTX耐性ナトリウムチャネルがC繊維上で発現され、そして脊髄への侵害受容情報の伝送において重要であることを示す多くの実験的証拠が存在する。

10

【0008】

TTX耐性ナトリウムチャネル（NaV1.8）のユニークな領域をターゲティングするアンチセンスオリゴデオキシヌクレオチドの髄腔内投与はPGE₂誘導痛覚過敏の有意な低減をもたらしている（Khasar, S. G., M. S. Goldら（1998）"A tetrodotoxin-resistant sodium current mediates inflammatory pain in the rat" *Neurosci Lett* 256（1）：17-20参照）。より最近では、機能的NaV1.8を欠いているノックアウトマウス系統をWoodらが作成している。突然変異は炎症性物質カラギーナンに対する動物の応答を評価する試験において鎮痛作用を有している（Akopian, A. N., V. Souslovaら（1999）"The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways" *Nat Neurosci* 2（6）：541-8参照）。更に又、機械及び熱受容性の両方の欠損がこれらの動物において観察された。NaV1.8ノックアウト突然変異体により示された鎮痛作用は侵害受容におけるTTX耐性電流の役割に関する観察結果に合致している。

20

30

【0009】

免疫組織化学的なインサイチュのハイブリダイゼーション及びインビトロの電気生理学的実験は全て、ナトリウムチャネルNaV1.8は脊髄神経節及び三叉神経節の小感覚ニューロンに選択的に局在化していることを示している（Akopian, A. N., L. Sivilottiら（1996）"A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons" *Nature* 379（6562）：257-62参照）。これらのニューロンの主要な役割は侵害受容刺激の検出及び伝送である。アンチセンス及び免疫組織化学的証拠もまた、神経障害性の疼痛におけるNaV1.8に関わる役割を裏付けている（Lai, J., M. S. Goldら（2002）"Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, NaV1.8" *Pain* 95（1-2）：143-52及びLai, J., J. C. Hunterら（2000）"Blockade of neuropathic pain by antisense targeting of tetrodotoxin-resistant sodium channels in sensory neurons" *Methods Enzymol* 3

40

50

14:201-13参照)。NaV1.8蛋白は神経傷害に隣接する未傷害のC繊維に沿ってアップレギュレートされる。アンチセンス投与は神経に沿ったNaV1.8の再分布を防止し、そして神経障害性の疼痛を逆行させる。合わせて考えると、遺伝子ノックアウト及びアンチセンスのデータは炎症性及び神経障害性の疼痛の検出及び伝送におけるNaV1.8に関わる役割を裏付けている。

【0010】

神経障害性の疼痛の状態においてはNaチャンネルの分布及びサブタイプのリモデリングが存在する。傷害を受けた神経においては、NaV1.8及びNaV1.9は大きく減少するのに対し、TTX感受性サブユニットNaV1.3は5~10倍アップレギュレートされる(Dib-Hajj, S.D., J. Fjellら(1999) "Plasticity of sodium channel expression in DRG neurons in the chronic constriction injury model of neuropathic pain." Pain 83(3): 591-600参照)。NaV1.3の増大の時間的過程は神経傷害に後続する動物モデルにおける異痛の発生と並行する。NaV1.3チャンネルの生物物理学的特徴は活動電位の後の不活性化の後の極めて高速のリプライミングを示す点において異なる。これにより傷害を受けた神経において頻繁に観察されるような高発火の持続的比率を可能にする(Cummins, T.R., F. Agliecoら(2001) "NaV1.3 sodium channels: rapid repriming and slow closed-state inactivation display quantitative differences after expression in a mammalian cell line and in spinal sensory neurons" J Neurosci 21(16): 5952-61)。NaV1.3はヒトの中枢及び末梢系において発現される。NaV1.9はそれが脊髄神経節及び三叉神経節の小感覚ニューロンに選択的に局在化する点においてNaV1.8と同様である(Fang, X., L. Djouhriら(2002). "The presence and role of the tetrodotoxin-resistant sodium channel Na(v)1.9 (NaN) in nociceptive primary afferent neurons." J Neurosci 22(17): 7425-33参照)。これは不活性化の緩徐な速度および活性化のための左側シフトした電圧依存性を有する(Dib-Hajj, S., J.A. Blackら(2002) "NaN/NaV1.9: a sodium channel with unique properties" Trends Neurosci 25(5): 253-9参照)。これらの2種の生物物理学的特性によりNaV1.9は侵害受容ニューロンの静止期膜電位の樹立において役割を果たすことができる。NaV1.9発現細胞における静止期の膜電位は-55~-50mVの範囲であるのに対し、大部分の他の末梢及び中枢のニューロンでは-65mVである。この継続的脱分極は大部分においてNaV1.9チャンネルの持続性の低レベルの活性化に起因する。この脱分極によりニューロンは侵害受容刺激に応答して発火活動電位のための閾値に到達することがより容易となる。NaV1.9チャンネルをブロックする化合物は疼痛刺激の検出のためのセットポイントを樹立する場合に重要な役割を果たすと考えられる。慢性の疼痛の状態において、神経及び神経の終端は腫脹して過敏になり、軽刺激又は無刺激であっても高頻度の活動電位発火を示す。これらの病理学的な神経腫脹は神経腫と称され、そこに発現される主なNaチャンネルはNaV1.8及びNaV1.7である(Kretschmer, T., L.T. Happeelら(2002) "Accumulation of PN1 and PN3 sodium channels in painful human neuroma-evidence from immunocytochemistry" Acta Neurochir (Wien) 144(8): 803-10; discussion 810参照)。NaV1.6及びNaV1.7もまた脊髄神経節ニューロンにおいて発現され、これらの細胞において観察される小TTX感受性成分に寄与している。

従って特にNav1.7はその神経内分泌興奮性におけるその役割に加えて潜在的な疼痛の標的となる場合がある(Klugbauer, N., L. Lacinovaら(1995) "Structure and functional expression of a new member of the tetrodotoxin-sensitive voltage-activated sodium channel family from human neuroendocrine cells" *Embo J* 14(6):1084-90 参照)。

【0011】

Nav1.1 (Sugawara, T., E. Mazaki-Miyazakiら(2001) "Nav1.1 mutations cause febrile seizures associated with afebrile partial seizures." *Neurology* 57(4):703-5 参照) 及びNav1.2 (Sugawara, T., Y. Tsurubuchiら(2001) "A missense mutation of the Na⁺ channel alpha II subunit gene Na(v)1.2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction" *Proc Natl Acad Sci USA* 98(11):6384-9 参照) は熱性痙攣を包含する癲癇状態に関連付けられている。熱性痙攣に伴うNav1.1における遺伝子突然変異は9種を超えている(Meisler, M.H., J.A. Kearneyら(2002) "Mutations of voltage-gated sodium channels in movement disorders and epilepsy" *Novartis Found Symp* 241:72-81 参照)。

【0012】

Nav1.5に対する拮抗剤が開発されており、そして心不整脈を治療するために使用されている。電流に対してより多くの非不活性化成分を生成するNav1.5における遺伝子欠損は人間における長QTに関連付けられており、そして経口使用可能な局所麻酔剤メキシリチンがこの症状を治療するために使用されている(Wang, D.W., K. Yazawaら(1997) "Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels." *J Clin Invest* 99(7):1714-20 参照)。

【0013】

幾つかのNaチャンネルブロッカーが癲癇(Moulard, B. and D. Bertrand (2002) "Epilepsy and sodium channel blockers" *Expert Opin. Ther. Patents* 12(1):85-91 参照参照)、急性(Wiffen, P., S. Collinsら(2000) "Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain" *Cochrane Database Syst Rev* 3)、慢性(Wiffen, P., S. Collinsら(2000) "Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain" *Cochrane Database Syst Rev* 3, and Guay, D.R. (2001) "Adjunctive agents in the management of chronic pain" *Pharmacotherapy* 21(9):1070-81 参照)、炎症性(Gold, M.S. (1999) "Tetrodotoxin-resistant Na⁺ currents and inflammatory hyperalgesia." *Proc Natl Acad Sci USA* 96(14):7645-9 参照) 及び神経障害性の疼痛(Strichartz, G. R., Z. Zhouら(2002) "Therapeutic concentrations of local anaesthetics unveil the potential role of sodium channels in neuro

10

20

30

40

50

pathic pain" Novartis Found Symp 241:189-201, and Sandner-Kiesling, A., G. Rumpold Seitzlinger (2002) "Lamotrigine monotherapy for control of neuralgia after nerve section" Acta Anaesthesiol Scand 46(10):1261-4 参照)、心不整脈(An, R.H., R. Bangalore (1996) "Lidocaine block of LQT-3 mutant human Na⁺ channels" Circ Res 79(1):103-8, and Wang, D.W., K. Yazawa (1997) "Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels" J Clin Invest 99(7):1714-20 参照)、神経保護(Taylor, C.P. and L.S. Narasimhan (1997) "Sodium channels and therapy of central nervous system diseases" Adv Pharmacol 39:47-98 参照)の治療のため、及び麻酔薬(Strichartz, G.R., Z. Zhou (2002) "Therapeutic concentrations of local anaesthetics unveil the potential role of sodium channels in neuropathic pain." Novartis Found Symp 241:189-201)として現在使用されているか、臨床試験に付されている。

【0014】

临床上重要な種々の動物モデルが多く異なる種類の疼痛の適応症に関してナトリウムチャンネルモジュレーターの試験のために開発されている。例えば慢性疼痛に関しては、Kohase, H. (2004) Acta Anaesthesiol Scand. 2004; 48(3):382-3を参照でき；大腿の癌性疼痛(Kohase, H. (2004) Acta Anaesthesiol Scand. 2004; 48(3):382-3 参照)、非悪性慢性骨疼痛(Ciocon, J.O. (1994) J Am Geriatr Soc. 1994; 42(6):593-6 参照)、慢性関節リウマチ(Calvino, B. (1987) Behav Brain Res. 1987; 24(1):11-29 参照)、骨関節炎(Guzman, R.E. (2003) Toxicol Pathol. 2003; 31(6):619-24 参照)、脊髄狭窄(Takenobu, Y. (2001) J Neurosci Methods. 2001; 104(2):191-8 参照)、神経障害性下部背部痛(Hines, R. (2002) Pain Med. 2002; 3(4):361-5; Massie, J.B. (2004) J Neurosci Methods. 2004; 137(2):283-9)；神経障害性下部背部痛(Hines, R. (2002) Pain Med. 2002; 3(4):361-5; Massie, J.B. (2004) J Neurosci Methods. 2004; 137(2):283-9 参照)、筋筋膜疼痛症候群(Dalpia & Dodds, J. Pain Palliat Care Pharmacother. 2002; 16(1):99-104; Sluka KA. (2001) Muscle Nerve. 2001; 24(1):37-46 参照)、繊維筋肉痛(Bennet & Tai, Int J Clin Pharmacol Res. 1995; 15(3):115-9 参照)、側頭下顎関節疼痛(Ime H, Ren K, Brain Res Mol Brain Res. 1999; 67(1):87-97 参照)、慢性内臓痛、例えば腹部(Al-Chaer, E.D. (2000) Gastroenterology. 2000; 119(5):1276-85 参照)、骨盤/会陰疼痛(Wesselmann (1998) Neurosci Lett. 1998; 246(2):73-6 参照)、膀胱(Vera-Portocarrero, L.B. (2003) Anesthesiology. 2003; 98(2):474-84 参照)、IBS疼痛(Verne, G.N. (2003) Pain. 2003; 105(1-2):223-30; La J H (2003) World Gastroenterol. 2003; 9(12):2791-5 参照)、慢性頭痛性疼痛(W

illimas & Stark, Cephalalgia. 2003; 23(10): 963-71 参照)、片頭痛(Yamamura, H. ら、J Neurophysiol. 1999; 81(2): 479-93 参照)、緊張性頭痛、例えばクラスター頭痛(Costa, A. ら、Cephalalgia. 2000; 20(2): 85-91 参照)、慢性及び急性の神経障害性の疼痛、例えばヘルペス後の神経痛(Attal, N. ら、Neurology. 2004; 62(2): 218-25; Kim & Chung 1992, Pain 50: 355 参照)、糖尿病性神経障害(Beidoun A ら、Clin J Pain. 2004; 20(3): 174-8; Courteix, C. ら、Pain. 1993; 53(1): 81-8 参照)、HIV-関連神経障害(Portegies & Rosenberg, Ned Tijdschr Geneesk d. 2001; 145(15): 731-5; Joseph E K ら、Pain. 2004; 107(1-2): 147-58; Oh, S. B. ら、J. Neurosci. 2001; 21(14): 5027-35 参照)、三叉神経痛(Sato, J. ら、Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2004; 97(1): 18-22; Imamura Y ら、Exp Brain Res. 1997; 116(1): 97-103 参照)、シャルコー マリー ツース神経障害(Sereda, M. ら、Neuron. 1996; 16(5): 1049-60 参照)、遺伝性感覚神経障害(Lee, M. J. ら、Hum Mol Genet. 2003; 12(15): 1917-25 参照)、末梢神経傷害(Attal, N. ら、Neurology. 2004; 62(2): 218-25; Kim & Chun 1992, Pain 50: 355; Bennett & Xie, 1988, Pain 33: 87; Decostered, I. & Woolf, C. J., 2000, Pain 87: 149; Shir, Y. & Seltzer, Z. 1990; Neurosci Lett 115: 62 参照)、疼痛性神経腫(Nahabedian & Johnson, Ann Plast Surg. 2001; 46(1): 15-22; Devor & Raber, Behav Neural Biol. 1983; 37(2): 276-83 参照)、異所性近位及び遠位の放電(Liu, X. ら、Brain Res. 2001; 900(1): 119-27 参照)、神経根障害(Devers & Galer, Clin J Pain. 2000; 16(3): 205-8; Hayashi N ら、Spine. 1998; 23(8): 877-85 参照)、化学療法誘導性の神経障害性疼痛(Aley, K. O. ら、Neuroscience. 1996; 73(1): 259-65 参照)、放射線療法誘導性の神経障害性疼痛; 乳房切除後の疼痛(Devers & Galer, Clin J Pain. 2000; 16(3): 205-8 参照)、中枢疼痛(Cahana, A. ら、Anesth Analg. 2004; 98(6): 1581-4)、脊髄傷害疼痛(Hains, B. C. ら、Exp Neurol. 2000; 164(2): 426-37 参照)、卒中後疼痛; 視床性疼痛(LaBuda, C. J. ら、Neurosci Lett. 2000; 290(1): 79-83 参照)、複合的限局的疼痛症候群(Wallace, M. S. ら、Anesthesiology. 2000; 92(1): 75-83; Xantos D ら、J Pain. 2004; 5(3 Suppl 2): S1 参照)、想像痛(Weber, W. E., Ned Tijdschr Geneesk d. 2001; 145(17): 813-7; Levitt & Heyback, Pain. 1981; 10(1): 67-73 参照)、難治性疼痛(Yokoyama, M. ら、Can J Anaesth. 2002; 49(8): 810-3 参照)、急性疼痛、急性術後疼痛(Koppert, W. ら、Anesth Analg. 2004; 98(4): 1050-5; Brennan, T. J. ら、Pain. 1996; 64(3): 493-501 参照)、急性筋肉骨格疼痛; 関節疼痛(Gotoh, S. ら、Ann Rheum Dis. 1993; 52(11): 817-22 参照)、機械的下部背部痛(Kehl, L. J. ら、Pain. 2000; 85(3): 333-43 参照)、頸部疼痛; 腱炎; 傷害/運動性の疼痛(Sesay, M. ら、Can J Anaesth. 2002; 49(2): 137-43

参照)、急性内蔵痛、例えば腹痛;腎盂腎炎;虫垂炎;胆嚢炎;腸閉塞;ヘルニアら(Giambernardino, M. A. ら、Pain. 1995; 61(3): 459-69 参照)、胸部疼痛、例えば心臓痛(Vergona, R. A. ら、Life Sci. 1984; 35(18): 1877-84 参照)、骨盤疼痛、腎仙痛、急性分娩疼痛、例えば出産疼痛(Segal, S. ら、Anesth Analg. 1998; 87(4): 864-9 参照)、帝王切開疼痛;急性炎症性、熱傷及び外傷の疼痛;急性間欠的疼痛、例えば子宮内膜症(Cason, A. M. ら、Horm Behav. 2003; 44(2): 123-31 参照)、急性带状疱疹疼痛;鎌状赤血球貧血;急性脾炎(Toma, H; Gastroenterology. 2000; 119(5): 1373-81 参照)、ブレイクスルー疼痛;口顔疼痛、例えば副鼻腔炎疼痛、歯痛(Nusstein, J. ら、J Endod. 1998; 24(7): 487-91; Chidiac, J. J. ら、Eur J Pain. 2002; 6(1): 55-67 参照)、多発性硬化症(MS)の疼痛(Sakurai & Kanazawa, J Neurol Sci. 1999; 162(2): 162-8 参照)、鬱病の疼痛(Greene B, Curr Med Res Opin. 2003; 19(4): 272-7 参照)、らい病の疼痛;ベーチェット病の疼痛;有痛脂肪症(Devillers & Oranje, Clin Exp Dermatol. 1999; 24(3): 240-1 参照)、静脈炎の疼痛;ギャン-バレー疼痛;脚部痛及び踵骨の移動;ハグルンド症候群;先端紅痛症の疼痛(Legroux-Crespel, E. ら、Ann Dermatol Venerol. 2003; 130(4): 429-33 参照)、ファブリー病の疼痛(Germain, D. P., J Soc Biol. 2002; 196(2): 183-90 参照)、膀胱及び泌尿器の疾患、例えば尿失禁(Berggren, T. ら、J Urol. 1993; 150(5 Pt 1): 1540-3 参照)、活動亢進膀胱(Chuang, Y. C. ら、Urology. 2003; 61(3): 664-70 参照)、膀胱痛症候群(Yoshimura, N. ら、J. Neurosci. 2001; 21(21): 8690-6 参照)、間質性膀胱炎(IC)(Giannakopoulos & Campilomatos, Arch Ital Urol Nefrol Androl. 1992; 64(4): 337-9; Boucher, M. ら、J Urol. 2000; 164(1): 203-8 参照)、及び前立腺炎(Mayersak, J. S., Int Surg. 1998; 83(4): 347-9; Keith, I. M. ら、J Urol. 2001; 166(1): 323-8)も挙げられる。

【0015】

残念なことに、上記した通り、上記した疾患状態に対して現在使用されているナトリウムチャンネルブロッカーの薬効は多くの副作用によりかなり限定されてきた。これらの副作用には種々のCNS攪乱、例えば霞み目、眩暈、吐き気及び沈静化、並びに、より潜在的に致命的な心不整脈及び心不全が包含される。従って、別のNaチャンネル拮抗剤、好ましくはより高い力価及びより少ない副作用を有する者を開発する必要性がなお存在している。

【非特許文献1】Goldin, A. L. (2001) "Resurgence of sodium channel research" Annu Rev Physiol 63: 871-94 40

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

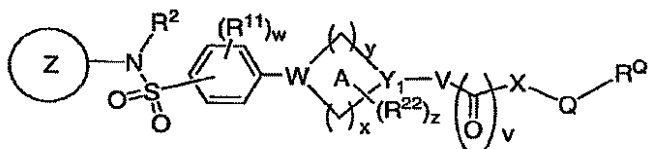
【0016】

(発明の要旨)

今回、本発明の化合物及びその製薬上許容しうる組成物が電位型ナトリウムチャンネルの抑制剤として有用であることがわかった。これらの化合物は下記一般式I:

【0017】

【化 4 6】



I;

を有するもの、又は製薬上許容しうるその塩である。

【0018】

これらの化合物及び製薬上許容しうる組成物は例えば限定しないが、急性、慢性、神経障害性又は炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、クラスター頭痛、三叉神経痛、ヘルペス性神経痛、全般的神経痛、癲癇又は癲癇状態、神経変性障害、精神障害、例えば不安及び鬱病、ミオトニー、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、内蔵痛、骨関節炎痛、ヘルペス後の神経痛、糖尿病性神経障害、脊髄根痛、坐骨神経痛、背部痛、頭部又は頸部の疼痛、重度又は難治性の疼痛、侵害受容疼痛、ブレイクスルー疼痛、術後疼痛又は癌性疼痛を含む種々の疾患、障害又は状態の治療又は重症度低下のために有用である。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

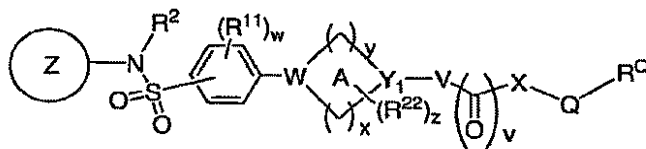
(発明の詳細な説明)

20

1つの実施形態において、本発明は下記式 I :

【0020】

【化 4 7】



I;

[式中、

30

環 Z は O、S 又は N から選択される環ヘテロ原子 1 ~ 4 個を有する 5 ~ 7 員の部分不飽和又は芳香族の環であり、ここで Z は場合により R² 置換基の q 個までの存在により置換され、ここで各 R² は独立して R¹、R²、R³、R⁴ 又は R⁵ から選択され；そして q は 0 ~ 4 であり；

W 及び Y₁ は各々独立して CH 又は N であるが、ただし W 及び Y₁ の少なくとも 1 つは N であり；

x 及び y は独立して 0 ~ 3 であるが；ただし x + y は 2、3 又は 4 であり；

w は 0 ~ 4 であり；

v は 0 又は 1 であり；

z は 0 ~ 4 であり；

40

V 及び X は各々、結合、O、NR² 又は C(R²)₂ であり；

Q は結合又は C1 - C6 直鎖又は分枝鎖のアルキリデン鎖であり、ここで Q の非隣接メチレン単位 2 個までは場合により、そして独立して、-CO-、-CS-、-COCO-、-CONR²-、-CONR²NR²-、-CO₂-、-OCO-、-NR²CO₂-、-O-、-NR²CONR²-、-OCONR²-、-NR²NR²-、-NR²NR²CO-、-NR²CO-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR²-、-SO₂NR²-、-NR²SO₂-、-NR²SO₂NR²- 又はスピロシクロアルキレン部分により置き換えられており；

R^Q は C1 - C6 脂肪族基、O、S、N 又は NH から独立して選択されるヘテロ原子 0 ~ 3 個を有する 3 ~ 8 員の飽和、部分不飽和又は完全不飽和の単環、又は O、S、N 又は

50

NHから独立して選択されるヘテロ原子0～5個を有する8～15員の飽和、部分不飽和又は完全不飽和の2環又は3環の縮合又はスピロ環系であり；

ここでR^Qは場合によりR¹、R²、R³、R⁴又はR⁵から独立して選択される置換基4個までで置換されており；

R^{1 1}はR²又はYであり；

R^{2 2}はR¹、R²又はR⁴であり；

ここで環Aは場合によりフェニル環に縮合しており、ここで該フェニル環は場合によりR¹、R²又はR⁴から独立して選択される置換基4個までで置換されており；

R¹はオキソ、=NN(R⁶)₂、=NN(R⁷)₂、=NN(R⁶R⁷)、=N-OR⁶、=N-OR⁷、R⁶又は(CH₂)_n-Yであり；

nは0、1又は2であり；

Yはハロ、CN、NO₂、CF₃、OCF₃、OH、SR⁶、S(O)R⁶、SO₂R⁶、NH₂、NHR⁶、N(R⁶)₂、NR⁶R⁸、COOH、COOR⁶又はOR⁶であるか；又は、

隣接する環原子上のR¹2つが一緒になって1,2-メチレンジオキシ又は1,2-エチレンジオキシを形成し；

R²は水素又はC1-C6脂肪族であり、ここで各R²は場合によりR¹、R⁴又はR⁵から独立して選択される置換基2個までで置換されており；

R³はC3-C8環状脂肪族、C6-C10アリール、C3-C8複素環又はC5-C10ヘテロアリール環であり、ここで各R³は場合によりR¹、R²、R⁴又はR⁵から独立して選択される置換基3個までで置換されており；

R⁴は

【0021】

【化48】

OR⁵, OR⁶, OC(O)R⁶, OC(O)R⁵, OC(O)OR⁶, OC(O)OR⁵, OC(O)N(R⁶)₂,
OC(O)N(R⁵)₂, OC(O)N(R⁶R⁵), OP(O)(OR⁶)₂, OP(O)(OR⁵)₂, OP(O)(OR⁶)(OR⁵), SR⁶, SR⁵,
S(O)R⁶, S(O)R⁵, SO₂R⁶, SO₂R⁵, SO₂N(R⁶)₂, SO₂N(R⁵)₂, SO₂NR⁵R⁶, SO₃R⁶, SO₃R⁵, C(O)R⁵,
C(O)OR⁵, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, C(O)N(R⁶)₂, C(O)N(R⁵)₂, C(O)N(R⁵R⁶), C(O)N(OR⁶)R⁶,
C(O)N(OR⁵)R⁶, C(O)N(OR⁶)R⁵, C(O)N(OR⁵)R⁵, C(NOR⁶)R⁶, C(NOR⁶)R⁵, C(NOR⁵)R⁶,
C(NOR⁵)R⁵, N(R⁶)₂, N(R⁵)₂, N(R⁵R⁶), NR⁵C(O)R⁵, NR⁶C(O)R⁶, NR⁶C(O)R⁵, NR⁶C(O)OR⁶,
NR⁵C(O)OR⁶, NR⁶C(O)OR⁵, NR⁵C(O)OR⁵, NR⁶C(O)N(R⁶)₂, NR⁶C(O)NR⁵R⁶,
NR⁶C(O)N(R⁵)₂, NR⁵C(O)N(R⁶)₂, NR⁵C(O)NR⁵R⁶, NR⁵C(O)N(R⁵)₂, NR⁶C(S)N(R⁶)₂,
NR⁶C(S)NR⁵R⁶, NR⁶C(S)N(R⁵)₂, NR⁵C(S)N(R⁶)₂, NR⁵C(S)NR⁵R⁶, NR⁵C(S)N(R⁵)₂,
NR⁶SO₂R⁶, NR⁶SO₂R⁵, NR⁵SO₂R⁵, NR⁶SO₂N(R⁶)₂, NR⁶SO₂NR⁵R⁶, NR⁶SO₂N(R⁵)₂,

【0022】

【化49】

NR⁵SO₂NR⁵R⁶, NR⁵SO₂N(R⁵)₂, N(OR⁶)R⁶, N(OR⁶)R⁵, N(OR⁵)R⁵, N(OR⁵)R⁶,
P(O)(OR⁶)N(R⁶)₂, P(O)(OR⁶)N(R⁵R⁶), P(O)(OR⁶)N(R⁵)₂, P(O)(OR⁵)N(R⁵R⁶),
P(O)(OR⁵)N(R⁶)₂, P(O)(OR⁵)N(R⁵)₂, P(O)(OR⁶)₂, P(O)(OR⁵)₂,またはP(O)(OR⁶)(OR⁵);

であり；

R⁵はC3-C8環状脂肪族、C6-C10アリール、C3-C8複素環又はC5-C10ヘテロアリール環であり、ここで各R⁵は場合によりR¹置換基3個までで置換されており；

R⁶はH又はC1-C6脂肪族であり、ここでR⁶は場合によりR⁷置換基で置換されており；

10

20

30

40

50

るが、芳香族ではなく、そして分子の残余への結合点1つを有するものである。一部の実施形態においては、「環状脂肪族」という用語は、単環のC3 - C8炭化水素又は2環のC8 - C12炭化水素であって、完全に飽和しているか、又は不飽和の単位1つ以上を含有するものであるが、芳香族ではなく、そして分子の残余への結合点1つを有するものであり、ここで該2環系における何れの個々の環も3～7員を有している。

【0026】

特段の記載が無い限り「複素環」、「ヘテロサイクリル」、「ヘテロ環状脂肪族」又は「複素環式」という用語は本明細書においては非芳香族の単環、2環又は3環の系であり、それにおいては、環員1つ以上における環原子1つ以上が独立して選択されたヘテロ原子である。複素環式の環は飽和していることができ、あるいは、1つ以上の不飽和結合を含有できる。一部の実施形態においては、「複素環」、「ヘテロサイクリル」又は「複素環式」の基は3～14個の環員を有し、それにおいては1つ以上の環員は酸素、イオウ、窒素又はリンから独立して選択されたヘテロ原子であり、そして環系における各環は3～7環員を含有する。

10

【0027】

「ヘテロ原子」という用語は酸素、イオウ、窒素、リン又はケイ素（窒素、イオウ、リン又はケイ素の何れかの酸化された形態；何れかの塩基性のチッソの第4化された形態又は；複素環の置換可能な窒素、例えばN(3, 4-ジヒドロ-2H-ピロリルの場合ら）、NH（ピロリジニルの場合ら）又はNR⁺（N置換ピロリジニルの場合等）を包含する）を意味する。

20

【0028】

「不飽和」という用語は本明細書においては、不飽和単に1つ以上を有するが芳香族ではない部分を意味する。

【0029】

「アルコキシ」又は「チオアルキル」という用語は本明細書においては、酸素（「アルコキシ」）又はイオウ（「チオアルキル」）原子を介して基本となる炭素原子鎖に結合した、前記の通り定義されるアルキル基を指す。

【0030】

「アリール」という用語は、単独で、又は「アラルキル」、「アラルコキシ」又は「アリールオキシアルキル」のようなより大型の部分の一部として使用される場合、合計で5～14個の環炭素原子を有する単環、2環及び3環の環系を指し、ここで系における環少なくとも1つは芳香族であり、そして系における各環は3～7個の環炭素原子を含有する。「アリール」という用語は「アリール環」という用語と互換的に使用してよい。

30

【0031】

「ヘテロアリール」という用語は、単独で、又は「ヘテロアラルキル」又は「ヘテロアリールアルコキシ」のようなより大型の部分の一部として使用される場合、合計で5～14個の環員を有する単環、2環及び3環の環系を指し、ここで系における環少なくとも1つは芳香族であり、そして系における環少なくとも1つはヘテロ原子1つ以上を含有し、そして系における各環は3～7個の環員を含有する。「ヘテロアリール」という用語は「ヘテロアリール環」という用語又は「複素芳香族式」という用語はと互換的に使用してよい。

40

【0032】

「アルキルデン鎖」という用語は完全に飽和しているか、又は、不飽和単位1つ以上を有しており、そして分子の残余への結合点2つを有してよい直鎖又は分枝鎖の炭素鎖をさす。

【0033】

「スピロシクロアルキレン」という用語は同じ炭素原子から分子の残余への結合点2つを有する環状脂肪族環を指す。

【0034】

特段の記載が無い限り、本明細書に記載した構造は、構造の全ての異性体（例えばエナ

50

ンチオマー、ジアステレオマー及び幾何（又はコンホーメーション）型）を包含することを意味しており；例えば、各不斉中心に関するR及びS配置、（Z）及び（E）の二重結合異性体、及び（Z）及び（E）のコンホーメーション異性体が挙げられる。従って本発明の化合物の単一の立体化学的異性体、並びに、エナンチオマー、ジアステレオマー及び幾何（又はコンホーメーション）混合物が本発明の範囲内に包含される。特段の記載が無い限り、本発明の化合物の全ての互変異体の形態は本発明の範囲内に包含される。更に又、特段の記載が無い限り、本明細書に記載する構造は同位体的にリッチ化された原子1つ以上の存在においてのみ異なる化合物を包含することを意味している。例えば水素原子1つ以上が重水素又はトリチウムで置き換えられているか、又は、炭素原子1つ以上が ^{13}C 又は ^{14}C リッチ化炭素で置き換えられている式（I）の化合物は本発明の範囲に包含される。そのような化合物は例えば分析用ツール、生物学的試験におけるプローブ、又は向上した治療プロファイルを有するナトリウムチャンネルブロッカーとして有用である。

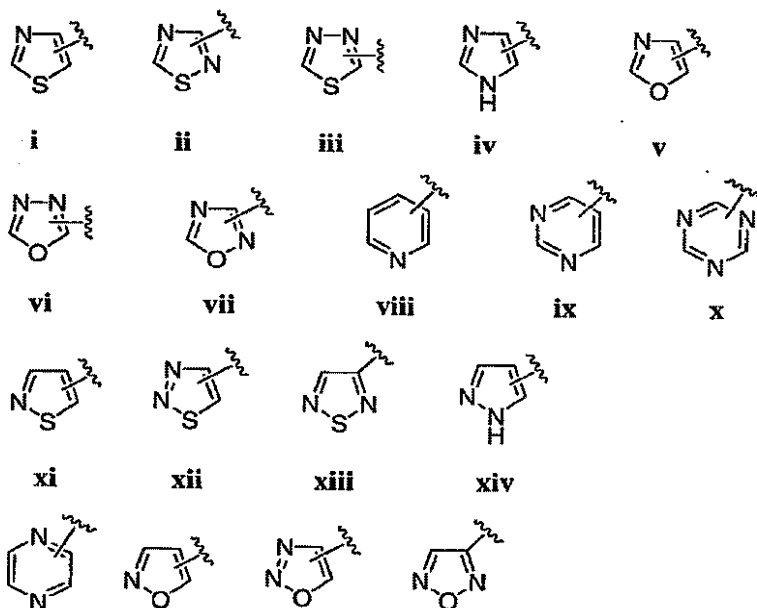
10

【0035】

1つの実施形態において、Zは下記：

【0036】

【化50】

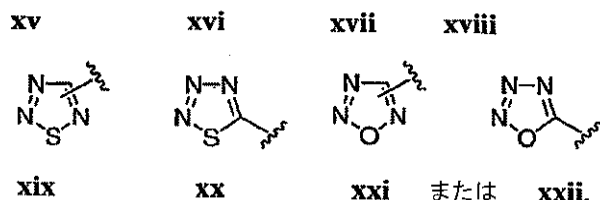


20

30

【0037】

【化51】



40

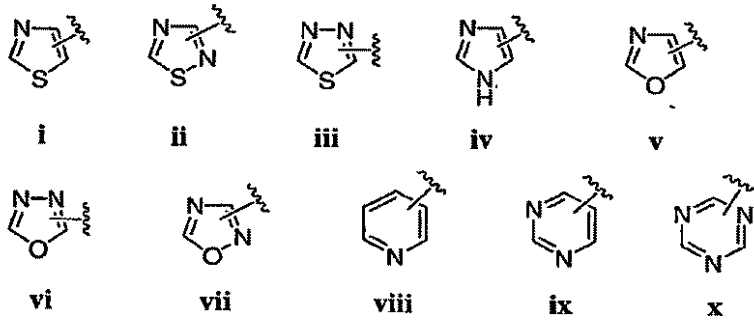
から選択される場合により置換された環である。

【0038】

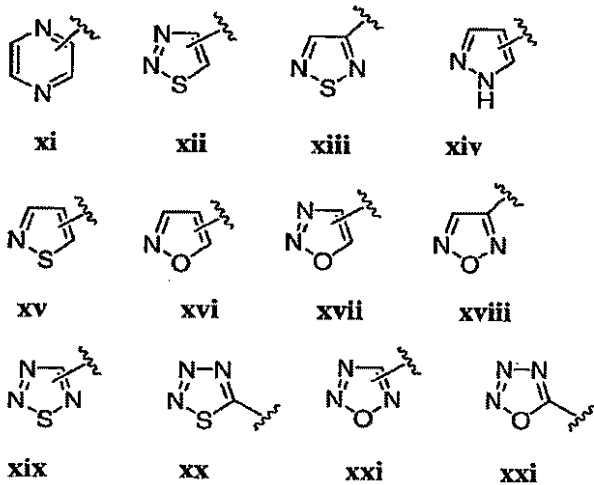
本発明の化合物の特定の実施形態においては、Zは下記：

【0039】

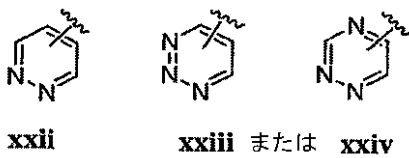
【化 5 2】



10



20



30

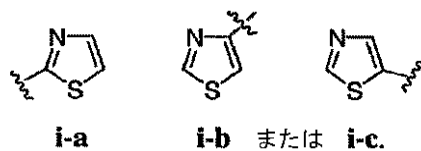
[式中、Z は R^1 、 R^2 又は R^5 から選択される置換基 2 個までを有する] から選択される。

【0040】

他の実施形態においては、Z は下記：

【0041】

【化 5 3】



40

から選択される。

【0042】

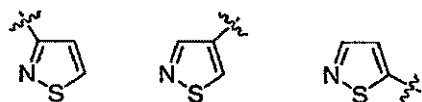
又は、Z は式 i - a である。

【0043】

他の実施形態においては、Z は下記：

【0044】

【化 5 4】

**xi-a** **xi-b** または **xi-c.**

から選択される。

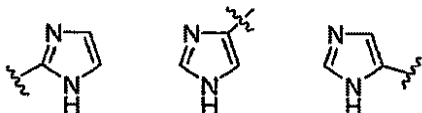
【 0 0 4 5】

本発明の特定の実施形態においては、Zは下記：

【 0 0 4 6】

10

【化 5 5】

**iv-a** **iv-b** または **iv-c.**

から選択される。

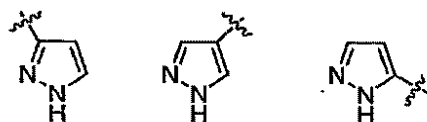
【 0 0 4 7】

又は、Zは下記：

【 0 0 4 8】

20

【化 5 6】

**xii-a** **xii-b** または **xii-c.**

から選択される。

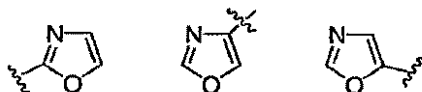
【 0 0 4 9】

又は、Zは下記：

【 0 0 5 0】

30

【化 5 7】

**v-a** **v-b** または **v-c.**

から選択される。

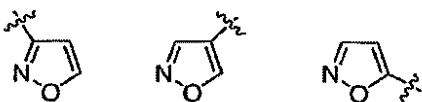
【 0 0 5 1】

特定の実施形態において、Zは下記：

40

【 0 0 5 2】

【化 5 8】

**xiv-a** **xiv-b** または **xiv-c.**

から選択される。

【 0 0 5 3】

50

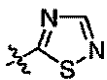
特定の実施形態において、Zは下記：

【0054】

【化59】

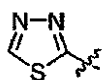


ii-a



ii-b

または **iii-a.**



から選択される。

【0055】

10

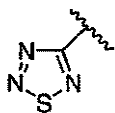
1つの実施形態において、Zはii-bである。或いは、Zはiii-aである。

【0056】

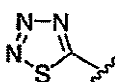
特定の実施形態においては、Zは下記：

【0057】

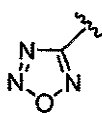
【化60】



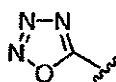
xvii



xviii



xix



xx

または **vi.**

20

から選択される。

【0058】

他の実施形態においては、Zは下記：

【0059】

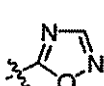
【化61】



vi-a



vii-a



または **vii-b.**

30

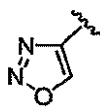
から選択される。

【0060】

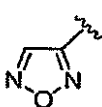
他の実施形態においては、Zは下記：

【0061】

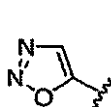
【化62】



xv-a



xvi-a



または **xv-b.**

40

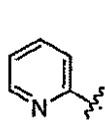
から選択される。

【0062】

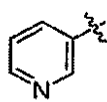
特定の実施形態においては、Zは下記：

【0063】

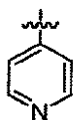
【化 6 3】



viii-a



viii-b



viii-c.

または

から選択される。

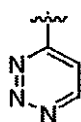
【0064】

特定の実施形態においては、Zは下記：

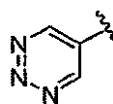
10

【0065】

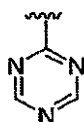
【化 6 4】



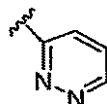
xxii-a



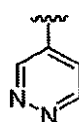
xxii-b



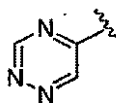
x-a



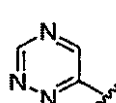
xxi-a



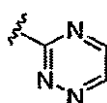
xxi-b



xxii-a



xxii-b



または xxii-c.

20

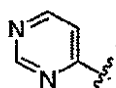
から選択される。

【0066】

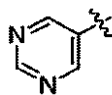
他の実施形態においては、Zは下記：

【0067】

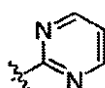
【化 6 5】



ix-a



ix-b



ix-c

または



ix-d.

30

から選択される。

【0068】

1つの実施形態において、Zはix-aである。或いは、Zはix-cである。

【0069】

1つの実施形態において、 R^Z は R^1 である。又は R^Z は R^2 である。別の実施形態においては R^Z は R^4 である。

【0070】

1つの実施形態において、qは0である。又はqは1～2である。

40

【0071】

式Iの1つの実施形態によれば、 R^1 はオキソである。又は R^1 は $=NN(R^6)_2$ 、 $=NN(R^7)_2$ 又は $=NN(R^6R^7)$ である。別の実施形態によれば、 R^1 は R^6 である。

【0072】

1つの実施形態によれば、 R^1 は $(CH_2)_n-Y$ である。又は R^1 はYである。

【0073】

例示されるYはハロ、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、OH、SH、S(C1-4脂肪族)、S(O)(C1-4脂肪族)、 SO_2 (C1-4脂肪族)、 NH_2 、NH(C1-4脂肪族)、N(C1-4脂肪族)₂、NR(C1-4脂肪族) R^8 、COOH、CO

50

O (C₁ - 4 脂肪族) 又は O (C₁ - 4 脂肪族) を包含する。又は隣接する環原子上の R¹ 2 つが一緒になって 1, 2 - メチレンジオキシ又は 1, 2 - エチレンジオキシを形成する。別の実施形態において、Y はハロ、OH、SH、CN、NO₂、CF₃、OCF₃、COOH 又は C(O)O(C₁ - 4 アルキル) である。別の実施形態においては、R¹ はハロ、シアノ、トリフルオロメチル、OH、C₁ - 4 アルキル、C₂ - 4 アルケニル、C₁ - 4 アルコキシ、トリフルオロメトキシ、C(O)NH₂、NH₂、NH(C₁ - 4 アルキル)、N(C₁ - 4 アルキル)₂、NHC(O)C₁ - 4 アルキル、1 - ピロリジニル、1 - ピペリジニル、1 - モルホリニル又は C(O)C₁ - 4 アルキルから選択される。

【0074】

別の実施形態において、R¹ は (CH₂)_n - Y である。1 つの実施形態において、n は 0 又は 1 である。又は n は 2 である。1 つの実施形態において、Y はハロ、CN、NO₂、CF₃、OCF₃、OR⁶、SR⁶、S(O)R⁶、SO₂R⁶、N(R⁶)₂、NR⁶R⁸ 又は COOR⁶ である。別の実施形態においては、Y はハロ、OH、SH、CN、NO₂、CF₃、OCF₃ 又は C(O)O(C₁ - 4 アルキル) である。

【0075】

1 つの実施形態において、隣接する環原子上の R¹ 2 つが一緒になって 1, 2 - メチレンジオキシ又は 1, 2 - エチレンジオキシを形成する。

【0076】

式 (I) の別の実施形態によれば、R² は直鎖又は分枝鎖の (C₁ - C₆) アルキル又は (C₂ - C₆) アルケニル又はアルキニルであって、場合により 2 個までの R¹ 置換により置換されている。

【0077】

1 つの実施形態において、R² は H である。別の実施形態において、R² は C₁ - C₆ 脂肪族である。別の実施形態において、R² は C₁ - C₆ 直鎖又は分枝鎖のアルキルである。別の実施形態において R² は C₁ - C₄ アルキルである。別の実施形態において、R² は場合により R¹ 又は R⁴ から独立して選択される置換基 2 個までで置換されている。又は、R² は場合により R¹ 又は R⁵ から独立して選択される置換基 2 個までで置換されている。

【0078】

1 つの実施形態において、R³ は R¹、R²、R⁴ 又は R⁵ から独立して選択される置換基 3 個までで場合により置換された C₃ - C₈ 環状脂肪族である。例示される環状脂肪族はシクロプロピル、シクロペンチル又はシクロヘプチルを包含する。別の実施形態においては、R³ は R¹、R²、R⁴ 又は R⁵ から独立して選択される置換基 3 個までで場合により置換された C₆ - C₁₀ アリールである。例示されるアリール環はフェニル又はナフチルを包含する。別の実施形態においては、R³ は R¹、R²、R⁴ 又は R⁵ から独立して選択される置換基 3 個までで場合により置換された C₃ - C₈ 複素環である。例示される複素環はアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル又はチオモルホリニルを包含する。別の実施形態においては、R³ は R¹、R²、R⁴ 又は R⁵ から独立して選択される置換基 3 個までで場合により置換された C₅ - C₁₀ ヘテロアリール環である。例示されるヘテロアリール環はピリジニル、ピラジニル、トリアジニル、フラニル、ピロリル、チオフェニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キナオキサリニル、ナフチリジニル又はプテリジニルを包含する。

【0079】

1 つの実施形態において、R⁴ は OR⁵ 又は OR⁶ から選択される。又は、R⁴ は OC

10

20

30

40

50

(O)R⁶又はOC(O)R⁵から選択される。別の実施形態においては、R⁴はC(O)R⁵、C(O)OR⁵、C(O)R⁶、C(O)OR⁶、C(O)N(R⁶)₂、C(O)N(R⁵)₂又はC(O)N(R⁵R⁶)から選択される。更に別の実施形態においては、R⁴はN(R⁶)₂、N(R⁵)₂又はN(R⁵R⁶)から選択される。又は、R⁴はNR⁵C(O)R⁵、NR⁶C(O)R⁶、NR⁶C(O)R⁵、NR⁶C(O)N(R⁶)₂、NR⁶C(O)NR⁵R⁶、NR⁶C(O)N(R⁵)₂、NR⁵C(O)N(R⁶)₂、NR⁵C(O)NR⁵R⁶又はNR⁵C(O)N(R⁵)₂から選択される。

【0080】

1つの実施形態において、R⁵はR¹置換基3個までで場合により置換されているC3 - C8環状脂肪族である。例示される環状脂肪族はシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロヘプチルを包含する。別の実施形態においてはR⁵はR¹置換基3個までで場合により置換されているC6 - C10アリアルである。例示されるアリアル環はフェニル又はナフチルである。別の実施形態においてはR⁵はR¹置換基3個までで場合により置換されているC3 - C8複素環である。例示される複素環はアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル又はチオモルホリニルを包含する。別の実施形態においてはR⁵はR¹置換基3個までで場合により置換されているC5 - C10ヘテロアリアル環である。例示されるヘテロアリアル環はピリジニル、ピラジニル、トリアジニル、フラニル、ピロリル、チオフエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キナオキサリニル、ナフチリジニル又はプテリジニルを包含する。

10

20

【0081】

1つの実施形態において、R⁶はHである。別の実施形態においては、R⁶はC1 - C6脂肪族、好ましくはC1 - C6アルキルである。又は、R⁶はR⁷置換基で場合により置換されたC1 - C6脂肪族である。

【0082】

1つの実施形態において、R⁷はC1 - C6脂肪族又は(CH₂)_m - Z'から独立して選択される置換基2個までで場合により置換されているC3 - C8環状脂肪族であり、ここでmは0 ~ 2である。例示される環状脂肪族はシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロヘプチルを包含する。別の実施形態においては、R⁷はC1 - C6脂肪族又は(CH₂)_m - Z'から独立して選択される置換基2個までで場合により置換されているC6 - C10アリアルであり、ここでmは0 ~ 2である。例示されるアリアル環はフェニル又はナフチルである。或いは、R⁷はC1 - C6脂肪族又は(CH₂)_m - Z'から独立して選択される置換基2個までで場合により置換されているC3 - C8複素環であり、ここでmは0 ~ 2である。例示される複素環はアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル又はチオモルホリニルを包含する。或いは、R⁷はC1 - C6脂肪族又は(CH₂)_m - Z'から独立して選択される置換基2個までで場合により置換されているC5 - C10ヘテロアリアルであり、ここでmは0 ~ 2である。例示されるヘテロアリアル環はピリジニル、ピラジニル、トリアジニル、フラニル、ピロリル、チオフエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キナオキサリニル、ナフチリジニル又はプテリジニルを包含する。

30

40

50

【0083】

1つの実施形態において、Z'はハロ、CN、NO₂、C(ハロ)₃、CH(ハロ)₂、CH₂(ハロ)、-OC(ハロ)₃、-OCH(ハロ)₂、-OCH₂(ハロ)、OH、S-(C1-C6)脂肪族、S(O)-(C1-C6)脂肪族、SO₂-(C1-C6)脂肪族、NH₂、NH-(C1-C6)脂肪族、N((C1-C6)脂肪族)₂、COOH、C(O)O(-(C1-C6)脂肪族)又はO-(C1-C6)脂肪族から選択される。

【0084】

1つの実施形態において、Xは結合である。

【0085】

別の実施形態において、XはOである。又はXは-C(R²)₂である。又はXは-NR²である。

10

【0086】

1つの実施形態において、XはCH₂である。又はXはCHMeである。又はXはC(Me)₂である。

【0087】

別の実施形態においては、XはHMeである。

【0088】

1つの実施形態において、Qは結合である。

【0089】

別の実施形態においては、QはO、S又はNR²である。ある実施形態においてはQはOである。又はQはSである。又はQはNR²である。又はQはNH又はN(C1-C6)アルキルである。

20

【0090】

別の実施形態においては、QはC1-C6直鎖又は分枝鎖アルキリデン鎖であり、ここでQのメチレン単位1個までがO、S、NH又はN(C1-C4アルキル)で置き換えられている。

【0091】

別の実施形態において、QはC1-C6アルキルであり、ここでメチレン基の1つはスピロクロアルキレン基、例えばスピロクロプロピレンで置き換えられている。

30

【0092】

別の実施形態においては、Qは-X₂-(X₁)_p-であり、ここで：
X₂はR¹、R⁴又はR⁵から独立して選択される置換基2個までで場合により置換されたC1-C6脂肪族であり；そして、
pは0又は1であり；そして、
X₁はO、S又はNR²である。

【0093】

1つの実施形態において、X₂はC1-C6アルキル又はC2-C6アルキリデンである。又はX₂はR¹又はR⁴で場合により置換されたC1-C6アルキルである。1つの実施形態においてX₂は-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-(CH₂)₃-、-C(Me)₂-、-CH(Me)-、-C(Me)=CH-、-CH=CH-、-CH(Ph)-、-CH₂-CH(Me)-、-CH(Et)-又は-CH(i-Pr)-である。

40

【0094】

特定の実施形態においては、X₁はNHである。又はX₁は-N(C1-C4アルキル)-である。

【0095】

1つの実施形態においてpは0である。

【0096】

別の実施形態においては、pは1であり、そしてX₁はOである。

【0097】

50

別の実施形態においては、 p は 1 であり、そして X_1 は S である。

【0098】

別の実施形態においては、 p は 1 であり、そして X_1 は NR^2 である。好ましくは R^2 は水素である。

【0099】

1 つの実施形態において、 z は 0 である。又は z は 1 である。別の実施形態において z は 2 である。

【0100】

1 つの実施形態において、 R^Q は C 1 - C 6 脂肪族基であり、ここで、 R^Q は場合により R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 又は R^5 から独立して選択される置換基 4 個までで置換されている。

10

【0101】

別の実施形態において、 R^Q は O、S、N 又は NH から独立して選択されるヘテロ原子 0 ~ 3 個を有する 3 ~ 8 員の飽和、部分不飽和又は芳香族の単環であり、ここで、 R^Q は場合により R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 又は R^5 から選択される置換基 4 個までで置換されている。1 つの実施形態において、 R^Q は場合によりハロ、シアノ、トリフルオロメチル、OH、C₁₋₄ アルキル、C₂₋₄ アルケニル、C₁₋₄ アルコキシ、トリフルオロメトキシ、C(O)NH₂、NH₂、NH(C₁₋₄ アルキル)、N(C₁₋₄ アルキル)₂、NHC(O)C₁₋₄ アルキル又は C(O)C₁₋₄ アルキルから選択される置換基 3 個までで置換されている。

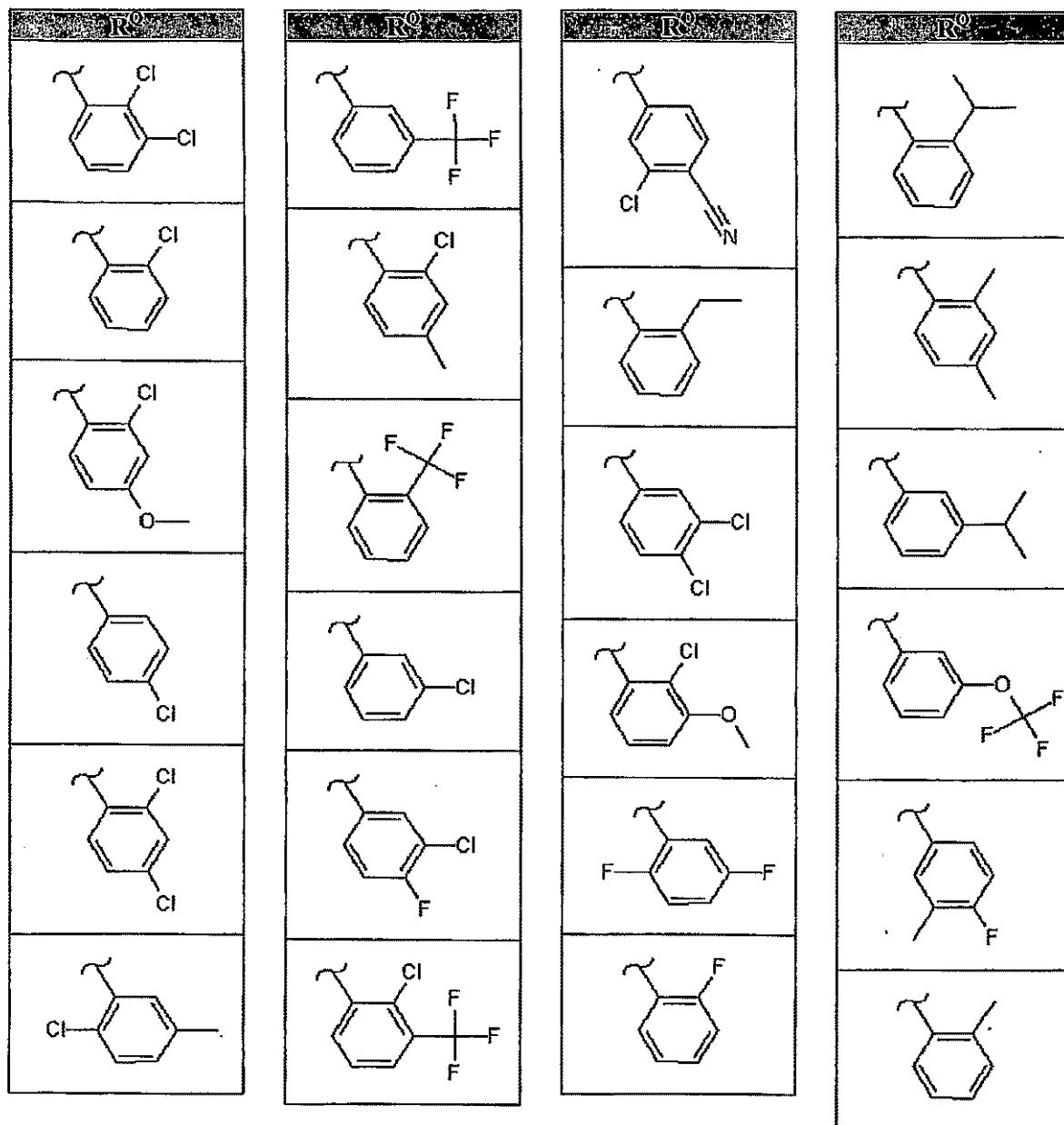
20

【0102】

1 つの実施形態において、 R^Q は場合により置換されたフェニルであり、ここで、 R^Q は場合により R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 又は R^5 から選択される置換基 4 個までで置換されている。1 つの実施形態において、 R^Q はハロ、シアノ、トリフルオロメチル、OH、C₁₋₄ アルキル、C₂₋₄ アルケニル、C₁₋₄ アルコキシ、トリフルオロメトキシ、C(O)NH₂、NH₂、NH(C₁₋₄ アルキル)、N(C₁₋₄ アルキル)₂、NHC(O)C₁₋₄ アルキル又は C(O)C₁₋₄ アルキルから選択される置換基 3 個までで場合により置換されたフェニルである。例示される R^Q は以下のものを包含する。

【0103】

【化 6 6】



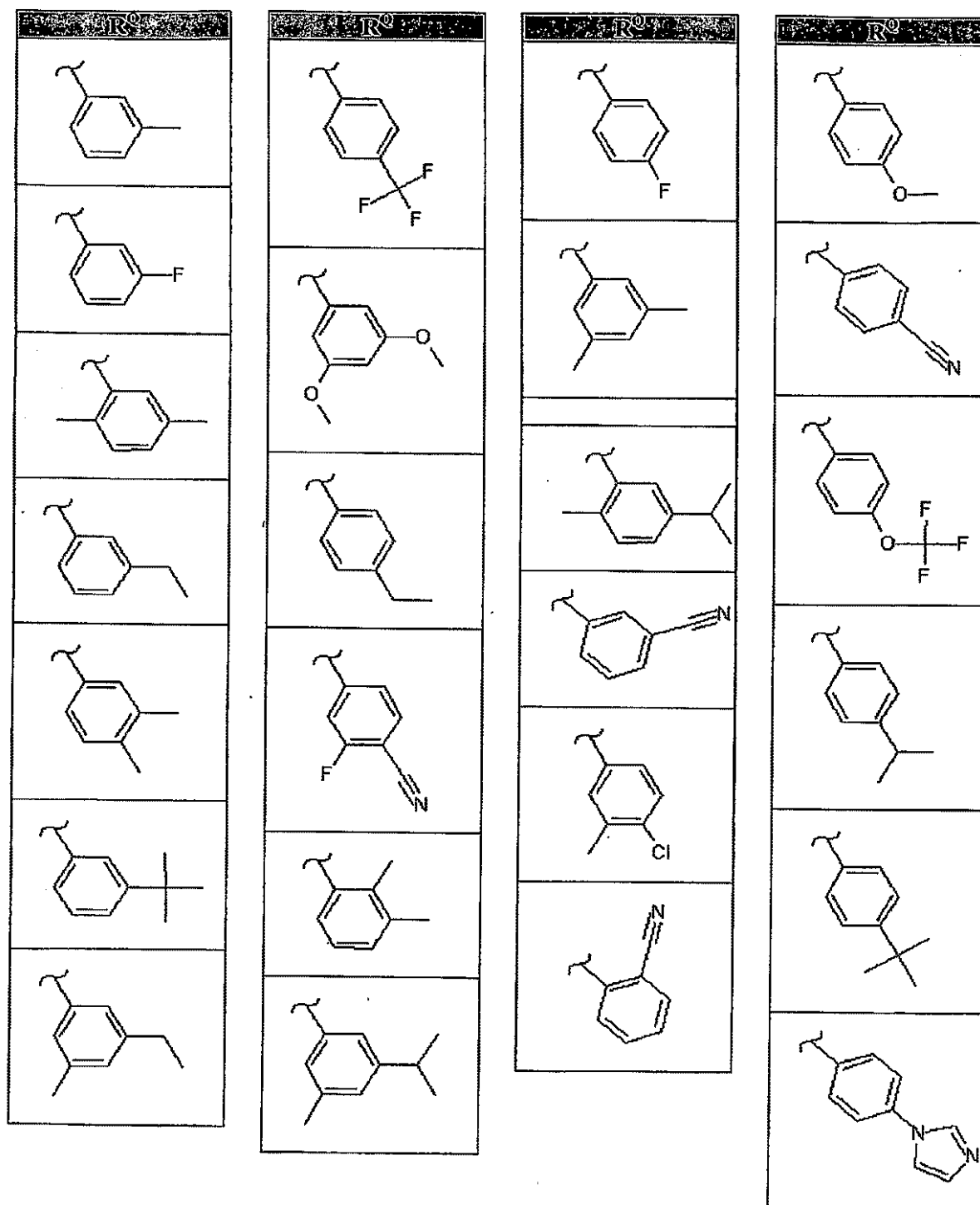
10

20

30

【 0 1 0 4 】

【化 6 7】



10

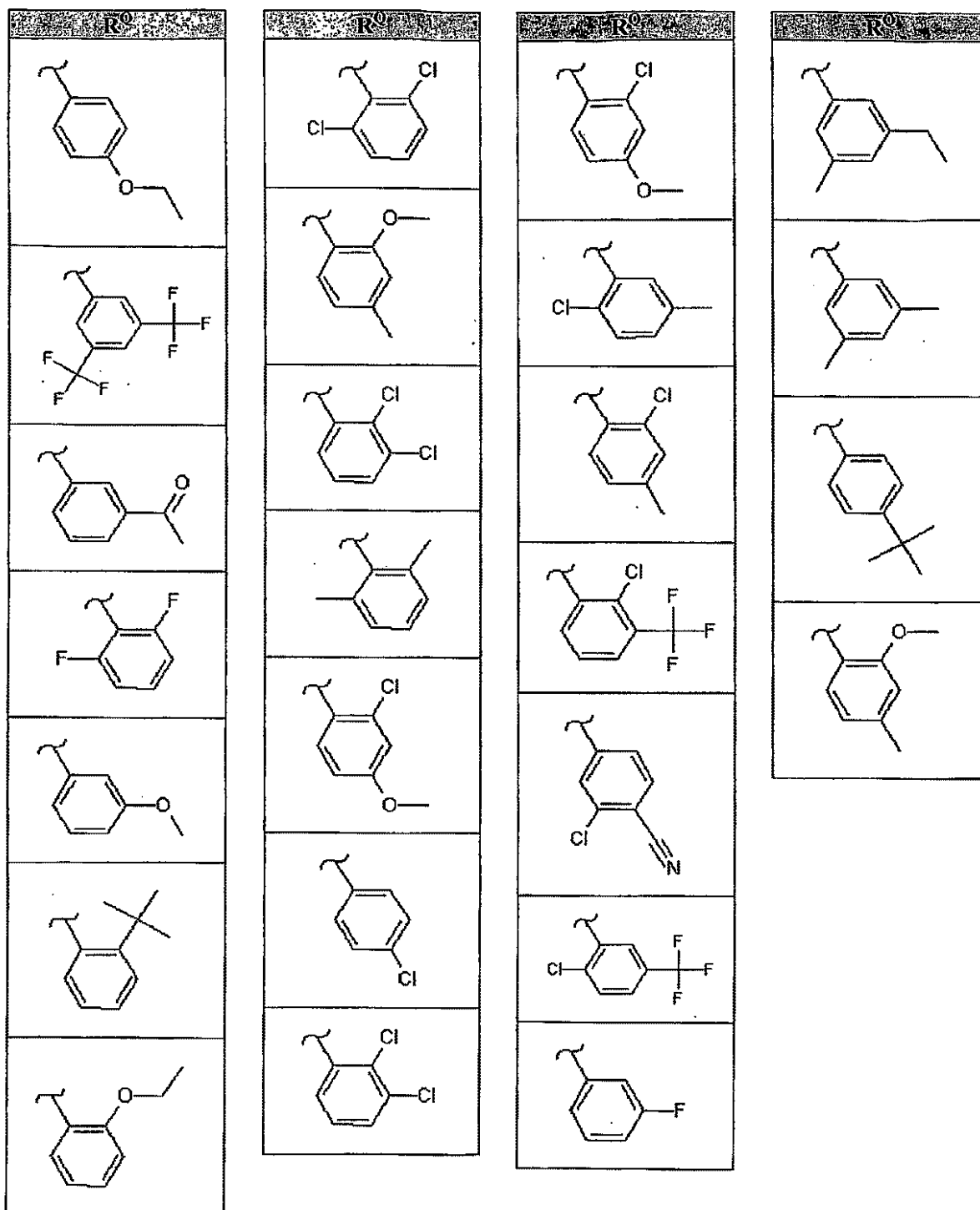
20

30

40

【 0 1 0 5 】

【化 6 8】



10

20

30

40

50

1つの実施形態において、 R^Q は場合により置換されたナフチルであり、ここで、 R^Q は場合により R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 又は R^5 から選択される置換基4個までで置換されている。1つの実施形態において、 R^Q はハロ、シアノ、トリフルオロメチル、OH、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、トリフルオロメトキシ、 $C(O)NH_2$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $NHC(O)C_{1-4}$ アルキル又は $C(O)C_{1-4}$ アルキルから選択される置換基5個までで場合により置換されたナフチルである。

【0106】

又は、 R^Q は場合により置換された3～8員の環式脂肪族環であり、ここで、 R^Q は場合により R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 又は R^5 から選択される置換基4個までで置換されている。1つの実施形態において、 R^Q は場合により置換されたシクロプロピル、シクロブチ

ル、シクロペンチル又はシクロヘキシルから選択される。

【0107】

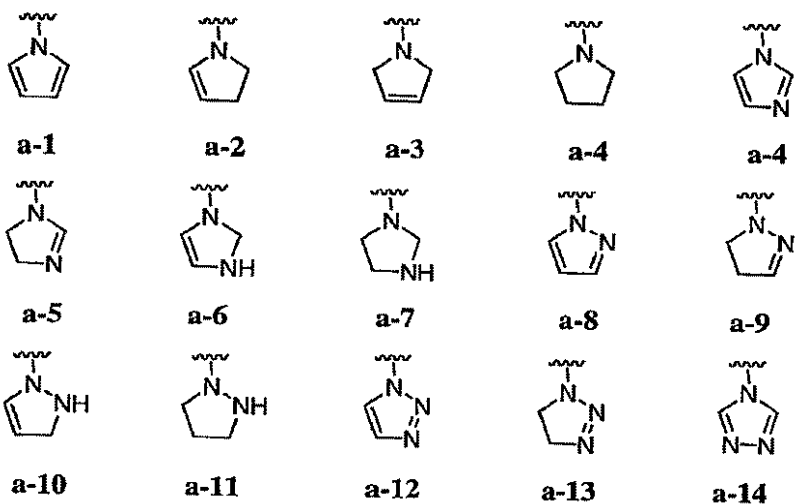
又は、 R^Q はO、S、N又はNHから独立して選択されるヘテロ原子3個までを含有する場合により置換された5～6員の単環の不飽和、部分飽和又は芳香族の環である。又は、 R^Q は3～7員の単環の複素環である。

【0108】

1つの実施形態において、 R^Q は下記：

【0109】

【化69】

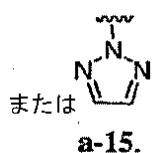


10

20

【0110】

【化70】



30

から選択される場合により置換された環である。

【0111】

別の実施形態において、 R^Q は環a-1～a-13又はa-15の何れかから選択され、ここで該環は場合により置換されたフェニル環に縮合している。

【0112】

別の実施形態において、 R^Q はピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニルから選択される場合により置換された環から選択される。

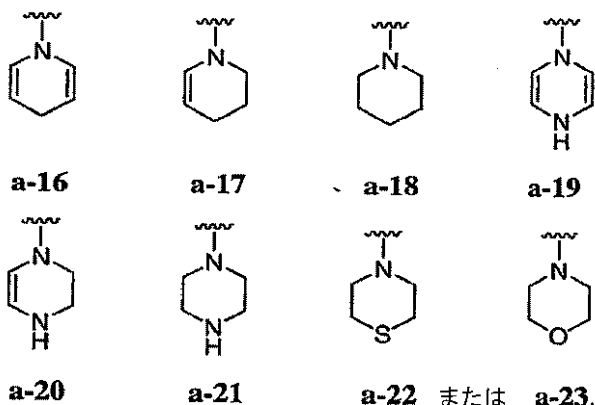
【0113】

別の実施形態において、 R^Q は下記：

40

【0114】

【化 7 1】



10

から選択される場合により置換された環である。

【0 1 1 5】

別の実施形態において、 R^Q は上記環 a - 16 ~ a - 21 の何れか 1 つであり、ここで該環は場合により置換されたフェニル環に縮合している。

【0 1 1 6】

別の実施形態において、 R^Q は環 a - 18 であり、ここで該環は O、S、N 又は NH から独立して選択されるヘテロ原子 3 個までを含有する場合により置換された 3 ~ 6 員の単環のスピロ環であり、ここで該スピロ環は場合により R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 又は R^5 から選択される置換基 4 個までで置換されており；そして、該スピロ環は R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 又は R^5 から選択される置換基 4 個までで場合により置換されているフェニル環に場合により縮合している。

20

【0 1 1 7】

別の実施形態において、 R^Q は O、S、N 又は NH から独立して選択されるヘテロ原子 0 ~ 5 個を有する 8 ~ 12 員の飽和、部分不飽和又は完全不飽和の 2 環の系であり、ここで R^Q は場合により R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 又は R^5 から選択される置換基 4 個までで置換されている。1 つの実施形態において、 R^Q は場合により置換されたナフチルである。又は、 R^Q は場合により置換された 8 ~ 10 員の 2 環の複素芳香族環である。又は、 R^Q は場合により置換された 8 ~ 10 員の 2 環の複素環である。

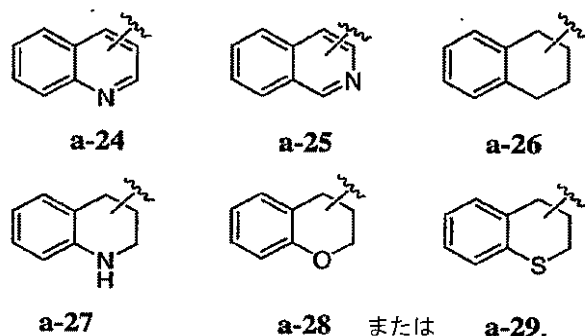
30

【0 1 1 8】

1 つの実施形態において、 R^Q は下記：

【0 1 1 9】

【化 7 2】



40

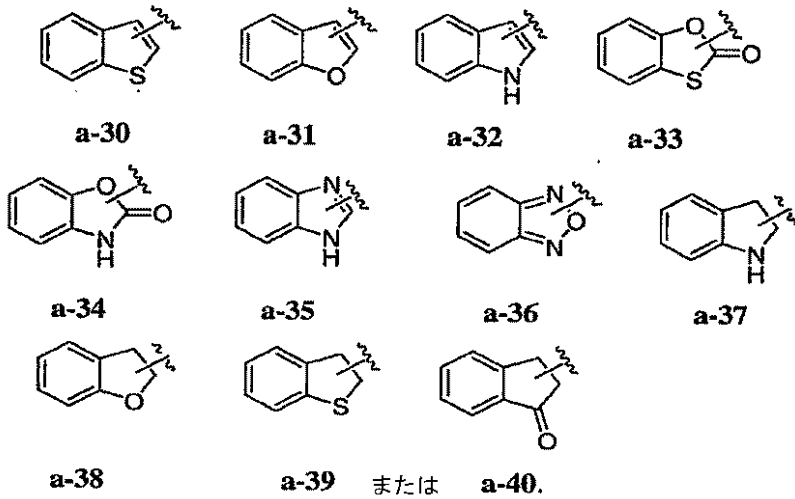
から選択される場合により置換された環である。

【0 1 2 0】

別の実施形態において、 R^Q は下記：

【0 1 2 1】

【化 7 3】



10

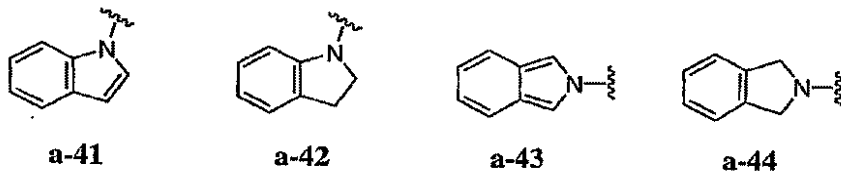
から選択される場合により置換された環である。

【 0 1 2 2】

別の実施形態において、 R^Q は下記：

【 0 1 2 3】

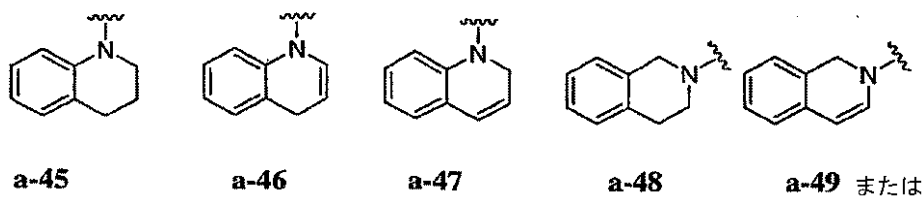
【化 7 4】



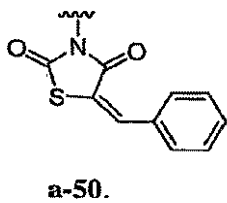
20

【 0 1 2 4】

【化 7 5】



30



40

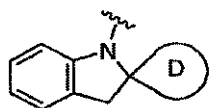
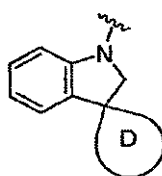
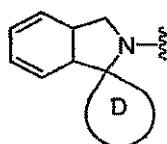
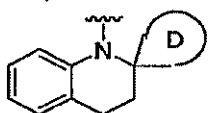
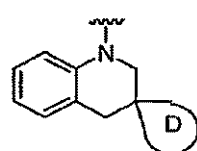
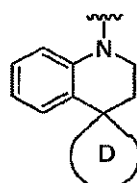
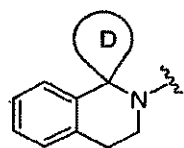
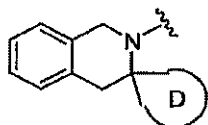
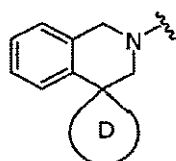
から選択される場合により置換された環である。

【 0 1 2 5】

別の実施形態において、 R^Q は下記：

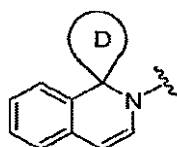
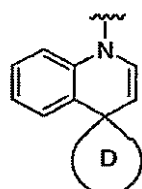
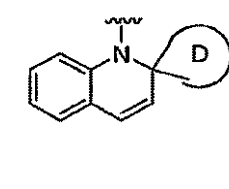
【 0 1 2 6】

【化 7 6】

**a-42-1****a-42-2****a-44-1****a-45-1****a-45-2****a-45-3****a-48-1****a-48-2****a-48-3**

【 0 1 2 7 】

【化 7 7】

**a-49-1****a-46-1**または **a-47-1;**

〔式中、環 D は O、S、N 又は NH から独立して選択されるヘテロ原子 3 個までを含有する 3 ~ 6 員のスピロ環であり；ここで環 D は場合により R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 又は R^5 から選択される置換基 4 個までで置換されており；そしてここで環 D は R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 又は R^5 から選択される置換基 4 個までで場合により置換されているフェニル環に場合により縮合している〕から選択される場合により置換された環である。

【 0 1 2 8 】

別の実施形態において、環 D はピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン又はシクロペンタンである。

【 0 1 2 9 】

別の実施形態において、環 D は場合により置換されたフェニル環に各々縮合したピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン又はシクロペンタンである。

【 0 1 3 0 】

別の実施形態において、 R^Q は下記：

【 0 1 3 1 】

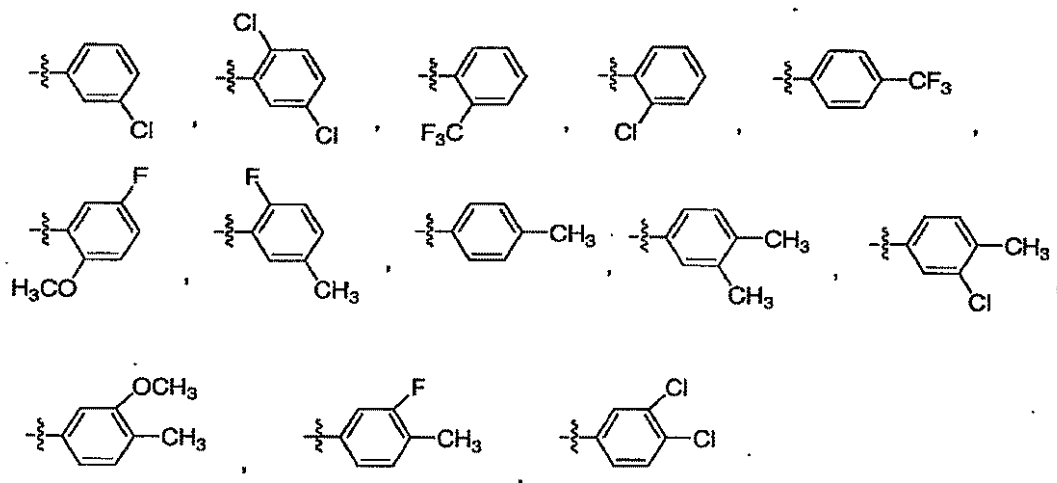
10

20

30

40

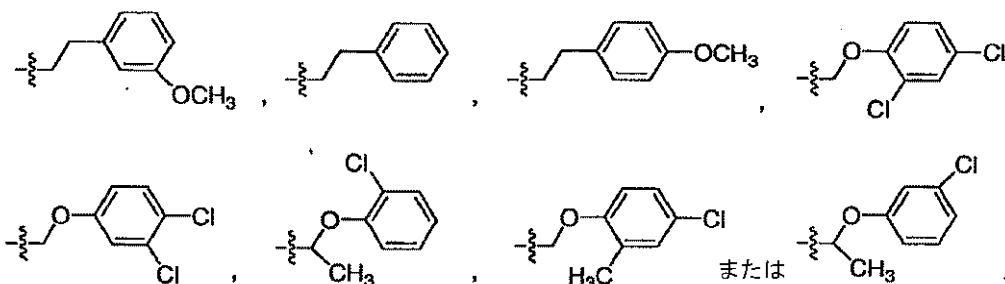
【化 7 8】



10

【 0 1 3 2】

【化 7 9】



20

から選択される。

【 0 1 3 3】

別の実施形態において、R^Qはピロリジン - 1 - イル、3,3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イル、3 - メチル - ピペリジン - 1 - イル、4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル、4,4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル、4,5 - ジメチル - 4 - モルホリン - 1 - イル、インドール - 1 - イル、5 - クロロ - インドール - 1 - イル、テトラヒドロ - イソキノリン - 2 - イル、7 - クロロ - テトラヒドロ - イソキノリン - 2 - イル、7 - トリフルオロメチル - テトラヒドロ - イソキノリン - 2 - イル、7 - フルオロ - テトラヒドロ - イソキノリン - 2 - イル、6 - メチル - テトラヒドロ - イソキノリン - 2 - イル、6 - クロロ - テトラヒドロキノ - 1 - イル、8 - トリフルオロメチル - キノリン - 4 - イル、ピリジン - 3 - イル又はピリジン - 4 - イルから選択される。

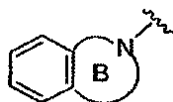
30

【 0 1 3 4】

1つの実施形態において、R^Qは下記：

【 0 1 3 5】

【化 8 0】



であり、ここで環 B は単一の窒素ヘテロ原子を有する 5 ~ 7 員の複素環又はヘテロアリール環であり；ここで R^Q は場合により R¹、R² 又は R³ から選択される置換基 4 個までで置換されている。

【 0 1 3 6】

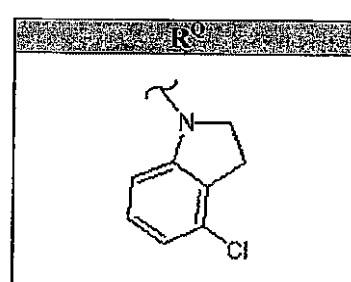
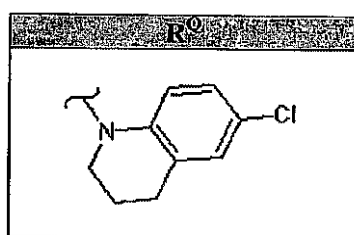
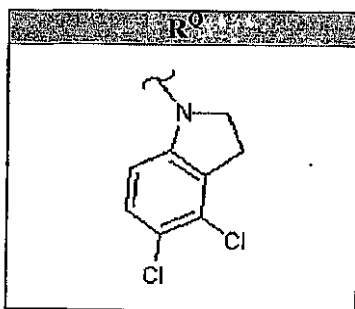
R^Q の例示される実施形態は下記：

40

50

【 0 1 3 7 】

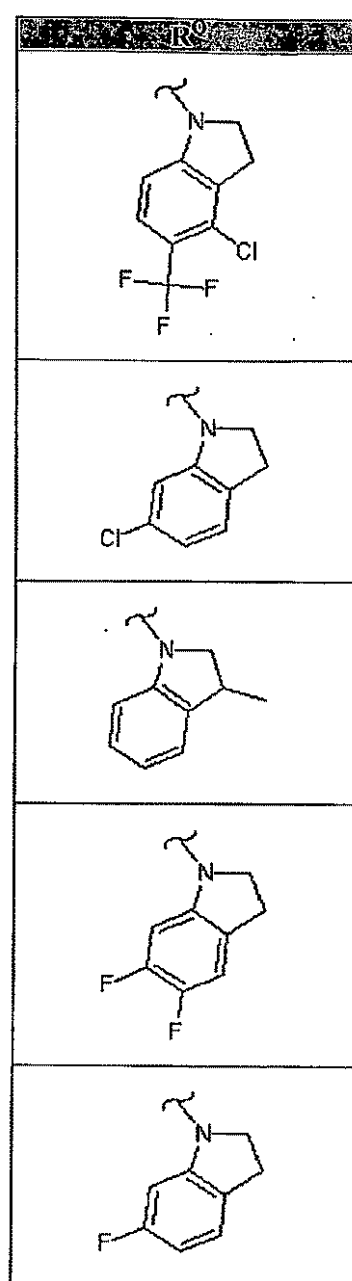
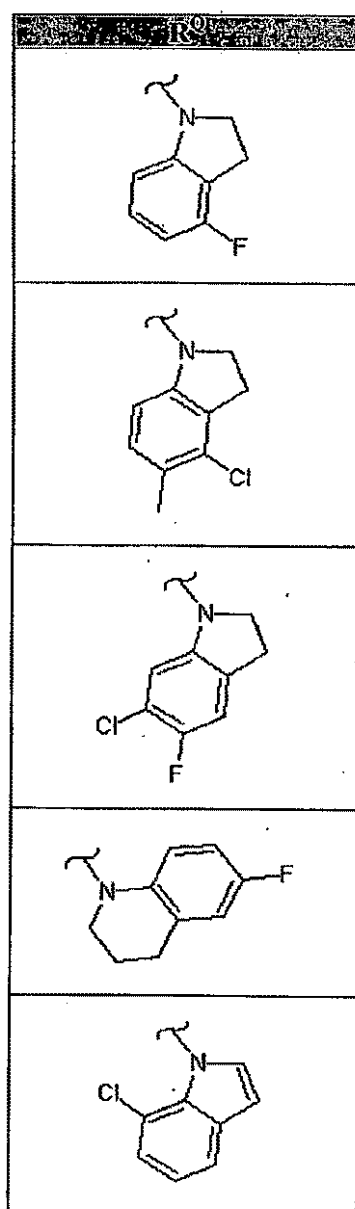
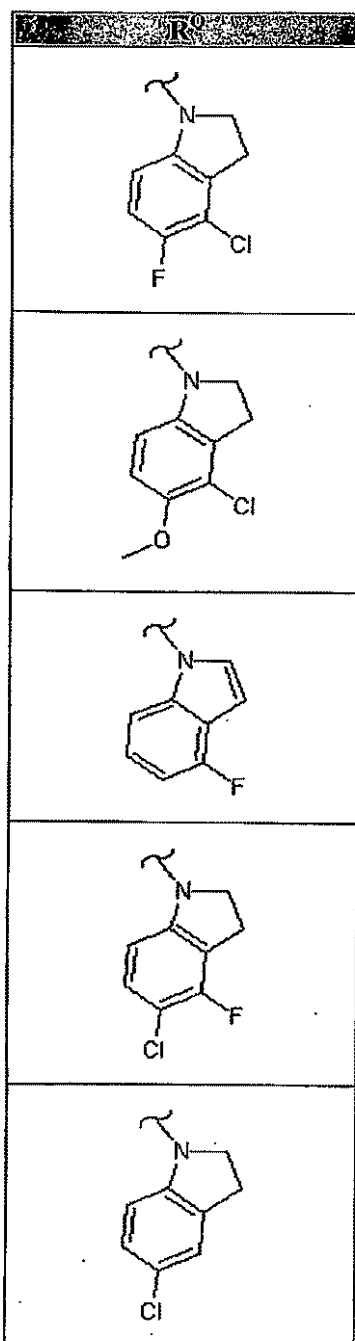
【 化 8 1 】



10

【 0 1 3 8 】

【 化 8 2 】



20

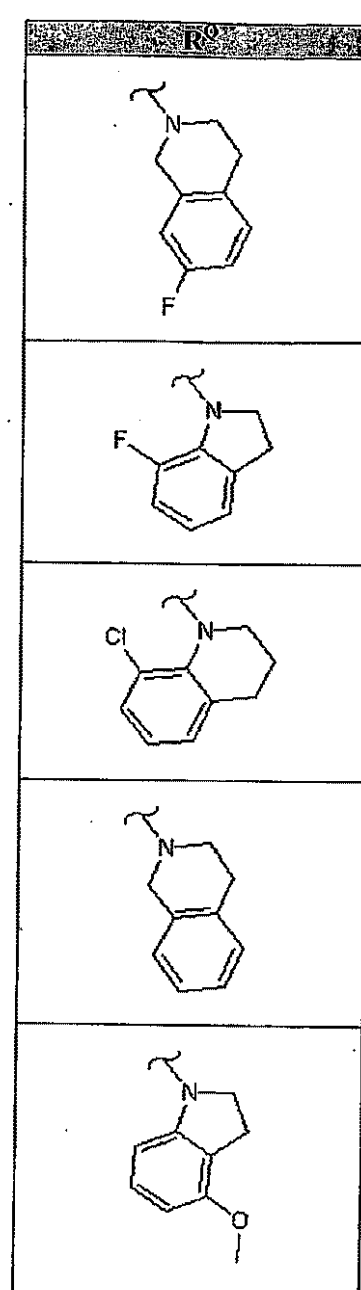
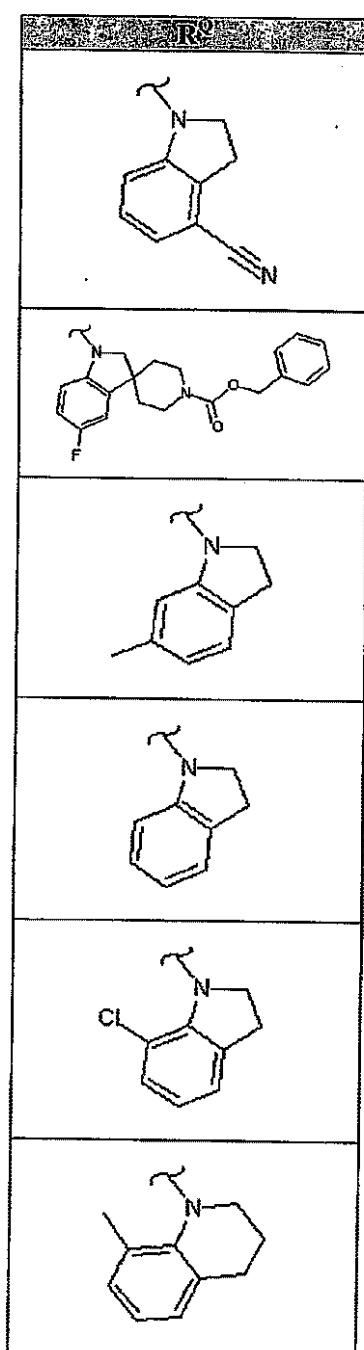
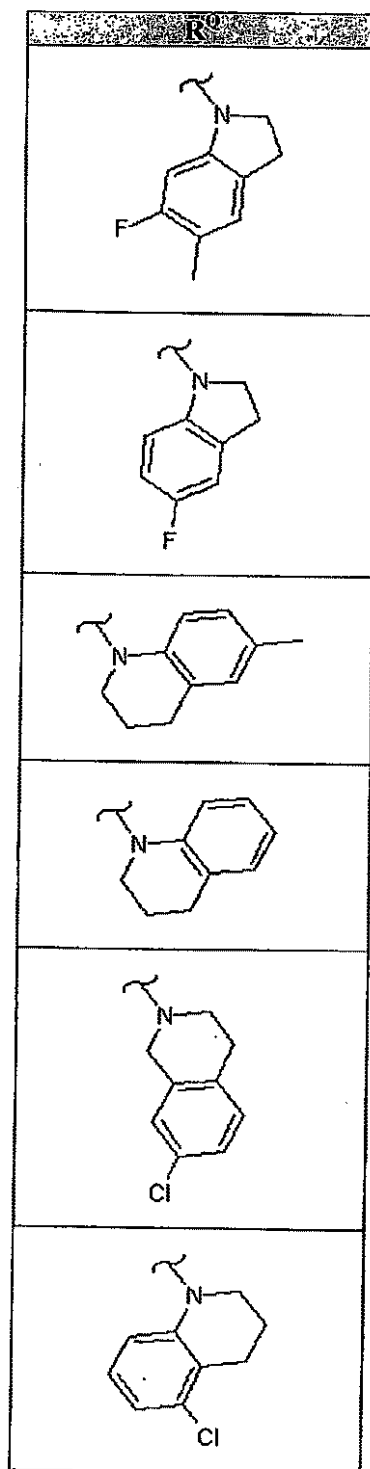
30

40

【 0 1 3 9 】

50

【化 8 3】



10

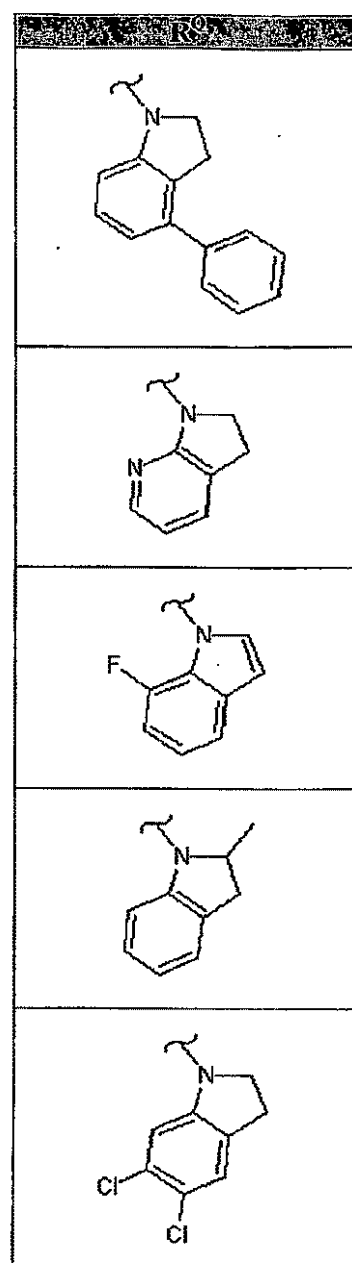
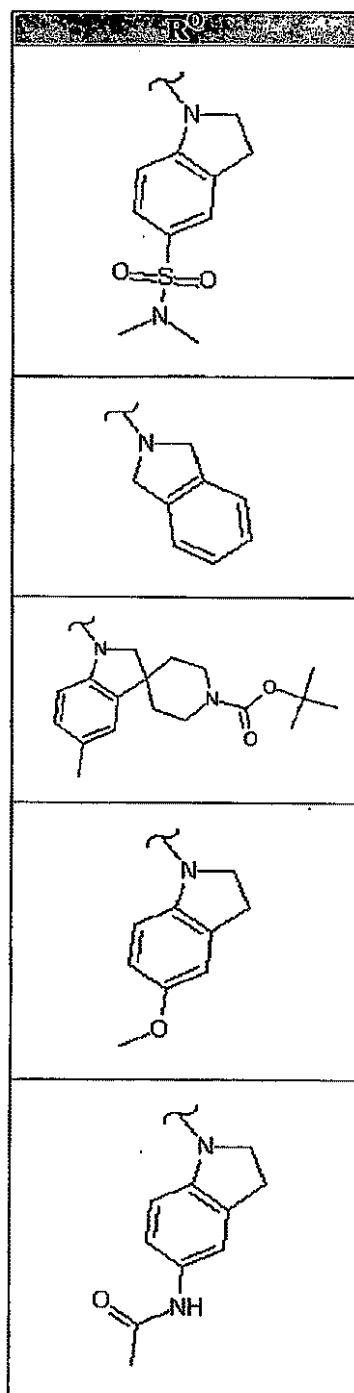
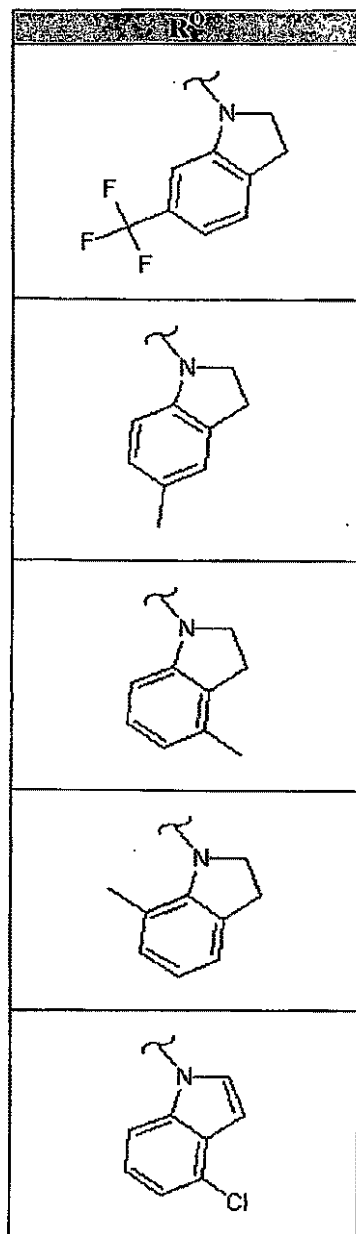
20

30

40

【 0 1 4 0 】

【化 8 4】



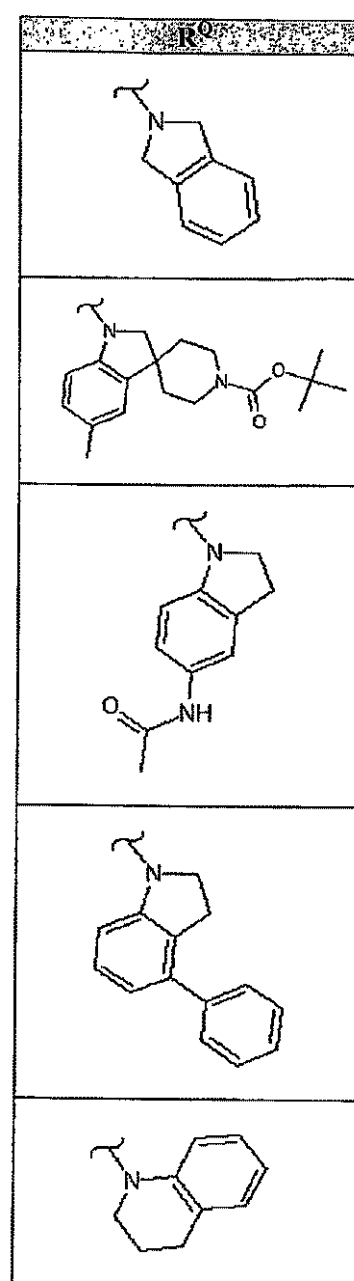
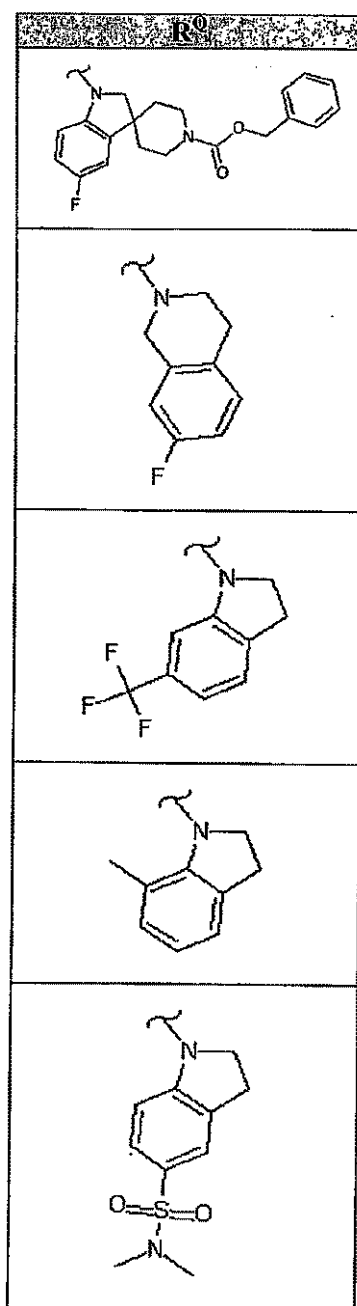
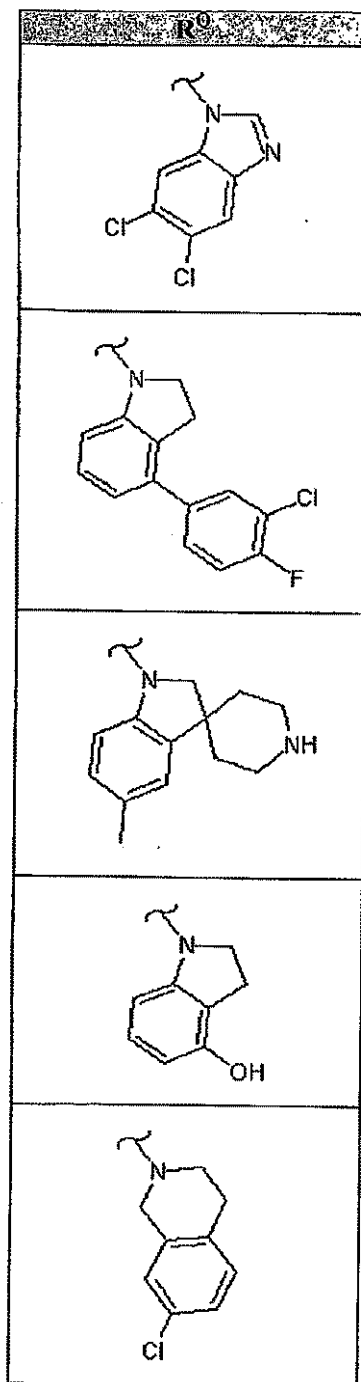
10

20

30

【 0 1 4 1 】

【化 8 5】



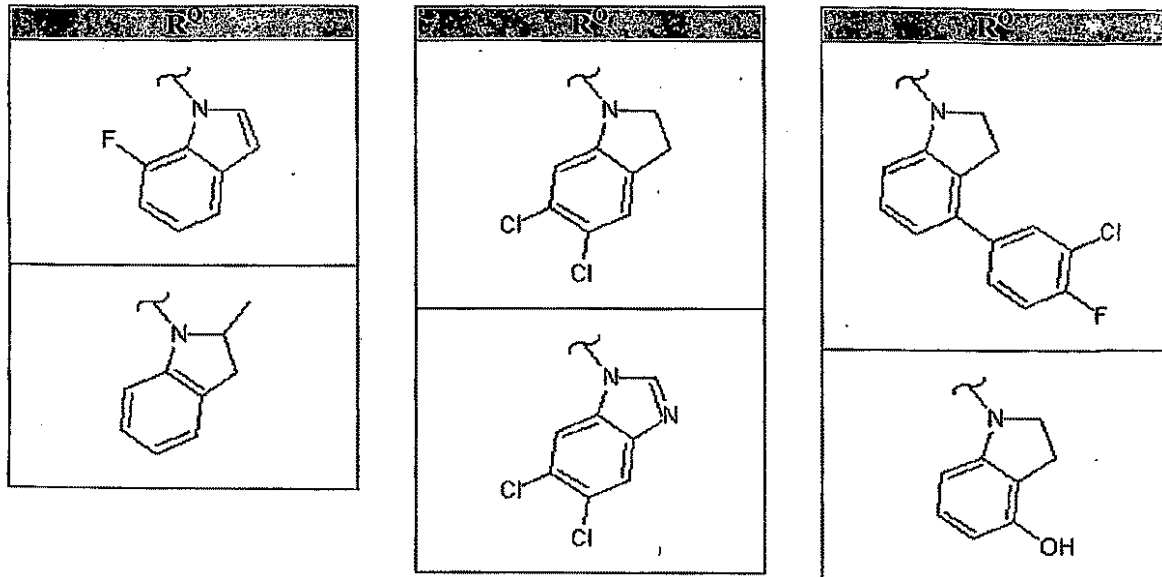
10

20

30

【 0 1 4 2 】

【化 8 6】



10

を包含する。

【 0 1 4 3 】

20

1つの実施形態において、 x 及び y は各々 1 ~ 2 である。

【 0 1 4 4 】

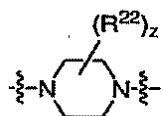
別の実施形態において、 x は 0 であり、そして y は 3 である。又は x は 1 であり、そして y は 2 である。又は x 及び y は両方とも 2 である。

【 0 1 4 5 】

1つの実施形態において、環 A は W、 Y_1 、 x 及び y と一緒になって、下記：

【 0 1 4 6 】

【化 8 7】



30

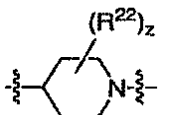
となる。

【 0 1 4 7 】

別の実施形態において、環 A は W、 Y_1 、 x 及び y と一緒になって、下記：

【 0 1 4 8 】

【化 8 8】



40

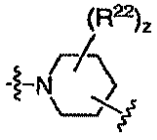
となる。

【 0 1 4 9 】

別の実施形態において、環 A は W、 Y_1 、 x 及び y と一緒になって、下記：

【 0 1 5 0 】

【化 8 9】



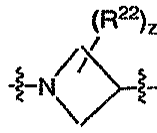
となる。

【 0 1 5 1】

別の実施形態において、環 A は W、 Y_1 、x 及び y と一緒になって、下記：

【 0 1 5 2】

【化 9 0】



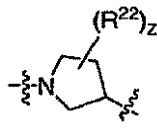
となる。

【 0 1 5 3】

別の実施形態において、環 A は W、 Y_1 、x 及び y と一緒になって、下記：

【 0 1 5 4】

【化 9 1】



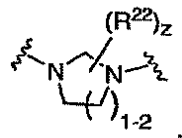
となる。

【 0 1 5 5】

別の実施形態において、環 A は W、 Y_1 、x 及び y と一緒になって、下記：

【 0 1 5 6】

【化 9 2】



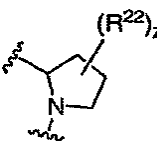
となる。

【 0 1 5 7】

別の実施形態において、環 A は W、 Y_1 、x 及び y と一緒になって、下記：

【 0 1 5 8】

【化 9 3】



となる。

【 0 1 5 9】

1つの実施形態において、本発明は下記式 I A 及び式 I B：

【 0 1 6 0】

10

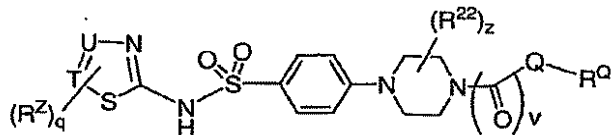
20

30

40

50

【化 9 4】

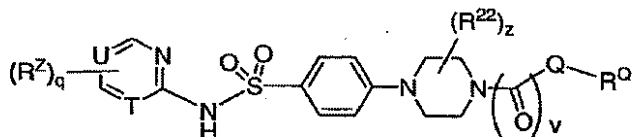


【 0 1 6 1】

【化 9 5】

IA

10



IB;

[式中、

U 及び T は各々独立して CH 又は N であるが；ただし U 及び T の両方が同時に N ではなく；

20

R^{22} は R^1 又は R^2 であり；

R^Z は R^1 、 R^2 又は R^5 から選択され；

q は 0 ~ 2 であり；

v は 0 又は 1 であり；

Q は C 1 - C 4 アルキリデンであり、ここで Q の非隣接メチレン単位 2 個までは場合により、そして独立して、-CO-、-CS-、-COCO-、-CONR²-、-CONR²NR²-、-CO₂-、-OCO-、-NR²CO₂-、-O-、-NR²CONR²-、-OCONR²-、-NR²NR²-、-NR²NR²CO-、-NR²CO-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR²-、-SO₂NR²-、-NR²SO₂-、-NR²SO₂NR²- 又はスピロシクロアルキレン部分により置き換えられており；そして、

30

R^Q は C 1 - C 6 脂肪族基、O、S、N 又は NH から独立して選択されるヘテロ原子 0 ~ 3 個を有する 3 ~ 8 員の飽和、部分不飽和又は完全不飽和の単環、又は O、S、N 又は NH から独立して選択されるヘテロ原子 0 ~ 5 個を有する 8 ~ 15 員の飽和、部分不飽和又は完全不飽和の 2 環又は 3 環の縮合又はスピロ環系である」の化合物を提供する。

【 0 1 6 2】

1 つの実施形態において、U は N であり、そして T は CH である。

【 0 1 6 3】

別の実施形態において、T は N であり、そして U は CH である。

【 0 1 6 4】

別の実施形態において、U 及び T は両方とも CH である。

40

【 0 1 6 5】

1 つの実施形態において、 R^{22} はオキソである。

【 0 1 6 6】

別の実施形態において R^{22} は C 1 - C 4 アルキルである。例示される実施形態はメチル、エチル又はプロピルを包含する。

【 0 1 6 7】

一部の実施形態においては、Q は C 1 - C 4 アルキリデンであり、ここで Q のメチレン単位 1 つは場合により -CO-、-CS-、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR²- 又はスピロシクロアルキレン部分により置き換えられている。

50

【 0 1 6 8 】

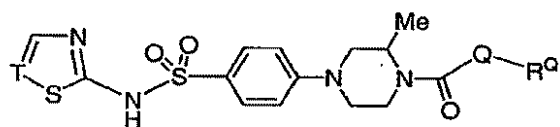
別の実施形態においては、 R^Q は上記の通り定義される。

【 0 1 6 9 】

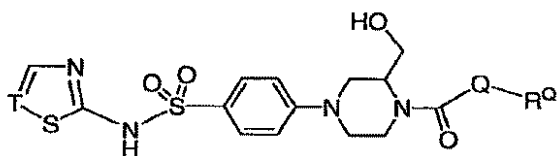
1つの実施形態において、本発明は下記式 I A - i、式 I A - ii、式 I A - iii、式 I A - iv、式 I B - i、式 I B - ii、式 I B - iii 又は式 I A B - iv：

【 0 1 7 0 】

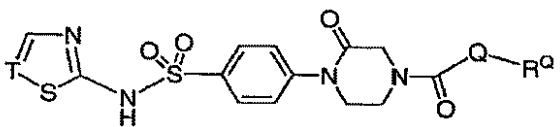
【 化 9 6 】



10

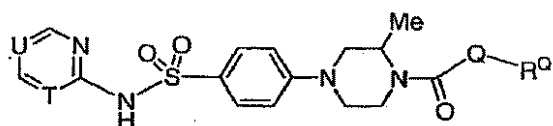
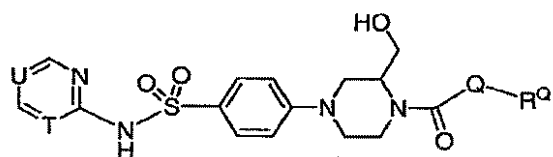
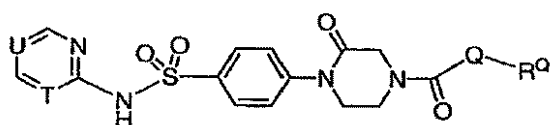
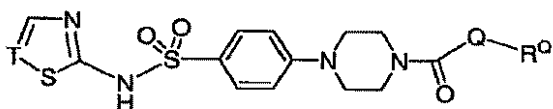
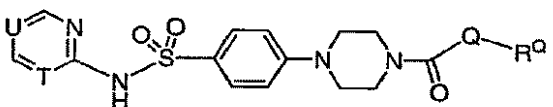
IA-i;**IA-ii;**

20

**IA-iii;**

【 0 1 7 1 】

【化 9 7】

**IB-i;****IB-ii;****IB-iii;****IA-iv; または****IB-iv;**

[式中、

Q は C 1 - C 4 直鎖又は分枝鎖のアルキルデンであり、ここで Q のメチレン単位 1 個までが場合により、そして独立して - O - で置き換えられており；

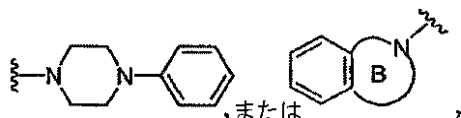
T は CH 又は N であり；

U は CH 又は N であり；

R^Q はフェニル、

【 0 1 7 2 】

【化 9 8】



であり、ここで環 B は単一の窒素ヘテロ原子を有する 5 ~ 7 員の複素環又はヘテロアリール環であり；

ここで R^Q は場合により R¹、R² 又は R³ から独立して選択される置換基 4 個までで置換されている] の化合物を提供する。

【 0 1 7 3 】

1 つの実施形態において、R^Q は下記：

10

20

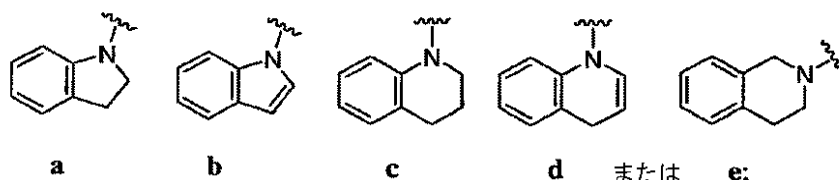
30

40

50

【 0 1 7 4 】

【 化 9 9 】



[式中 R^Q は場合により R^1 、 R^2 又は R^3 から独立して選択される置換基 4 個までで置換されている] から選択される。

10

【 0 1 7 5 】

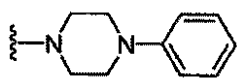
1 つの実施形態において、 R^Q は R^1 、 R^2 又は R^3 から独立して選択される置換基 4 個までで場合により置換されているフェニルである。

【 0 1 7 6 】

1 つの実施形態において、 R^Q は下記：

【 0 1 7 7 】

【 化 1 0 0 】



20

[式中 R^Q は場合により R^1 、 R^2 又は R^3 から独立して選択される置換基 4 個までで置換されている] である。

【 0 1 7 8 】

1 つの実施形態において、T は CH である。別の実施形態において、T は N である。

【 0 1 7 9 】

1 つの実施形態において、U は N であり、そして T は CH である。

【 0 1 8 0 】

別の実施形態において、T は N であり、そして U は CH である。

【 0 1 8 1 】

別の実施形態において、U 及び T は両方とも CH である。

30

【 0 1 8 2 】

1 つの実施形態において、Q は C 1 - C 4 直鎖又は分枝鎖のアルキリデンである。例示される Q は -CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH(Me)-、-C(Me)₂-、-CH(i-Pr)- 等を包含する。

【 0 1 8 3 】

式 I A - i、式 I A - ii、式 I A - iii 又は式 I A - iv の 1 つの実施形態において、

U は CH であり、そして T は CH 又は N であり；

Q は -CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH(Me)- 又は -C(Me)₂- であり；そして、

40

R^Q は上記環 b 又は環 c であり、ここで R^Q は場合によりクロロ、フルオロ又は CF₃ から選択される置換基 3 個までで置換されている。

【 0 1 8 4 】

式 I B - i、式 I B - ii、式 I B - iii 又は式 I A B - iv の 1 つの実施形態において、

U は CH であり、そして T は N であり；

Q は -CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH(Me)- 又は -C(Me)₂- であり；そして、

R^Q は上記環 b 又は環 c であり、ここで R^Q は場合によりクロロ、フルオロ又は CF₃ から選択される置換基 3 個までで置換されている。

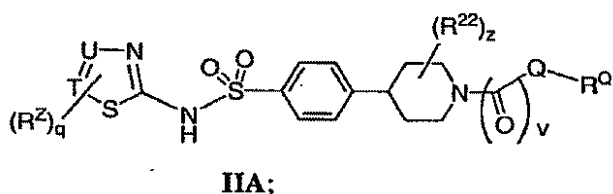
50

【 0 1 8 5 】

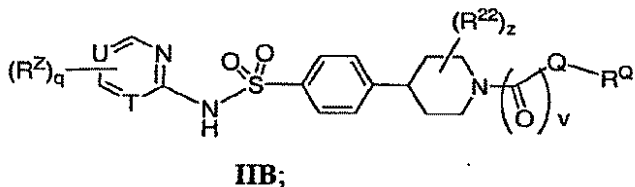
別の実施形態において、本発明は下記式 I I A 又は式 I I B :

【 0 1 8 6 】

【 化 1 0 1 】



10



[式中、U、T、 R^{22} 、 R^Z 、z、q、v、Q 及び R^Q は上記の通り定義される] の化合物を提供する。

【 0 1 8 7 】

20

式 I I A 及び式 I I B の 1 つの実施形態において、q はゼロであり、そして v は 1 である。

【 0 1 8 8 】

1 つの実施形態において、T は C H である。別の実施形態において、T は N である。

【 0 1 8 9 】

1 つの実施形態において、U は N であり、そして T は C H である。

【 0 1 9 0 】

別の実施形態において、T は N であり、そして U は C H である。

【 0 1 9 1 】

別の実施形態において、U 及び T は両方とも C H である。

30

【 0 1 9 2 】

1 つの実施形態において、Q は C 1 - C 4 直鎖又は分枝鎖のアルキリデンである。例示される Q は - C H ₂ - 、 - C H ₂ - C H ₂ - 、 - C H (M e) - 、 - C (M e) ₂ - 、 - C H (i - P r) - 等を包含する。

【 0 1 9 3 】

1 つの実施形態において、z は 1 であり、 R^{22} はフェニル環に直接結合した炭素原子上の O H である。

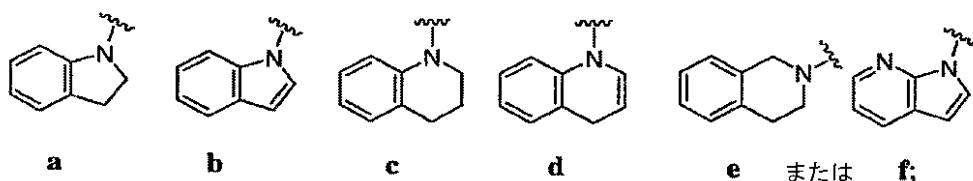
【 0 1 9 4 】

1 つの実施形態において、 R^Q は下記 :

【 0 1 9 5 】

40

【 化 1 0 2 】



[式中 R^Q は場合により R^1 、 R^2 又は R^4 から独立して選択される置換基 4 個までで置換されている] から選択される。

【 0 1 9 6 】

50

式 I I A の 1 つの実施形態において、
 U は C H であり、そして T は C H 又は N であり；
 q 及び z は両方ともゼロであり；
 v は 1 であり；
 Q は - C H₂ - 、 - C H₂ - C H₂ - 又は - C H (M e) - であり；
 R^Q はハロ置換基 3 個までで場合により置換されている環 b 又は環 f である。

【 0 1 9 7 】

式 I I B の 1 つの実施形態において、
 U は C H であり、そして T は N であり；
 q 及び z は両方ともゼロであり；
 v は 1 であり；
 Q は - C H₂ - 、 - C H₂ - C H₂ - 又は - C H (M e) - であり；
 R^Q はハロ置換基 3 個までで場合により置換されている環 b 又は環 f である。

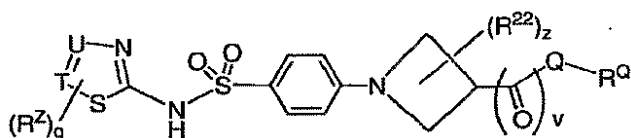
10

【 0 1 9 8 】

別の実施形態において、本発明は下記式 I I I A 又は式 I I I B :

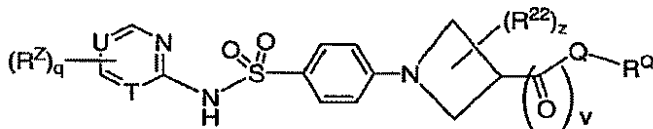
【 0 1 9 9 】

【 化 1 0 3 】



20

IIIA;



IIIB;

[式中、U、T、R²²、R^Z、z、q、v、Q 及び R^Q は上記の通り定義される] の化合物を提供する。

30

【 0 2 0 0 】

式 I I I A 又は式 I I I B の 1 つの実施形態において、v、q 及び z は共にゼロである。

【 0 2 0 1 】

別の実施形態においては、v はゼロであり、そして Q は - C H₂ - N H - C (O) (C 1 - C 4 アルキリデン) - 、 - N H - C (O - (C 1 - C 4 アルキリデン) - である。例示される Q は - N H - C (O) - C H₂ - 、 - N H - C (O) - C H₂ - C H₂ - 、 - N H - C (O) - C H (M e) - 、 - C H₂ - N H - C (O) C H (M e) - 、 - N H - C (O) - C (M e)₂ - 、 - N H - C (O) - C H (i - P r) - 等を包含する。

40

【 0 2 0 2 】

1 つの実施形態において、T は C H である。別の実施形態において、T は N である。

【 0 2 0 3 】

1 つの実施形態において、U は N であり、そして T は C H である。

【 0 2 0 4 】

別の実施形態において、T は N であり、そして U は C H である。

【 0 2 0 5 】

別の実施形態において、U 及び T は両方とも C H である。

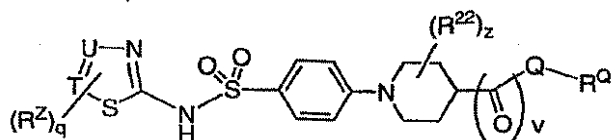
【 0 2 0 6 】

別の実施形態において、本発明は下記式 I V A 又は式 I V B :

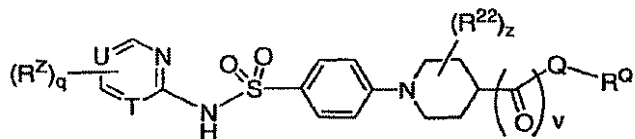
【 0 2 0 7 】

50

【化 1 0 4】



IV A;



IV B;

10

[式中、U、T、 R^{22} 、 R^Z 、z、q、v、Q 及び R^Q は上記の通り定義される] の化合物を提供する。

【0208】

式 IV A 又は式 IV B の 1 つの実施形態において、v、q 及び z は共にゼロである。

【0209】

1 つの実施形態において、T は CH である。別の実施形態において、T は N である。

【0210】

1 つの実施形態において、U は N であり、そして T は CH である。

20

【0211】

別の実施形態において、T は N であり、そして U は CH である。

【0212】

別の実施形態において、U 及び T は両方とも CH である。

【0213】

1 つの実施形態において、Q は $\text{NH C (O) C 1 - C 4}$ 直鎖又は分枝鎖のアルキリデン、 C 1 - C 4 直鎖又は分枝鎖のアルキリデンである。例示される Q は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH (Me) -}$ 、 $-\text{C (Me)}_2-$ 、 $-\text{CH (i - Pr) -}$ 、 $-\text{NH C (O) CH (Me) -}$ 等を包含する。

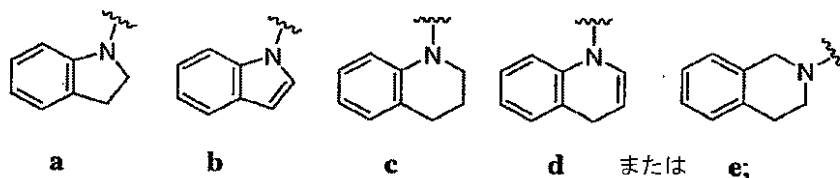
30

【0214】

1 つの実施形態において、 R^Q は下記：

【0215】

【化 1 0 5】



a

b

c

d

または e;

40

[式中 R^Q は場合により R^1 、 R^2 又は R^4 から独立して選択される置換基 4 個までで置換されている] から選択される。

【0216】

式 IV A 又は式 IV B の 1 つの実施形態において、Q は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH (Me) -}$ 又は $-\text{C (Me)}_2-$ であり；そして、

R^Q は上記環 b であり、ここで R^Q はクロロ、フルオロ又は CF_3 から選択される置換基 3 個までで場合により置換されている。

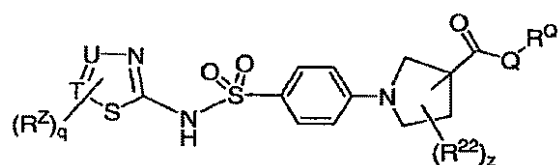
【0217】

別の実施形態において、本発明は下記式 V A、式 V A - i、式 V B 又は式 V B - i：

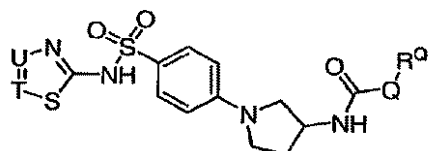
50

【 0 2 1 8 】

【 化 1 0 6 】

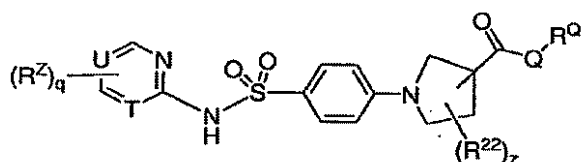


VA;



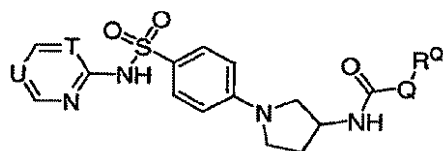
VA-i;

10



VB;

20



VB-i;

[式中、U、T、 R^{22} 、 R^Z 、z、q、v、Q及び R^Q は上記の通り定義される] の化合物を提供する。

【 0 2 1 9 】

1つの実施形態において、TはCHである。別の実施形態において、TはNである。

30

【 0 2 2 0 】

1つの実施形態において、UはNであり、そしてTはCHである。

【 0 2 2 1 】

別の実施形態において、TはNであり、そしてUはCHである。

【 0 2 2 2 】

別の実施形態において、U及びTは両方ともCHである。

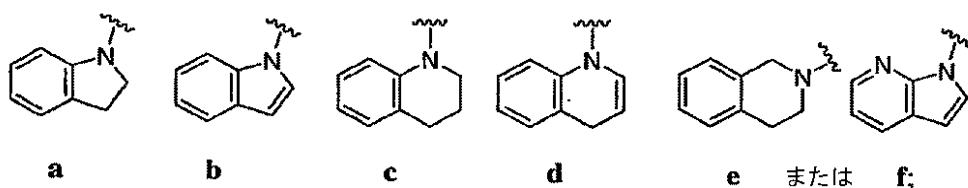
【 0 2 2 3 】

式VA-i又は式VB-iの1つの実施形態において、 R^Q は下記：

【 0 2 2 4 】

【 化 1 0 7 】

40



a

b

c

d

e

または f;

[式中 R^Q は場合により R^1 、 R^2 又は R^4 から独立して選択される置換基4個までで置換されている] から選択される。

【 0 2 2 5 】

式VA-i又は式VB-iの1つの実施形態において、

50

Q は $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}(\text{Me})-$ であり ; そして、

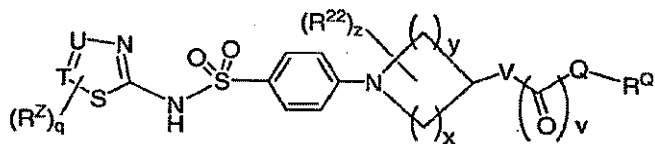
R^Q は上記環 b であり、ここで R^Q はクロロ、フルオロ又は CF_3 から選択される置換基 3 個までで場合により置換されている。

【0226】

別の実施形態において、本発明は下記式 VIA 又は式 VIB :

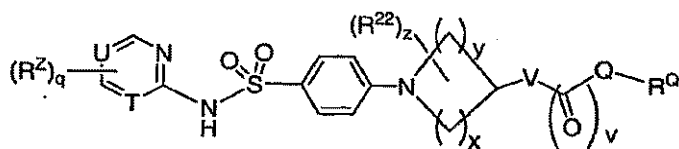
【0227】

【化108】



10

VIA;



20

VIB;

[式中、V は結合、O、 NR^2 又は $\text{C}(\text{R}^2)_2$ であり、そして、U、T、 R^{22} 、 R^z 、z、q、v、Q 及び R^Q は上記の通り定義される] の化合物を提供する。

【0228】

一部の実施形態においては、V は結合、O 又は NH である。

【0229】

式 VIA 又は式 VIB の 1 つの実施形態において、v、q 及び z は共にゼロである。

【0230】

1 つの実施形態において、T は CH である。別の実施形態において、T は N である。

30

【0231】

1 つの実施形態において、U は N であり、そして T は CH である。

【0232】

別の実施形態において、T は N であり、そして U は CH である。

【0233】

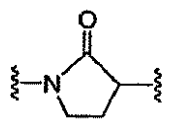
別の実施形態において、U 及び T は両方とも CH である。

【0234】

1 つの実施形態において、v はゼロであり、Q 及び V は各々結合であり、そして x、y、z、 R^{22} はその内部にある環と一緒に下記 :

【0235】

【化109】



40

となる。

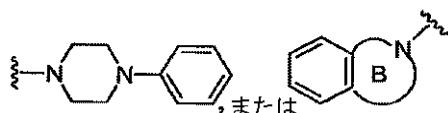
【0236】

R^Q はフェニル、

【0237】

50

【化 1 1 0】



であり、ここで環 B は単一の窒素ヘテロ原子を有する 5 ～ 7 員の複素環又はヘテロアリアル環であり；

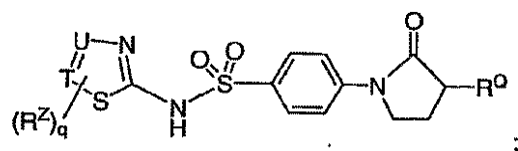
ここで R^Q は場合により R^1 、 R^2 又は R^3 から独立して選択される置換基 4 個までで置換されている。

【0 2 3 8】

1 つの実施形態において、本発明は下記式 V I A - i ；

【0 2 3 9】

【化 1 1 1】



V I A - i

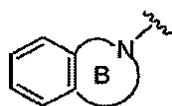
[式中、

U、T、 R^Z 及び q は前述の通り定義され；そして、

R^Q は

【0 2 4 0】

【化 1 1 2】



であり、ここで環 B は単一の窒素ヘテロ原子を有する 5 ～ 7 員の複素環又はヘテロアリアル環であり；ここで R^Q は場合により R^1 、 R^2 又は R^3 から独立して選択される置換基 4 個までで置換されている] の化合物を提供する。

【0 2 4 1】

1 つの実施形態において、U 及び T は両方とも CH である。

【0 2 4 2】

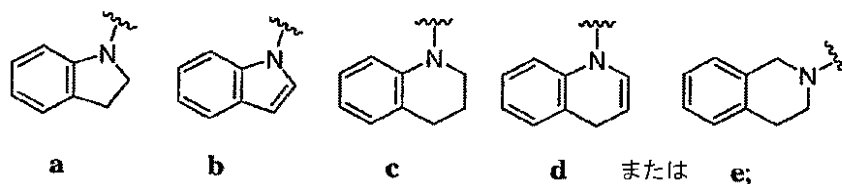
別の実施形態において U は CH であり、そして T は N である。

【0 2 4 3】

1 つの実施形態において、 R^Q は下記：

【0 2 4 4】

【化 1 1 3】



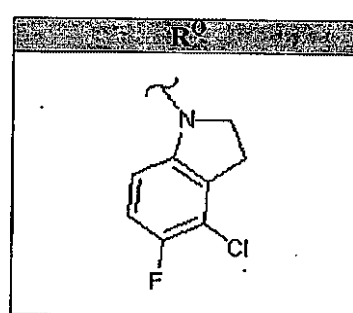
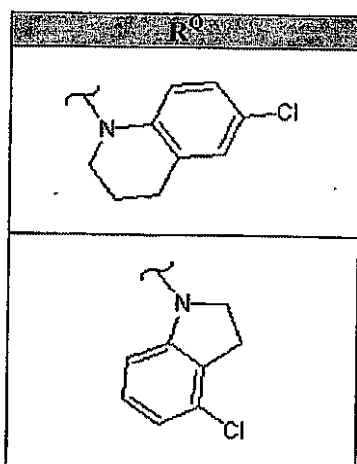
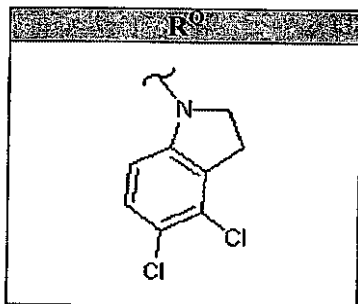
[式中 R^Q は場合により R^1 、 R^2 又は R^3 から独立して選択される置換基 4 個までで置換されている] から選択される。

【0 2 4 5】

本発明の化合物における例示される R^Q は下記：

【0 2 4 6】

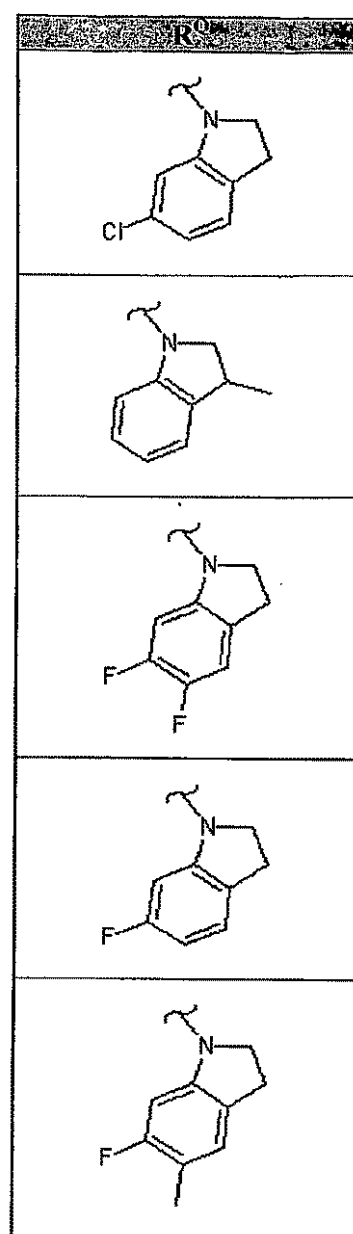
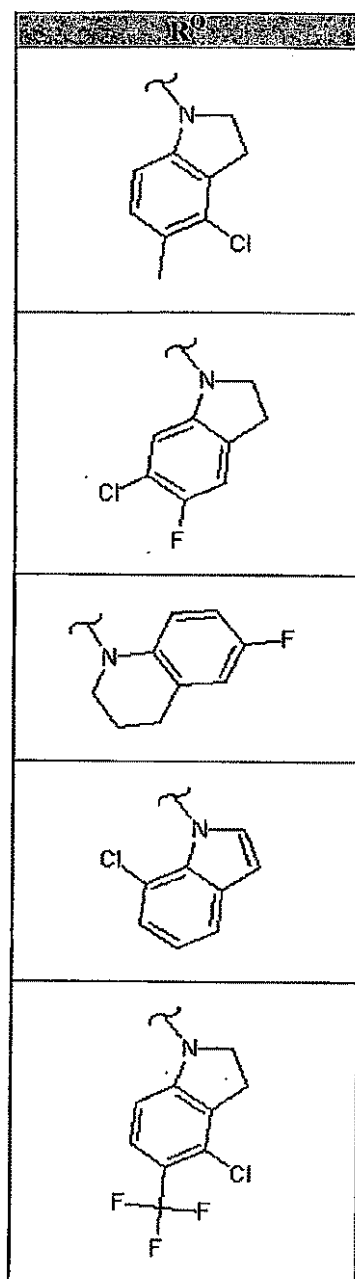
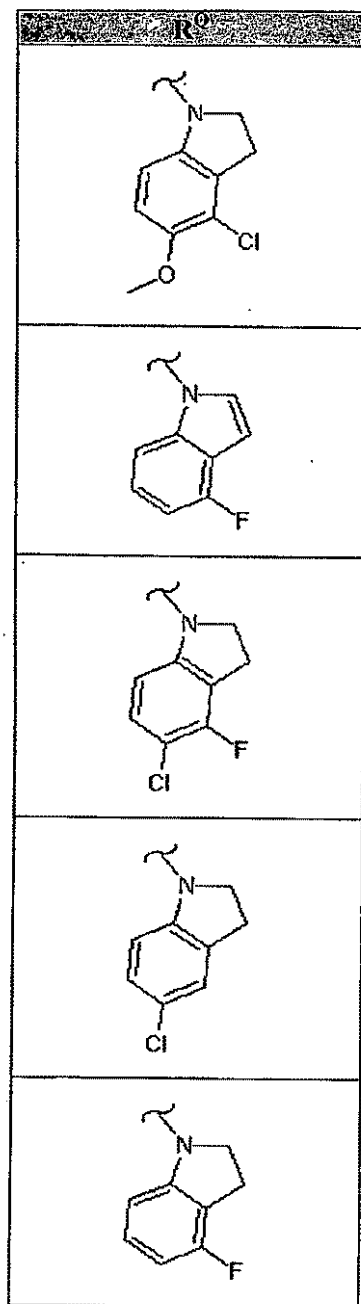
【化 1 1 4】



10

【 0 2 4 7 】

【化 1 1 5】



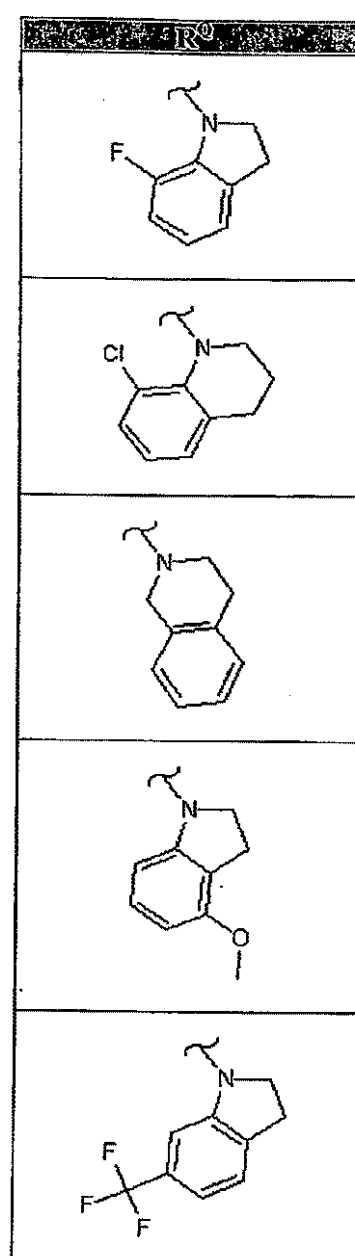
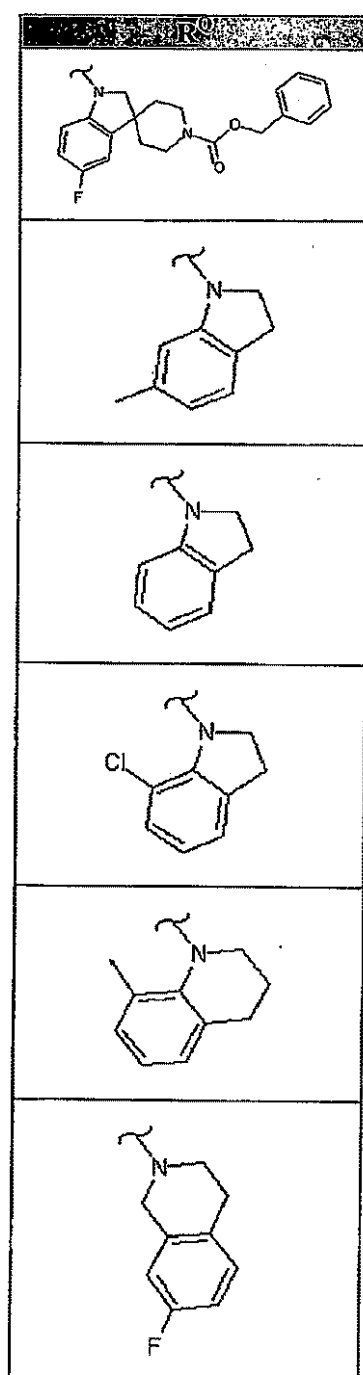
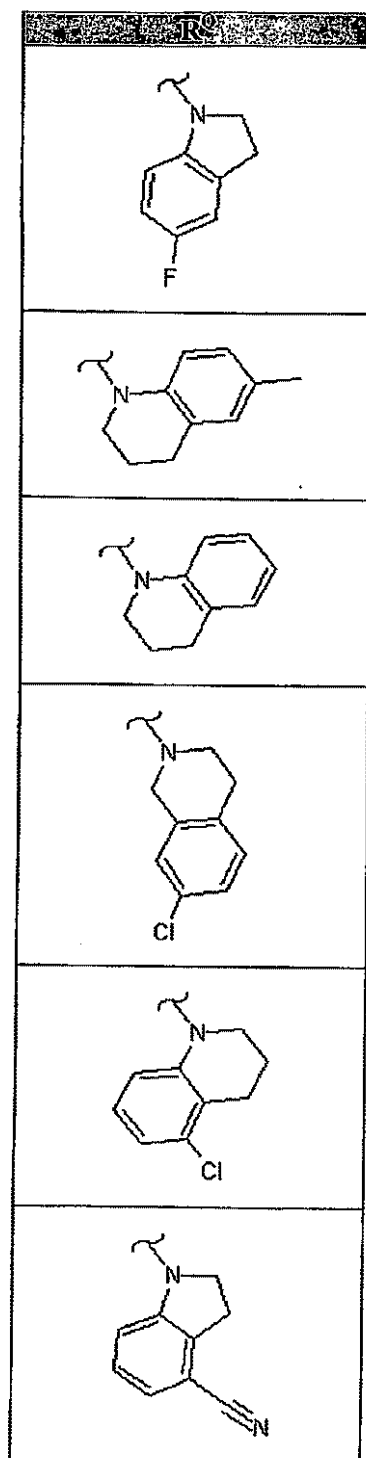
10

20

30

【 0 2 4 8 】

【化 1 1 6】



10

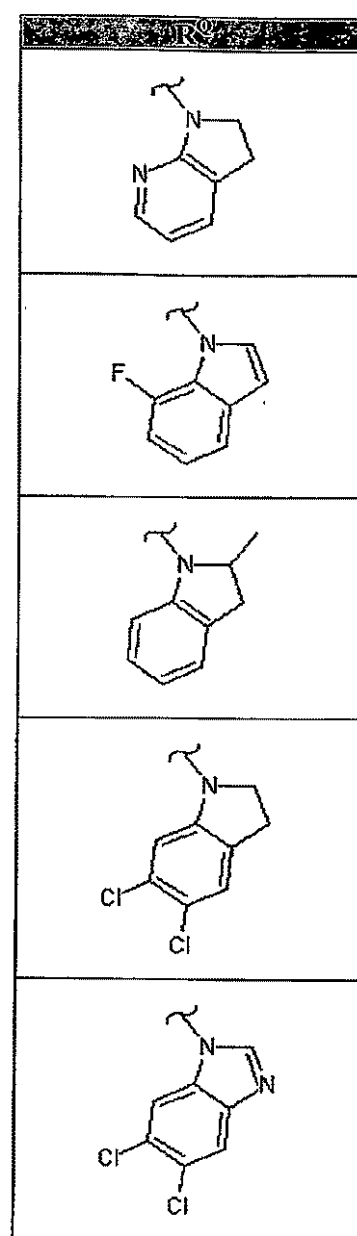
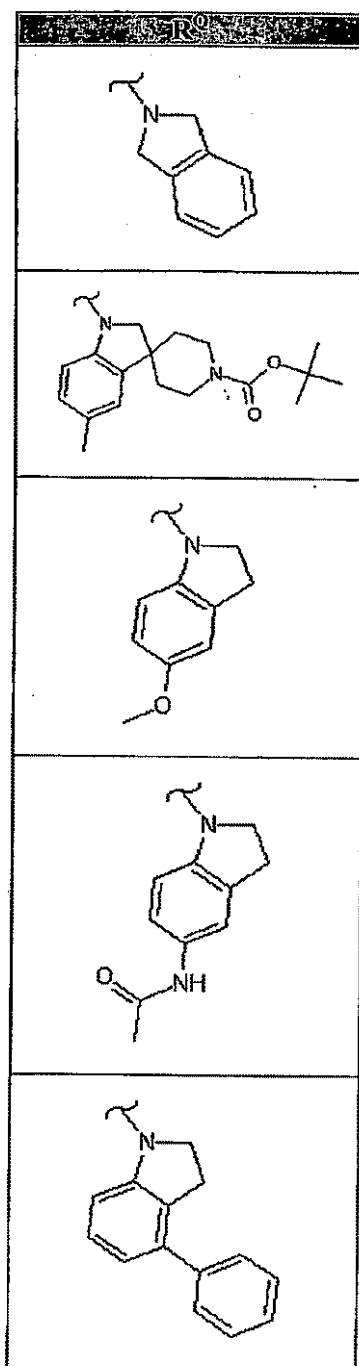
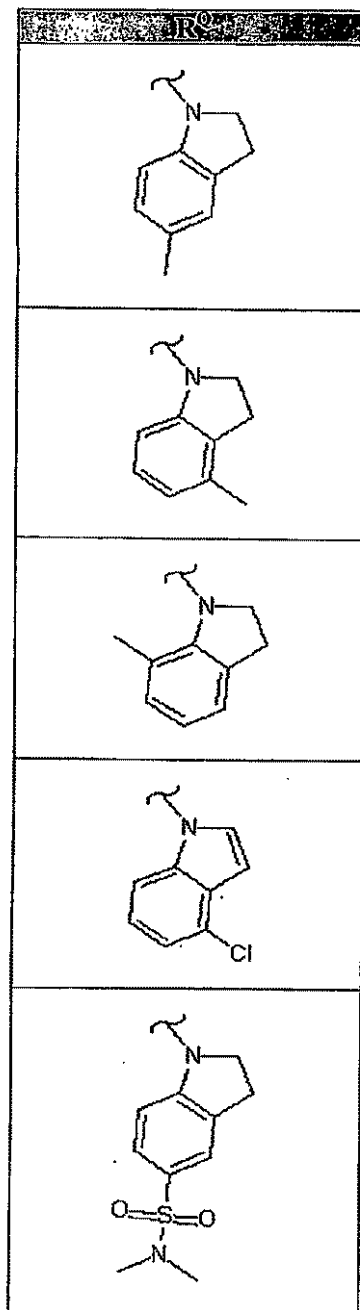
20

30

40

【 0 2 4 9 】

【化 1 1 7】



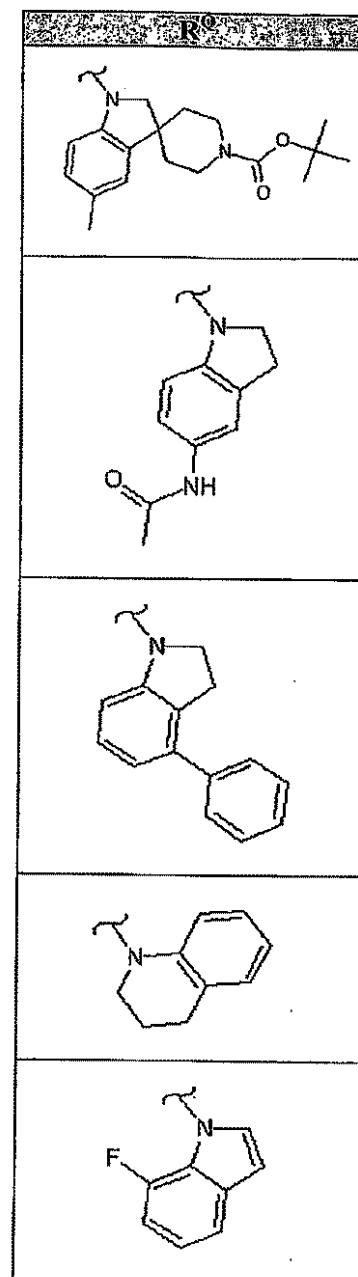
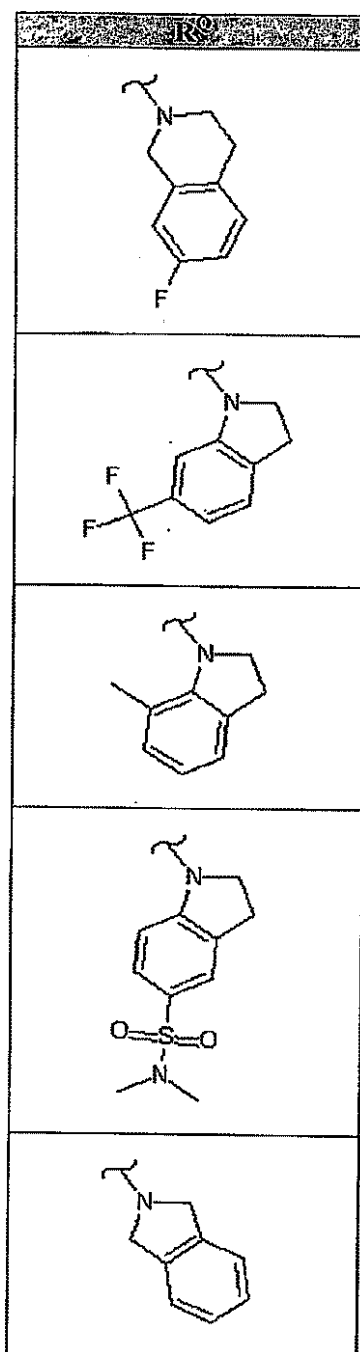
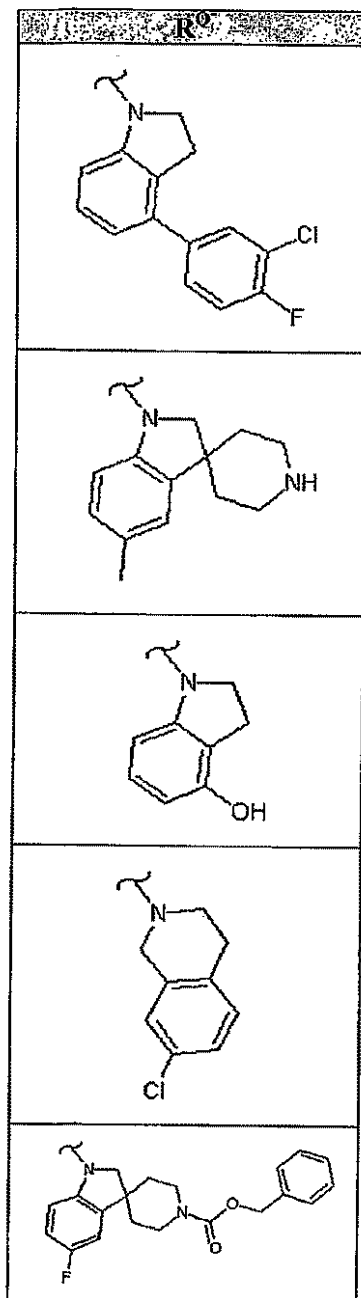
10

20

30

【 0 2 5 0 】

【化 1 1 8】



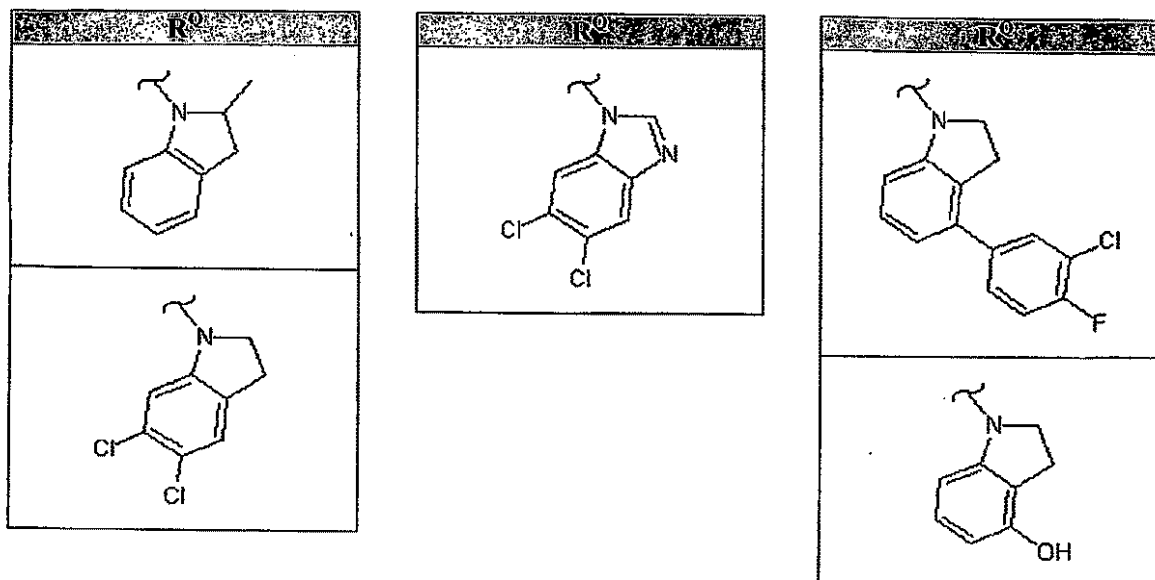
10

20

30

【 0 2 5 1 】

【化 1 1 9】



10

を包含する。

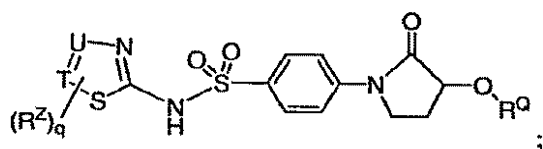
20

【0 2 5 2】

1つの実施形態において、本発明は下記式VIA-ii:

【0 2 5 3】

【化 1 2 0】



VIA-ii

30

[U、T、R^Z及びqは前述の通り定義され；そして、式中、R^Qは場合によりR¹、R²又はR³から独立して選択される置換基4個までで置換されている] の化合物を提供する。

【0 2 5 4】

式VIA-iiの1つの実施形態において、qはゼロである。

【0 2 5 5】

1つの実施形態において、TはCHである。別の実施形態において、TはNである。

【0 2 5 6】

1つの実施形態において、UはNであり、そしてTはCHである。

【0 2 5 7】

別の実施形態において、TはNであり、そしてUはCHである。

【0 2 5 8】

別の実施形態において、U及びTは両方ともCHである。

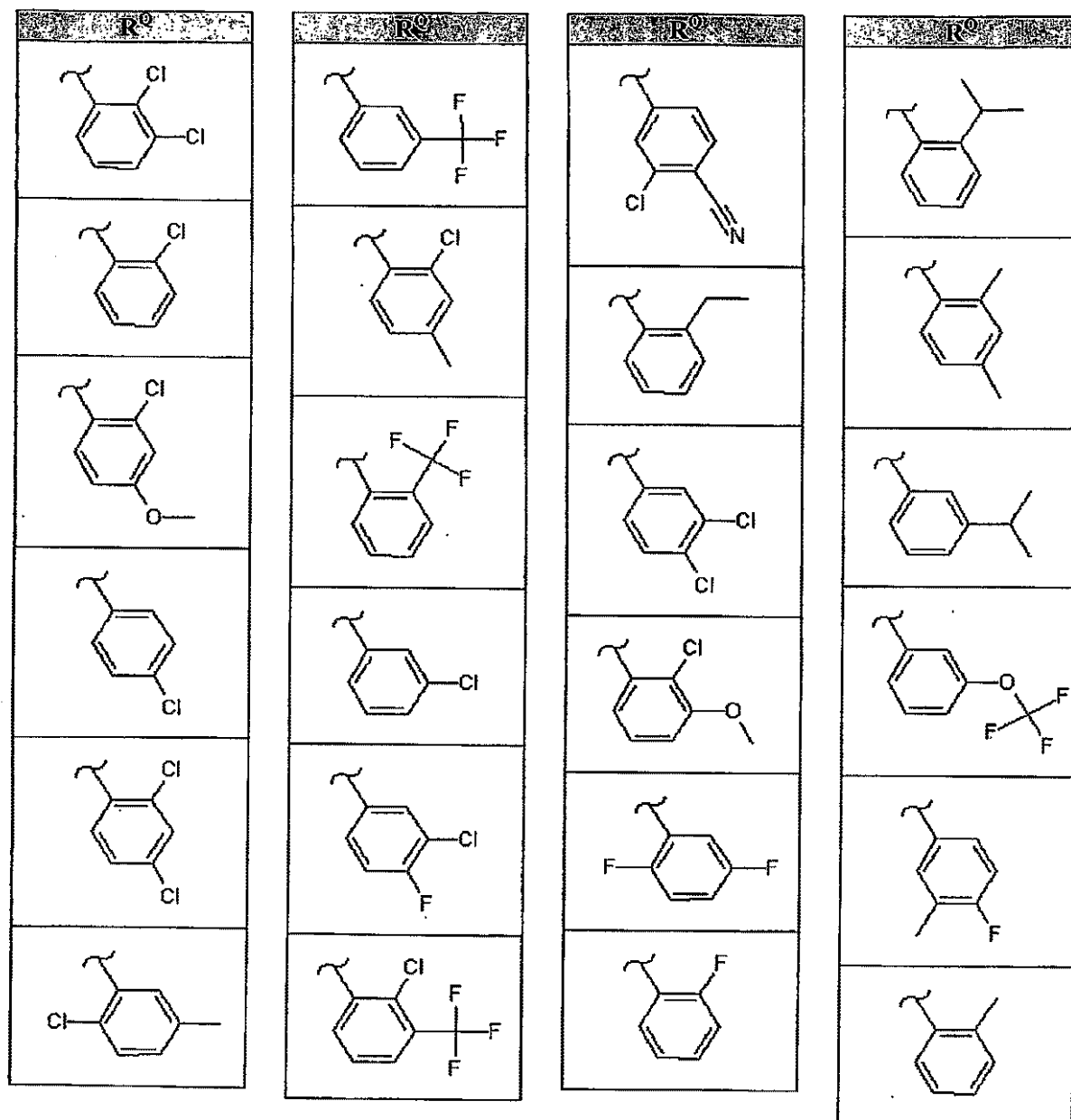
【0 2 5 9】

本発明の化合物における例示されるR^Qは下記：

【0 2 6 0】

40

【化 1 2 1】



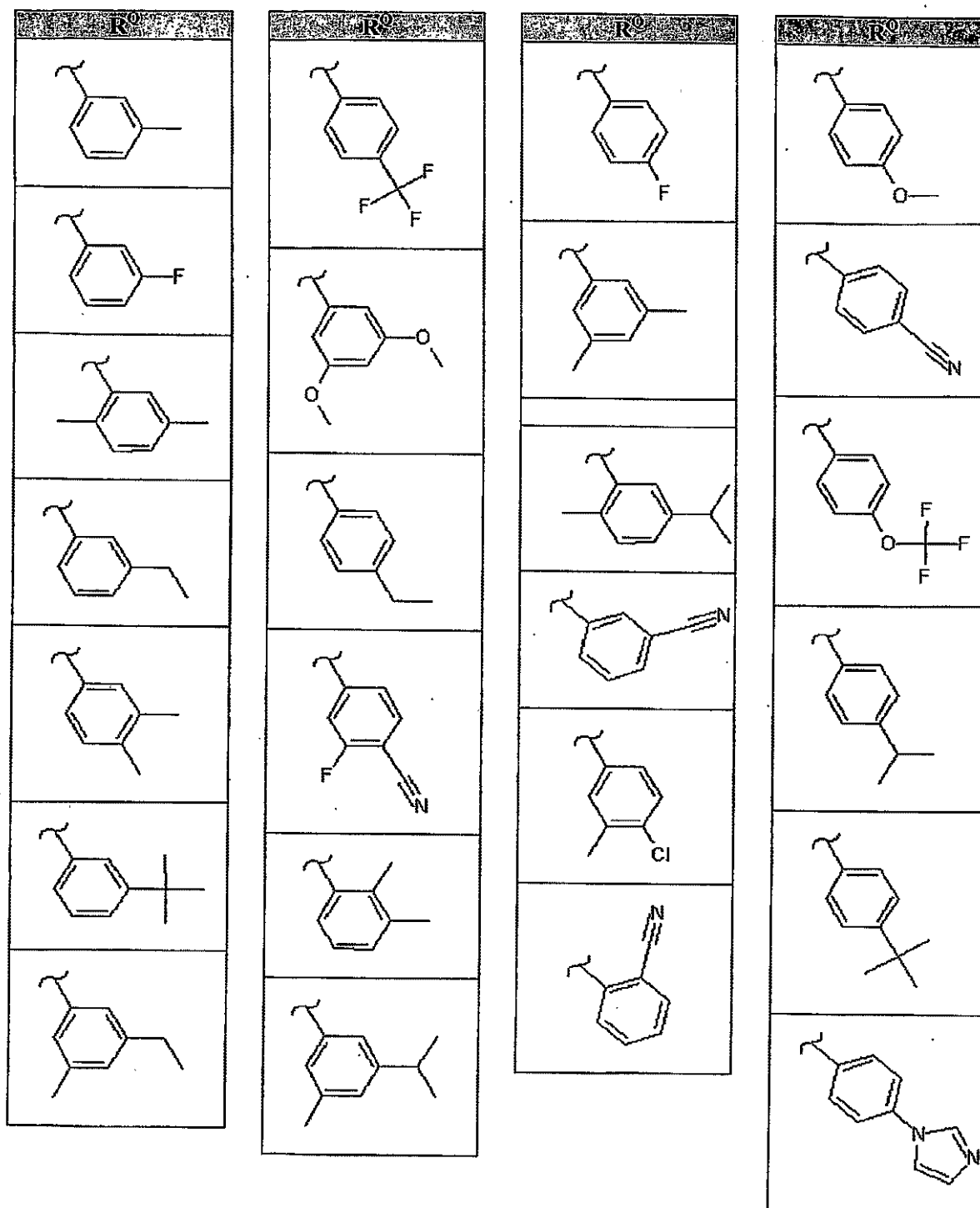
10

20

30

【 0 2 6 1 】

【化 1 2 2】



10

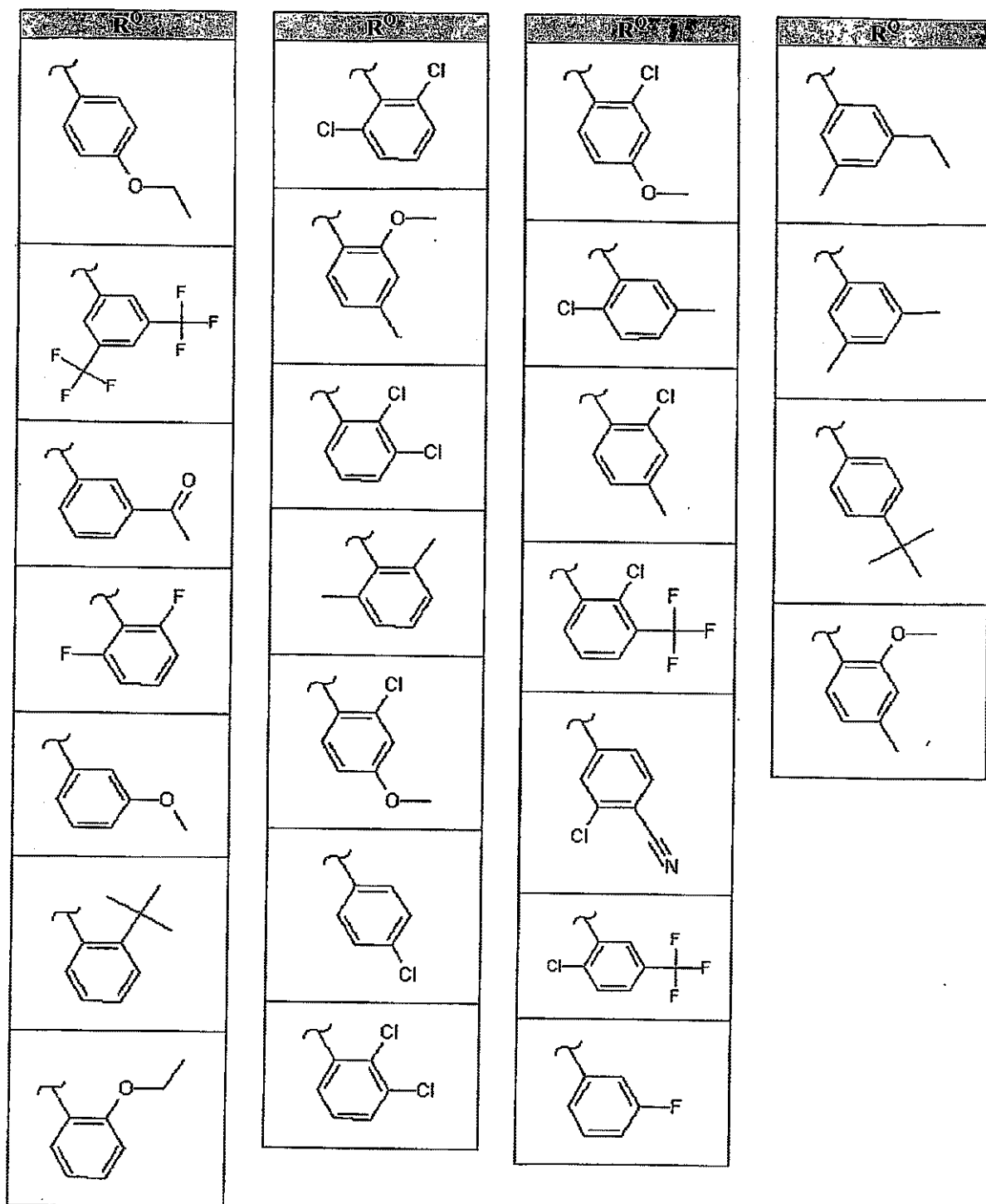
20

30

40

【 0 2 6 2】

【化 1 2 3】



10

20

30

40

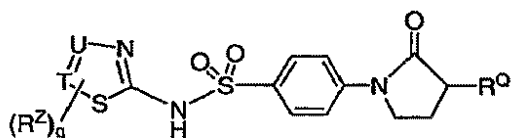
を包含する。

【0263】

1つの実施形態において、本発明は下記式VIA - iii:

【0264】

【化 1 2 4】



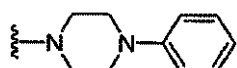
VIA-iii;

[式中、U、T、 R^Z 及び q は前述の通り定義され；そして、

R^Q は下記：

【0 2 6 5】

【化 1 2 5】



であり；ここで R^Q は場合により R^1 、 R^2 又は R^3 から独立して選択される置換基 4 個までで置換されている] の化合物を提供する。

【0 2 6 6】

式 VIA - i i i の 1 つの実施形態において、q はゼロである。

【0 2 6 7】

1 つの実施形態において、T は CH である。別の実施形態において、T は N である。

【0 2 6 8】

1 つの実施形態において、U は N であり、そして T は CH である。

【0 2 6 9】

別の実施形態において、T は N であり、そして U は CH である。

【0 2 7 0】

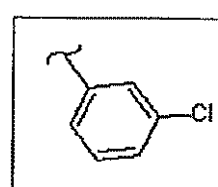
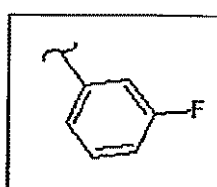
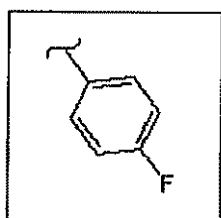
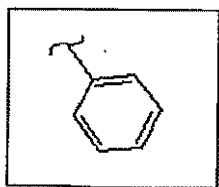
別の実施形態において、U 及び T は両方とも CH である。

【0 2 7 1】

本発明の化合物における例示される R^Q は、該ピペラジンに結合した該場合により置換されたフェニル環が下記：

【0 2 7 2】

【化 1 2 6】



【0 2 7 3】

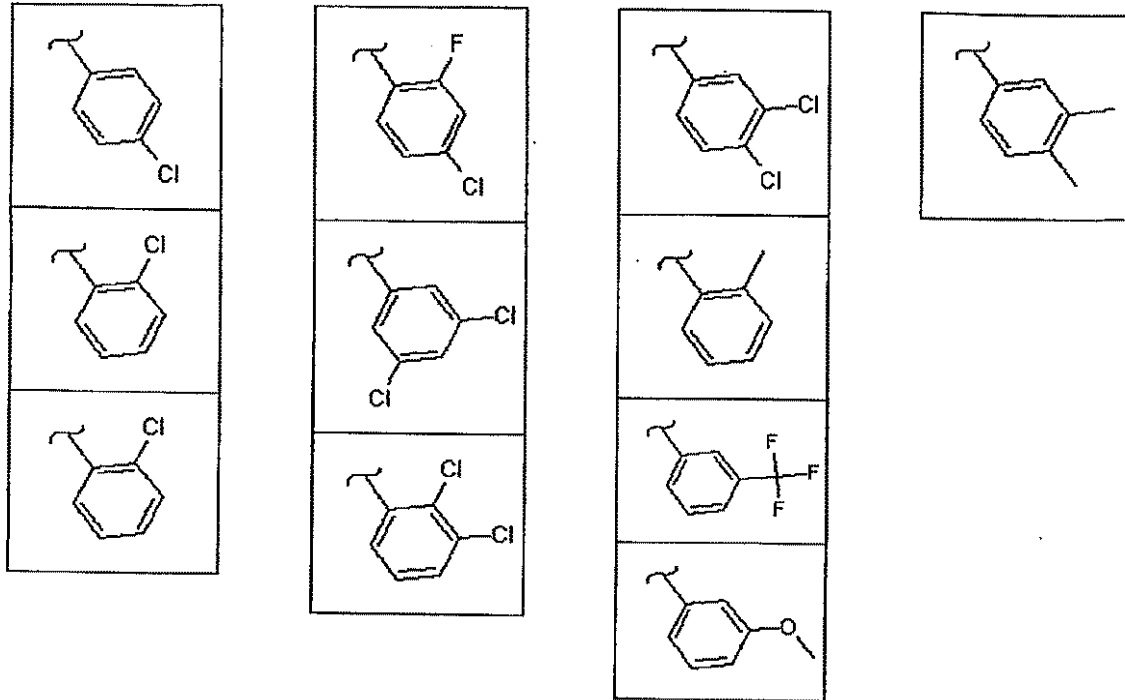
10

20

30

40

【化 1 2 7】



10

20

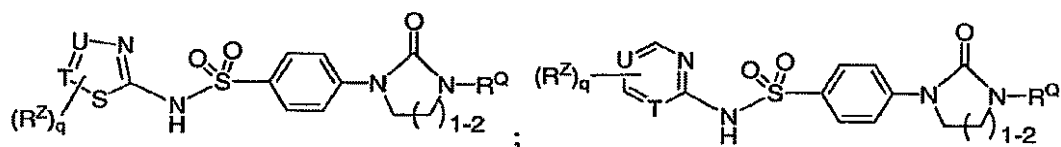
から選択される実施形態を包含する。

【0 2 7 4】

1つの実施形態において、本発明は下記式VIIA又は式VIIB：

【0 2 7 5】

【化 1 2 8】



30

VIIA

VIIB;

[式中、U、T、 R^Z 及び R^Q は上記の通り定義される] の化合物を提供する。

【0 2 7 6】

式VIIA又は式VIIBの1つの実施形態において、qはゼロである。

【0 2 7 7】

1つの実施形態において、TはCHである。別の実施形態において、TはNである。

【0 2 7 8】

1つの実施形態において、UはNであり、そしてTはCHである。

40

【0 2 7 9】

別の実施形態において、TはNであり、そしてUはCHである。

【0 2 8 0】

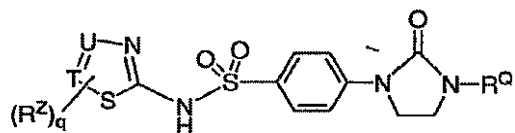
別の実施形態において、U及びTは両方ともCHである。

【0 2 8 1】

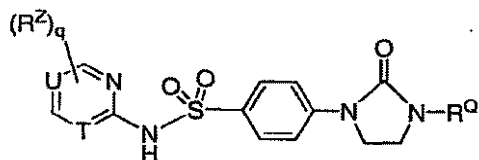
1つの実施形態において、本発明は下記式VIIA-i又は式VIIB-i：

【0 2 8 2】

【化 1 2 9】



VIIA-i



VIIB-i.

10

の化合物を提供する。

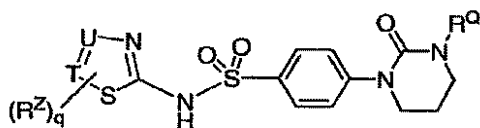
【 0 2 8 3】

1つの実施形態において、本発明は下記式VIIA-ii又は式VIIB-ii:

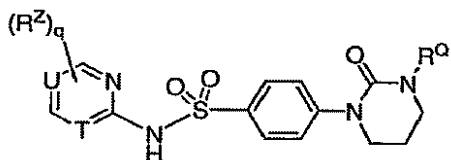
【 0 2 8 4】

【化 1 3 0】

20



VIIA-ii



VIIB-ii.

30

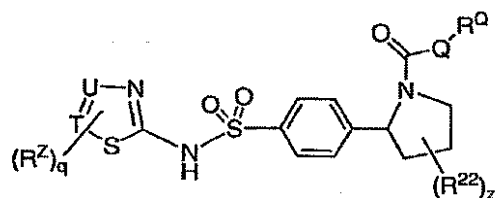
の化合物を提供する。

【 0 2 8 5】

1つの実施形態において、本発明は下記式VIIA-iii又は式VIIB-iii:

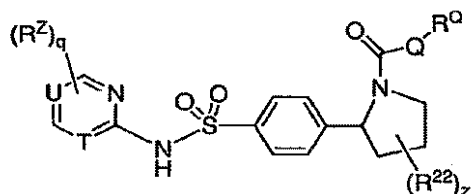
【 0 2 8 6】

【化 1 3 1】



VIIA-iii;

10



VIIB-iii.

の化合物を提供する。

【0287】

式VIIA-i又は式VIIA-iiの1つの実施形態において、UはCHであり、そしてTはNである。又は、U及びTの両方ともCHである。

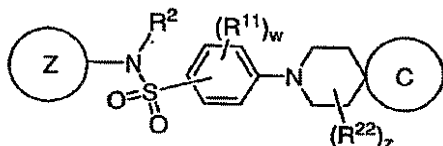
20

【0288】

代替の実施形態において、本発明は下記式I'：

【0289】

【化132】



I'

30

[式中、

環ZはO、S又はNから選択される環ヘテロ原子1～4個を有する5～7員の不飽和又は芳香族の環であり、ここでZは場合によりR²置換基のq個までの存在により置換され、ここで各R²は独立してR¹、R²、R³、R⁴又はR⁵から選択され；そしてqは0～4であり；

環CはO、S又はNから選択される環原子0～2個を有する5～7員の炭素環又は複素環であり、ここで環Cはフェニル環に縮合しており；そして、ここで該環Cは該縮合フェニル環と一緒にあってR¹、R²、R³、R⁴又はR⁵から独立して選択される置換基5個までで場合により置換されており；

40

R¹¹はR²又はYであり；

R²²はR¹、R²又はR⁴であり；

R¹はオキソ、=NN(R⁶)₂、=NN(R⁷)₂、=NN(R⁶R⁷)、=N-O R⁶、=N-OR⁷、R⁶又は(CH₂)_n-Yであり；

nは0、1又は2であり；

Yはハロ、CN、NO₂、CF₃、OCF₃、OH、SR⁶、S(O)R⁶、SO₂R⁶、NH₂、NHR⁶、N(R⁶)₂、NR⁶R⁸、COOH、COOR⁶又はOR⁶であるか；又は、

隣接する環原子上のR¹2つが一緒になって1,2-メチレンジオキシ又は1,2-エ

50

チレンジオキシを形成し；

R^2 は水素又は C 1 - C 6 脂肪族であり、ここで各 R^2 は場合により R^1 、 R^4 又は R^5 から独立して選択される置換基 2 個までで置換されており；

R^3 は C 3 - C 8 環状脂肪族、C 6 - C 10 アリール、C 3 - C 8 複素環又は C 5 - C 10 ヘテロアリール環であり、ここで各 R^3 は場合により R^1 、 R^2 、 R^4 又は R^5 から独立して選択される置換基 3 個までで置換されており；

R^4 は

【 0 2 9 0 】

【 化 1 3 3 】

10

OR^5 , OR^6 , $OC(O)R^6$, $OC(O)R^5$, $OC(O)OR^6$, $OC(O)OR^5$, $OC(O)N(R^6)_2$,
 $OC(O)N(R^5)_2$, $OC(O)N(R^6R^5)$, $OP(O)(OR^6)_2$, $OP(O)(OR^5)_2$, $OP(O)(OR^6)(OR^5)$, SR^6 , SR^5 ,
 $S(O)R^6$, $S(O)R^5$, SO_2R^6 , SO_2R^5 , $SO_2N(R^6)_2$, $SO_2N(R^5)_2$, $SO_2NR^5R^6$, SO_3R^6 , SO_3R^5 , $C(O)R^5$,
 $C(O)OR^5$, $C(O)R^6$, $C(O)OR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, $C(O)N(R^5)_2$, $C(O)N(R^5R^6)$, $C(O)N(OR^6)R^6$,
 $C(O)N(OR^5)R^6$, $C(O)N(OR^6)R^5$, $C(O)N(OR^5)R^5$, $C(NOR^6)R^6$, $C(NOR^6)R^5$, $C(NOR^5)R^6$,
 $C(NOR^5)R^5$, $N(R^6)_2$, $N(R^5)_2$, $N(R^5R^6)$, $NR^5C(O)R^5$, $NR^6C(O)R^6$, $NR^6C(O)R^5$, $NR^6C(O)OR^6$,
 $NR^5C(O)OR^6$, $NR^6C(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NR^6C(O)N(R^6)_2$, $NR^6C(O)NR^5R^6$,
 $NR^6C(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)N(R^6)_2$, $NR^5C(O)NR^5R^6$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $NR^6C(S)N(R^6)_2$,
 $NR^6C(S)NR^5R^6$, $NR^6C(S)N(R^5)_2$, $NR^5C(S)N(R^6)_2$, $NR^5C(S)NR^5R^6$, $NR^5C(S)N(R^5)_2$,
 $NR^6SO_2R^6$, $NR^6SO_2R^5$, $NR^5SO_2R^5$, $NR^6SO_2N(R^6)_2$, $NR^6SO_2NR^5R^6$, $NR^6SO_2N(R^5)_2$,
 $NR^5SO_2NR^5R^6$, $NR^5SO_2N(R^5)_2$, $N(OR^6)R^6$, $N(OR^6)R^5$, $N(OR^5)R^5$, $N(OR^5)R^6$,
 $P(O)(OR^6)N(R^6)_2$, $P(O)(OR^6)N(R^5R^6)$, $P(O)(OR^6)N(R^5)_2$, $P(O)(OR^5)N(R^5R^6)$,
 $P(O)(OR^5)N(R^6)_2$, $P(O)(OR^5)N(R^5)_2$, $P(O)(OR^6)_2$, $P(O)(OR^5)_2$, または $P(O)(OR^6)(OR^5)$;

20

であり；

R^5 は C 3 - C 8 環状脂肪族、C 6 - C 10 アリール、C 3 - C 8 複素環又は C 5 - C 10 ヘテロアリール環であり、ここで各 R^5 は場合により R^1 置換基 3 個までで置換されており；

30

R^6 は H 又は C 1 - C 6 脂肪族であり、ここで R^6 は場合により R^7 置換基で置換されており；

R^7 は C 3 - C 8 環状脂肪族、C 6 - C 10 アリール、C 3 - C 8 複素環又は C 5 - C 10 ヘテロアリール環であり、そして各 R^7 は場合により C 1 - C 6 脂肪族又は $(CH_2)_m - Z'$ から独立して選択される置換基 2 個までで置換されており、ここで m は 0 ~ 2 であり；

Z' はハロ、CN、 NO_2 、 $C(H)_3$ 、 $CH(H)_2$ 、 $CH_2(H)$ 、 $-OCH(H)_3$ 、 $-OCH(H)_2$ 、 $-OCH_2(H)$ 、OH、S - (C 1 - C 6) 脂肪族、S(O) - (C 1 - C 6) 脂肪族、 SO_2 - (C 1 - C 6) 脂肪族、 NH_2 、NH - (C 1 - C 6) 脂肪族、N((C 1 - C 6) 脂肪族)₂、N((C 1 - C 6) 脂肪族)R⁸、COOH、C(O)O - (C 1 - C 6) 脂肪族又は O - (C 1 - C 6) 脂肪族から選択され；そして、

40

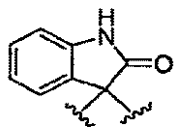
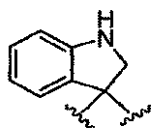
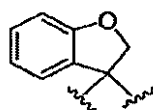
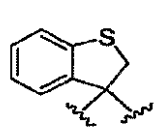
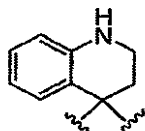
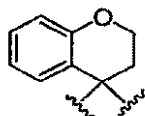
R^8 は $CH_3(CO)-$ 、C 6 - C 10 アリールスルホニル又は C 1 - C 6 アルキルスルホニルである] の化合物又は製薬上許容しうるその塩を提供する。

【 0 2 9 1 】

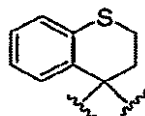
1 つの実施形態において、環 C は下記：

【 0 2 9 2 】

【化 1 3 4】

**C-i****C-ii****C-iii****C-iv****C-v****C-vi****C-vii**

または

**C-viii.**

10

から選択される場合により置換された環である。

【 0 2 9 3 】

式 I' の化合物における環 Z、 R^2 、 R^{11} 、 R^{22} 、w 及び z の好ましい実施形態は式 I の化合物に関して上記した通りである。

【 0 2 9 4 】

20

本発明の例示される化合物を表 2 において以下に示す。

【 0 2 9 5 】

【表 2 - 1】

表 2

1 	2 	3
4 	5 	6
7 	8 	9
10 	11 	12

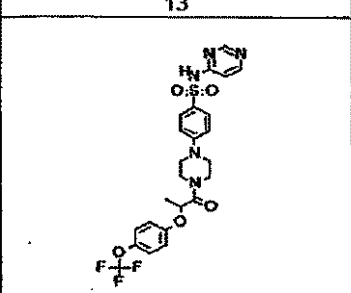
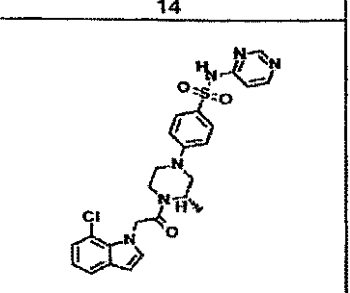
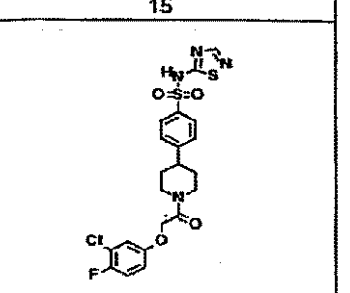
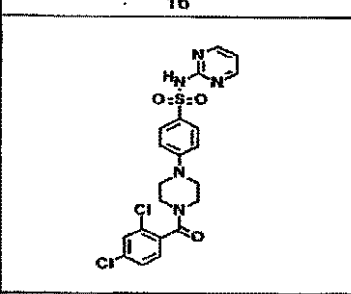
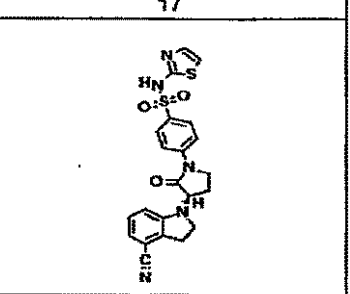
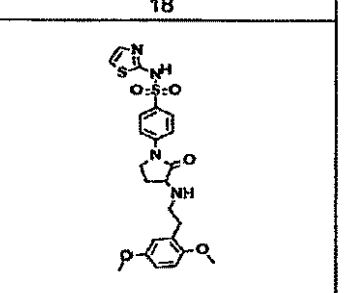
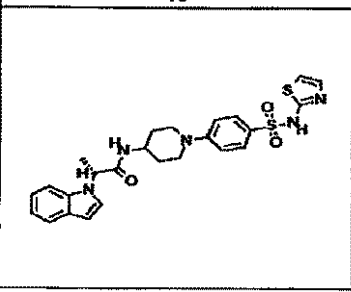
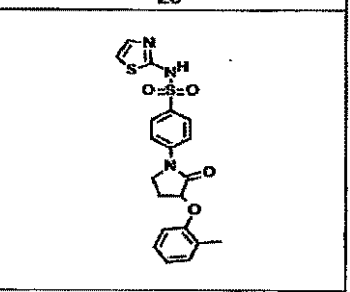
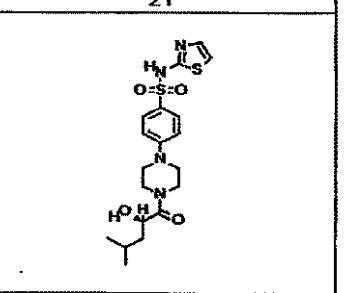
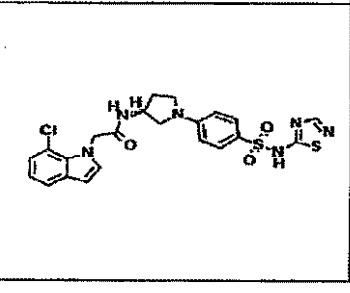
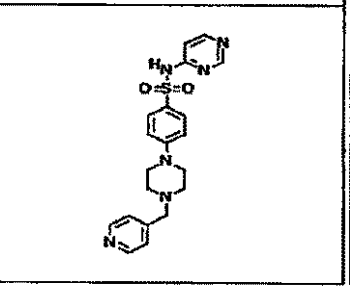
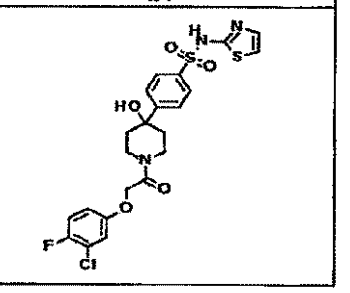
10

20

30

【 0 2 9 6 】

【表 2 - 2】

13	14	15
		
16	17	18
		
19	20	21
		
22	23	24
		

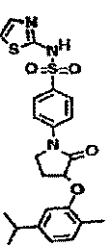
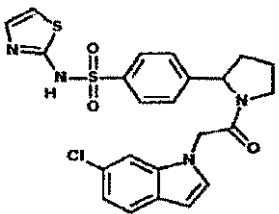
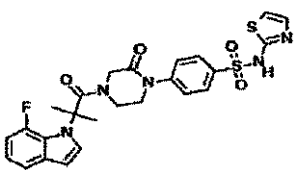
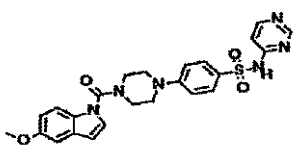
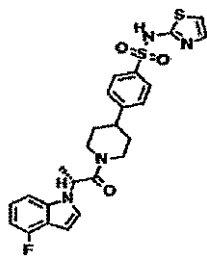
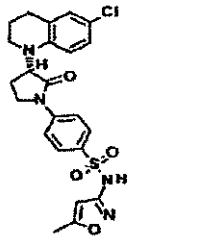
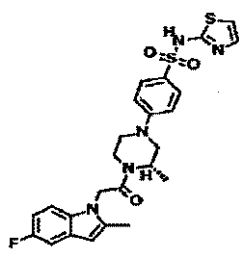
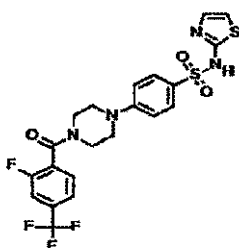
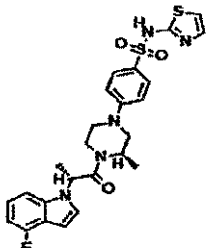
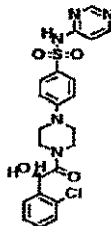
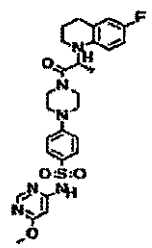
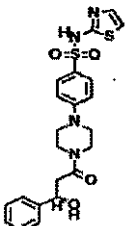
10

20

30

【 0 2 9 7 】

【表 2 - 3】

25	26	27
		
28	29	30
		
31	32	33
		
34	35	36
		

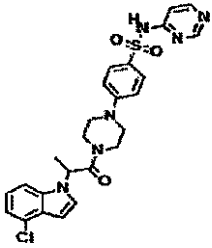
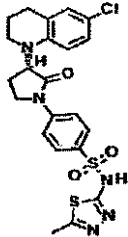
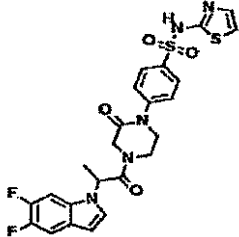
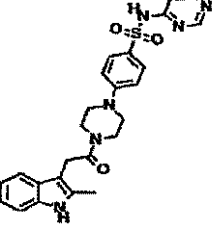
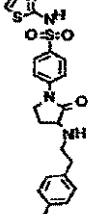
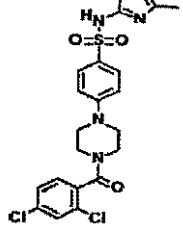
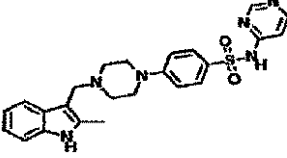
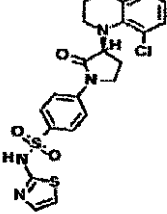
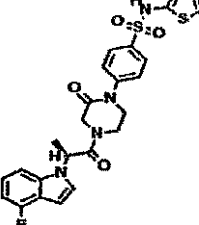
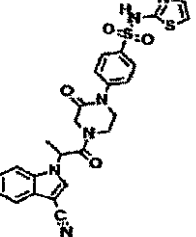
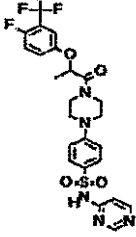
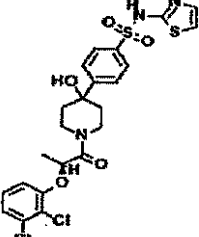
10

20

30

【 0 2 9 8 】

【表 2 - 4】

<p>37</p> 	<p>38</p> 	<p>39</p> 
<p>40</p> 	<p>41</p> 	<p>42</p> 
<p>43</p> 	<p>44</p> 	<p>45</p> 
<p>46</p> 	<p>47</p> 	<p>48</p> 

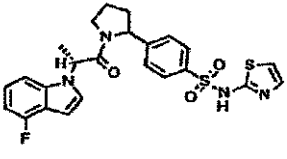
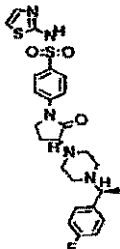
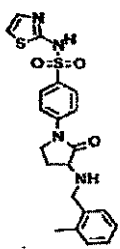
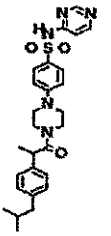
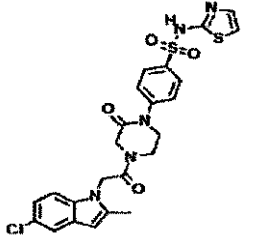
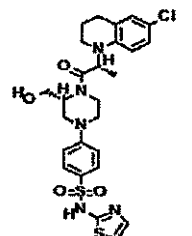
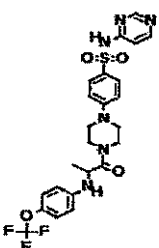
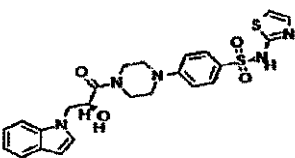
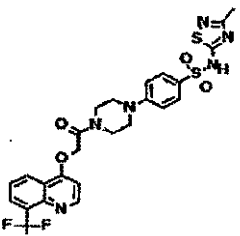
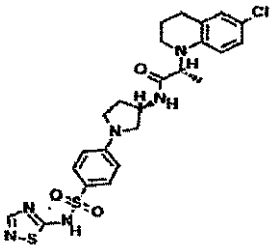
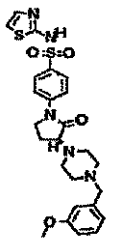
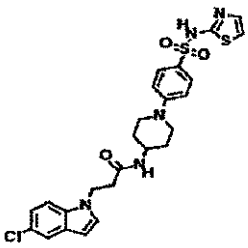
10

20

30

【 0 2 9 9 】

【表 2 - 5】

<p>49</p> 	<p>50</p> 	<p>51</p> 
<p>52</p> 	<p>53</p> 	<p>54</p> 
<p>55</p> 	<p>56</p> 	<p>57</p> 
<p>58</p> 	<p>59</p> 	<p>60</p> 

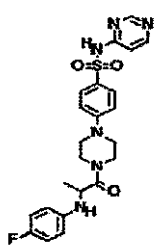
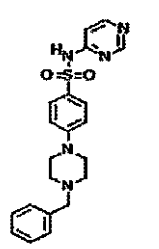
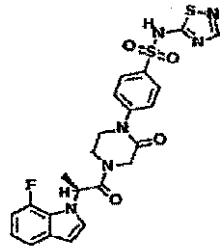
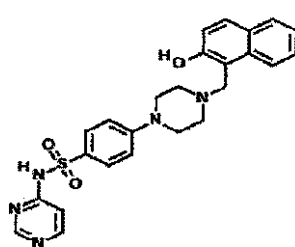
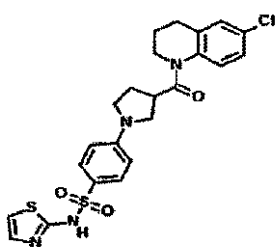
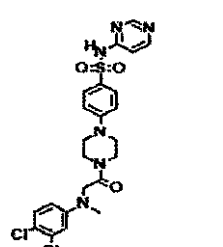
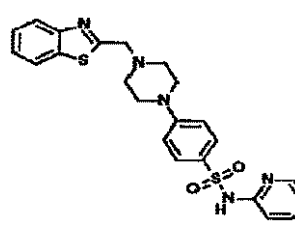
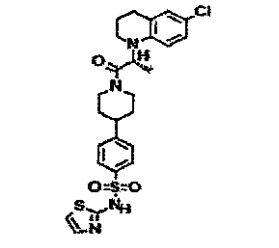
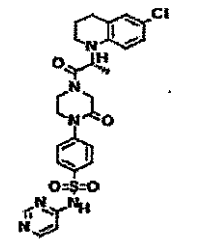
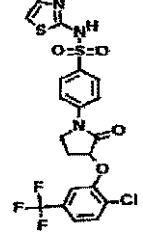
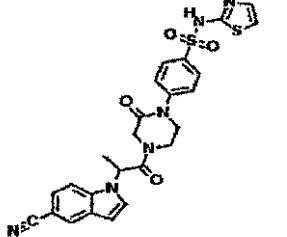
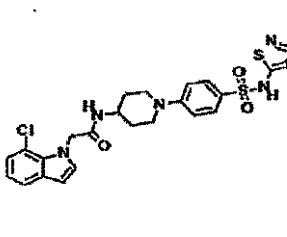
10

20

30

【 0 3 0 0 】

【表 2 - 6】

<p>61</p> 	<p>62</p> 	<p>63</p> 
<p>64</p> 	<p>65</p> 	<p>66</p> 
<p>67</p> 	<p>68</p> 	<p>69</p> 
<p>70</p> 	<p>71</p> 	<p>72</p> 

10

20

30

【 0 3 0 1 】

【表 2 - 7】

<p>73</p>	<p>74</p>	<p>75</p>
<p>76</p>	<p>77</p>	<p>78</p>
<p>79</p>	<p>80</p>	<p>81</p>
<p>82</p>	<p>83</p>	<p>84</p>

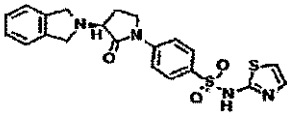
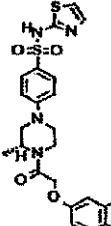
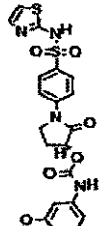
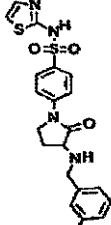
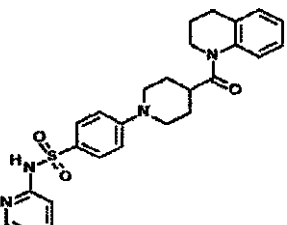
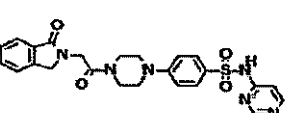
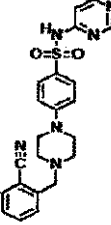
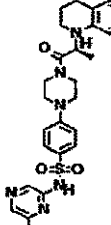
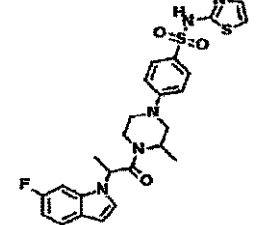
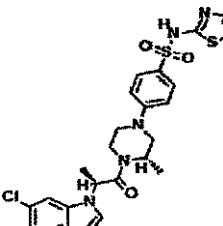
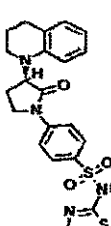
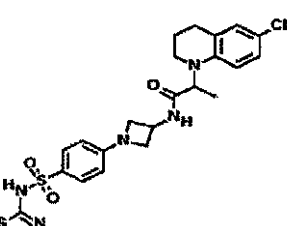
10

20

30

【 0 3 0 2 】

【表 2 - 8】

<p>85</p> 	<p>86</p> 	<p>87</p> 
<p>88</p> 	<p>89</p> 	<p>90</p> 
<p>91</p> 	<p>92</p> 	<p>93</p> 
<p>94</p> 	<p>95</p> 	<p>96</p> 

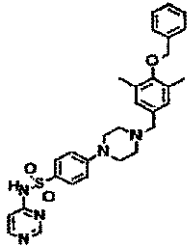
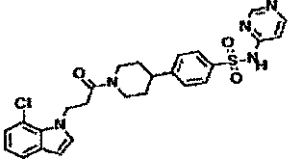
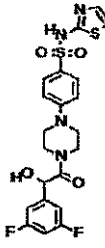
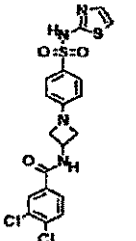
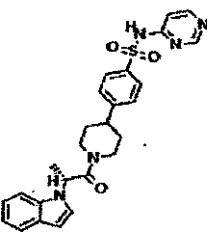
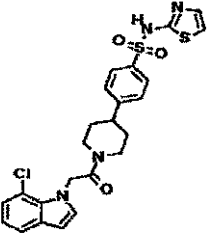
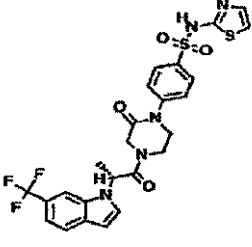
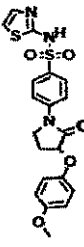
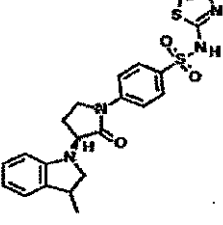
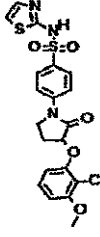
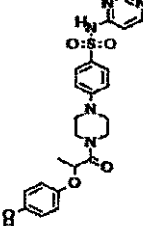
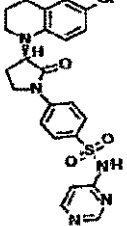
10

20

30

【 0 3 0 3 】

【表 2 - 9】

<p>97</p> 	<p>98</p> 	<p>99</p> 
<p>100</p> 	<p>101</p> 	<p>102</p> 
<p>103</p> 	<p>104</p> 	<p>105</p> 
<p>106</p> 	<p>107</p> 	<p>108</p> 

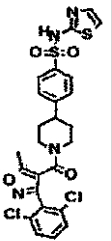
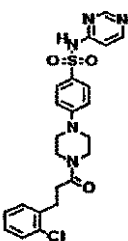
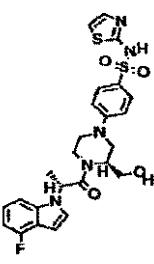
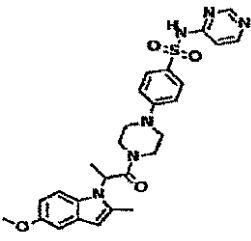
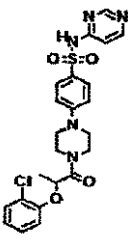
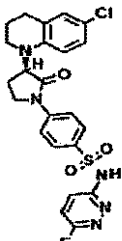
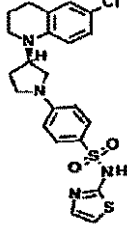
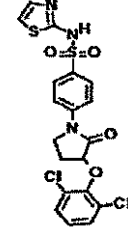
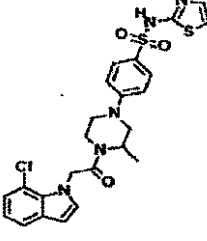
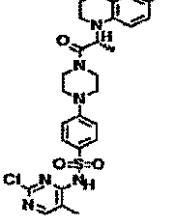
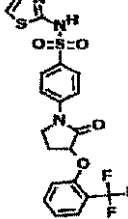
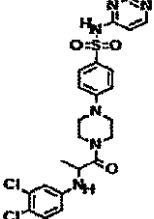
10

20

30

【 0 3 0 4 】

【表 2 - 10】

<p>109</p> 	<p>110</p> 	<p>111</p> 
<p>112</p> 	<p>113</p> 	<p>114</p> 
<p>115</p> 	<p>116</p> 	<p>117</p> 
<p>118</p> 	<p>119</p> 	<p>120</p> 

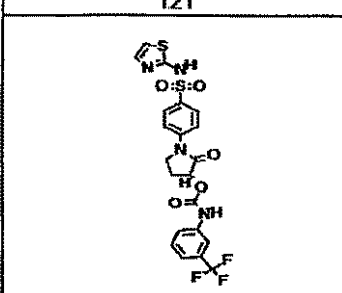
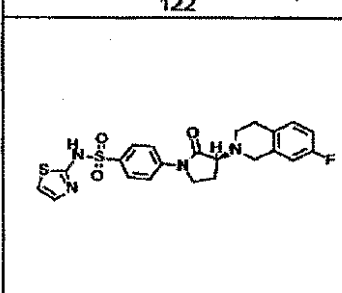
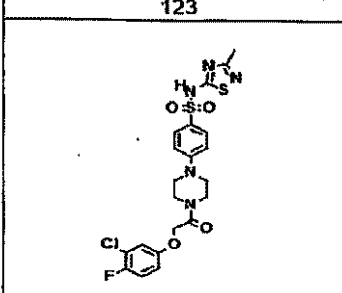
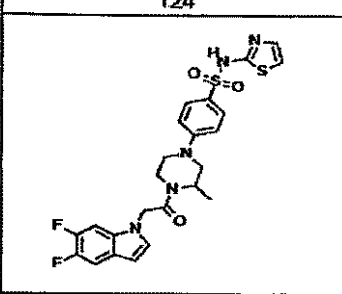
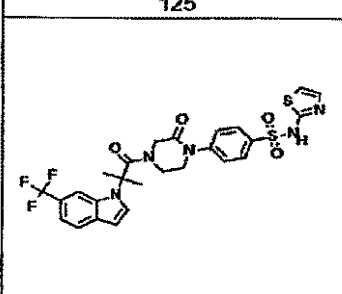
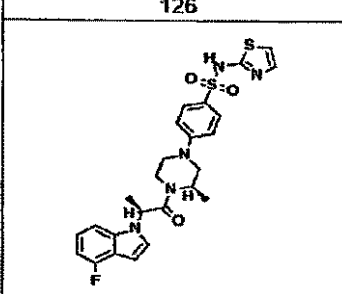
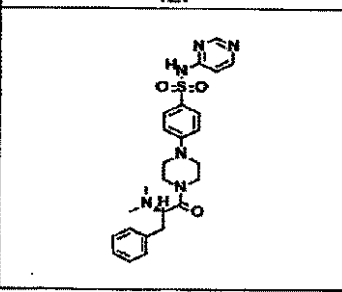
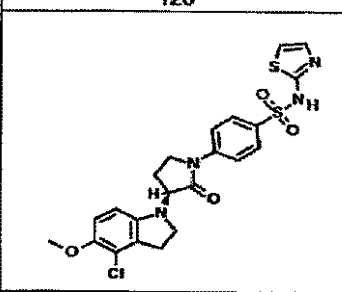
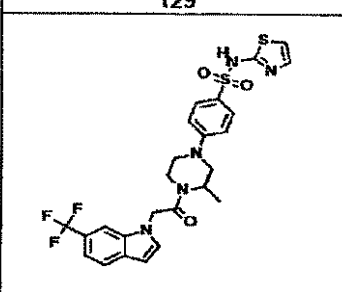
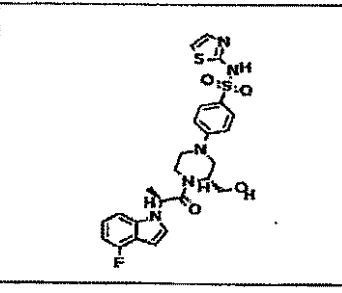
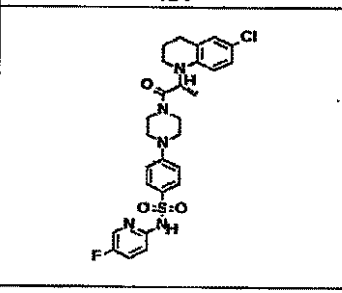
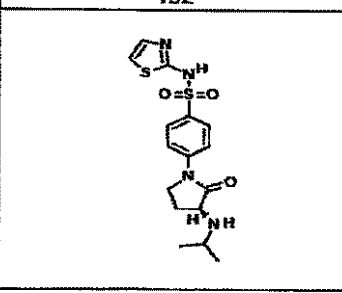
10

20

30

【 0 3 0 5 】

【表 2 - 1 1】

121	122	123
		
124	125	126
		
127	128	129
		
130	131	132
		

10

20

30

【 0 3 0 6 】

【表 2 - 1 2】

133	134	135
136	137	138
139	140	141
142	143	144

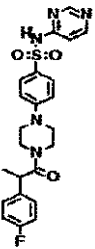
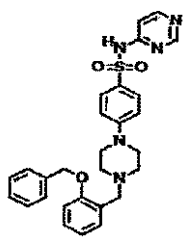
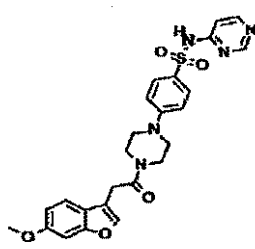
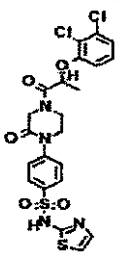
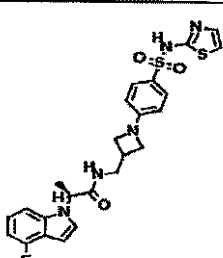
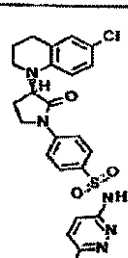
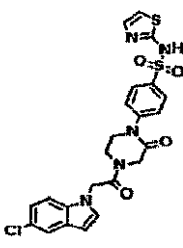
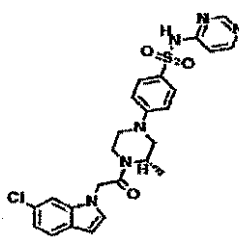
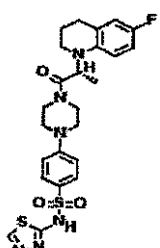
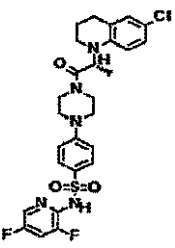
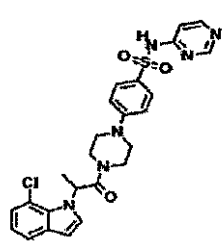
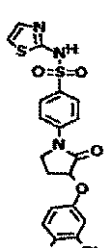
10

20

30

【 0 3 0 7 】

【表 2 - 1 3】

145	146	147
		
148	149	150
		
151	152	153
		
154	155	156
		

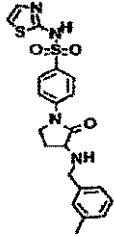
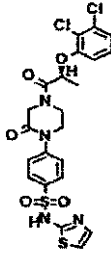
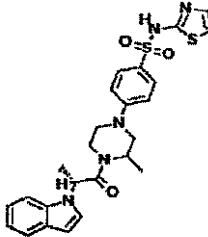
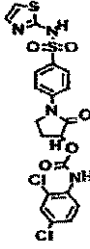
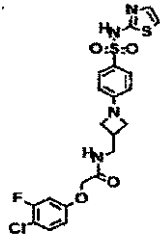
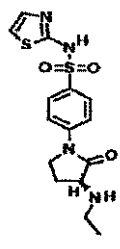
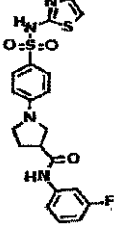
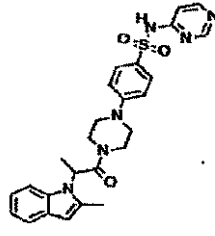
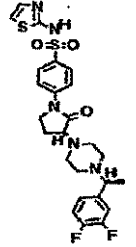
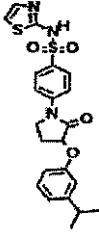
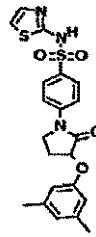
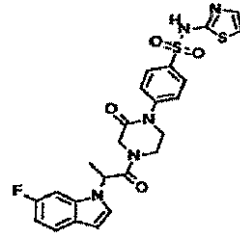
10

20

30

【 0 3 0 8 】

【表 2 - 1 4】

157	158	159
		
160	161	162
		
163	164	165
		
166	167	168
		

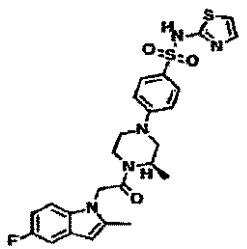
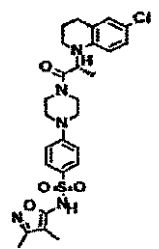
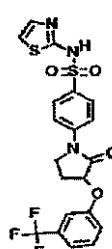
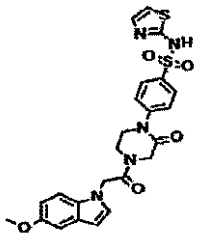
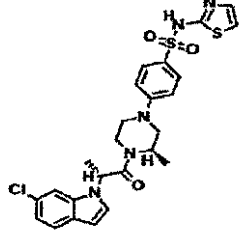
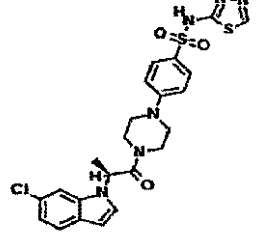
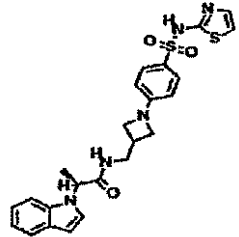
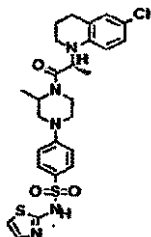
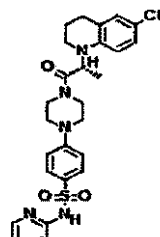
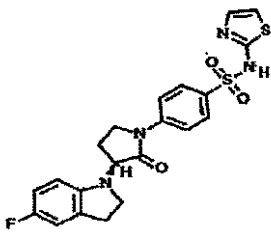
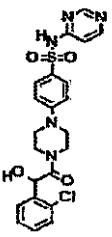
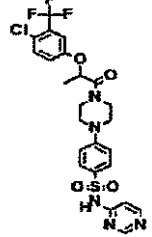
10

20

30

【 0 3 0 9 】

【表 2 - 15】

169 	170 	171 
172 	173 	174 
175 	176 	177 
178 	179 	180 

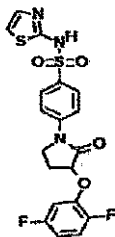
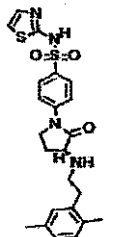
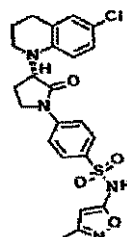
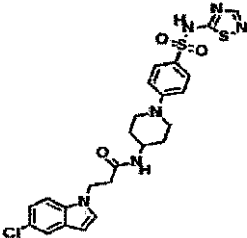
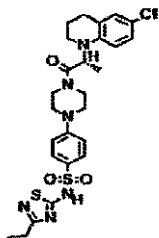
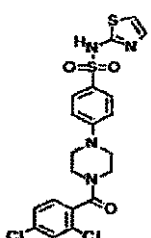
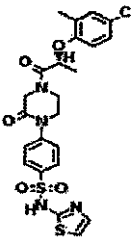
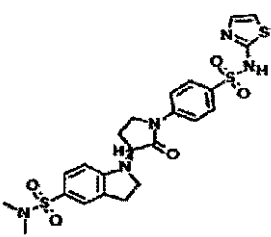
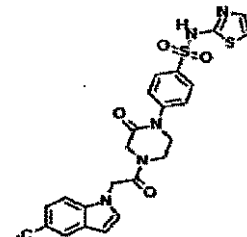
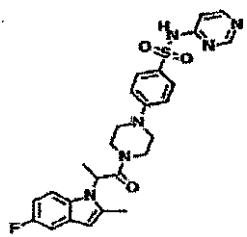
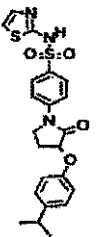
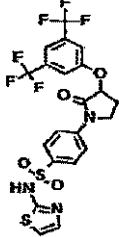
10

20

30

【 0 3 1 0 】

【表 2 - 16】

<p>181</p> 	<p>182</p> 	<p>183</p> 
<p>184</p> 	<p>185</p> 	<p>186</p> 
<p>187</p> 	<p>188</p> 	<p>189</p> 
<p>190</p> 	<p>191</p> 	<p>192</p> 

【0311】

10

20

30

【表 2 - 17】

193	194	195
196	197	198
199	200	201
202	203	204

10

20

30

【0312】

【表 2 - 18】

205	206	207
208	209	210
211	212	213
214	215	216

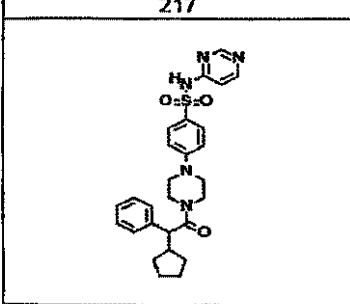
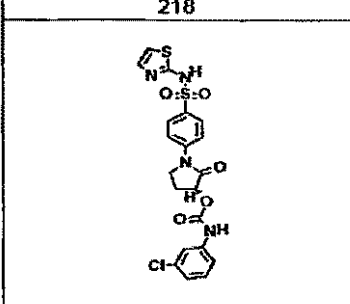
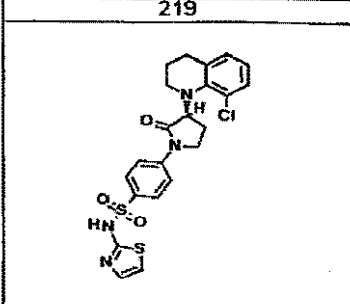
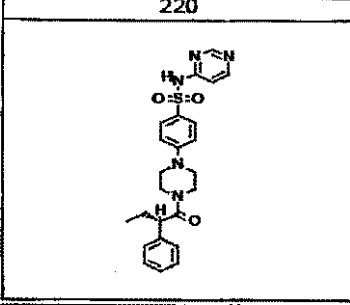
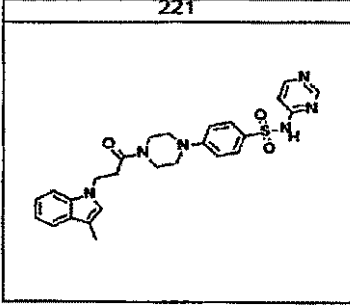
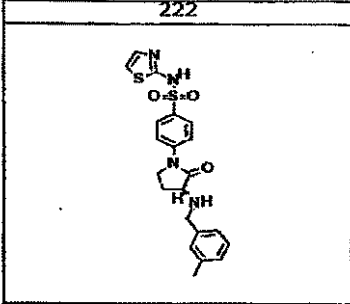
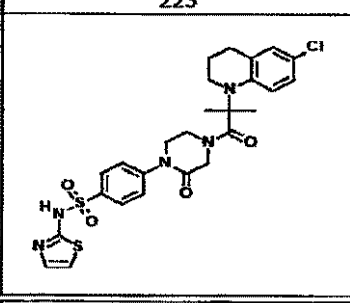
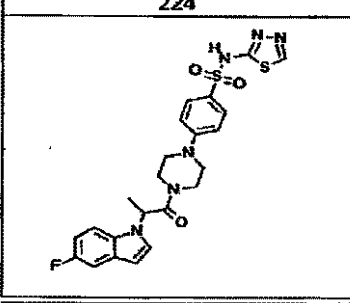
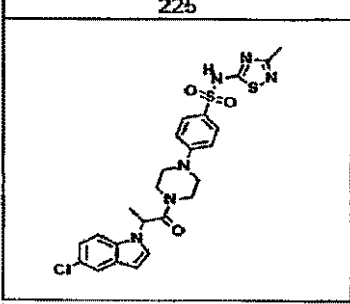
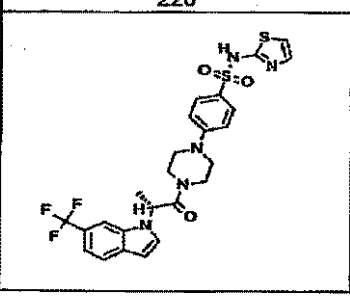
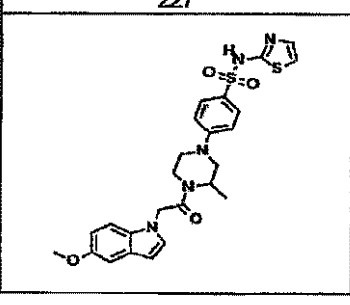
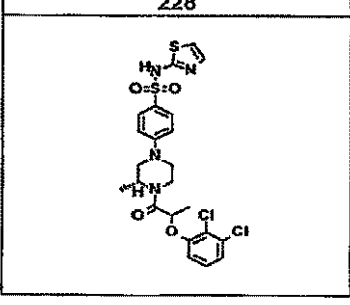
10

20

30

【 0 3 1 3 】

【表 2 - 1 9】

217	218	219
		
220	221	222
		
223	224	225
		
226	227	228
		

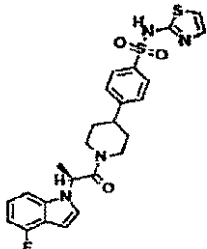
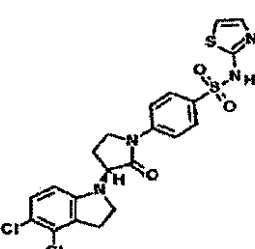
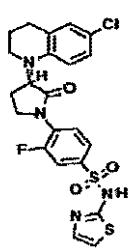
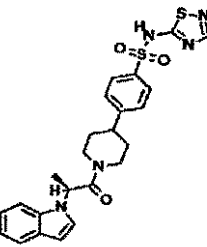
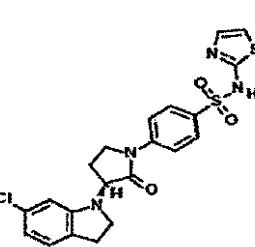
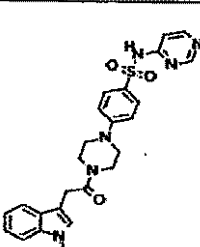
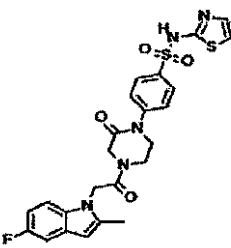
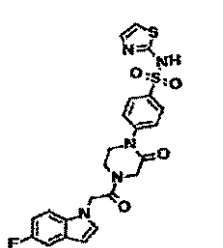
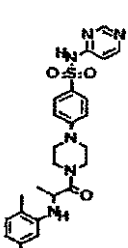
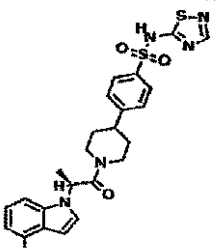
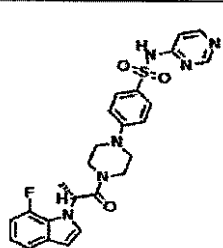
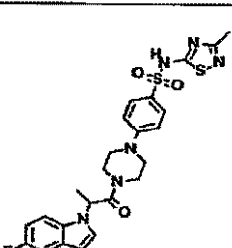
10

20

30

【 0 3 1 4 】

【表 2 - 20】

229	230	231
		
232	233	234
		
235	236	237
		
238	239	240
		

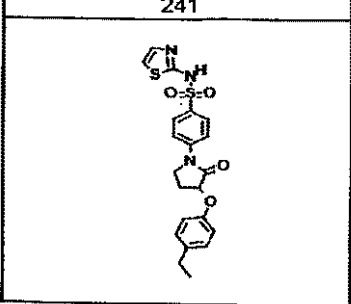
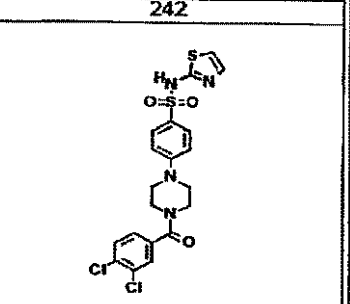
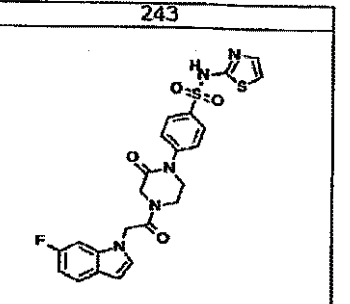
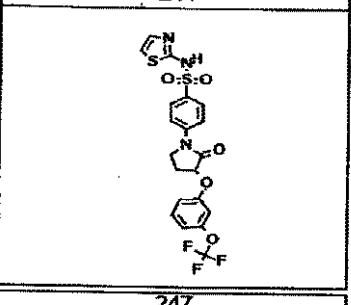
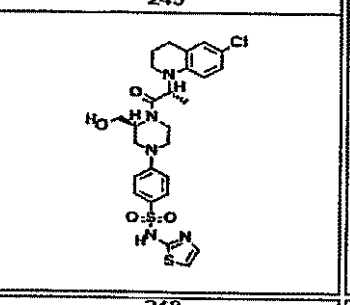
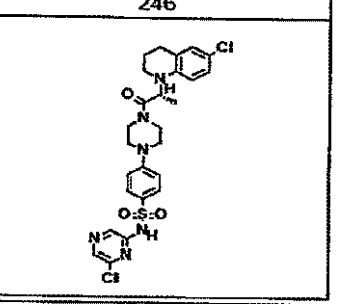
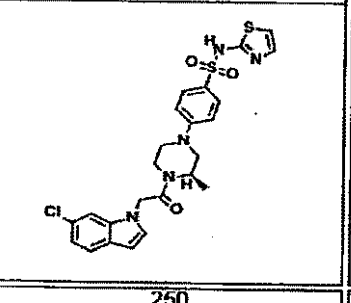
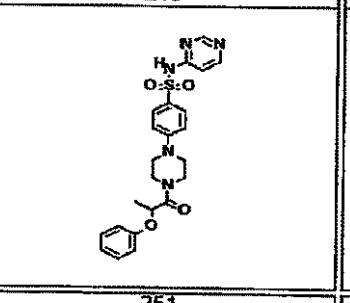
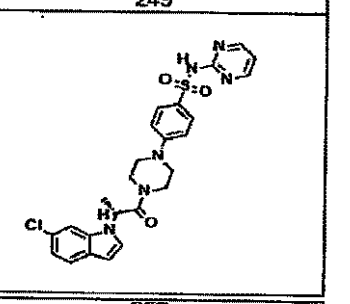
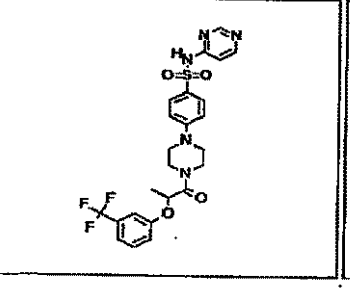
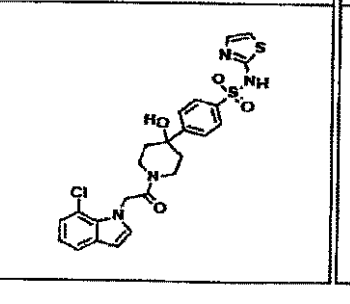
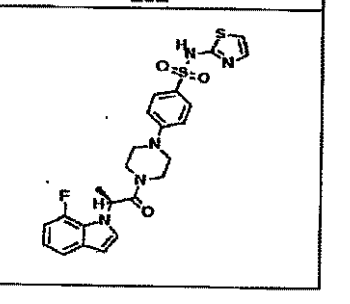
10

20

30

【0315】

【表 2 - 2 1】

241	242	243
		
244	245	246
		
247	248	249
		
250	251	252
		

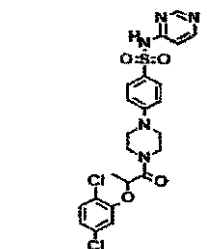
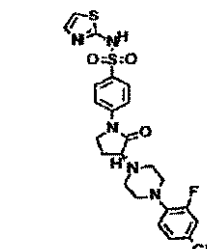
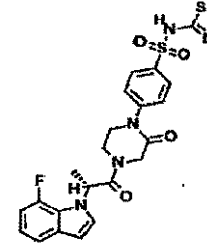
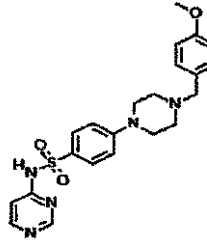
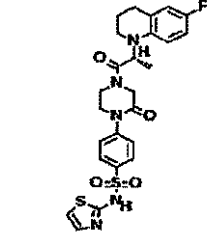
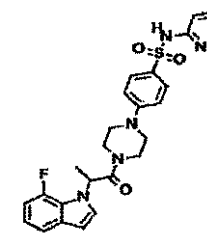
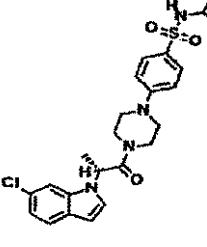
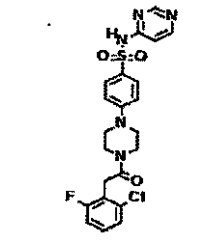
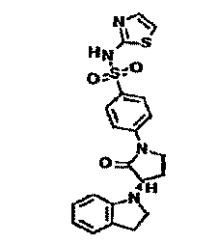
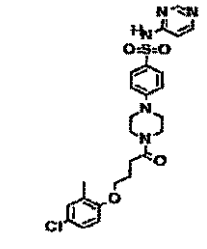
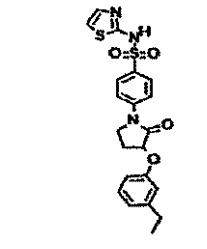
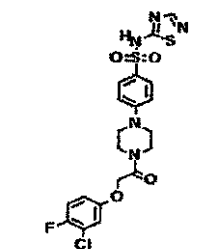
10

20

30

【 0 3 1 6 】

【表 2 - 2 2】

<p>253</p> 	<p>254</p> 	<p>255</p> 
<p>256</p> 	<p>257</p> 	<p>258</p> 
<p>259</p> 	<p>260</p> 	<p>261</p> 
<p>262</p> 	<p>263</p> 	<p>264</p> 

【 0 3 1 7 】

10

20

30

【表 2 - 2 3】

265	266	267
268	269	270
271	272	273
274	275	276

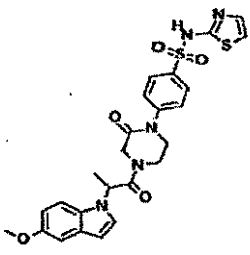
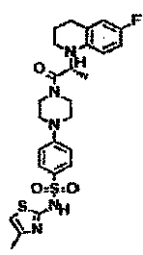
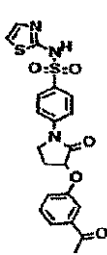
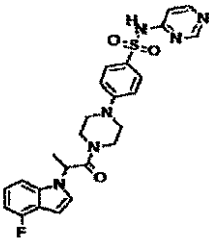
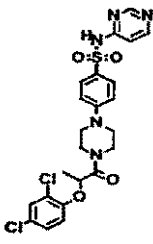
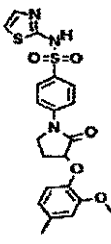
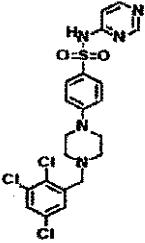
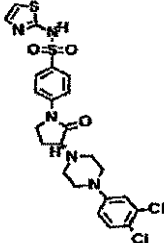
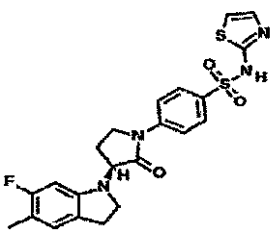
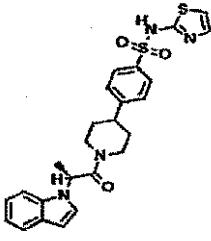
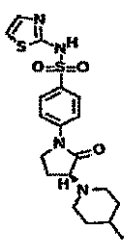
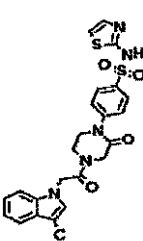
10

20

30

【 0 3 1 8 】

【表 2 - 2 4】

277	278	279
		
280	281	282
		
283	284	285
		
286	287	288
		

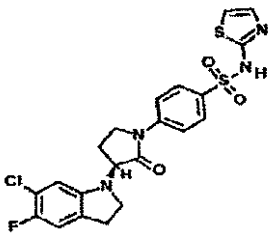
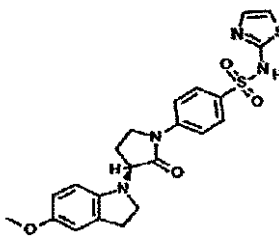
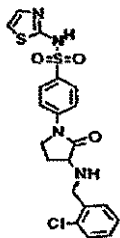
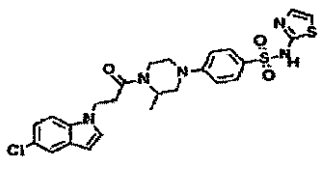
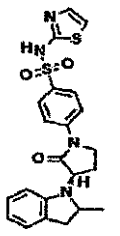
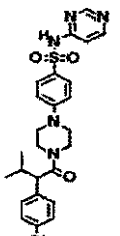
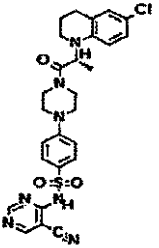
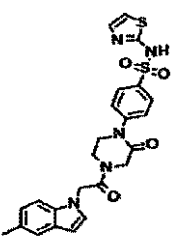
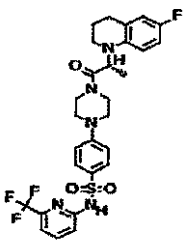
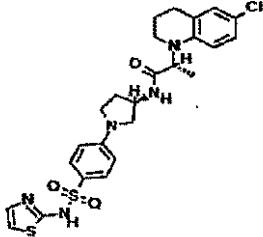
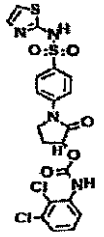
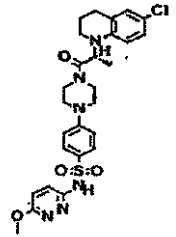
10

20

30

【 0 3 1 9 】

【表 2 - 25】

<p>289</p> 	<p>290</p> 	<p>291</p> 
<p>292</p> 	<p>293</p> 	<p>294</p> 
<p>295</p> 	<p>296</p> 	<p>297</p> 
<p>298</p> 	<p>299</p> 	<p>300</p> 

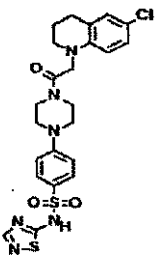
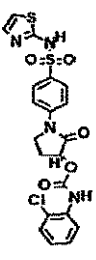
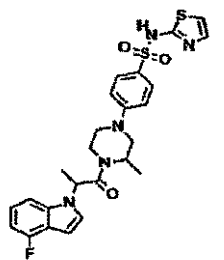
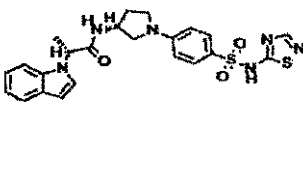
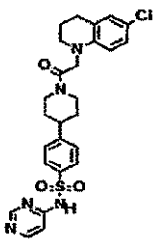
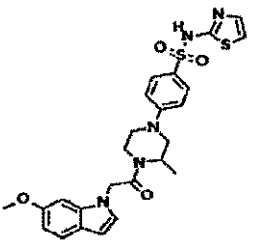
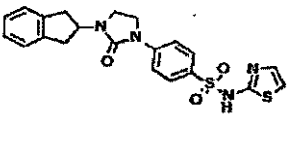
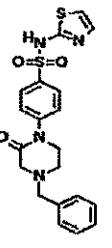
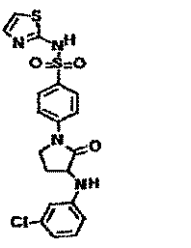
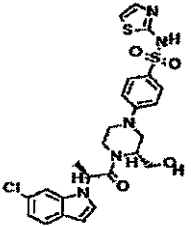
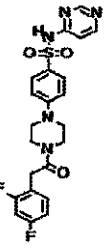
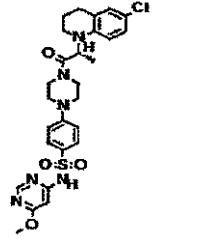
【 0 3 2 0 】

10

20

30

【表 2 - 26】

<p>301</p> 	<p>302</p> 	<p>303</p> 
<p>304</p> 	<p>305</p> 	<p>306</p> 
<p>307</p> 	<p>308</p> 	<p>309</p> 
<p>310</p> 	<p>311</p> 	<p>312</p> 

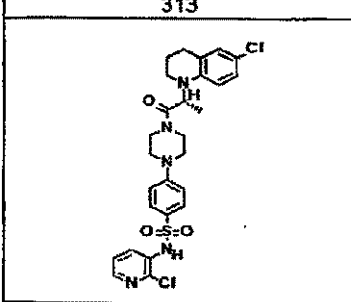
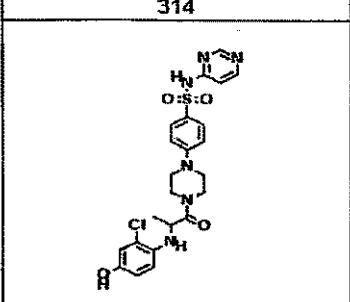
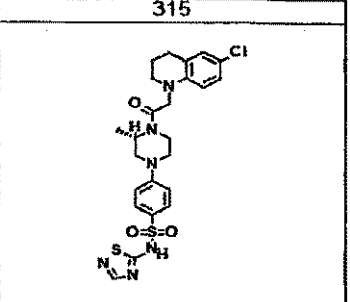
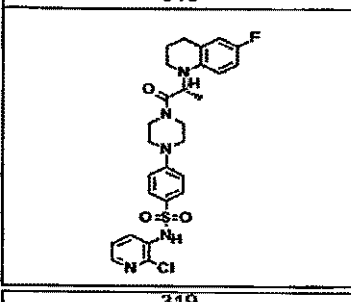
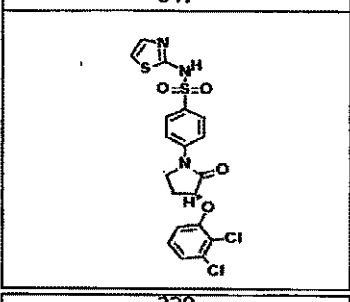
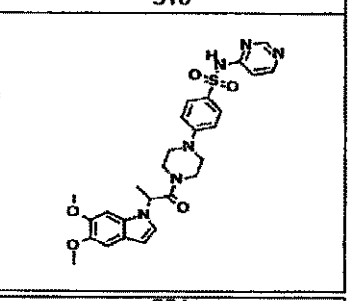
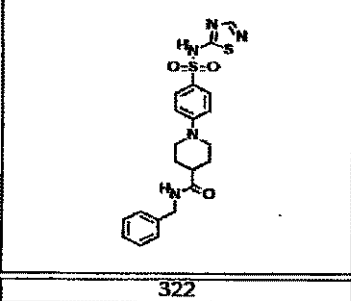
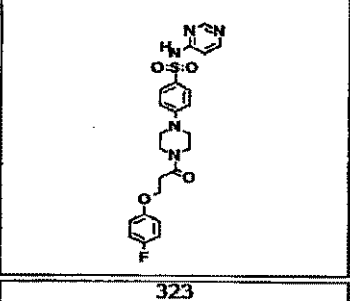
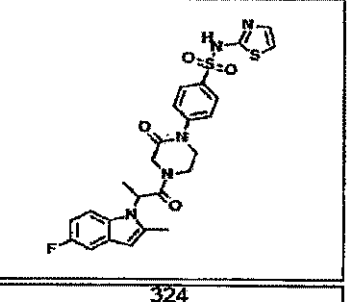
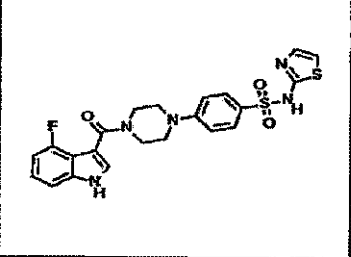
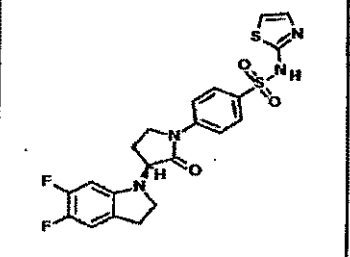
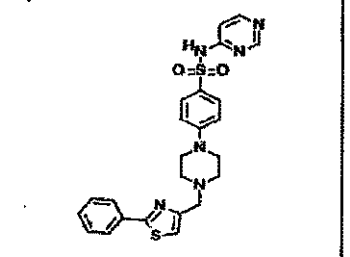
10

20

30

【0321】

【表 2 - 27】

<p>313</p> 	<p>314</p> 	<p>315</p> 
<p>316</p> 	<p>317</p> 	<p>318</p> 
<p>319</p> 	<p>320</p> 	<p>321</p> 
<p>322</p> 	<p>323</p> 	<p>324</p> 

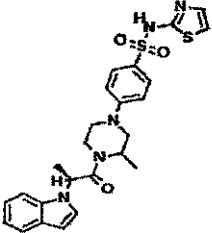
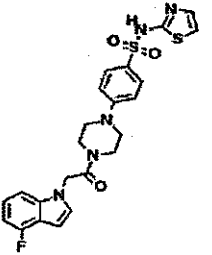
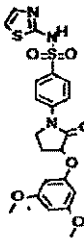
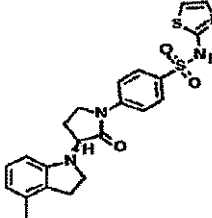
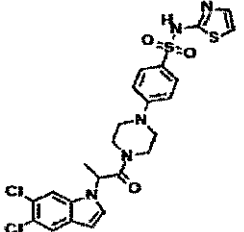
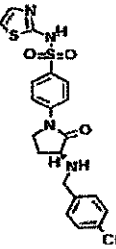
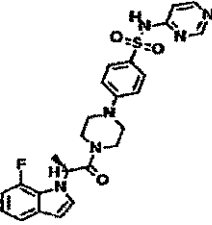
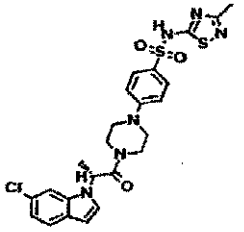
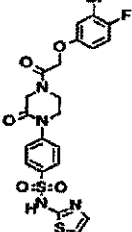
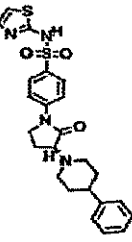
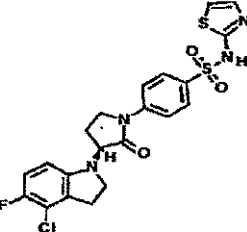
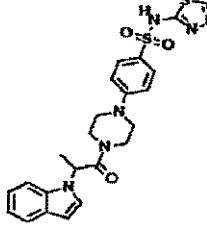
10

20

30

【 0 3 2 2 】

【表 2 - 2 8】

325	326	327
		
328	329	330
		
331	332	333
		
334	335	336
		

10

20

30

【 0 3 2 3 】

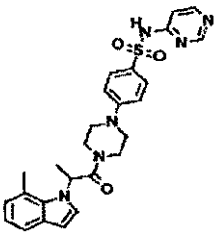
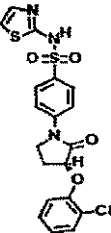
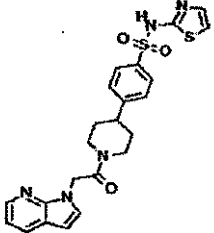
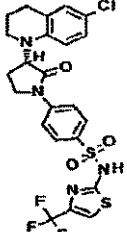
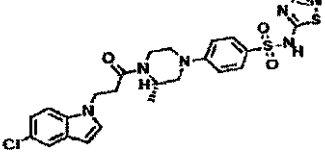
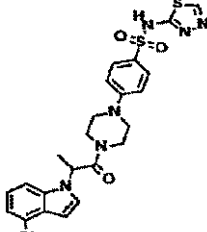
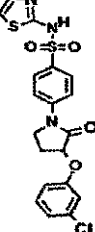
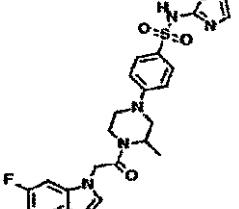
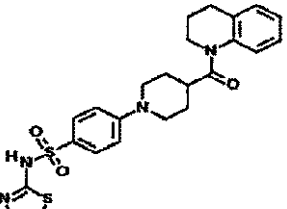
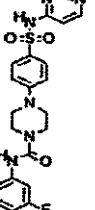
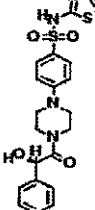
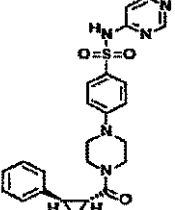
10

20

30

【 0 3 2 4 】

【表 2 - 30】

349	350	351
		
352	353	354
		
355	356	357
		
358	359	360
		

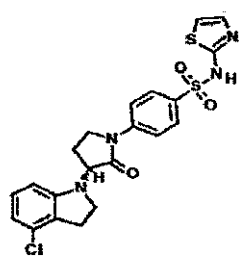
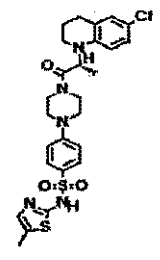
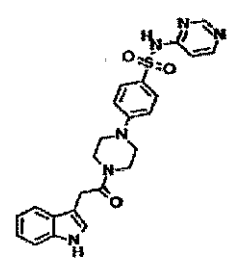
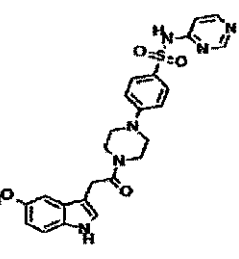
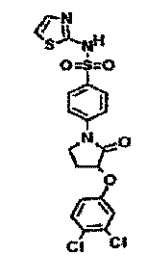
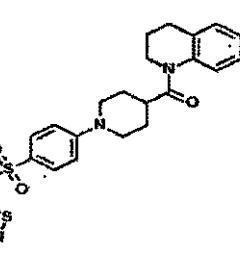
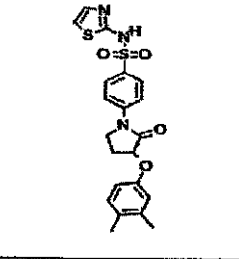
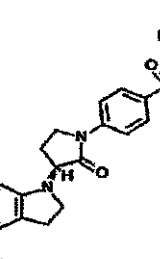
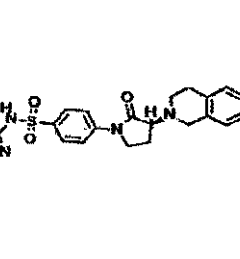
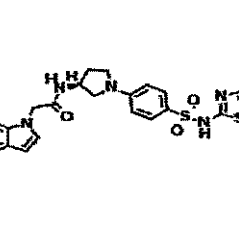
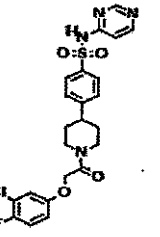
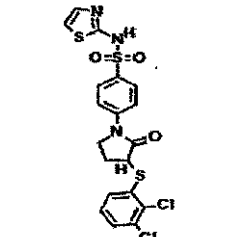
【 0 3 2 5 】

10

20

30

【表 2 - 3 1】

<p>361</p> 	<p>362</p> 	<p>363</p> 
<p>364</p> 	<p>365</p> 	<p>366</p> 
<p>367</p> 	<p>368</p> 	<p>369</p> 
<p>370</p> 	<p>371</p> 	<p>372</p> 

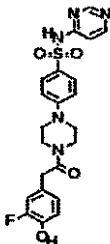
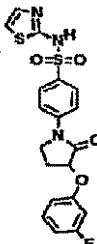
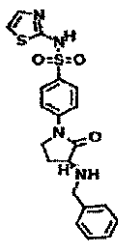
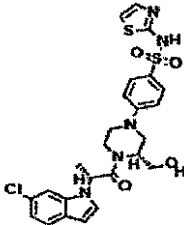
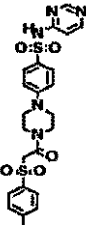
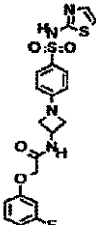
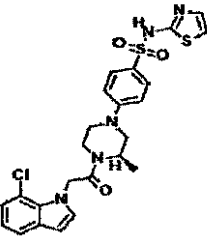
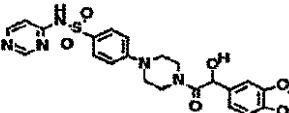
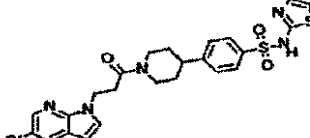
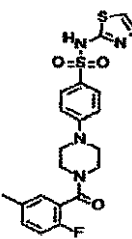
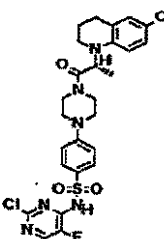
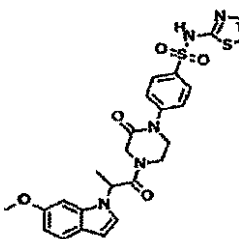
10

20

30

【 0 3 2 6 】

【表 2 - 3 2】

373	374	375
		
376	377	378
		
379	380	381
		
382	383	384
		

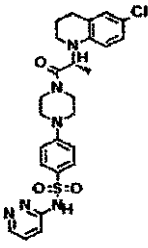
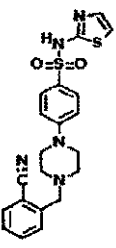
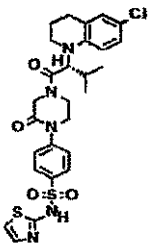
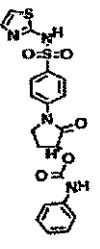
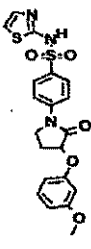
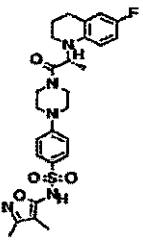
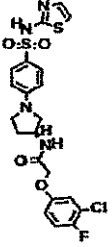
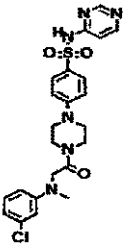
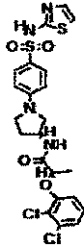
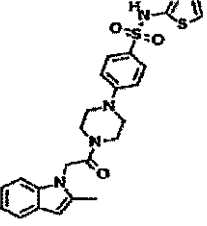
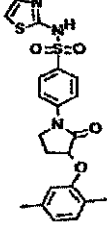
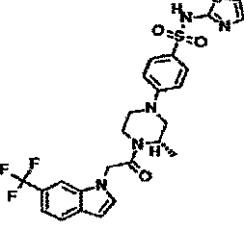
10

20

30

【 0 3 2 7 】

【表 2 - 3 3】

385	386	387
		
388	389	390
		
391	392	393
		
394	395	396
		

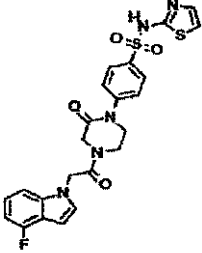
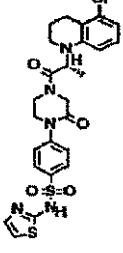
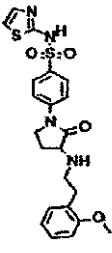
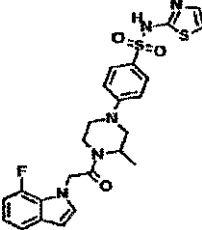
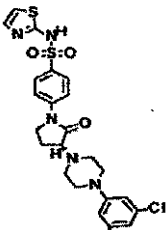
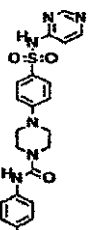
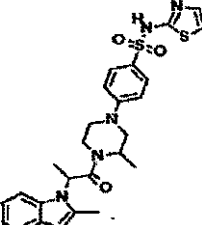
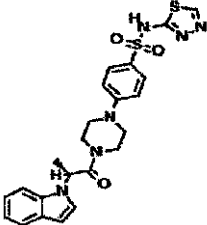
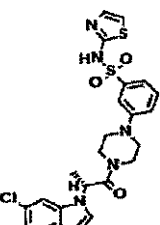
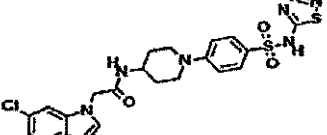
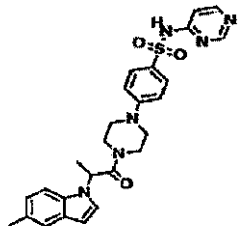
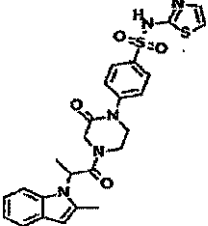
10

20

30

【 0 3 2 8 】

【表 2 - 3 4】

397	398	399
		
400	401	402
		
403	404	405
		
406	407	408
		

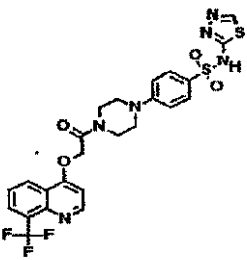
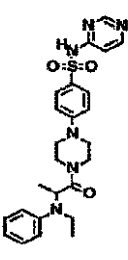
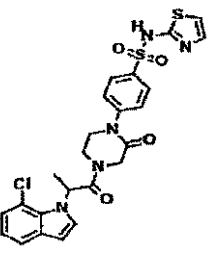
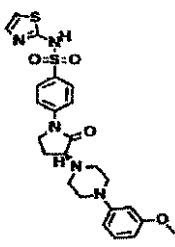
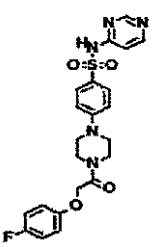
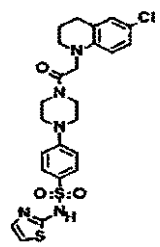
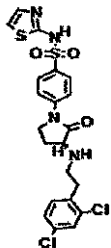
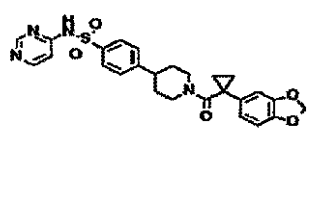
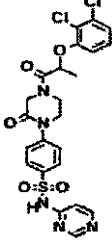
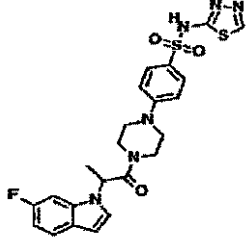
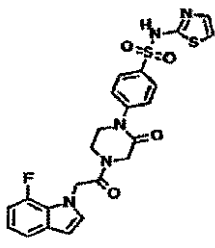
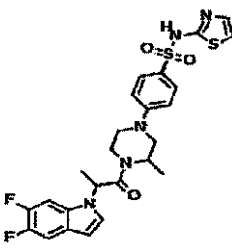
10

20

30

【 0 3 2 9 】

【表 2 - 3 5】

<p>409</p> 	<p>410</p> 	<p>411</p> 
<p>412</p> 	<p>413</p> 	<p>414</p> 
<p>415</p> 	<p>416</p> 	<p>417</p> 
<p>418</p> 	<p>419</p> 	<p>420</p> 

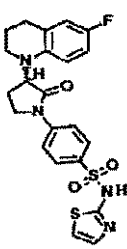
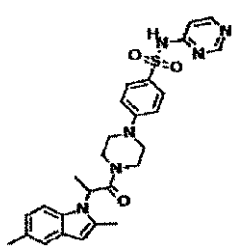
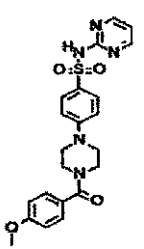
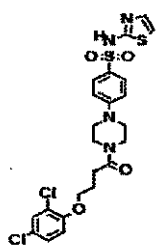
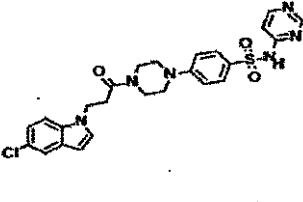
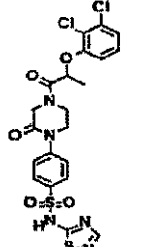
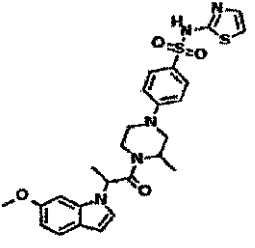
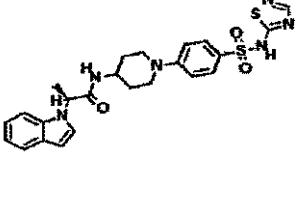
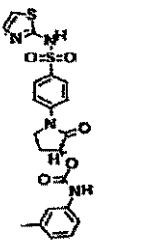
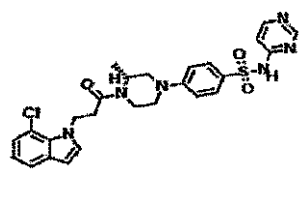
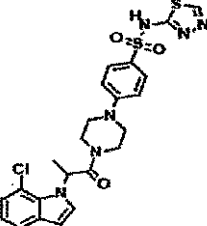
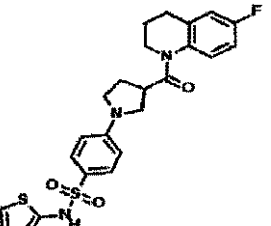
10

20

30

【 0 3 3 0 】

【表 2 - 3 6】

421	422	423
		
424	425	426
		
427	428	429
		
430	431	432
		

10

20

30

【 0 3 3 1 】

【表 2 - 3 7】

433	434	435
436	437	438
439	440	441
442	443	444

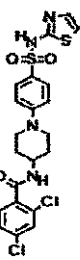
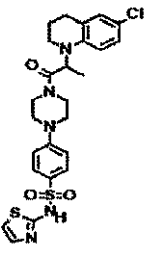
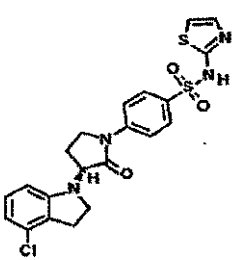
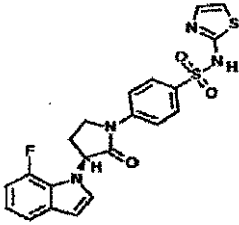
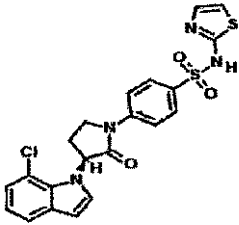
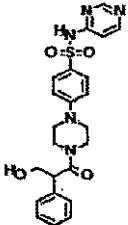
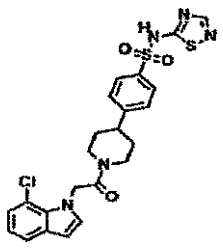
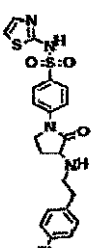
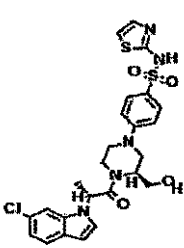
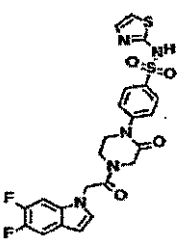
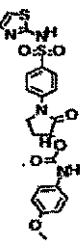
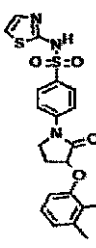
10

20

30

【 0 3 3 2 】

【表 2 - 3 8】

445	446	447
		
448	449	450
		
451	452	453
		
454	455	456
		

10

20

30

【 0 3 3 3 】

【表 2 - 3 9】

457	458	459
460	461	462
463	464	465
466	467	468

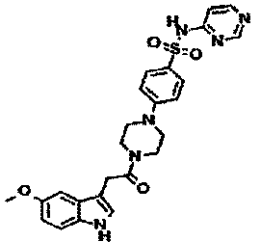
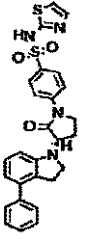
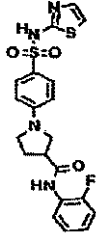
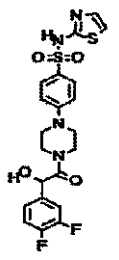
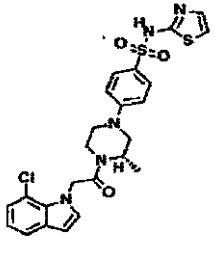
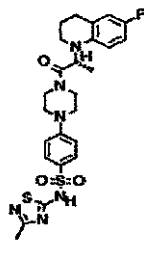
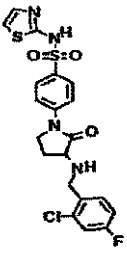
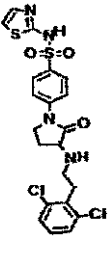
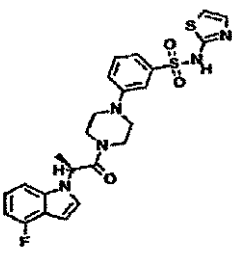
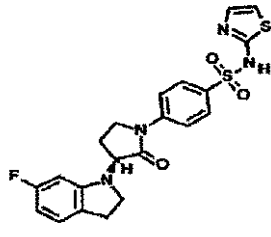
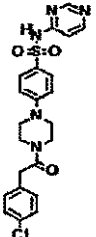
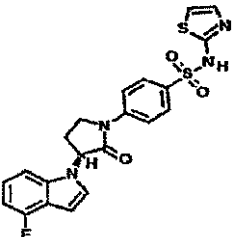
10

20

30

【 0 3 3 4 】

【表 2 - 40】

469 	470 	471 
472 	473 	474 
475 	476 	477 
478 	479 	480 

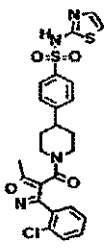
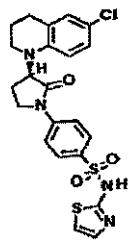
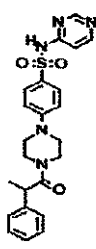
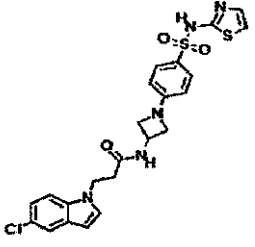
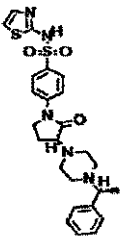
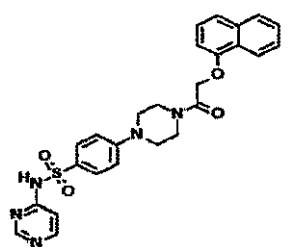
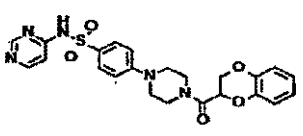
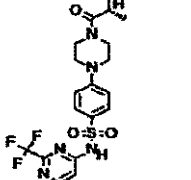
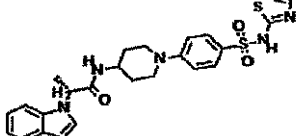
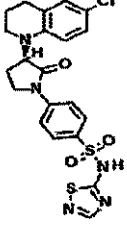
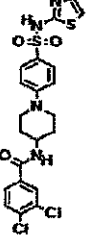
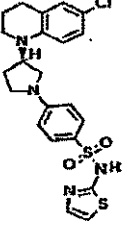
10

20

30

【 0 3 3 5 】

【表 2 - 4 1】

481	482	483
		
484	485	486
		
487	488	489
		
490	491	492
		

10

20

30

【 0 3 3 6 】

【表 2 - 4 2】

493	494	495
496	497	498
499	500	501
502	503	504

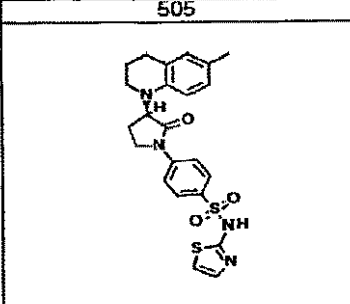
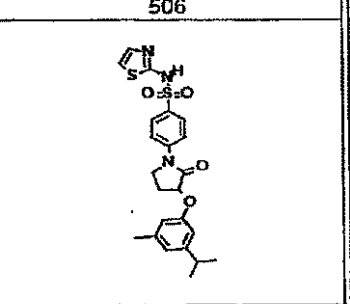
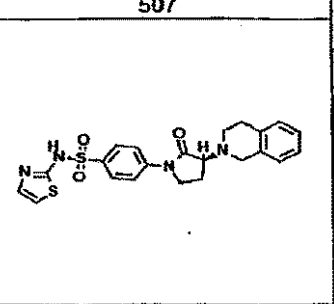
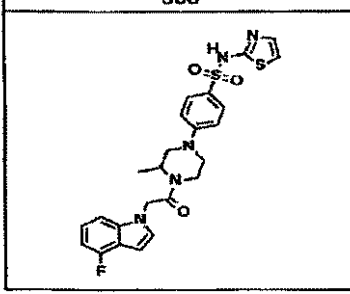
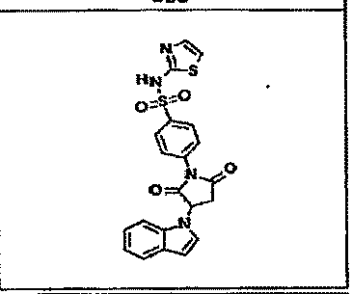
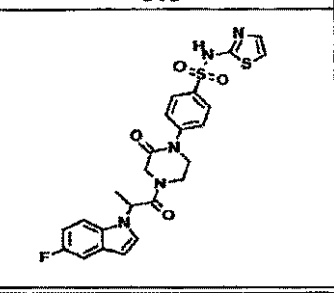
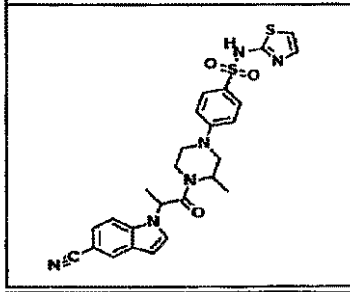
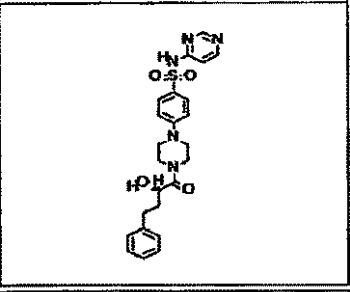
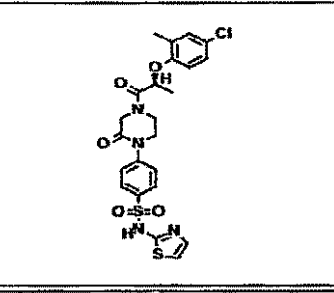
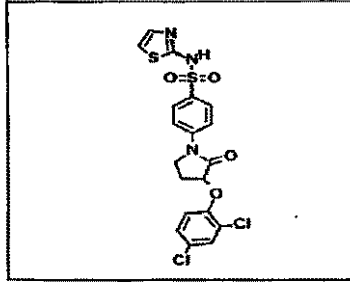
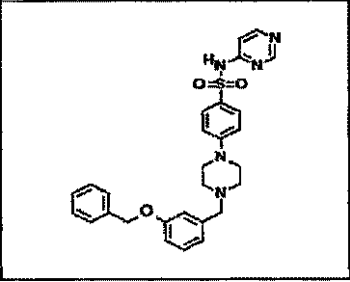
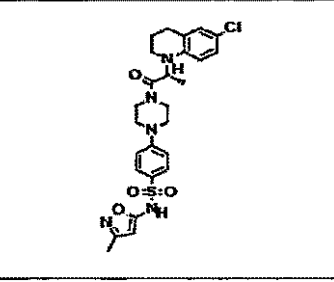
10

20

30

【 0 3 3 7 】

【表 2 - 4 3】

505	506	507
		
508	509	510
		
511	512	513
		
514	515	516
		

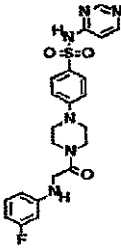
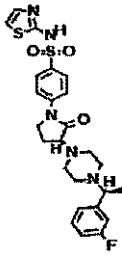
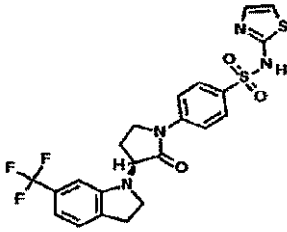
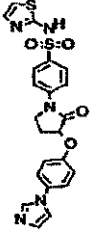
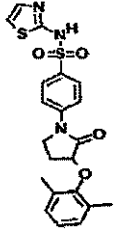
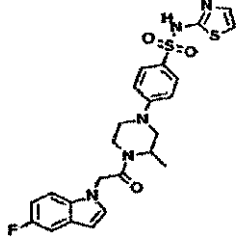
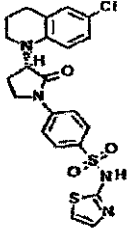
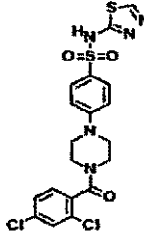
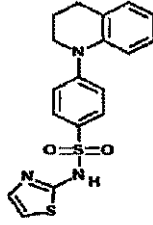
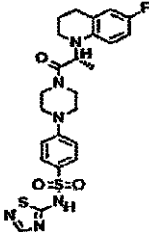
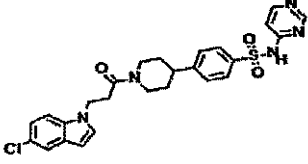
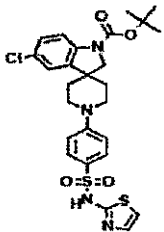
10

20

30

【 0 3 3 8 】

【表 2 - 4 4】

517	518	519
		
520	521	522
		
523	524	525
		
526	527	528
		

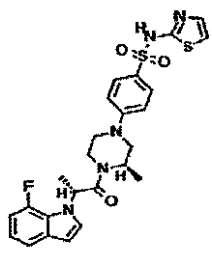
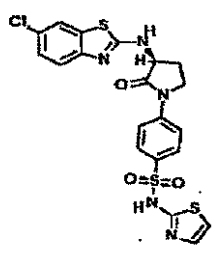
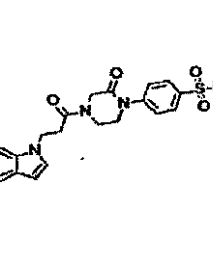
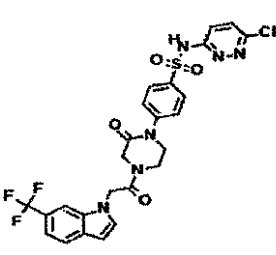

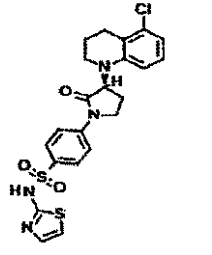
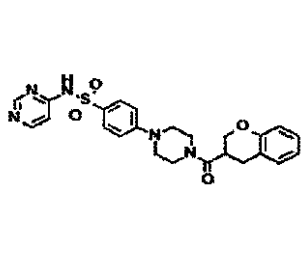
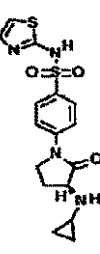
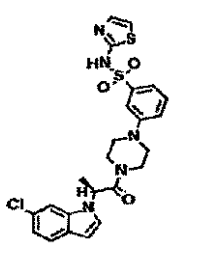
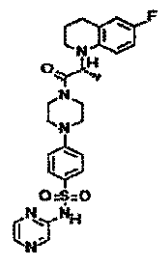
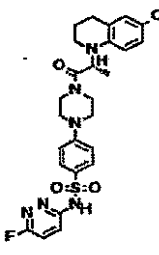
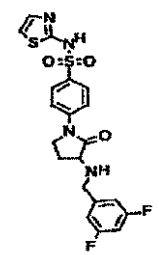
10

20

30

【 0 3 3 9 】

【表 2 - 4 5】

<p>529</p> 	<p>530</p> 	<p>531</p> 
<p>532</p> 	<p>533</p> 	<p>534</p> 
<p>535</p> 	<p>536</p> 	<p>537</p> 
<p>538</p> 	<p>539</p> 	<p>540</p> 

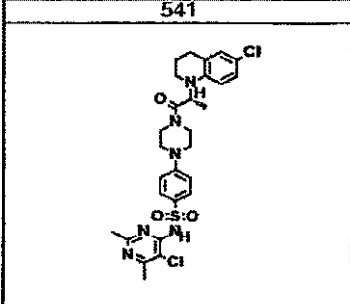
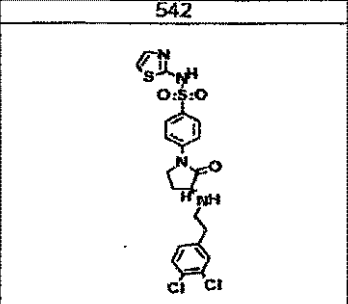
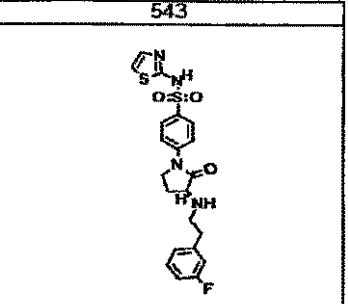
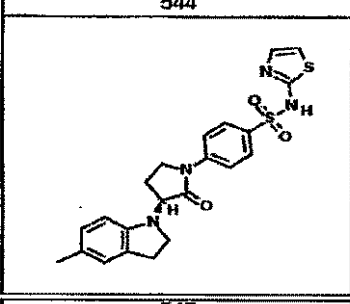
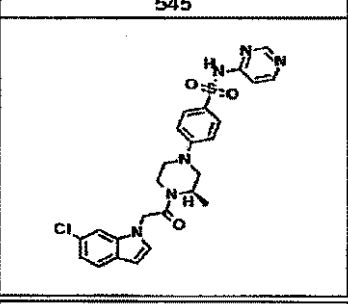
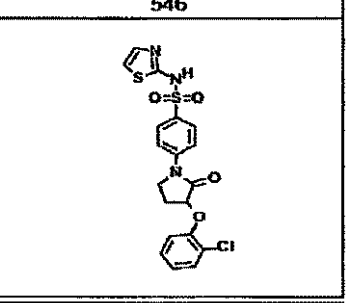
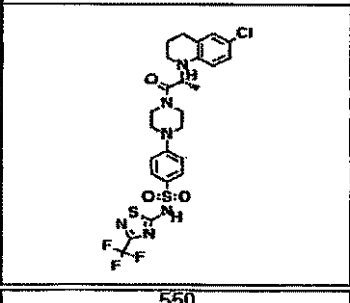
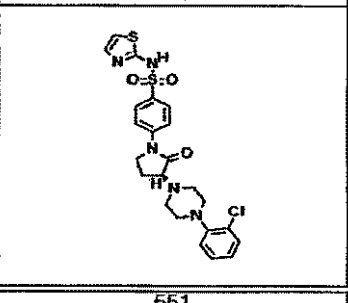
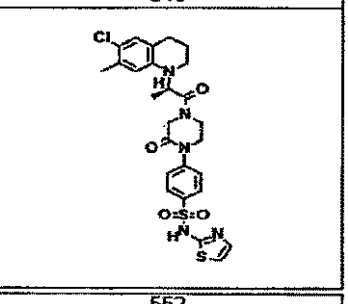
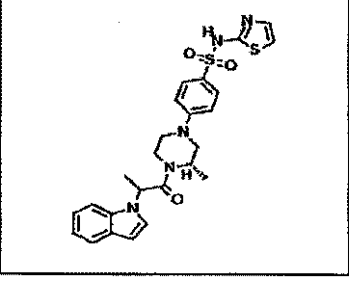
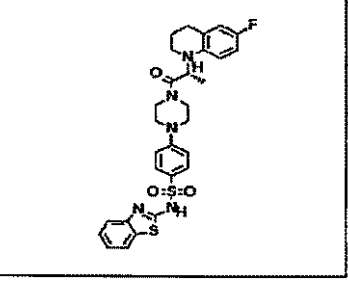
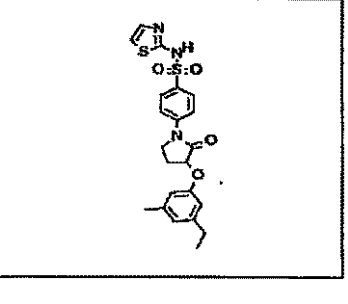
【 0 3 4 0 】

10

20

30

【表 2 - 4 6】

541	542	543
		
544	545	546
		
547	548	549
		
550	551	552
		

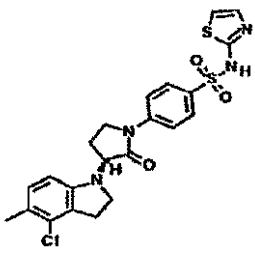
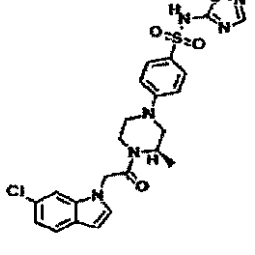
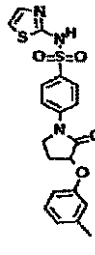
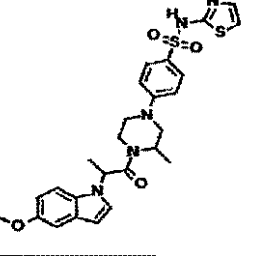
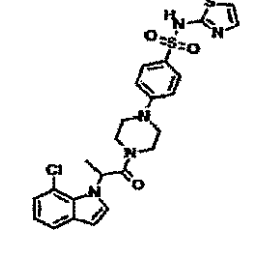
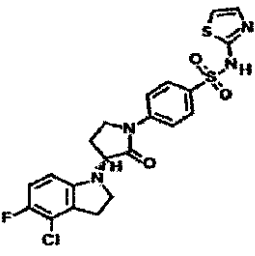
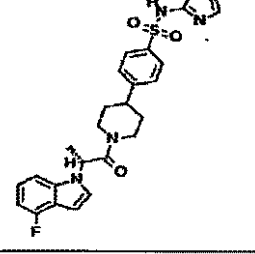
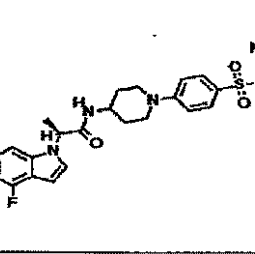
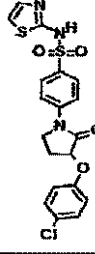
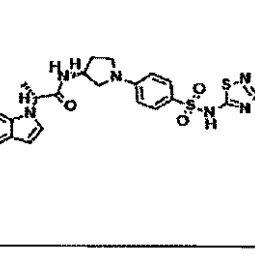
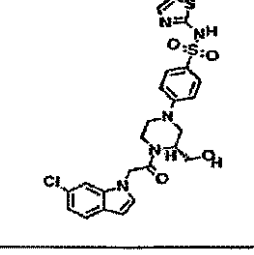
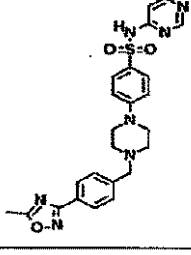
10

20

30

【 0 3 4 1 】

【表 2 - 4 7】

<p>553</p> 	<p>554</p> 	<p>555</p> 
<p>556</p> 	<p>557</p> 	<p>558</p> 
<p>559</p> 	<p>560</p> 	<p>561</p> 
<p>562</p> 	<p>563</p> 	<p>564</p> 

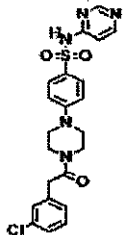
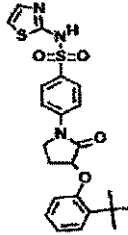
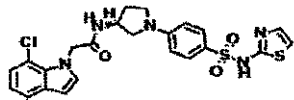
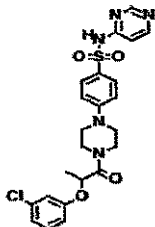
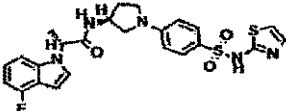
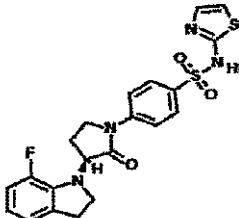
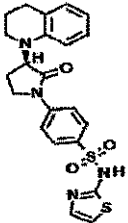
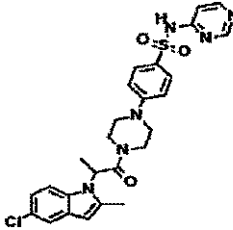
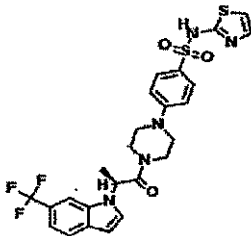
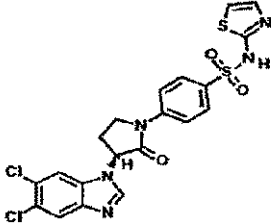
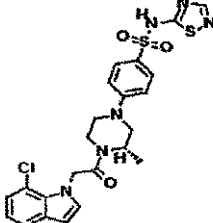
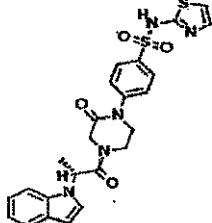
【 0 3 4 2 】

10

20

30

【表 2 - 4 8】

565	566	567
		
568	569	570
		
571	572	573
		
574	575	576
		

10

20

30

【表 2 - 4 9】

577	578	579
580	581	582
583	584	585
586	587	588

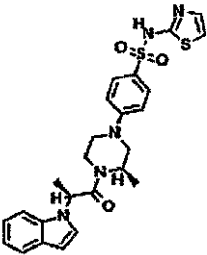
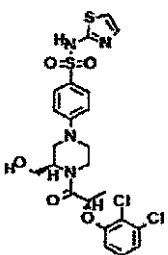
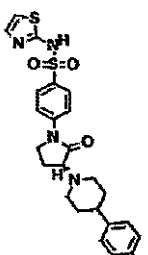
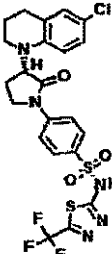
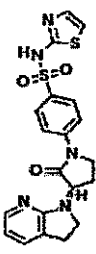
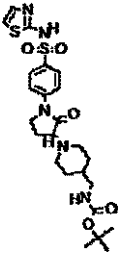
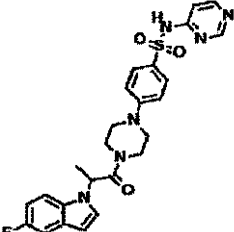
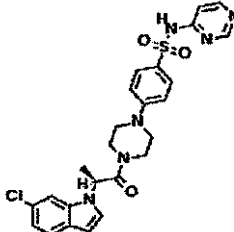
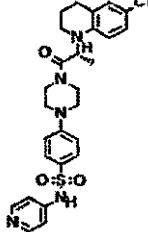
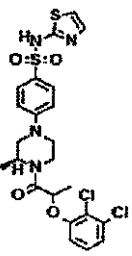
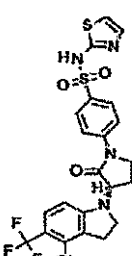
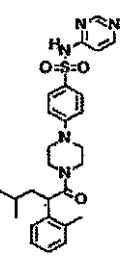
10

20

30

【 0 3 4 4 】

【表 2 - 50】

<p>589</p> 	<p>590</p> 	<p>591</p> 
<p>592</p> 	<p>593</p> 	<p>594</p> 
<p>595</p> 	<p>596</p> 	<p>597</p> 
<p>598</p> 	<p>599</p> 	<p>600</p> 

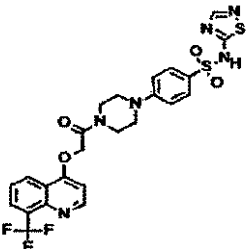
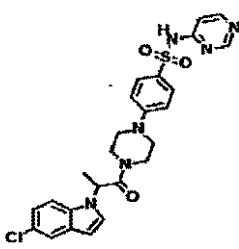
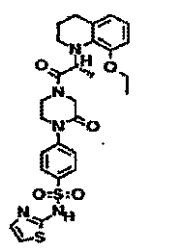
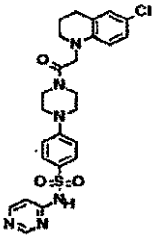
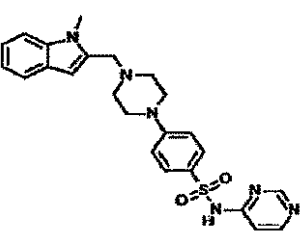
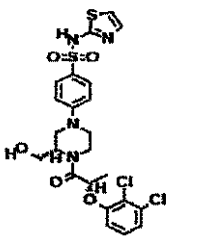
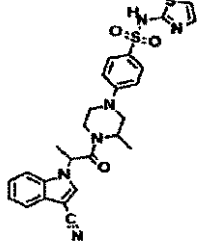
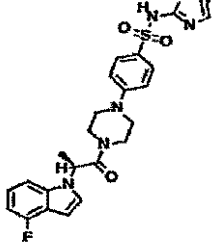
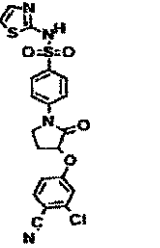
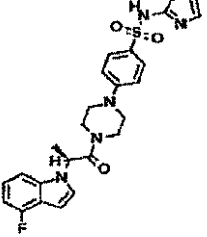
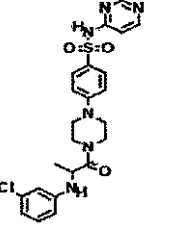
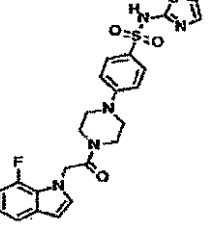
【 0 3 4 5 】

10

20

30

【表 2 - 5 1】

<p>601</p> 	<p>602</p> 	<p>603</p> 
<p>604</p> 	<p>605</p> 	<p>606</p> 
<p>607</p> 	<p>608</p> 	<p>609</p> 
<p>610</p> 	<p>611</p> 	<p>612</p> 

10

20

30

【 0 3 4 6 】

【表 2 - 5 2】

613	614	615
616	617	618
619	620	621
622	623	624

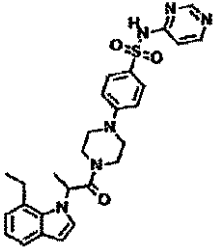
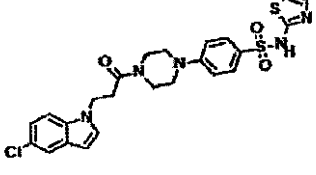
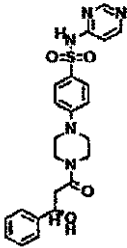
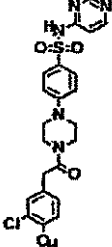
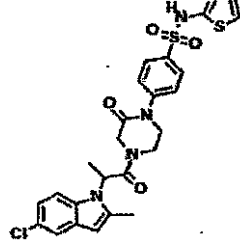
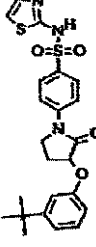
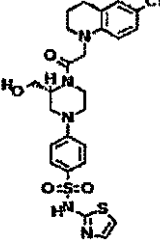
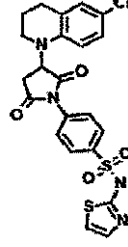
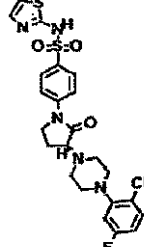
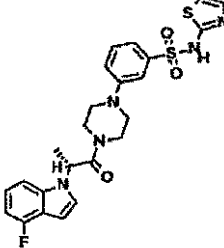
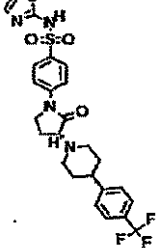
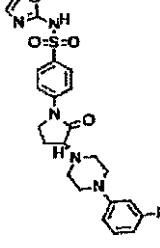
【 0 3 4 7 】

10

20

30

【表 2 - 5 3】

<p>625</p> 	<p>626</p> 	<p>627</p> 
<p>628</p> 	<p>629</p> 	<p>630</p> 
<p>631</p> 	<p>632</p> 	<p>633</p> 
<p>634</p> 	<p>635</p> 	<p>636</p> 

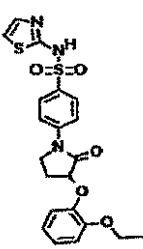
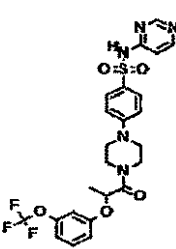
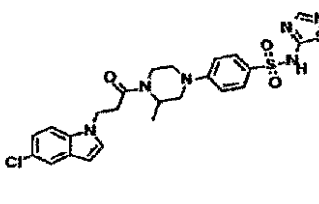
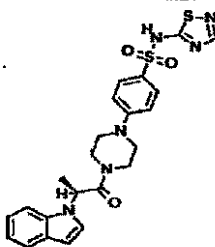
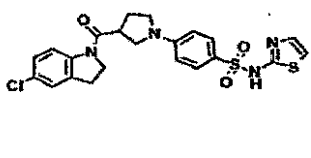
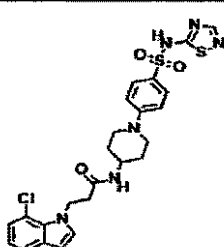
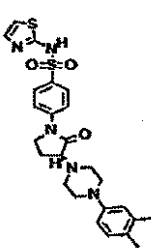
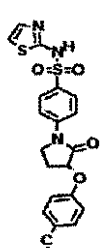
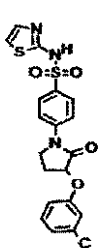
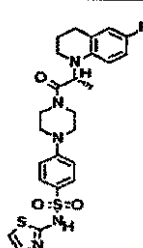
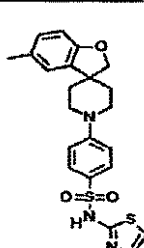
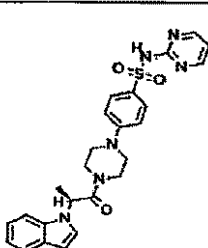
【 0 3 4 8 】

10

20

30

【表 2 - 5 4】

<p>637</p> 	<p>638</p> 	<p>639</p> 
<p>640</p> 	<p>641</p> 	<p>642</p> 
<p>643</p> 	<p>644</p> 	<p>645</p> 
<p>646</p> 	<p>647</p> 	<p>648</p> 

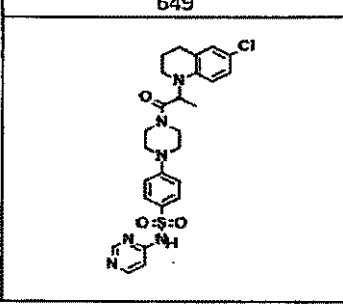
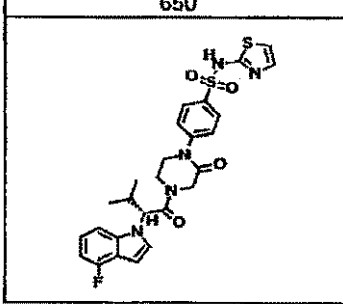
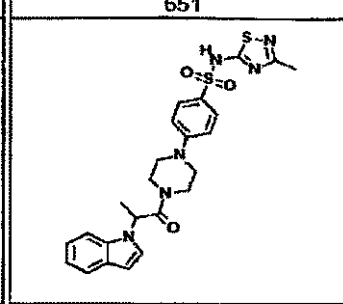
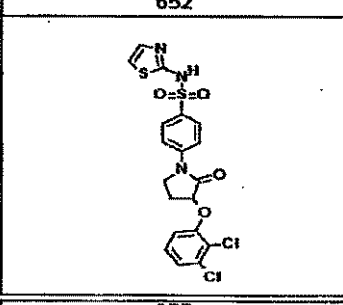
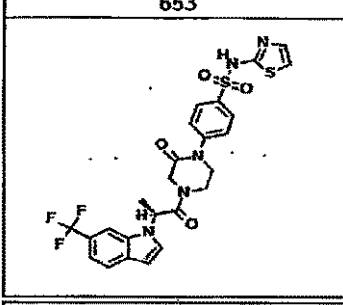
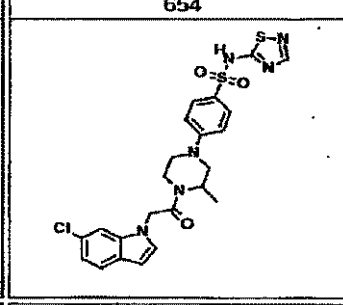
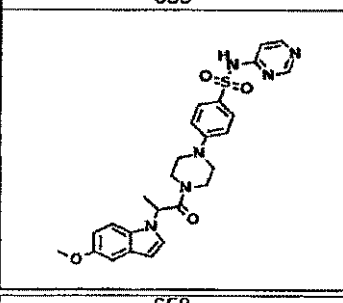
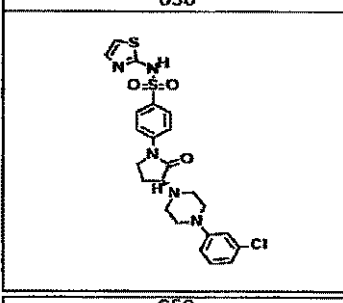
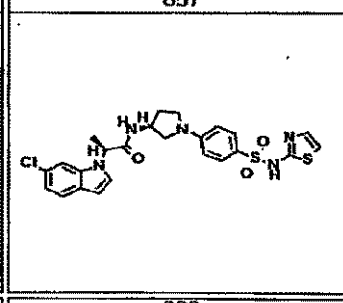
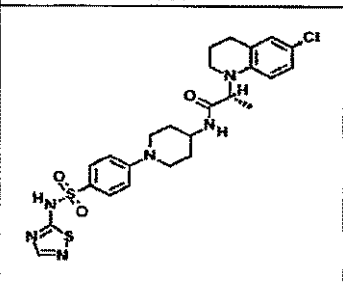
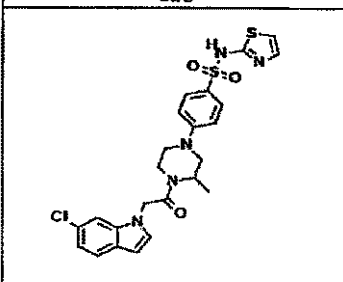
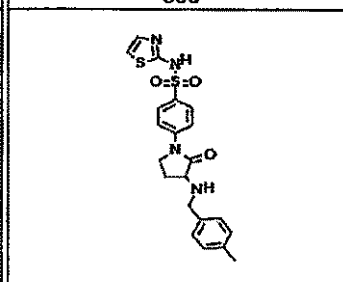
10

20

30

【 0 3 4 9 】

【表 2 - 5 5】

<p>649</p> 	<p>650</p> 	<p>651</p> 
<p>652</p> 	<p>653</p> 	<p>654</p> 
<p>655</p> 	<p>656</p> 	<p>657</p> 
<p>658</p> 	<p>659</p> 	<p>660</p> 

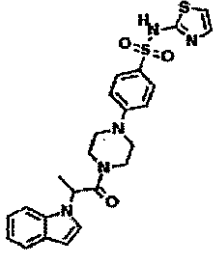
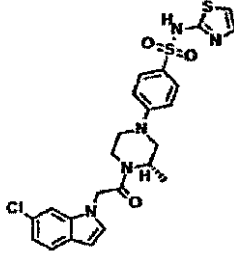
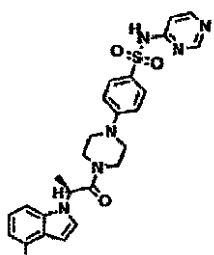
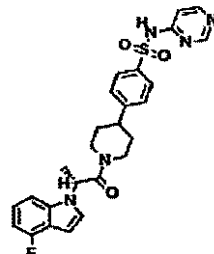
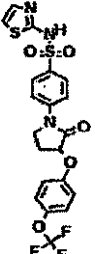
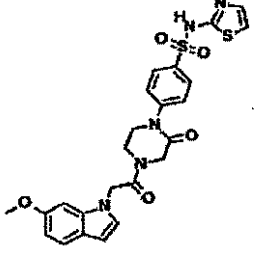
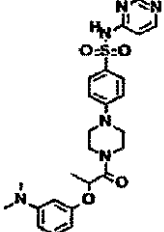
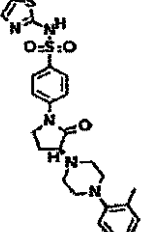
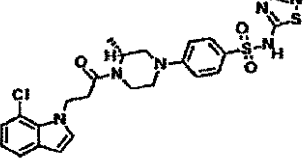
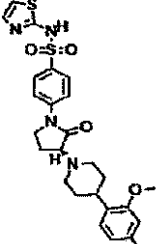
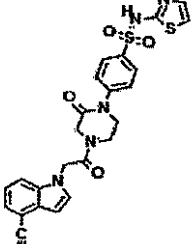
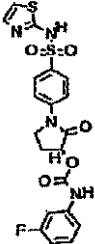
10

20

30

【 0 3 5 0 】

【表 2 - 5 6】

<p>661</p> 	<p>662</p> 	<p>663</p> 
<p>664</p> 	<p>665</p> 	<p>666</p> 
<p>667</p> 	<p>668</p> 	<p>669</p> 
<p>670</p> 	<p>671</p> 	<p>672</p> 

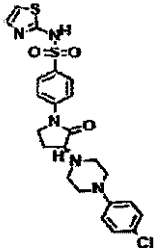
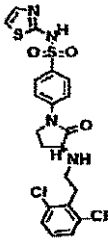
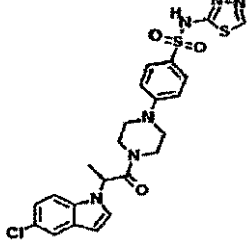
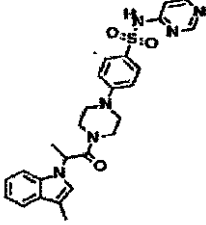
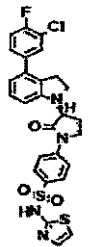
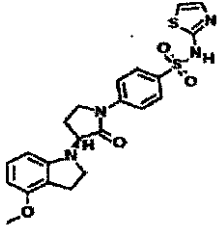
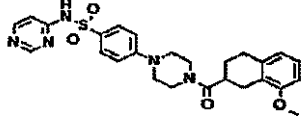
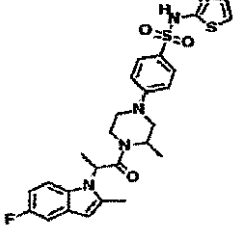
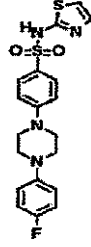
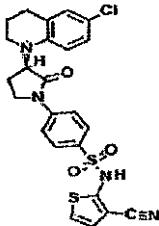
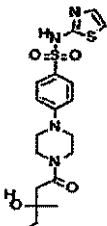
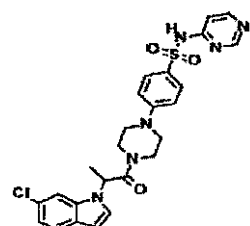
10

20

30

【 0 3 5 1 】

【表 2 - 5 7】

673 	674 	675 
676 	677 	678 
679 	680 	681 
682 	683 	684 

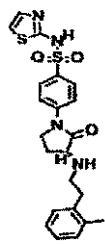
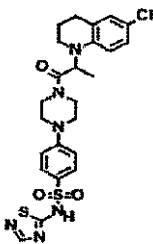
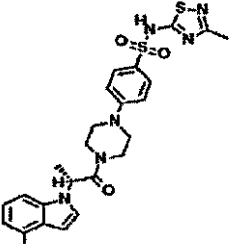
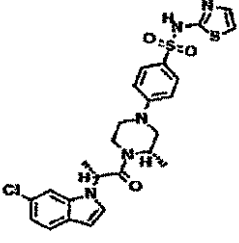
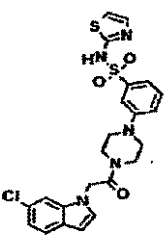
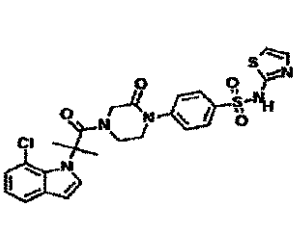
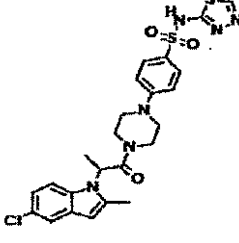
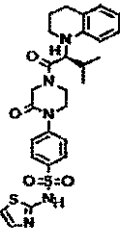
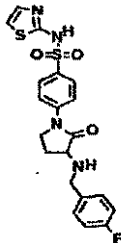
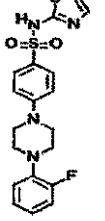
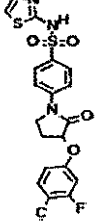
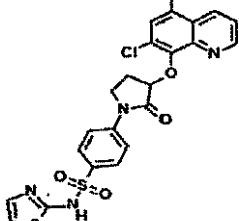
10

20

30

【 0 3 5 2 】

【表 2 - 58】

697 	698 	699 
700 	701 	702 
703 	704 	705 
706 	707 	708 

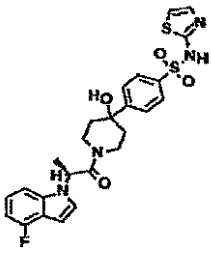
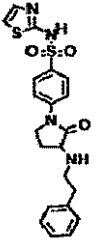
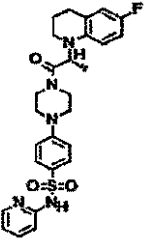
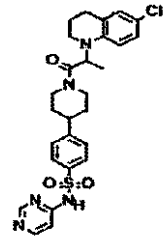
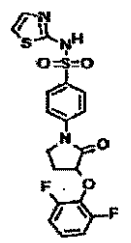
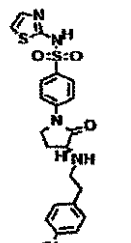
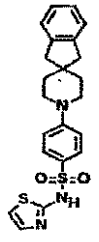
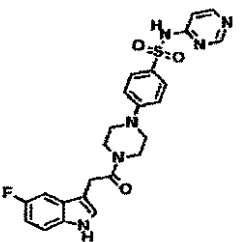
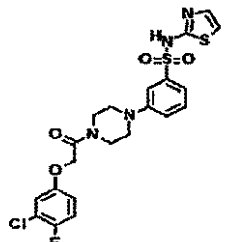
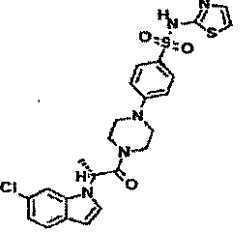
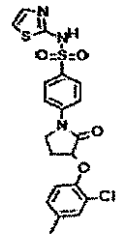
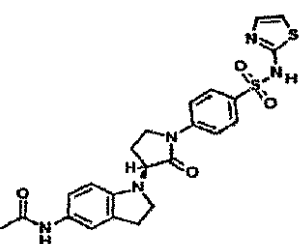
10

20

30

【 0 3 5 3 】

【表 2 - 5 9】

709 	710 	711 
712 	713 	714 
715 	716 	717 
718 	719 	720 

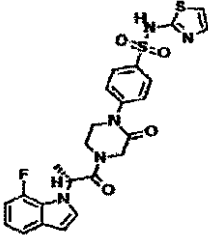
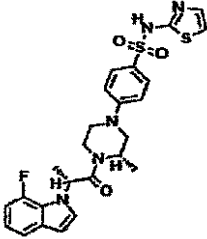
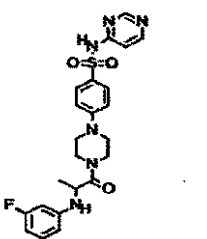
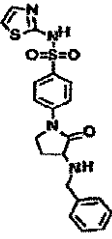
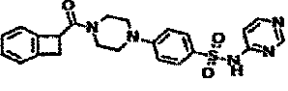
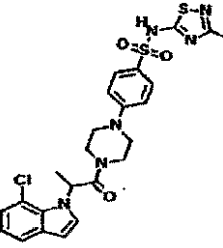
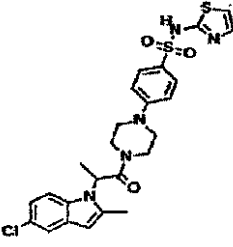
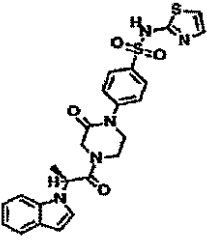
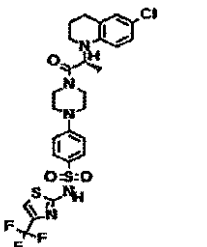
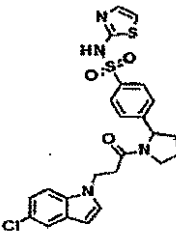
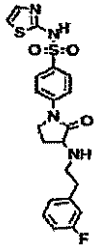
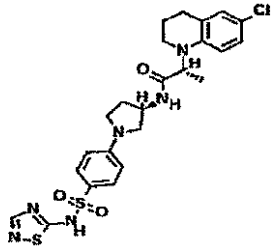
10

20

30

【 0 3 5 4 】

【表 2 - 60】

<p>721</p> 	<p>722</p> 	<p>723</p> 
<p>724</p> 	<p>725</p> 	<p>726</p> 
<p>727</p> 	<p>728</p> 	<p>729</p> 
<p>730</p> 	<p>731</p> 	<p>732</p> 

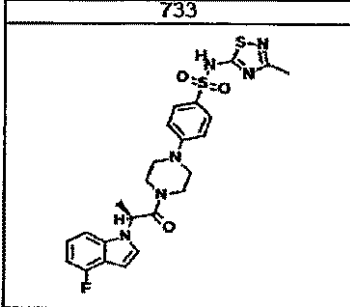
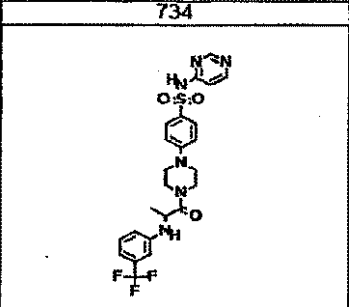
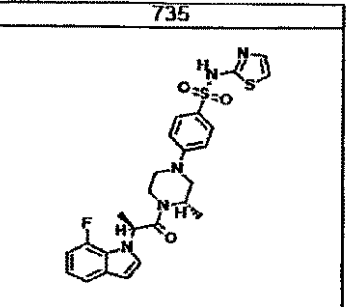
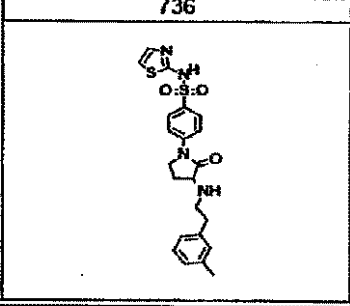
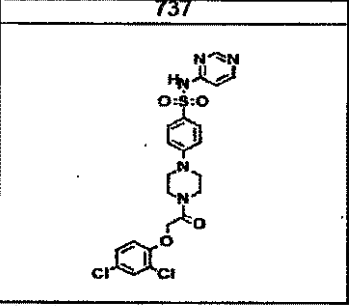
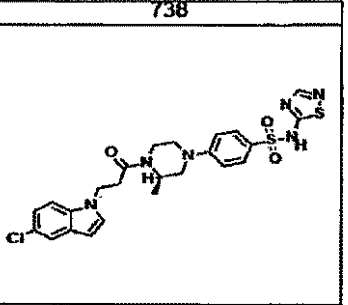
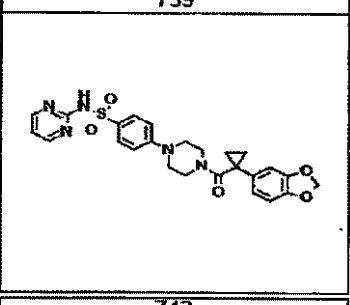
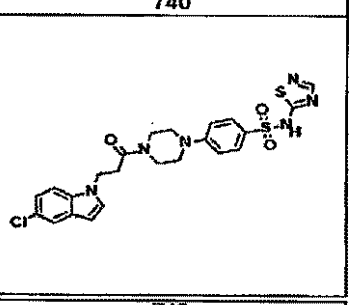
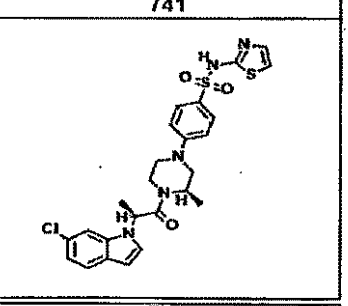
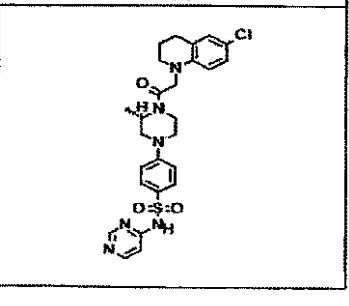
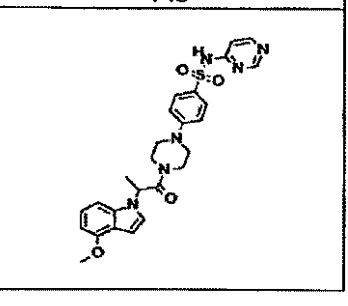
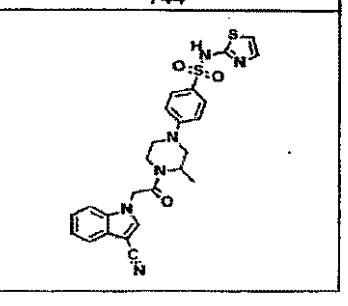
【 0 3 5 5 】

10

20

30

【表 2 - 6 1】

<p>733</p> 	<p>734</p> 	<p>735</p> 
<p>736</p> 	<p>737</p> 	<p>738</p> 
<p>739</p> 	<p>740</p> 	<p>741</p> 
<p>742</p> 	<p>743</p> 	<p>744</p> 

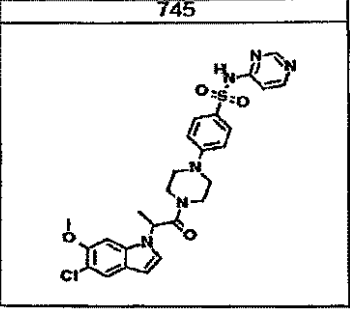
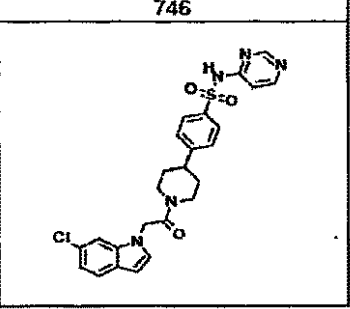
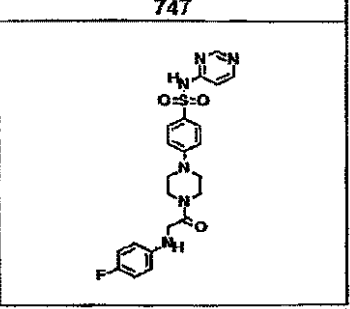
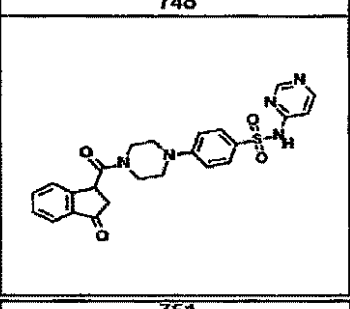
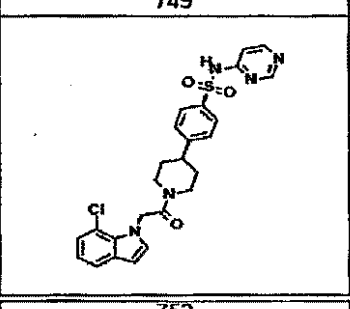
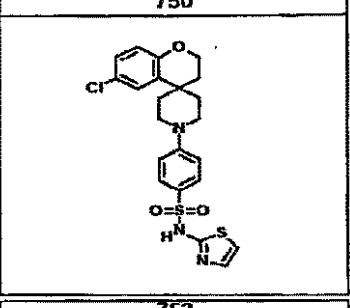
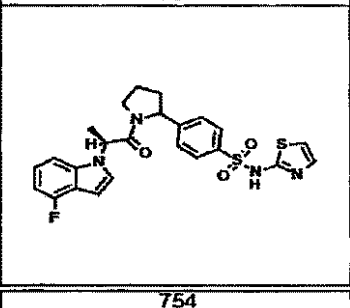
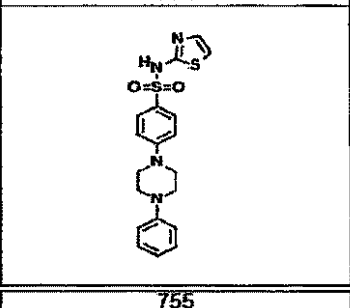
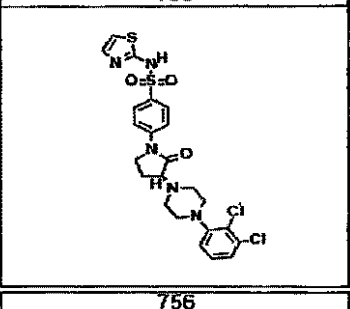
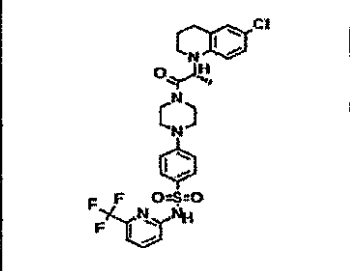
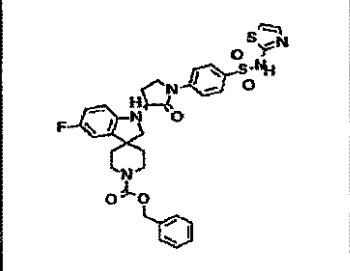
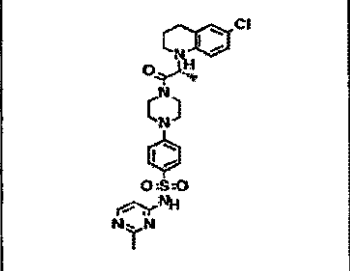
10

20

30

【 0 3 5 6 】

【表 2 - 6 2】

745 	746 	747 
748 	749 	750 
751 	752 	753 
754 	755 	756 

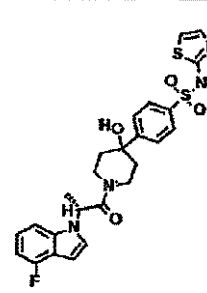
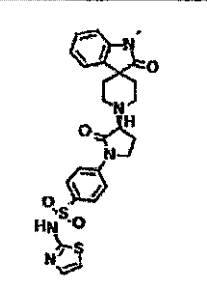
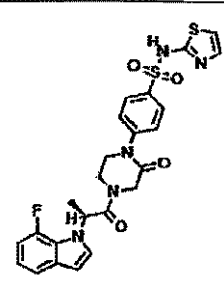
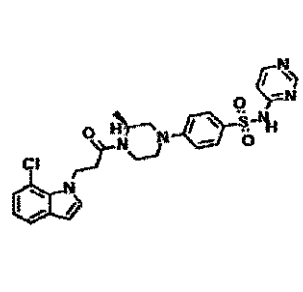
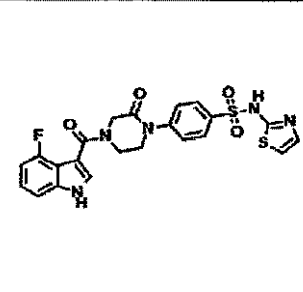
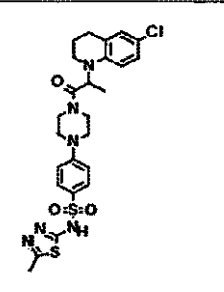
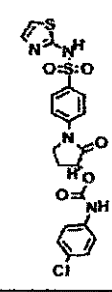
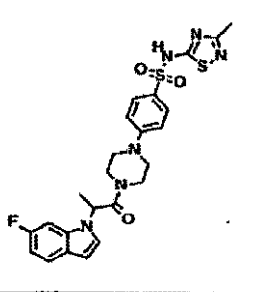
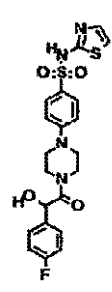
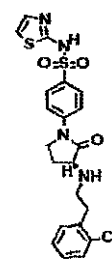
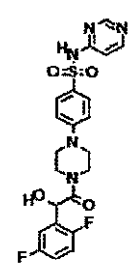
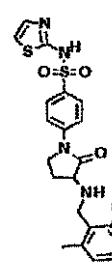
10

20

30

【 0 3 5 7 】

【表 2 - 6 3】

<p>757</p> 	<p>758</p> 	<p>759</p> 
<p>760</p> 	<p>761</p> 	<p>762</p> 
<p>763</p> 	<p>764</p> 	<p>765</p> 
<p>766</p> 	<p>767</p> 	<p>768</p> 

【 0 3 5 8 】

10

20

30

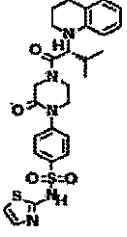
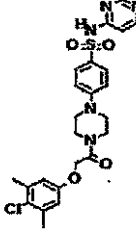
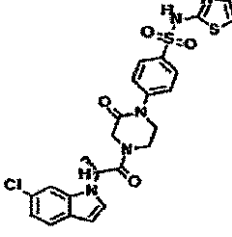
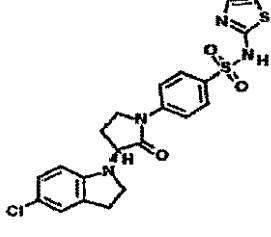
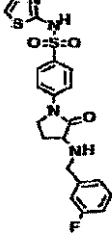
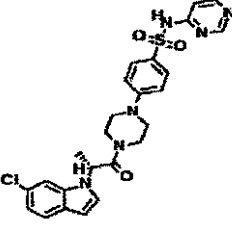
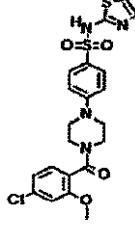
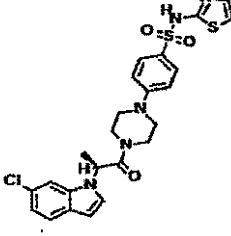
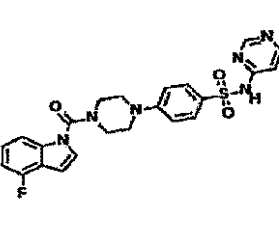
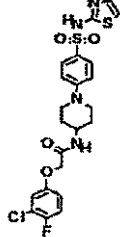
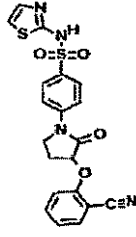
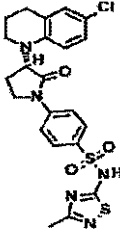
10

20

30

【 0 3 5 9 】

【表 2 - 65】

<p>781</p> 	<p>782</p> 	<p>783</p> 
<p>784</p> 	<p>785</p> 	<p>786</p> 
<p>787</p> 	<p>788</p> 	<p>789</p> 
<p>790</p> 	<p>791</p> 	<p>792</p> 

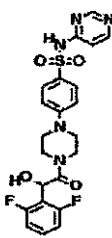
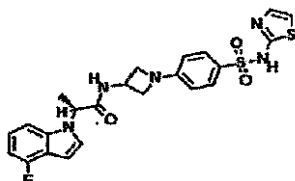
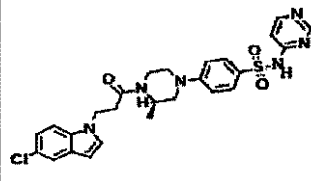
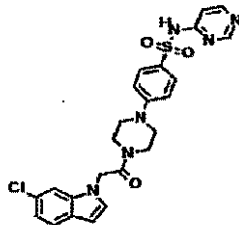
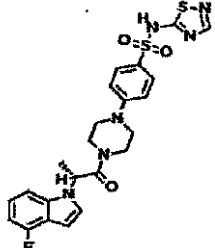
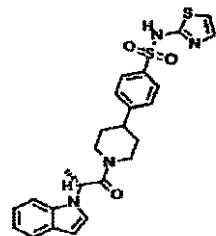
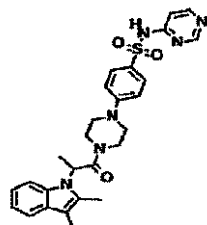
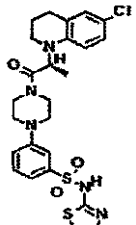
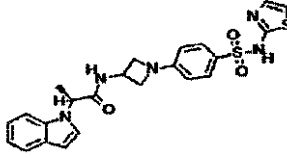
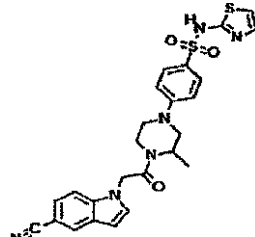
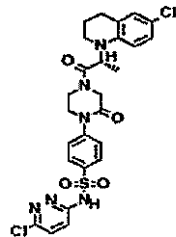
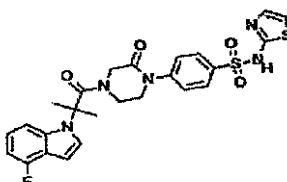
【 0 3 6 0 】

10

20

30

【表 2 - 6 6】

793 	794 	795 
796 	797 	798 
799 	800 	801 
802 	803 	804 

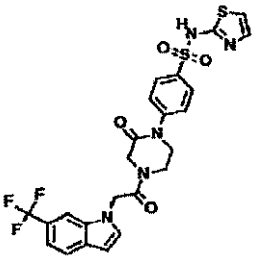
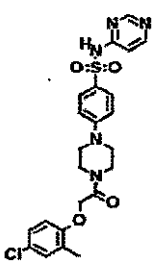
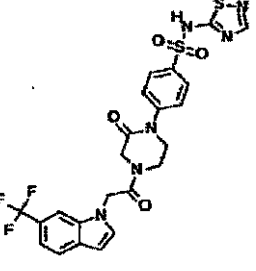
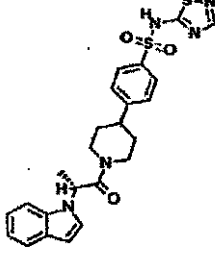
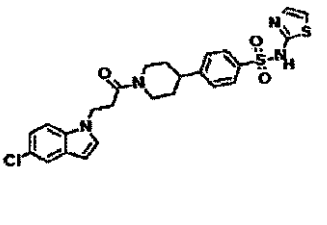
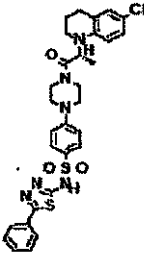
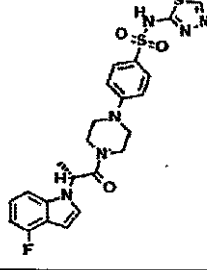
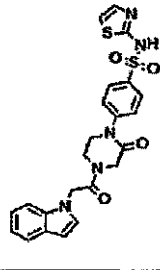
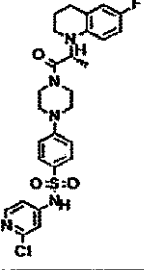
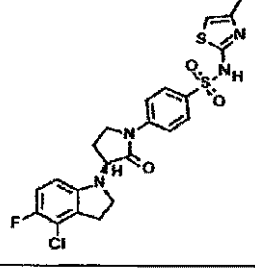
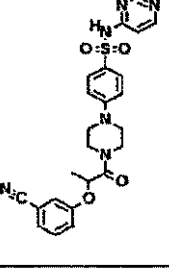
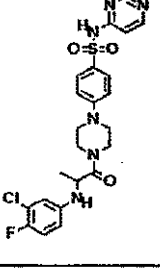
【 0 3 6 1 】

10

20

30

【表 2 - 67】

<p>805</p> 	<p>806</p> 	<p>807</p> 
<p>808</p> 	<p>809</p> 	<p>810</p> 
<p>811</p> 	<p>812</p> 	<p>813</p> 
<p>814</p> 	<p>815</p> 	<p>816</p> 

10

20

30

【 0 3 6 2 】

【表 2 - 6 8】

817	818	819
820	821	822
823	824	825
826	827	828

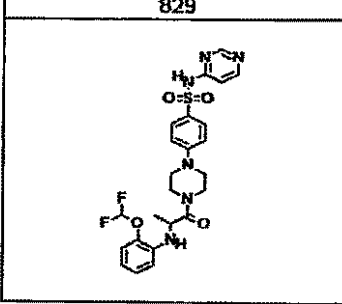
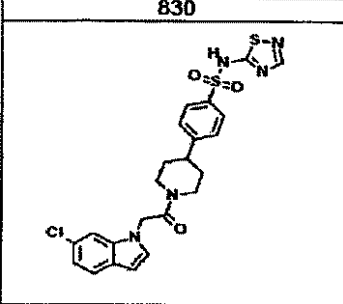
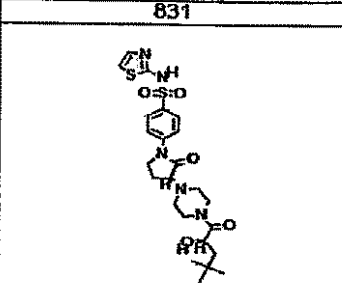
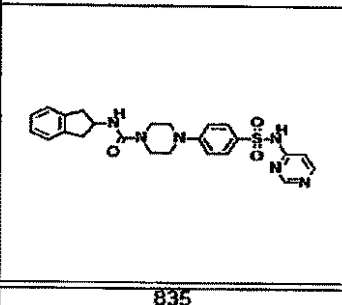
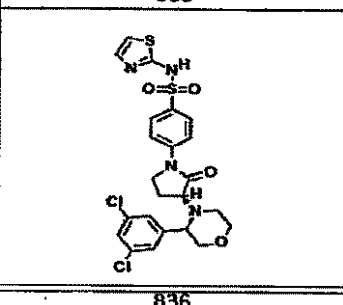
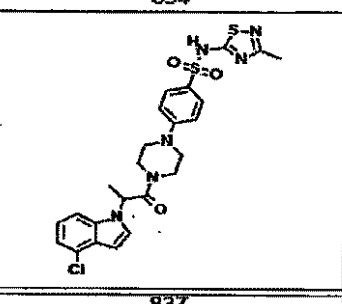
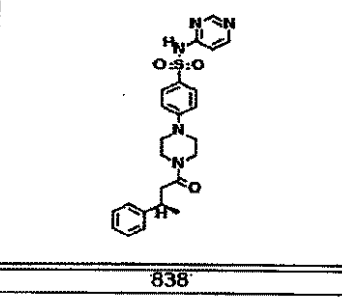
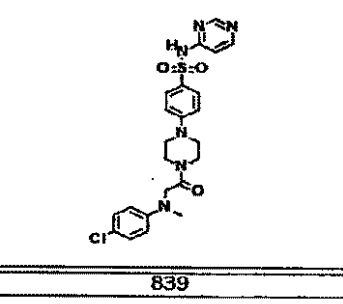
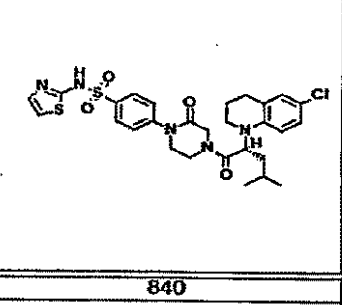
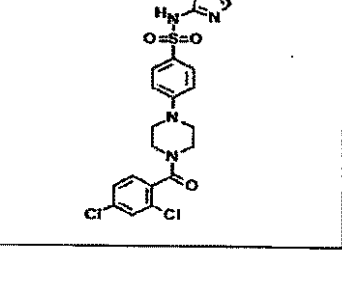
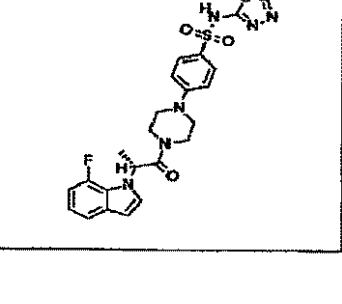
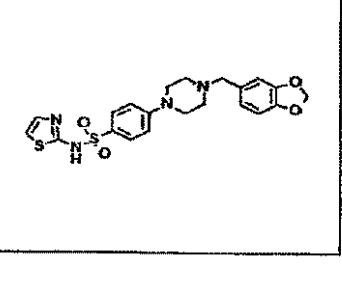
10

20

30

【 0 3 6 3 】

【表 2 - 6 9】

829	830	831
		
832	833	834
		
835	836	837
		
838	839	840
		

10

20

30

【 0 3 6 4 】

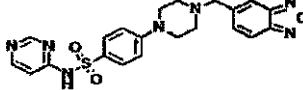
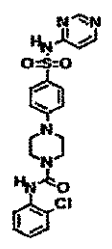
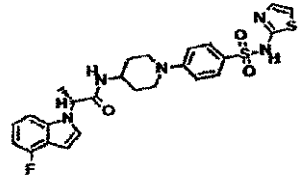
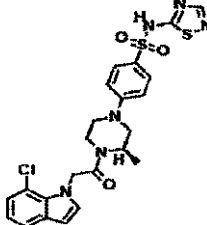
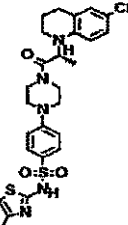
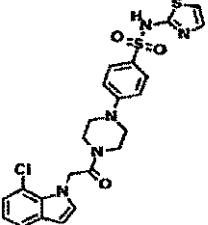
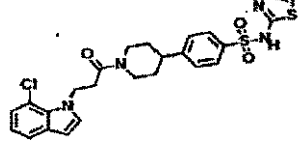
10

20

30

【 0 3 6 5 】

【表 2 - 7 1】

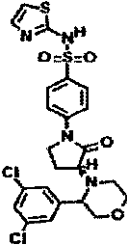
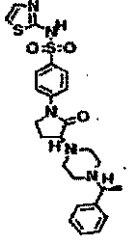
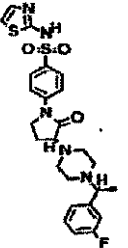
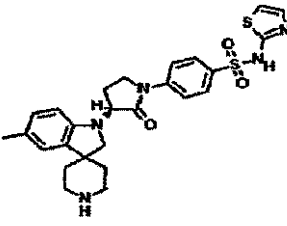
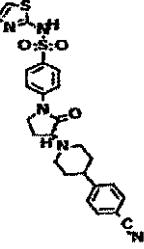
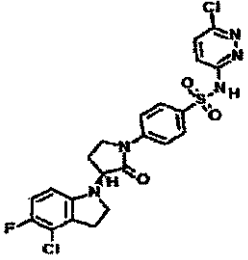
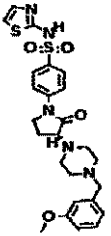
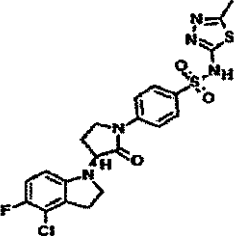
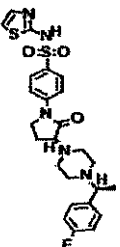
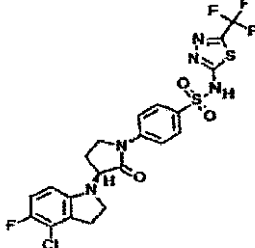
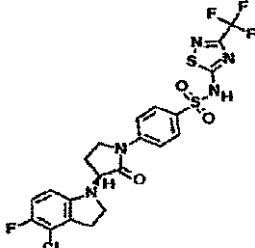
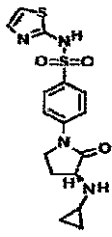
853 	854 	855 
856 	857 	858 
859 		

10

20

【 0 3 6 6 】

【表 2 - 7 2】

860 	861 	862 
863 	864 	865 
866 	867 	868 
869 	870 	871 

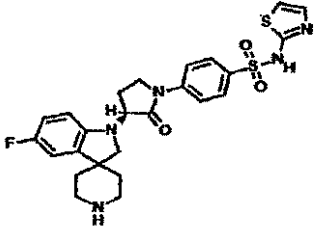
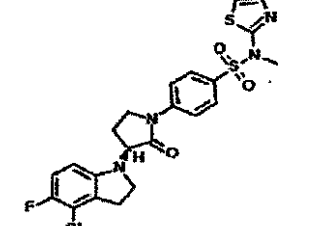
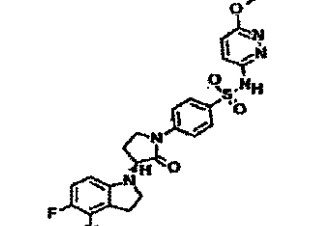
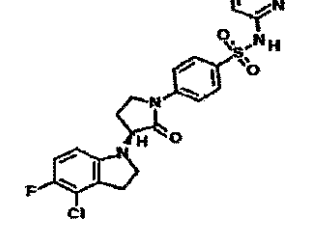
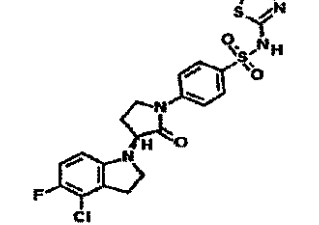
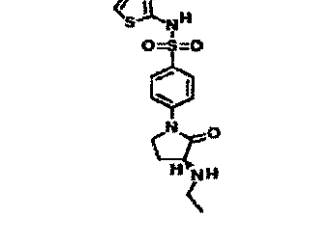
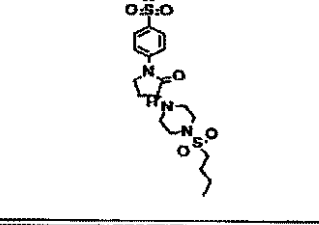
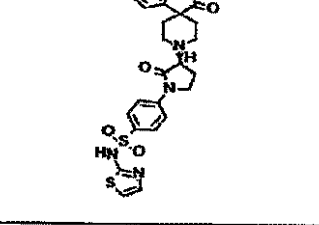
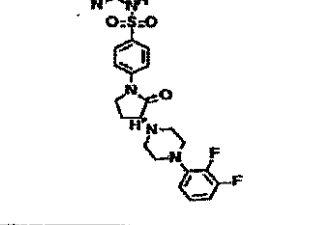
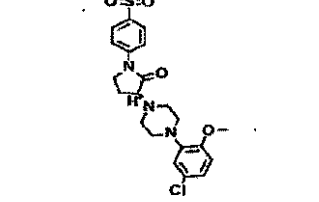
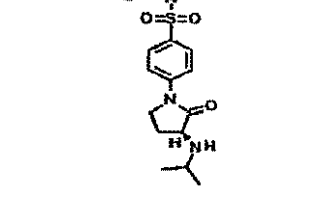
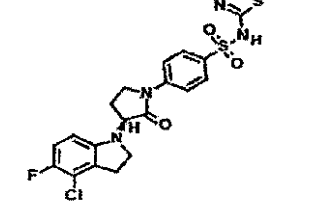
【 0 3 6 7 】

10

20

30

【表 2 - 7 3】

872 	873 	874 
875 	876 	877 
878 	879 	880 
881 	882 	883 

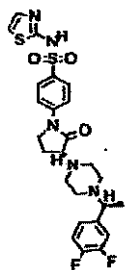
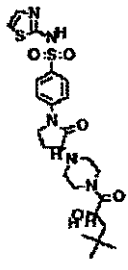
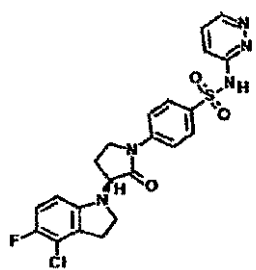
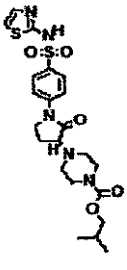
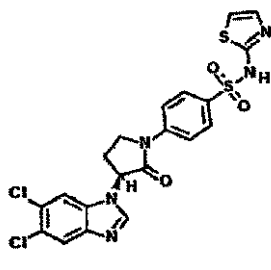
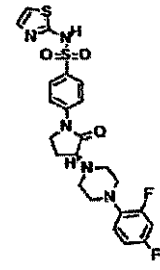
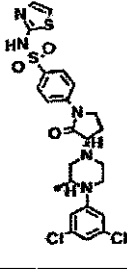
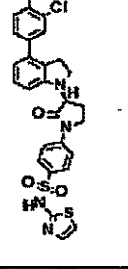
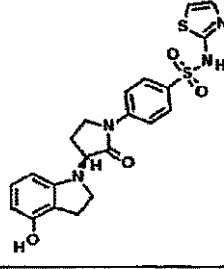
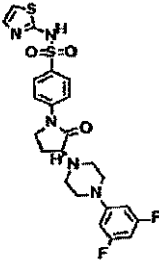
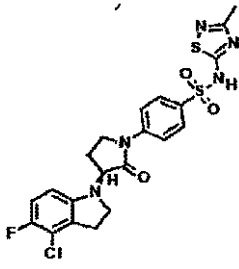
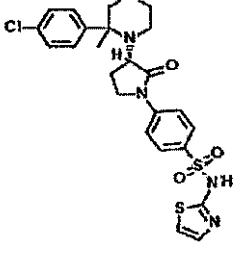
10

20

30

【 0 3 6 8 】

【表 2 - 7 4】

884	885	886
		
887	888	889
		
890	891	892
		
893	894	895
		

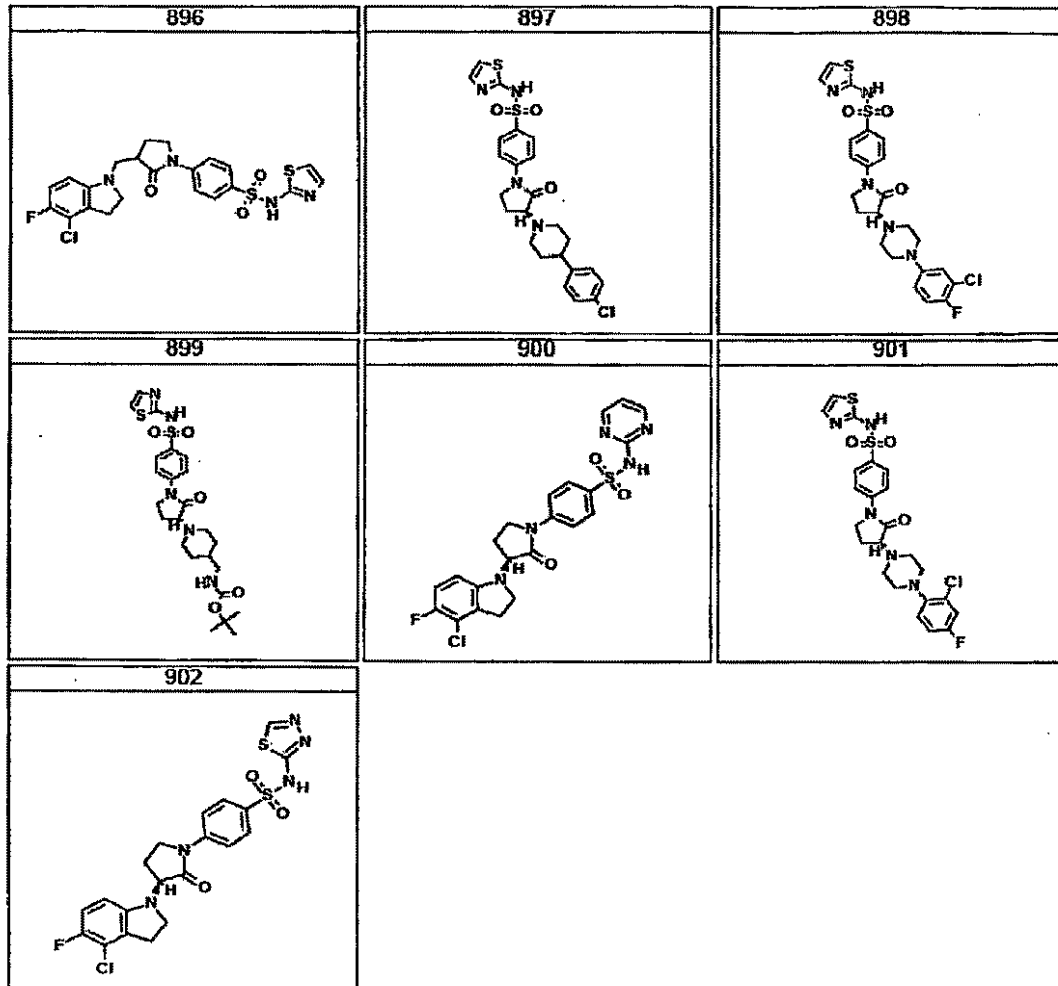
10

20

30

【 0 3 6 9 】

【表 2 - 7 5】



10

20

30

40

50

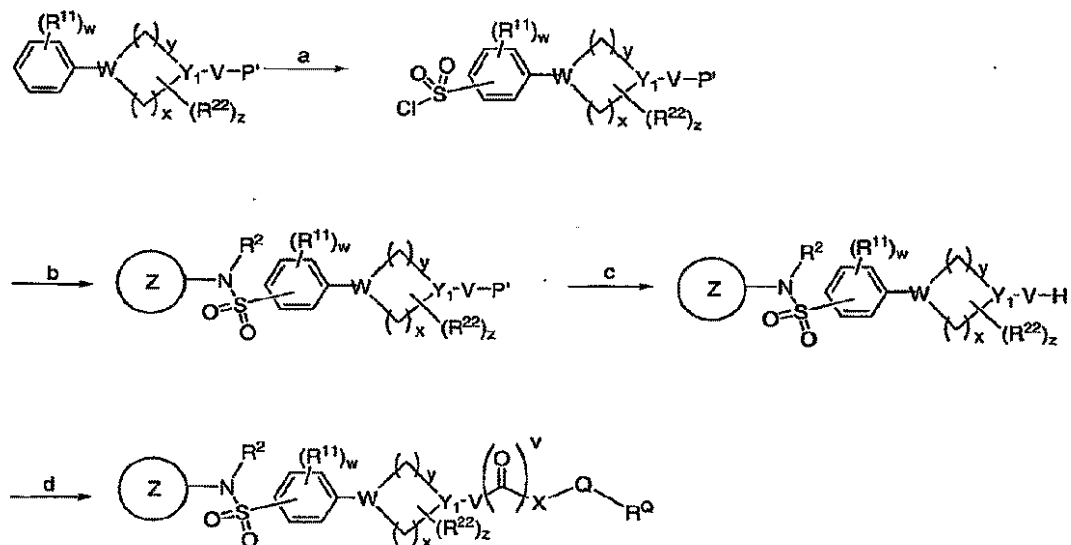
本発明の化合物は当該分野で知られた方法を用いながら容易に製造してよい。スキーム 1 ~ スキーム 6 において以下に示すものは、本発明の化合物を製造するための方法である。

【 0 3 7 0 】

一般的スキーム 1

【 0 3 7 1 】

【 化 1 3 5 】



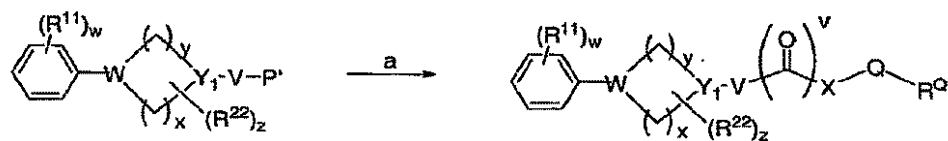
$P' = H$ 又は PG 、 $PG =$ 保護基；(a) $ClSO_3H$ ；(b) $Z(NR^2)H$ 、塩基；
(c) 脱保護 ($P' = PG$ の場合)；(d) $R^Q - Q - X - CO_2H$ 、 $HATU$ 又は BOP 、塩基。

【0372】

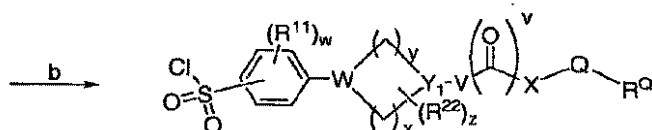
一般的スキーム2

【0373】

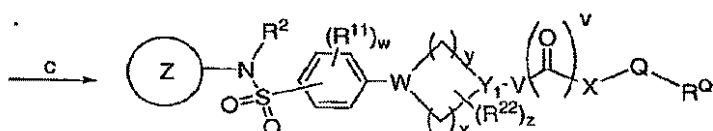
【化136】



10



20



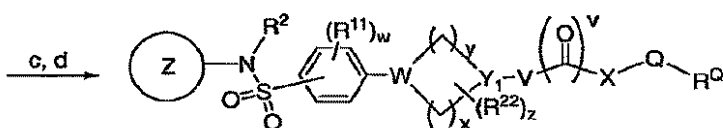
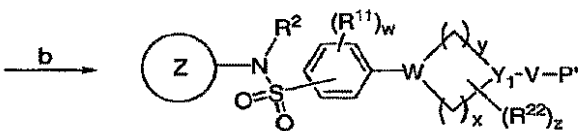
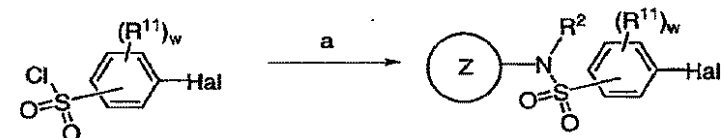
$P' = H$ 又は PG 、 $PG =$ 保護基；(a) $P' = PG$ の場合は脱保護； $R^Q - Q - X - CO_2H$ 、 $HATU$ 又は BOP 、塩基；(b) $ClSO_3H$ ；(b) $Z(NR^2)H$ 、塩基。

【0374】

一般的スキーム3

【0375】

【化137】



40

$P' = H$ 又は PG 、 $PG =$ 保護基； $Hal =$ ハロゲン (a) $Z(NR^2)H$ 、塩基；(b) 2 -フェニル- 2 -イル-ジ- t -ブチルホスフィン、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $NaOtBu$ 、トルエン、 $70^\circ C$ ；(c, d) $P = PG$ の場合は脱保護； $R^Q - Q - X - CO_2H$ 、 $HATU$ 又は BOP 、塩基。

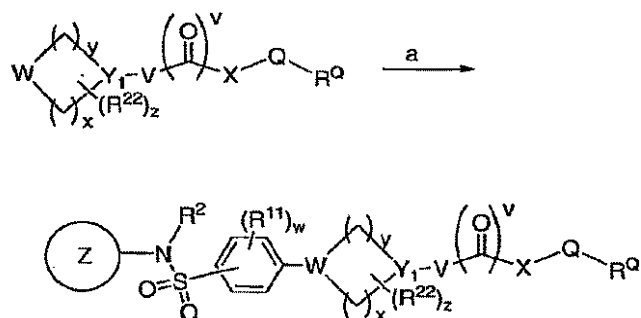
【0376】

一般的スキーム4

【0377】

50

【化 1 3 8】



10

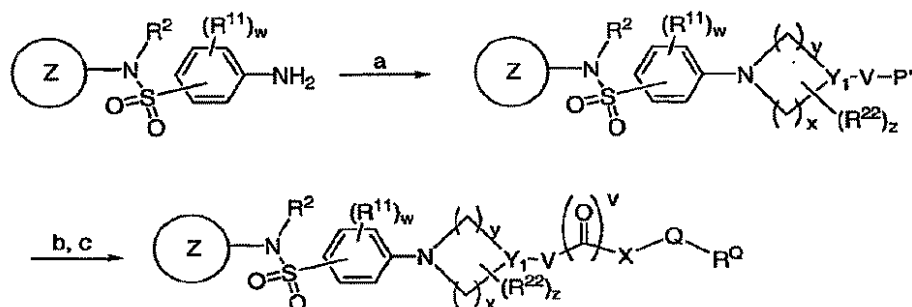
(a) ビフェニル - 2 - イル - ジ - t - ブチルホスフィン、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 NaOtBu 、トルエン。

【0 3 7 8】

一般的スキーム 5

【0 3 7 9】

【化 1 3 9】



20

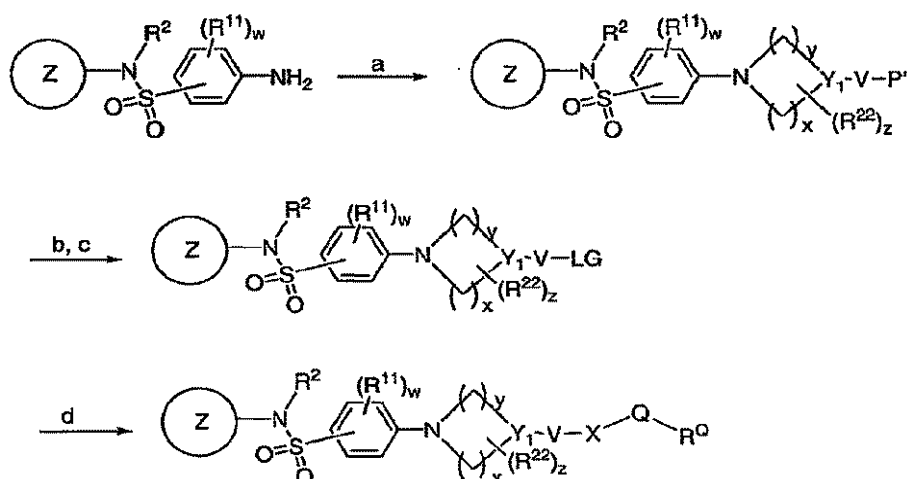
$\text{P} = \text{H}$ 又は PG 、 $\text{PG} =$ 保護基；(a) 環化又は縮合；(b, c) $\text{P} = \text{PG}$ の場合は脱保護； $\text{R}^Q - \text{Q} - \text{X} - \text{CO}_2\text{H}$ 、 HATU 又は BOP 、塩基。

【0 3 8 0】

一般的スキーム 6

【0 3 8 1】

【化 1 4 0】



40

$\text{P} = \text{H}$ 又は PG 、 $\text{PG} =$ 保護基； $\text{LG} =$ 脱離基 (a) 環化又は縮合；(b, c) $\text{P} = \text{PG}$ の場合は脱保護、 LG 、脱離基の付加。(d) $\text{R}^Q - \text{Q} - \text{X}$ 。

【0 3 8 2】

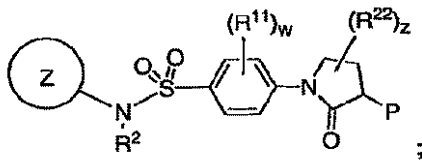
中間体

50

1. 下記式 N - 1 :

【 0 3 8 3 】

【 化 1 4 1 】



N-1

10

[式中、

環 Z は O、S 又は N から選択される環ヘテロ原子 1 ~ 4 個を有する 5 ~ 7 員の不飽和又は芳香族の環であり、ここで Z は場合により R² 置換基の q 個までの存在により置換され、ここで各 R² は独立して R¹、R²、R³、R⁴ 又は R⁵ から選択され；そして q は 0 ~ 4 であり；

w は 0 ~ 4 であり；

z は 0 ~ 4 であり；

P は - O - P G 又は適当な脱離基であり；

P G は適当な脱離基であり；

R^{1 1} は R² 又は Y であり；

R^{2 2} は R¹、R² 又は R⁴ であり；

R¹ は (CH₂)_n - Y であり；

n は 0、1 又は 2 であり；

Y は H、CN、NO₂、CF₃、OCF₃、OH、SR⁶、S(O)R⁶、SO₂R⁶、NH₂、NHR⁶、N(R⁶)₂、NR⁶R⁸、COOH、COOR⁶ 又は OR⁶ であり；

R² は水素又は C₁ - C₆ 脂肪族であり、ここで各 R² は場合により R¹、R⁴ 又は R⁵ から独立して選択される置換基 2 個までで置換されており；

R³ は C₃ - C₈ 環状脂肪族、C₆ - C₁₀ アリール、C₃ - C₈ 複素環又は C₅ - C₁₀ ヘテロアリール環であり、ここで各 R³ は場合により R¹、R²、R⁴ 又は R⁵ から独立して選択される置換基 3 個までで置換されており；

R⁴ は

【 0 3 8 4 】

【 化 1 4 2 】

OR⁵, OR⁶, OC(O)R⁶, OC(O)R⁵, OC(O)OR⁶, OC(O)OR⁵, OC(O)N(R⁶)₂,

OC(O)N(R⁵)₂, OC(O)N(R⁶R⁵), OP(O)(OR⁶)₂, OP(O)(OR⁵)₂, OP(O)(OR⁶)(OR⁵), SR⁶, SR⁵,

【 0 3 8 5 】

20

30

【化 1 4 3】

$S(O)R^6$, $S(O)R^5$, SO_2R^6 , SO_2R^5 , $SO_2N(R^6)_2$, $SO_2N(R^5)_2$, $SO_2NR^5R^6$, SO_3R^6 , SO_3R^5 , $C(O)R^5$,
 $C(O)OR^5$, $C(O)R^6$, $C(O)OR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, $C(O)N(R^5)_2$, $C(O)N(R^5R^6)$, $C(O)N(OR^6)R^6$,
 $C(O)N(OR^5)R^6$, $C(O)N(OR^6)R^5$, $C(O)N(OR^5)R^5$, $C(NOR^6)R^6$, $C(NOR^6)R^5$, $C(NOR^5)R^6$,
 $C(NOR^5)R^5$, $N(R^6)_2$, $N(R^5)_2$, $N(R^5R^6)$, $NR^5C(O)R^5$, $NR^6C(O)R^6$, $NR^6C(O)R^5$, $NR^6C(O)OR^6$,
 $NR^5C(O)OR^6$, $NR^6C(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NR^6C(O)N(R^6)_2$, $NR^6C(O)NR^5R^6$,
 $NR^6C(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)N(R^6)_2$, $NR^5C(O)NR^5R^6$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $NR^6C(S)N(R^6)_2$,
 $NR^6C(S)NR^5R^6$, $NR^6C(S)N(R^5)_2$, $NR^5C(S)N(R^6)_2$, $NR^5C(S)NR^5R^6$, $NR^5C(S)N(R^5)_2$,
 $NR^6SO_2R^6$, $NR^6SO_2R^5$, $NR^5SO_2R^5$, $NR^6SO_2N(R^6)_2$, $NR^6SO_2NR^5R^6$, $NR^6SO_2N(R^5)_2$,
 $NR^5SO_2NR^5R^6$, $NR^5SO_2N(R^5)_2$, $N(OR^6)R^6$, $N(OR^6)R^5$, $N(OR^5)R^5$, $N(OR^5)R^6$,
 $P(O)(OR^6)N(R^6)_2$, $P(O)(OR^6)N(R^5R^6)$, $P(O)(OR^6)N(R^5)_2$, $P(O)(OR^5)N(R^5R^6)$,
 $P(O)(OR^5)N(R^6)_2$, $P(O)(OR^5)N(R^5)_2$, $P(O)(OR^6)_2$, $P(O)(OR^5)_2$, または $P(O)(OR^6)(OR^5)$;

10

であり；

R^5 は C 3 - C 8 環状脂肪族、C 6 - C 10 アリール、C 3 - C 8 複素環又は C 5 - C 10 ヘテロアリール環であり、ここで各 R^5 は場合により R^1 置換基 3 個までで置換されており；

R^6 は H 又は C 1 - C 6 脂肪族であり、ここで R^6 は場合により R^7 置換基で置換されており；

20

R^7 は C 3 - C 8 環状脂肪族、C 6 - C 10 アリール、C 3 - C 8 複素環又は C 5 - C 10 ヘテロアリール環であり、そして各 R^7 は場合により C 1 - C 6 脂肪族又は $(CH_2)_m - Z'$ から独立して選択される置換基 2 個までで置換されており、ここで m は 0 ~ 2 であり；

Z' はハロ、CN、NO₂、C(ハロ)₃、CH(ハロ)₂、CH₂(ハロ)、-OC(ハロ)₃、-OCH(ハロ)₂、-OCH₂(ハロ)、OH、S-(C 1 - C 6)脂肪族、S(O)-(C 1 - C 6)脂肪族、SO₂-(C 1 - C 6)脂肪族、NH₂、NH-(C 1 - C 6)脂肪族、N((C 1 - C 6)脂肪族)₂、N((C 1 - C 6)脂肪族)R⁸、COOH、C(O)O(-(C 1 - C 6)脂肪族)又はO-(C 1 - C 6)脂肪族から選択され；そして、

30

R^8 は CH₃C(O)-、C 6 - C 10 アリールスルホニル又は C 1 - C 6 アルキルスルホニルである] を有する化合物

1 つの実施形態において、PG は適当な保護基である。例示されるそのような脱離基はメトキシメチル、メトキシエチル、テトラヒドロピラニル、アリルカーボネート、トリメチルシリル、t-ブチル-ジフェニルシリル、t-ブチル-ジメチル-シリル、アセテート、ベンゾイル、ベンジル、p-メトキシベンジル等を包含する。他の適当な保護基は当該分野で良く知られており、例えば Greene, T. W.; Wutz, P. G. M. "Protecting Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1999; Chapter 2, p 17 - 245 を参照できる。

40

【0386】

別の実施形態においては、P は適当な脱離基である。適当な脱離基は本明細書においては置き換えが可能な基である。"Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", pp. 339 - 357, Jerry March, 4th Ed., John Wiley & Sons (1992) を参照できる。

【0387】

例示されるそのような脱離基はトリフルオロメタンスルホネート、メタンスルホネート、トシレート、ハロ等を包含する。他の適当な脱離基は当該分野で良く知られている。

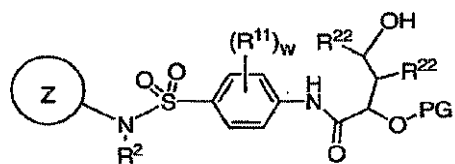
50

【 0 3 8 8 】

別の実施形態においては、本発明は下記式 N - 2 :

【 0 3 8 9 】

【 化 1 4 4 】



N-2

10

[式 中、

環 Z は O、S 又は N から選択される環ヘテロ原子 1 ~ 4 個を有する 5 ~ 7 員の不飽和又は芳香族の環であり、ここで Z は場合により R² 置換基の q 個までの存在により置換され、ここで各 R² は独立して R¹、R²、R³、R⁴ 又は R⁵ から選択され；そして q は 0 ~ 4 であり；

w は 0 ~ 4 であり；

PG は適当な保護基であり；

R¹ は R² 又は Y であり；

R² は R¹、R² 又は R⁴ であり；

20

R¹ は (CH₂)_n - Y であり；

n は 0、1 又は 2 であり；

Y はハロ、CN、NO₂、CF₃、OCF₃、OH、SR⁶、S(O)R⁶、SO₂R⁶、NH₂、NHR⁶、N(R⁶)₂、NR⁶R⁸、COOH、COOR⁶ 又は OR⁶ であり；

R² は水素又は C 1 - C 6 脂肪族であり、ここで各 R² は場合により R¹、R⁴ 又は R⁵ から独立して選択される置換基 2 個までで置換されており；

R³ は C 3 - C 8 環状脂肪族、C 6 - C 10 アリール、C 3 - C 8 複素環又は C 5 - C 10 ヘテロアリール環であり、ここで各 R³ は場合により R¹、R²、R⁴ 又は R⁵ から独立して選択される置換基 3 個までで置換されており；

30

R⁴ は

【 0 3 9 0 】

【 化 1 4 5 】

OR⁵, OR⁶, OC(O)R⁶, OC(O)R⁵, OC(O)OR⁶, OC(O)OR⁵, OC(O)N(R⁶)₂,
 OC(O)N(R⁵)₂, OC(O)N(R⁶R⁵), OP(O)(OR⁶)₂, OP(O)(OR⁵)₂, OP(O)(OR⁶)(OR⁵), SR⁶, SR⁵,
 S(O)R⁶, S(O)R⁵, SO₂R⁶, SO₂R⁵, SO₂N(R⁶)₂, SO₂N(R⁵)₂, SO₂NR⁵R⁶, SO₃R⁶, SO₃R⁵, C(O)R⁵,
 C(O)OR⁵, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, C(O)N(R⁶)₂, C(O)N(R⁵)₂, C(O)N(R⁵R⁶), C(O)N(OR⁶)R⁶,
 C(O)N(OR⁵)R⁶, C(O)N(OR⁶)R⁵, C(O)N(OR⁵)R⁵, C(NOR⁶)R⁶, C(NOR⁶)R⁵, C(NOR⁵)R⁶,
 C(NOR⁵)R⁵, N(R⁶)₂, N(R⁵)₂, N(R⁵R⁶), NR⁵C(O)R⁵, NR⁶C(O)R⁶, NR⁶C(O)R⁵, NR⁶C(O)OR⁶,
 NR⁵C(O)OR⁶, NR⁶C(O)OR⁵, NR⁵C(O)OR⁵, NR⁶C(O)N(R⁶)₂, NR⁶C(O)NR⁵R⁶,
 NR⁶C(O)N(R⁵)₂, NR⁵C(O)N(R⁶)₂, NR⁵C(O)NR⁵R⁶, NR⁵C(O)N(R⁵)₂, NR⁶C(S)N(R⁶)₂,
 NR⁶C(S)NR⁵R⁶, NR⁶C(S)N(R⁵)₂, NR⁵C(S)N(R⁶)₂, NR⁵C(S)NR⁵R⁶, NR⁵C(S)N(R⁵)₂,
 NR⁶SO₂R⁶, NR⁶SO₂R⁵, NR⁵SO₂R⁵, NR⁶SO₂N(R⁶)₂, NR⁶SO₂NR⁵R⁶, NR⁶SO₂N(R⁵)₂,
 NR⁵SO₂NR⁵R⁶, NR⁵SO₂N(R⁵)₂, N(OR⁶)R⁶, N(OR⁶)R⁵, N(OR⁵)R⁵, N(OR⁵)R⁶,
 P(O)(OR⁶)N(R⁶)₂, P(O)(OR⁶)N(R⁵R⁶), P(O)(OR⁶)N(R⁵)₂, P(O)(OR⁵)N(R⁵R⁶),
 P(O)(OR⁵)N(R⁶)₂, P(O)(OR⁵)N(R⁵)₂, P(O)(OR⁶)₂, P(O)(OR⁵)₂, または P(O)(OR⁶)(OR⁵);

40

であり；

50

R^5 は $C3 - C8$ 環状脂肪族、 $C6 - C10$ アリール、 $C3 - C8$ 複素環又は $C5 - C10$ ヘテロアリール環であり、ここで各 R^5 は場合により R^1 置換基 3 個までで置換されており；

R^6 は H 又は $C1 - C6$ 脂肪族であり、ここで R^6 は場合により R^7 置換基で置換されており；

R^7 は $C3 - C8$ 環状脂肪族、 $C6 - C10$ アリール、 $C3 - C8$ 複素環又は $C5 - C10$ ヘテロアリール環であり、そして各 R^7 は場合により $C1 - C6$ 脂肪族又は $(CH_2)_m - Z'$ から独立して選択される置換基 2 個までで置換されており、ここで m は $0 \sim 2$ であり；

Z' はハロ、 CN 、 NO_2 、 C (ハロ) $_3$ 、 CH (ハロ) $_2$ 、 CH_2 (ハロ)、 $-OC$ (ハロ) $_3$ 、 $-OCH$ (ハロ) $_2$ 、 $-OCH_2$ (ハロ)、 OH 、 $S - (C1 - C6)$ 脂肪族、 $S(O) - (C1 - C6)$ 脂肪族、 $SO_2 - (C1 - C6)$ 脂肪族、 NH_2 、 $NH - (C1 - C6)$ 脂肪族、 $N((C1 - C6) 脂肪族)_2$ 、 $N((C1 - C6) 脂肪族)R^8$ 、 $COOH$ 、 $C(O)O - (C1 - C6)$ 脂肪族又は $O - (C1 - C6)$ 脂肪族から選択され；そして、

R^8 は $CH_3C(O) -$ 、 $C6 - C10$ アリールスルホニル又は $C1 - C6$ アルキルスルホニルである] の化合物を提供する。

【0391】

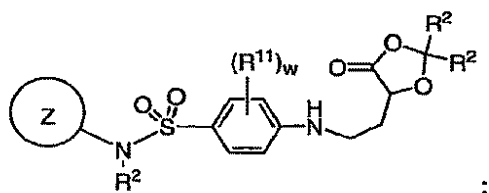
1 つの実施形態において、 P は適当な保護基である。例示されるそのような脱離基はメトキシメチル、メトキシエチル、テトラヒドロピラニル、アリルカーボネート、トリメチルシリル、 t -ブチル-ジフェニルシリル、 t -ブチル-ジメチル-シリル、アセテート、ベンゾイル、ベンジル、 p -メトキシベンジル等を包含する。他の適当な保護基は当該分野で良く知られており、例えば Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. "Protecting Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1999; Chapter 2, p 17 - 245 を参照できる。

【0392】

別の実施形態においては、本発明は下記式 $N-3$ ：

【0393】

【化146】



N-3

[式中、

環 Z は O 、 S 又は N から選択される環ヘテロ原子 1 ~ 4 個を有する 5 ~ 7 員の不飽和又は芳香族の環であり、ここで Z は場合により R^2 置換基の q 個までの存在により置換され、ここで各 R^2 は独立して R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 又は R^5 から選択され；そして q は $0 \sim 4$ であり；

w は $0 \sim 4$ であり；

R^{11} は R^2 又は Y であり；

R^{22} は R^1 、 R^2 又は R^4 であり；

R^1 は $(CH_2)_n - Y$ であり；

n は 0 、 1 又は 2 であり；

Y はハロ、 CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 OH 、 SR^6 、 $S(O)R^6$ 、 SO_2R^6 、 NH_2 、 NHR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 NR^6R^8 、 $COOH$ 、 $COOR^6$ 又は OR^6 で

あり；

R^2 は水素又は C 1 - C 6 脂肪族であり、ここで各 R^2 は場合により R^1 、 R^4 又は R^5 から独立して選択される置換基 2 個までで置換されており；

R^3 は C 3 - C 8 環状脂肪族、C 6 - C 10 アリール、C 3 - C 8 複素環又は C 5 - C 10 ヘテロアリール環であり、ここで各 R^3 は場合により R^1 、 R^2 、 R^4 又は R^5 から独立して選択される置換基 3 個までで置換されており；

R^4 は

【 0 3 9 4 】

【 化 1 4 7 】

10

OR^5 , OR^6 , $OC(O)R^6$, $OC(O)R^5$, $OC(O)OR^6$, $OC(O)OR^5$, $OC(O)N(R^6)_2$,
 $OC(O)N(R^5)_2$, $OC(O)N(R^6R^5)$, $OP(O)(OR^6)_2$, $OP(O)(OR^5)_2$, $OP(O)(OR^6)(OR^5)$, SR^6 , SR^5 ,
 $S(O)R^6$, $S(O)R^5$, SO_2R^6 , SO_2R^5 , $SO_2N(R^6)_2$, $SO_2N(R^5)_2$, $SO_2NR^5R^6$, SO_3R^6 , SO_3R^5 , $C(O)R^5$,
 $C(O)OR^5$, $C(O)R^6$, $C(O)OR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, $C(O)N(R^5)_2$, $C(O)N(R^5R^6)$, $C(O)N(OR^6)R^6$,
 $C(O)N(OR^5)R^6$, $C(O)N(OR^6)R^5$, $C(O)N(OR^5)R^5$, $C(NOR^6)R^6$, $C(NOR^6)R^5$, $C(NOR^5)R^6$,
 $C(NOR^5)R^5$, $N(R^6)_2$, $N(R^5)_2$, $N(R^5R^6)$, $NR^5C(O)R^5$, $NR^6C(O)R^6$, $NR^6C(O)R^5$, $NR^6C(O)OR^6$,
 $NR^5C(O)OR^6$, $NR^6C(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NR^6C(O)N(R^6)_2$, $NR^6C(O)NR^5R^6$,
 $NR^6C(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)N(R^6)_2$, $NR^5C(O)NR^5R^6$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $NR^6C(S)N(R^6)_2$,
 $NR^6C(S)NR^5R^6$, $NR^6C(S)N(R^5)_2$, $NR^5C(S)N(R^6)_2$, $NR^5C(S)NR^5R^6$, $NR^5C(S)N(R^5)_2$,
 $NR^6SO_2R^6$, $NR^6SO_2R^5$, $NR^5SO_2R^5$, $NR^6SO_2N(R^6)_2$, $NR^6SO_2NR^5R^6$, $NR^6SO_2N(R^5)_2$,
 $NR^5SO_2NR^5R^6$, $NR^5SO_2N(R^5)_2$, $N(OR^6)R^6$, $N(OR^6)R^5$, $N(OR^5)R^5$, $N(OR^5)R^6$,
 $P(O)(OR^6)N(R^6)_2$, $P(O)(OR^6)N(R^5R^6)$, $P(O)(OR^6)N(R^5)_2$, $P(O)(OR^5)N(R^5R^6)$,
 $P(O)(OR^5)N(R^6)_2$, $P(O)(OR^5)N(R^5)_2$, $P(O)(OR^6)_2$, $P(O)(OR^5)_2$, または $P(O)(OR^6)(OR^5)$;

20

であり；

R^5 は C 3 - C 8 環状脂肪族、C 6 - C 10 アリール、C 3 - C 8 複素環又は C 5 - C 10 ヘテロアリール環であり、ここで各 R^5 は場合により R^1 置換基 3 個までで置換されており；

R^6 は H 又は C 1 - C 6 脂肪族であり、ここで R^6 は場合により R^7 置換基で置換されており；

30

R^7 は C 3 - C 8 環状脂肪族、C 6 - C 10 アリール、C 3 - C 8 複素環又は C 5 - C 10 ヘテロアリール環であり、そして各 R^7 は場合により C 1 - C 6 脂肪族又は $(CH_2)_m - Z'$ から独立して選択される置換基 2 個までで置換されており、ここで m は 0 ~ 2 であり；

Z' はハロ、CN、 NO_2 、 $C(H)_3$ 、 $CH(H)_2$ 、 $CH_2(H)$ 、 $-OC(H)_3$ 、 $-OCH(H)_2$ 、 $-OCH_2(H)$ 、OH、S - (C 1 - C 6) 脂肪族、S(O) - (C 1 - C 6) 脂肪族、 SO_2 - (C 1 - C 6) 脂肪族、 NH_2 、NH - (C 1 - C 6) 脂肪族、N((C 1 - C 6) 脂肪族)₂、N((C 1 - C 6) 脂肪族) R^8 、COOH、 $C(O)O$ - (C 1 - C 6) 脂肪族又は O - (C 1 - C 6) 脂肪族から選択され；そして、

40

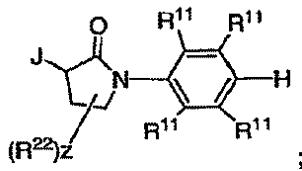
R^8 は $CH_3C(O)-$ 、C 6 - C 10 アリールスルホニル又は C 1 - C 6 アルキルスルホニルである] の化合物を提供する。

【 0 3 9 5 】

更に別の実施形態においては、本発明は下記式 N - 4：

【 0 3 9 6 】

【化 1 4 8】



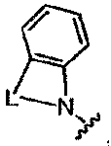
N-4

[式中、

J は下記：

【 0 3 9 7】

【化 1 4 9】



であり、ここで L は - CH = CH - 、 - CH₂ - CH₂ - 又は - CH₂ - CH₂ - CH₂ - であり；

ここで J は場合により R¹、R² 又は R³ から選択される置換基 4 個までで置換されており；

R^{1 1} は R² 又は Y であり；

R^{2 2} は R¹、R² 又は R⁴ であり；

R¹ は (CH₂)_n - Y であり；

n は 0、1 又は 2 であり；

Y はハロ、CN、NO₂、CF₃、OCF₃、OH、SR⁶、S(O)R⁶、SO₂R⁶、NH₂、NHR⁶、N(R⁶)₂、NR⁶R⁸、COOH、COOR⁶ 又は OR⁶ であり；

R² は水素又は C₁ - C₆ 脂肪族であり、ここで各 R² は場合により R¹、R⁴ 又は R⁵ から独立して選択される置換基 2 個までで置換されており；

R³ は C₃ - C₈ 環状脂肪族、C₆ - C₁₀ アリール、C₃ - C₈ 複素環又は C₅ - C₁₀ ヘテロアリール環であり、ここで各 R³ は場合により R¹、R²、R⁴ 又は R⁵ から独立して選択される置換基 3 個までで置換されており；

R⁴ は

【 0 3 9 8】

【化 1 5 0】

OR⁵, OR⁶, OC(O)R⁶, OC(O)R⁵, OC(O)OR⁶, OC(O)OR⁵, OC(O)N(R⁶)₂,
 OC(O)N(R⁵)₂, OC(O)N(R⁶R⁵), OP(O)(OR⁶)₂, OP(O)(OR⁵)₂, OP(O)(OR⁶)(OR⁵), SR⁶, SR⁵,
 S(O)R⁶, S(O)R⁵, SO₂R⁶, SO₂R⁵, SO₂N(R⁶)₂, SO₂N(R⁵)₂, SO₂NR⁵R⁶, SO₃R⁶, SO₃R⁵, C(O)R⁵,
 C(O)OR⁵, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, C(O)N(R⁶)₂, C(O)N(R⁵)₂, C(O)N(R⁵R⁶), C(O)N(OR⁶)R⁶,
 C(O)N(OR⁵)R⁶, C(O)N(OR⁶)R⁵, C(O)N(OR⁵)R⁵, C(NOR⁶)R⁶, C(NOR⁶)R⁵, C(NOR⁵)R⁶,
 C(NOR⁵)R⁵, N(R⁶)₂, N(R⁵)₂, N(R⁵R⁶), NR⁵C(O)R⁵, NR⁶C(O)R⁶, NR⁶C(O)R⁵, NR⁶C(O)OR⁶,

【 0 3 9 9】

10

20

30

40

【化 1 5 1】

$\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$,
 $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^6)_2$,
 $\text{NR}^6\text{C}(\text{S})\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{NR}^5\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{NR}^5\text{C}(\text{S})\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{NR}^5\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^5)_2$,
 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^6$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^5$, $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^5$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)_2$,
 $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{N}(\text{OR}^6)\text{R}^6$, $\text{N}(\text{OR}^6)\text{R}^5$, $\text{N}(\text{OR}^5)\text{R}^5$, $\text{N}(\text{OR}^5)\text{R}^6$,
 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^6)\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^6)\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^6)\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5)\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$,
 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5)\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5)\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^6)_2$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5)_2$, または $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^6)(\text{OR}^5)$;

10

であり；

R^5 は C 3 - C 8 環状脂肪族、C 6 - C 10 アリール、C 3 - C 8 複素環又は C 5 - C 10 ヘテロアリール環であり、ここで各 R^5 は場合により R^1 置換基 3 個までで置換されており；

R^6 は H 又は C 1 - C 6 脂肪族であり、ここで R^6 は場合により R^7 置換基で置換されており；

R^7 は C 3 - C 8 環状脂肪族、C 6 - C 10 アリール、C 3 - C 8 複素環又は C 5 - C 10 ヘテロアリール環であり、そして各 R^7 は場合により C 1 - C 6 脂肪族又は $(\text{CH}_2)_m - \text{Z}'$ から独立して選択される置換基 2 個までで置換されており、ここで m は 0 ~ 2 であり；

20

Z' はハロ、CN、 NO_2 、 $\text{C}(\text{ハロ})_3$ 、 $\text{CH}(\text{ハロ})_2$ 、 $\text{CH}_2(\text{ハロ})$ 、 $-\text{OC}(\text{ハロ})_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{ハロ})_2$ 、 $-\text{OCH}_2(\text{ハロ})$ 、OH、S - (C 1 - C 6) 脂肪族、S(O) - (C 1 - C 6) 脂肪族、 SO_2 - (C 1 - C 6) 脂肪族、 NH_2 、NH - (C 1 - C 6) 脂肪族、 $\text{N}((\text{C} 1 - \text{C} 6) \text{脂肪族})_2$ 、 $\text{N}((\text{C} 1 - \text{C} 6) \text{脂肪族})\text{R}^8$ 、 COOH 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}(-(\text{C} 1 - \text{C} 6) \text{脂肪族})$ 又は $\text{O} - (\text{C} 1 - \text{C} 6) \text{脂肪族}$ から選択され；そして、

R^8 は $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$ 、C 6 - C 10 アリールスルホニル又は C 1 - C 6 アルキルスルホニルである] の化合物を提供する。

【0 4 0 0】

式 N - 1、式 N - 2、式 N - 3 及び式 N - 4 の化合物において、環 Z、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 、 R^{22} 、w 及び Z は式 I の化合物に関して上記した通りである。

30

【0 4 0 1】

使用、製剤及び投与製薬上許容しうる組成物

上記考察した通り、本発明は電位型ナトリウムイオンチャネルの抑制剤である化合物を提供し、そしてこのため、本発明の化合物は例えば限定しないが、急性、慢性、神経障害性又は炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、クラスター頭痛、三叉神経痛、ヘルペス性神経痛、全般的神経痛、癲癇又は癲癇状態、神経変性障害、精神障害、例えば不安及び鬱病、ミオトニー、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群及び失禁を包含する疾患、障害及び状態の治療のために有用である。従って、本発明の別の特徴において、製薬上許容しうる組成物が提供され、その場合、これらの組成物は本明細書に記載した化合物のいずれかを含み、そして場合により製薬上許容しうる担体、アジュバント又はビヒクルを含む。特定の実施形態においては、これらの組成物は場合により更に追加的な治療薬 1 つ以上を含む。

40

【0 4 0 2】

当然ながら、本発明の化合物の特定の者は、治療用には遊離の形態において、或いは適宜、製薬上許容しうるその誘導体として、存在することができる。本発明によれば、製薬上許容しうる誘導体は例えば限定しないが、製薬上許容しうる塩、エステル、そのようなエステルの塩、或いは、必要とする対象への投与時に直接又は間接的に、本明細書に別様

50

に記載した化合物又はその代謝産物又は残基を与えることができる何れかの他の付加物又は誘導体を包含する。

【0403】

本明細書においては、「製薬上許容しうる塩」という用語は、調和のとれた医学的判断の範囲内において、予定外の毒性、刺激性、アレルギー応答等を伴うことなくヒト及びより下等な動物の組織と接触させて使用することに適しており、そして、合理的な利益/危険性の比においてバランスの取れている塩をさす。「製薬上許容しうる塩」とは、レシピエントへの投与時に本発明の化合物又はその抑制活性代謝産物又は残基を直接又は間接的に与えることができる、本発明の化合物の何れかの非毒性の塩又はエステルの塩を意味する。本明細書においては、「その抑制活性代謝産物又は残基」という用語はその代謝産物又は残基もまた電位型ナトリウムイオンチャンネルの抑制剤であることを意味する。

10

【0404】

製薬上許容しうる塩は当該分野で良く知られている。例えば S. M. B e r g e r は参照により本明細書に組み込まれる J. P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s , 1977, 66, 1-19 において製薬上許容しうる塩を詳細に説明している。本発明の化合物の製薬上許容しうる塩は適当な無機及び有機の酸及び塩基から誘導したものを包含する。製薬上許容しうる非毒性の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸のような無機酸と、又は、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸又はマロン酸のような有機酸とを用いて、又は、イオン交換のような当該分野で使用されている他の方法を用いることにより形成されたアミノ基の塩である。他の製薬上許容しうる塩はアジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、カンフル酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピルビン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩等を包含する。適切な塩基から誘導された塩はアルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム及び N^+ (C_{1-4} アルキル)₄ 塩を包含する。本発明は又、本明細書に開示する化合物の何れかの塩基性窒素含有グルの第4化を包含する。水溶性又は油溶性又は分散性の生成物はこのような第4化により得てよい。代表的なアルカリ又はアルカリ土類金属の塩はナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどを包含する。別の製薬上許容しうる塩は、適宜、対イオン、例えばハライド、ヒドロキシド、カルボキシレート、スルフェート、ホスフェート、ニトレート、低級アルキルスルホネート及びアリアルスルホネートを用いて形成された非毒性のアンモニウム、第4アンモニウム及びアミンのカチオンを包含する。

20

30

40

【0405】

上記した通り、本発明の製薬上許容しうる組成物は追加的に製薬上許容しうる担体、アジュバント又はビヒクルを含み、これらは、本明細書においては、如何なる、そして全ての溶媒、希釈剤又は他の液体ビヒクル、分散又は懸濁補助剤、界面活性剤、等張性付与剤、濃厚化剤又は乳化剤、保存料、固体結着剤、潤滑剤などを、所望の特定の剤型に適するように包含する。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton Pa., 1980) は製薬上許容しうる組成物を製剤する場合に使用される種々の担体及びそれらの製造のための知られた手法を開示している。如何なる従来の担体媒体も、何らかの望ましくない生物学的作用を生じさせる

50

ことによるか、又は、別様に製薬上許容しうる組成物の何れかの他の成分と有害な態様において相互作用することによる等、本発明の化合物と不適合となる場合を除き、その使用は本発明の範囲内に包含されることを意図している。製薬上許容しうる担体として機能することができる物質の一部の例は、例えば限定しないが、イオン交換剤、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清蛋白、例えばヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えばリン酸塩、グリシン、ソルビン酸、又はソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩又は電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素2ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、3ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレンブロック共重合体、羊毛脂、糖類、例えば乳糖、グルコース及びスクロース；澱粉、例えばコーンスターチ及びポテトスターチ；セルロース及びその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及びセルロースアセテート；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えばカカオ脂及び坐剤用ワックス；油脂類、例えばピーナツ油、綿実油；サフラワー油；ゴマ油；オリーブ油；コーン油及びダイズ油；グリコール；例えばプロピレングリコール又はポリエチレングリコール；エステル、例えばオレイン酸エチル及びラウリン酸エチル；寒天；緩衝剤、例えば水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム；アルギン酸；発熱物質非含有の水；等張性食塩水；リンゲル液；エチルアルコール及びリン酸塩緩衝溶液、並びに他の非毒性の適合する潤滑剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム、並びに着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味料、フレーバー及び芳香剤、保存料及び抗酸化剤を包含し、製剤者の判断に従って組成物中に存在できる。

【0406】

化合物及び製薬上許容しうる組成物の使用

更に別の特徴において、化合物又は化合物を含む製薬上許容しうる組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、急性、慢性、神経障害性又は炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、クラスター頭痛、三叉神経痛、ヘルペス性神経痛、全般的神経痛、癲癇又は癲癇状態、神経変性障害、精神障害、例えば不安及び鬱病、双極性障害、ミオトニー、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、内蔵痛、骨関節炎痛、ヘルペス後の神経痛、糖尿病性神経障害、脊髄根痛、坐骨神経痛、背部痛、頭部又は頸部の疼痛、重度又は難治性の疼痛、侵害受容疼痛、ブレイクスルー疼痛、術後疼痛又は癌性疼痛の治療又は重症度低下のための方法が提供される。

【0407】

特定の実施形態においては、化合物又は化合物を含む製薬上許容しうる組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、卒中、脳虚血、外傷性脳傷害、筋萎縮性側索硬化症、ストレス又は運動誘導性のアンギナ、動悸、高血圧、片頭痛又は異常な胃腸の運動性の治療又は重症度低下のための方法が提供される。

【0408】

特定の実施形態においては、化合物又は製薬上許容しうる組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、急性、慢性、神経障害性又は炎症性の疼痛の治療又は重症度低下のための方法が提供される。特定の実施形態においては、化合物又は製薬上許容しうる組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、脊髄根痛、坐骨神経痛、背部痛、頭部の疼痛又は頸部の疼痛の治療又は重症度低下のための方法が提供される。さらに別の実施形態においては、化合物又は製薬上許容しうる組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、重度又は難治性の疼痛、急性の疼痛、術後疼痛、背部疼痛、耳鳴又は癌性疼痛の治療又は重症度低下のための方法が提供される。

【0409】

特定の実施形態においては、化合物又は製薬上許容しうる組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、大腿の癌性疼痛；非悪性慢性骨疼痛；慢性関節リウマチ；骨関節炎；脊髄狭窄；神経障害性下部背部痛；神経障害性下部背部痛；筋筋膜疼

痛症候群；繊維筋肉痛；側頭下顎関節疼痛；慢性内蔵痛、例えば腹部；すい臓；I B S 疼痛；慢性及び急性の頭痛性疼痛；片頭痛；緊張性頭痛、例えばクラスター頭痛；慢性及び急性の神経障害性の疼痛、例えばヘルペス後の神経痛；糖尿病性神経障害；H I V 関連神経障害；三叉神経痛；シャルコー マリー ツース神経障害；遺伝性感覚神経障害；末梢神経傷害；疼痛性神経腫；異所性近位及び遠位の放電；神経根障害；化学療法誘導性の神経障害性疼痛；放射線療法誘導性の神経障害性疼痛；乳房切除後の疼痛；中枢疼痛；脊髄傷害疼痛；卒中後疼痛；視床性疼痛；複合的限局的疼痛症候群；想像痛；難治性疼痛；急性疼痛、急性術後疼痛；急性筋肉骨格疼痛；関節疼痛；機械的下部背部痛；頸部疼痛；腱炎；傷害／運動性の疼痛；急性内蔵痛、例えば腹痛；腎盂腎炎；虫垂炎；胆嚢炎；腸閉塞；ヘルニア等；胸部疼痛、例えば心臓痛；骨盤疼痛、腎仙痛、急性分娩疼痛、例えば出産疼痛；帝王切開疼痛；急性炎症性、熱傷及び外傷の疼痛；急性間欠的疼痛、例えば子宮内膜症；急性带状疱疹疼痛；鎌状赤血球貧血；急性脾炎；ブレイクスルー疼痛；口顔疼痛、例えば副鼻腔炎疼痛、歯痛；多発性硬化症（M S）の疼痛；鬱病の疼痛；らい病の疼痛；ベーチェット病の疼痛；有痛脂肪症；静脈炎の疼痛；ギャン - バレー疼痛；脚部痛及び踵骨の移動；ハグルンド症候群；先端紅痛症の疼痛；ファブリー病の疼痛；膀胱及び泌尿器の疾患、例えば尿失禁；活動亢進膀胱；膀胱痛症候群；間質性膀胱炎（I C）；又は前立腺炎；複合的限局的疼痛症候群（C R P S）のI型及びII型；アングナ誘導の疼痛の治療又は重症度低下のための方法が提供される。

10

【0410】

本発明の特定の実施形態においては、化合物又は製薬上許容しうる組成物の「有効量」とは、急性、慢性、神経障害性又は炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、クラスター頭痛、三叉神経痛、ヘルペス性神経痛、全般的神経痛、癲癇又は癲癇状態、神経変性障害、精神障害、例えば不安及び鬱病、ミオトニー、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、内蔵痛、骨関節炎痛、ヘルペス後の神経痛、糖尿病性神経障害、脊髄根痛、坐骨神経痛、背部痛、頭部又は頸部の疼痛、重度又は難治性の疼痛、侵害受容疼痛、ブレイクスルー疼痛、術後疼痛、耳鳴又は癌性疼痛の1つ以上の治療又は重症度低下のために有効なその量である。

20

【0411】

化合物及び組成物は、本発明の方法によれば、急性、慢性、神経障害性又は炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、クラスター頭痛、三叉神経痛、ヘルペス性神経痛、全般的神経痛、癲癇又は癲癇状態、神経変性障害、精神障害、例えば不安及び鬱病、ミオトニー、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、内蔵痛、骨関節炎痛、ヘルペス後の神経痛、糖尿病性神経障害、脊髄根痛、坐骨神経痛、背部痛、頭部又は頸部の疼痛、重度又は難治性の疼痛、侵害受容疼痛、ブレイクスルー疼痛、術後疼痛、耳鳴又は癌性疼痛の1つ以上の治療又は重症度低下のために有効な、何れかの量及び何れかの投与経路を用いて、投与してよい。必要な厳密な量は対象の種、年齢及び全身状態、感染の重症度、特定の薬剤、その投与様式などに応じて、対象毎に変動する。本発明の化合物は好ましくは投与の容易さ及び投薬の均一性のために単位剤型において製剤される。「単位剤型」という表現は本明細書においては治療すべき対象に対して適切である薬剤の物理的に異なる個別の単位を指す。しかしながら、本発明の化合物及び組成物の1日当たりの総使用量は調和の取れた医療上の判断の範囲内で担当医師により決定されることになる。何れかの特定の対象又は生物に対する特定の有効用量レベルは、種々の要因、例えば治療すべき障害及び障害の重症度；使用する特定の化合物の活性；使用する特定の組成物；対象の年齢、体重、全身状態、性別及び食餌；投与時間、投与経路及び使用する特定の化合物の排出の速度；治療期間；使用する特定の化合物と組み合わせて、又は同時に使用される薬剤及び医療の当該分野で知られた同様の要因に応じて変動する。「対象」という用語は本明細書においては、動物、好ましくは哺乳類、そして最も好ましくはヒトである。

30

40

【0412】

本発明の製薬上許容しうる組成物はヒト及び他の動物に経口、直腸、非経腸、クモ膜下

50

槽内、腔内、腹腔内、局所（粉末、軟膏又はドロップによる等）、口腔内、口腔用又は鼻腔用粉末として等、治療すべき感染症の重症度に応じて投与することができる。特定の実施形態においては、本発明の化合物は経口又は非経腸で、1日当たり、約0.01mg/kg～約50mg/kg、そして好ましくは約1mg/kg～約25mg/kg患者体重の用量レベルで、1日1回以上所望の治療効果を得るために投与してよい。

【0413】

経口投与用の液体剤型は、例えば限定しないが、製薬上許容しうる懸濁液、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシルを包含する。活性化合物に加えて得液体剤型は当該分野で一般的に使用されている不活性の希釈剤、例えば、水又は他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に綿実油、ピーナツ油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油及ゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル、及びこれらの混合物を含有してよい。不活性希釈剤の他に、経口用組成物はアジュバント、例えば水和剤、乳化及び懸濁剤、甘味剤、フレーバー剤及び芳香剤も包含できる。

10

【0414】

注射用調製品、例えば滅菌された注射用の水性又は油性の懸濁液は、適当な分散又は水和剤及び懸濁剤を用いながら当該分野で知られる通り製剤してよい。滅菌された注射用の調製品は又、非毒性の非経腸許容性の希釈液又は溶媒中の滅菌された注射用の溶液、懸濁液又は乳液、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液であってよい。使用してよい許容されるビヒクル及び溶媒に包含されるものは、水、リンゲル液、USP及び等張性の塩化ナトリウム溶液である。更に又、滅菌された固定油が溶媒又は懸濁媒体として従来より使用されている。この目的のためには、何れかの銘柄の固定油、例えば合成のモノ又はジグリセリドを使用できる。更に又、脂肪酸、例えばオレイン酸が注射剤の製造において使用される。

20

【0415】

注射用の製材は例えば細菌保持性のフィルターを通す濾過により、又は、使用前に滅菌水又は他の滅菌された注射剤用媒体中に溶解又は分散することができる滅菌固体組成物の形態の滅菌剤を配合することにより、滅菌できる。

30

【0416】

本発明の化合物の作用を長期化させるためには、皮下又は筋肉内注射からの化合物の吸収を緩徐化させることが望ましい場合が多い。これは水溶性の乏しい結晶性又は不定形の物質の液体懸濁液の使用により達成してよい。次に化合物の吸収速度はその溶解速度に依存しており、そしてこれは結晶の大きさおよび結晶の形態に依存する場合がある。或いは非経腸投与された化合物の形態の遅延された吸収は油脂ビヒクル中に化合物を溶解又は懸濁することにより達成される。注射用蓄積形態はポリラクチド-ポリグリコリドのような生体分解性重合体中に化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することにより製造される。化合物の重合体に対する比、及び、使用する特定の重合体の性質に応じて、化合物の放出の速度を制御することができる。他の生体分解性重合体の例はポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）を包含する。蓄積注射用製剤はまた身体組織と適合性のあるリポソーム又はマイクロエマルジョン中に化合物を捕獲することによっても製造される。

40

【0417】

直腸又は腔内投与用の製剤は好ましくは、周囲温度においては固体であるが体温では液体となるため直腸又は腔内投与で溶解して活性化合物を放出するカカオ脂、ポリエチレングリコール又は座剤用ワックスのような適当な非刺激性の賦形剤又は担体と本発明の化合物を混合することにより製造できる座剤である。

【0418】

経口投与用の固体剤型はカプセル、錠剤、丸薬、粉末及び顆粒を包含する。そのような固体剤型において、活性化合物は少なくとも1つの不活性の製薬上許容しうる賦形剤又は

50

担体、例えばクエン酸ナトリウム又はリン酸 2 カルシウム及び / 又は a) 充填剤又は膨張剤、例えば澱粉、乳糖、スクロース、グルコース、マンニトール及びケイ酸、b) バインダー、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース及びアカシア、c) 湿潤剤、例えばグリセロール、d) 錠剤崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、馬鈴薯又はタピオカ澱粉、アルギン酸、特定のケイ酸塩及び炭酸ナトリウム、e) 溶解遅延剤、例えばパラフィン、f) 吸収加速剤、例えば第 4 アンモニウム化合物、g) 水和剤、例えばセチルアルコール及びグリセロールモノステアレート、h) 吸収剤、例えばカオリン及びベントナイト粘土、及び i) 潤滑剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体のポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム及びこれらの混合物、と混合する。カプセル、錠剤及び丸薬の場合は、剤型はまた緩衝剤を含んでよい。

10

【0419】

同様の型の固体組成物はまた、乳糖又はミルクシュガー並びに高分子量ポリエチレングリコール等のような賦形剤を用いながらソフト又はハード充填ゼラチンカプセル中の充填剤としても使用してよい。錠剤、ドラジェ剤、カプセル、丸薬及び顆粒の固体剤型はコーティング及びシェル、例えば腸溶性コーティング及び医薬品製剤技術の当該分野で良く知られた他のコーティングを用いて製造できる。それらは不透明化剤も場合により含有してよく、そしてまた場合により遅延された態様において、腸管の特定の部分においてのみ、或いは優先的に活性成分を放出する組成物であることもできる。使用できる包埋組成物の例は重合体物質及びワックスを包含する。同様の型の固体組成物はまた、乳糖又はミルクシュガー並びに高分子量ポリエチレングリコール等のような賦形剤を用いながらソフト又はハード充填ゼラチンカプセル中の充填剤としても使用してよい。

20

【0420】

活性化化合物は又、上記した賦形剤 1 つ以上と共にマイクロカプセルの携帯であることもできる。錠剤、ドラジェ剤、カプセル、丸薬及び顆粒の固体剤型はコーティング及びシェル、例えば腸溶性コーティング、放出制御コーティング及び医薬品製剤技術の当該分野で良く知られた他のコーティングを用いて製造できる。そのような固体剤型においては、活性化化合物は少なくとも 1 つの不活性の希釈剤、例えばスクロース、乳糖又は澱粉に添加混合してよい。そのような剤型はまた通常の慣行通り不活性希釈剤以外の追加的物質、例えば錠剤潤滑剤及び他の錠剤化補助剤、例えばステアリン酸マグネシウム及び微結晶セルロースを含んでよい。カプセル、錠剤及び丸薬の場合は、剤型はまた緩衝剤を含んでよい。それらは不透明化剤も場合により含有してよく、そしてまた場合により遅延された態様において、腸管の特定の部分においてのみ、或いは優先的に活性成分を放出する組成物であることもできる。使用できる包埋組成物の例は重合体物質及びワックスを包含する。

30

【0421】

本発明の化合物の局所又は経皮投与のための剤型は軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、インヘラー又はパッチを包含する。活性化化合物を滅菌条件下に製薬上許容しうる担体及び何れかの必要な保存料又は必要に応じて緩衝剤に添加混合する。眼科用製剤、点耳剤及び点眼剤もまた本発明の範囲に包含されるものとして意図される。更に又、本発明は身体への化合物の制御送達を行うという追加的利点を有する経皮パッチの使用を意図している。そのような剤型は適切な媒体中に化合物を溶解又は分注することにより製造される。吸収増強剤もまた皮膚を通過する化合物の流速を増大させるために使用できる。速度は速度制御膜を設けることによるか、又は、重合体マトリックス又はゲル中に化合物を分散させることにより、制御することができる。

40

【0422】

上記において一般的に記載した通り、本発明の化合物は電位型ナトリウムイオンチャネルの抑制剤として有用である。1 つの実施形態において、本発明の化合物及び組成物は NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8 又は NaV1.9 の 1 つ以上の抑制剤であり、そしてこのため、如何なる特定の理論にも制約されないが、化合物及び組成物は、NaV1.1、N

50

a V 1 . 2、Na V 1 . 3、Na V 1 . 4、Na V 1 . 5、Na V 1 . 6、Na V 1 . 7、Na V 1 . 8又はNa V 1 . 9の1つ以上の活性化又は活動更新が疾患、状態又は障害に關与していると疑われる疾患、状態又は障害の治療又は重症度低下のために特に有用である。Na V 1 . 1、Na V 1 . 2、Na V 1 . 3、Na V 1 . 4、Na V 1 . 5、Na V 1 . 6、Na V 1 . 7、Na V 1 . 8又はNa V 1 . 9の活性化又は活動更新が特定の疾患、状態又は障害に關与している場合、疾患、状態又は障害はまた「Na V 1 . 1、Na V 1 . 2、Na V 1 . 3、Na V 1 . 4、Na V 1 . 5、Na V 1 . 6、Na V 1 . 7、Na V 1 . 8又はNa V 1 . 9媒介の疾患、状態又は障害」とも称される。従って、別の特徴においては、本発明は、Na V 1 . 1、Na V 1 . 2、Na V 1 . 3、Na V 1 . 4、Na V 1 . 5、Na V 1 . 6、Na V 1 . 7、Na V 1 . 8又はNa V 1 . 9の1つ以上の活性化又は活動更新が疾患に關与していると疑われる疾患、状態又は障害の治療又は重症度低下のための方法を提供する。

10

【0423】

Na V 1 . 1、Na V 1 . 2、Na V 1 . 3、Na V 1 . 4、Na V 1 . 5、Na V 1 . 6、Na V 1 . 7、Na V 1 . 8又はNa V 1 . 9の抑制剤として本発明において使用される化合物の活性は、本明細書に記載する実施例において一般的に説明する方法に従って、又は、当業者の使用できる方法に従って試験してよい。

【0424】

特定の例示される実施形態において、本発明の化合物はNa V 1 . 3及び/又はNa V 1 . 1の抑制剤として有用である。

20

【0425】

当然ながら、本発明の化合物及び製薬上許容しうる組成物は複合療法において使用することができ、即ち、化合物及び製薬上許容しうる組成物は1つ以上の他の所望の治療薬又は医療処置と同時、その前、又はその後に投与することができる。複合用法において使用すべき療法（治療薬又は処置）の特定の組み合わせは所望の治療薬及び/又は処置の適合性及び達成すべき所望の治療効果を考慮することになる。また当然ながら使用される療法は同じ障害に対して所望の作用を達成してよく（例えば本発明の化合物は同じ障害を治療するために使用される別の薬剤と同時に投与してよい）、又は、それらは異なる作用を達成してよい（例えば何れかの有害作用の制御）。本明細書においては、特定の疾患又は状態を治療又は防止するために通常投与される追加的治療薬は「治療される疾患又は状態に対して適切である」ものとして知られている。例えば例示される追加的治療薬は限定しないが、非オピオイド鎮痛剤（インドール類、例えばエトドラック、インドメタシン、ズリンダック、トルメトリン；ナフチルアルカノン類、例えばナブメトン；オキシカム類、例えばピロキシカム；パラアミノフェノール誘導體類、例えばアセトアミノフェン；プロピオン酸類、例えばフェノプロフェン、フルビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、オキサプロジン；サリシレート類、例えばアスピリン、コリンマグネシウムトリサリシレート、ジフルニサル；フェナメート類、例えばメクロフェナミン酸、メフェナミン酸；及びピラゾール類、例えばフェニルブタゾン）；又はオピオイド（麻薬性）アゴニスト（例えばコデイン、フェンタニル、ヒドロモルホン、レボルファノール、メペリジン、メタドン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルホン、プロボキシフェン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、デゾシン、ナルブフィン及びペンタゾシン）を包含する。更に又、非薬剤鎮痛剤の方策も本発明の化合物1つ以上の投与と組み合わせて利用してよい。例えば麻酔科的（脊髄内注入、神経ブロック）、神経外科的（CNS経路の神経溶解）、神経刺激的（経皮的電氣的神経刺激、後索刺激）、物理療法的（理学療法、矯正装具、ジアテルミー）又は精神科的（認知方法 - 催眠、バイオフィードバック又は行動的方法）な方策もまた利用できる。追加的な適切な治療薬又は方策は、一般的に、参照により全体が本明細書に組み込まれるThe Merck Manual, Seventeenth Edition, Ed. Mark H. Bers and Robert Berkow, Merck Research Laboratories, 1999及び食品医薬品局のウェブサイトwww.fda.gov

30

40

50

に記載されている。

【0426】

本発明の組成物中に存在する追加的治療薬の量は唯一の活性剤としてその治療薬を含む組成物中において通常投与される量を超えない。好ましくは、本明細書において開示する組成物中の追加的治療薬の量は、唯一の治療活性剤としてその治療薬を含む組成物中において通常存在する量の約50%～100%の範囲となる。

【0427】

本発明の化合物又はその製薬上許容しうる組成物は又、移植可能な医療用装置、例えば補綴物、人工弁、血管グラフト、ステント及びカテーテルをコーティングするための組成物中に配合してもよい。従って、本発明は、別の特徴において、上記にて一般的に記載した、そして本明細書に記載したクラス及びサブクラス中の本発明の化合物、及び、移植可能な装置をコーティングするために適する担体を含む、該移植可能な装置をコーティングするための組成物を包含する。更に別の特徴において、本発明は、上記において一般的に記載した、そして本明細書に記載したクラス及びサブクラス中の本発明の化合物、及び、移植可能な装置をコーティングするために適する担体を含む組成物でコーティングされた該移植可能な装置を包含する。適当なコーティング及びコーティングされた移植可能な装置の一般的製造は米国特許6,099,562; 5,886,026及び5,304,121に記載されている。コーティングは典型的には生体適合性の重合体物質、例えばヒドロゲル重合体、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレンビニルアセテート及びこれらの混合物である。コーティングは場合により、組成物に制御放出特性を付与するためにフルオロシリコン、多糖類、ポリエチレングリコール、リン脂質又はこれらの組み合わせの適当なトップコートでさらに被覆してよい。

【0428】

本発明の別の特徴は生物学的試料又は対象中のNaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8又はNaV1.9活性の1つ以上を抑制することに関し、この方法は式Iの化合物又は該化合物を含む組成物を対象に投与すること、又はそれに該生物学的試料を接触させることを含む。「生物学的試料」という用語は本明細書においては、例えば限定しないが、細胞培養物又はその抽出液；哺乳類から得られた生検材料又はその抽出液；及び血液、唾液、尿、便、精液、涙液又は他の体液、又はその抽出液を包含する。

【0429】

生物学的試料中のNaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8又はNaV1.9活性の1つ以上の抑制は当該分野で知られた種々の目的のために有用である。そのような目的の例は、限定しないが、生物学的および病理学的現象におけるナトリウムイオンチャネルの研究；及び新しいナトリウムイオンチャネル抑制剤の比較評価を包含する。

【実施例】

【0430】

一般的方法。¹H NMR (400 MHz) 及び¹³C NMR (100 MHz) のスペクトルは重水素クロロホルム (CDCl₃) 又はジメチルホルムアミド - D₆ (DMSO) 中の溶液として求めた。質量スペクトル (MS) は Phenomenex 50 × 4.60 mm Iuna-5 µC18 カラムを装着した Applied Biosystems API EXLC/MS を用いて求めた。LC/MS 溶離系は 4.5 分の直線勾配及び 4.0 mL/分の流量を用いながら、0.035% v/v のトリフルオロ酢酸を添加した H₂O 中 10 ~ 99% アセトニトリルとした。シリカゲルクロマトグラフィーは 230 ~ 400 メッシュの粒径を有するシリカゲル - 60 を用いながら実施した。ピリジン、ジクロロメタン (CH₂Cl₂)、テトラヒドロフラン (THF) は乾燥窒素下に保持されている Aldrich Sure-Seal ボトルから得た。全ての反応は特段の記載が無い限り時期攪拌した。特段の記載が無い限り、全ての温度は内部反応温度を指す。

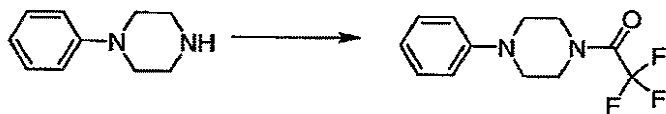
【 0 4 3 1 】

実施例 1

2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) エタノン

【 0 4 3 2 】

【 化 1 5 2 】



- 78 °においてN₂下、無水2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸 (5 . 6 g、4 . 3 m L、30 . 8 ミリモル) を1 - フェニルピペラジン (5 . 0 g、4 . 7 m L、30 . 8 ミリモル)、トリエチルアミン (3 . 1 g、4 . 3 m L、30 . 8 ミリモル) 及びC H₂ C l₂ (50 m L) の溶液に滴下した。反応混合物を30分間かけてRTに戻した。減圧下に溶媒を蒸発させた後、7 / 3 ヘキサン / E t O A cを用いたシリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、白色固体として2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) エタノンを得た (6 . 1 g、62 %)。

10

【 0 4 3 3 】

【 化 1 5 3 】

¹H NMR

20

(400 MHz, DMSO-d₆) □7.27-7.23 (m, 2H), 6.98-6.96 (m, 2H), 6.86-6.82 (m, 1H), 3.74-3.69

【 0 4 3 4 】

【 化 1 5 4 】

(m, 4H), 3.24-3.21 (m, 4H). LC/MS (10%~99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)),

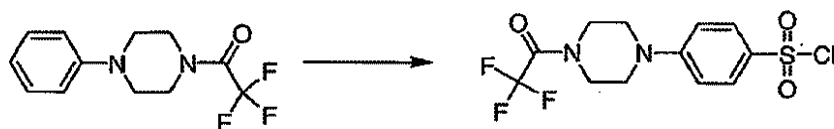
m/z: M+1 *obs* =258.90; t_R = 3.06 分 .

4 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) ピペラジン - 1 - イル) ベンゼン - 1 - スルホニルクロリド

【 0 4 3 5 】

30

【 化 1 5 5 】



2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) エタノン (1 . 0 g、3 . 9 ミリモル) 及びクロロスルホン酸 (6 m l) の混合物を15分間155 °で加熱した。RTに冷却後、混合物を氷水に注ぎ込み、E t O A cで抽出した。有機層を濃縮し、7 / 3 ヘキサン / E t O A cを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、黄色個体として4 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) ピペラジン - 1 - イル) ベンゼン - 1 - スルホニルクロリドを得た (1 . 0 g、72 %)。

40

【 0 4 3 6 】

【 化 1 5 6 】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) □7.93-7.89 (m, 2H), 6.96-6.92 (m, 2H), 3.88 (t, J = 5.3

Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.55-3.52 (m, 4H).

一般的操作法 1

【 0 4 3 7 】

【化 1 5 7】



N₂ 下、スルホニルクロリド (1 ミリモル) 及びアミノ複素環 (1 ミリモル) 及びピリジン (1.0 mL) の混合物を 19 時間 RT で攪拌した。粗生成物を CH₂Cl₂ 中の MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

【0 4 3 8】

N - (チアゾール - 2 - イル) - 4 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) ピペラジン - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0 4 3 9】

【化 1 5 8】



一般的操作法 1 に従って合成。粗生成物を CH₂Cl₂ 中 3% MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。得られた油状物を CH₂Cl₂ : Et₂O の 2 : 1 混合物 (12 mL) 中に溶解し、20 分間 0 に冷却した。形成した沈殿を濾過し、真空下に乾燥し、白色固体として N - (チアゾール - 2 - イル) - 4 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) ピペラジン - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミドを得た (280 mg、28%)。LC/MS (10% ~ 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA)), m/z : M + 1 obs = 421.10 ; t_R = 2.68 分。

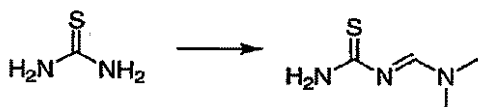
1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イルアミンの合成

方法 A

(E) - N' - カルバモチオイル - N, N - ジメチルホルムイミドアミド

【0 4 4 0】

【化 1 5 9】



RT において N₂ 下、1, 1 - ジメトキシ - N, N - ジメチルメタンアミン (174 mL、150 g、1.31 モル) をチオ尿素 (90.0 g、1.2 モル) 及び MeOH (950 mL) の混合物に添加し、反応混合物を 4 時間還流下に加熱した。混合物を RT に戻し、19 時間攪拌した。次に反応混合物を 0 に冷却し、1 時間攪拌した。形成した沈殿を濾過し、MeOH とヘキサンの 1 : 1 混合物で洗浄し、白色固体として (E) - N' - カルバモチオイル - N, N - ジメチルホルムイミドアミドを得た (133 g、85%)。

【0 4 4 1】

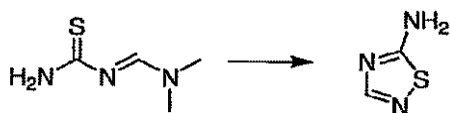
【化 1 6 0】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) □8.62 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.99 (s, 3H). LC/MS (10%~99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)), m/z: M+1 obs = 132.0; t_R = 0.37 分。

1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イルアミン

【0 4 4 2】

【化 1 6 1】



(E) - N' - カルバモチオイル - N , N - ジメチルホルムイミドアミド (3 . 9 g 、 30 ミリモル) 、 ヒドロキシルアミン - O - スルホン酸 (3 . 7 g 、 33 ミリモル) 及び EtOH (100 mL) の混合物を 8 時間 80 に加熱した。RT に冷却後、トリエチルアミンを添加し、そして混合物を 19 時間 RT で攪拌した。溶媒を減圧下に蒸発させ、残留物を CH₂Cl₂ : MeOH の 9 : 1 混合物 (10 mL) に溶解し、そして CH₂Cl₂ 中 5 % MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、白色固体として 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルアミンを得た (1 . 4 g 、 47 %) 。

【 0 4 4 3 】

【化 1 6 2】

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) □7.95 (s, 2H), 7.85 (s, 1H). LC/MS (10%–99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)), m/z: M+1 *obs* =102.1; t_R =0.39 分

方法 B

1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルアミン

【 0 4 4 4 】

【化 1 6 3】



MeOH (1500 mL) 中のホルムアミジン (HOAc 塩、 500 g 、 4 . 8 モル) の溶液に、チオシアン酸カリウム (465 g 、 4 . 8 モル) を添加した。10 分間室温で攪拌した後、0 で得られた溶液に MeOH (1500 mL) 中のナトリウムメトキシド (520 g 、 9 . 6 モル) の溶液を添加し、そして次に臭素 (250 mL 、 4 . 8 モル) を - 15 において溶液に滴下した。- 10 で 0 . 5 時間、0 で 0 . 5 時間、そして室温で 3 時間攪拌した後、MeOH を減圧下に除去した。残留物を EtOAc に溶解し、不溶性物質を濾過した。濾液を NaCl の飽和水溶液に注ぎ込み、水層を EtOAc で抽出した。有機層を Na₂SO₄ 上に乾燥し、減圧下に蒸発させた。残存するガム状物を Et₂O で抽出し、得られた粗製化合物の [1 , 2 , 4] チアジアゾール - 5 - イルアミン (221 g) を更に精製することなく次の工程で使用した。

塩酸 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルアミン

【 0 4 4 5 】

【化 1 6 4】



MeOH (1000 mL) 中の 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルアミン (220 g 、 2 . 19 モル) の溶液に、MeOH 中の HCl の溶液 (4 M 、 1000 mL) を添加した。添加後、得られた懸濁液を 1 時間室温で攪拌した。固体生成物を濾取し、MeOH で洗浄し、乾燥して塩酸 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルアミンを得た (137 . 7 g 、 2 工程に渡り 21 %) 。

【 0 4 4 6 】

10

20

30

40

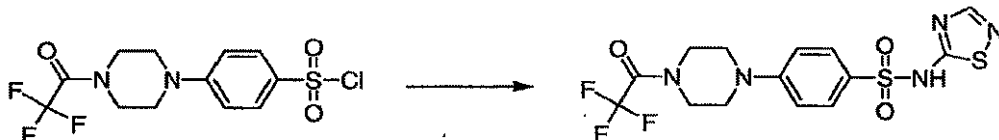
【化 1 6 5】

 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_2O) δ 8.02 (s, 1 H). MS (ESI) m/e (M+H⁺) 101.2.

N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 4 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフル
 オロアセチル) ピペラジン - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 4 4 7 】

【化 1 6 6】



10

一般的操作法 1 に従って合成。粗生成物を CH_2Cl_2 中 5 % MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、 CH_2Cl_2 : Et₂O の 2 : 1 混合物で正井氏、白色固体として N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 4 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) ピペラジン - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミドを得た (900 mg、20 %)。LC / MS (10 % ~ 99 % CH_3CN (0 . 035 % TFA) / H_2O (0 . 05 % TFA)) , m/z : M + 1 *obs* = 422 . 30 ; t_R = 2 . 80 分。

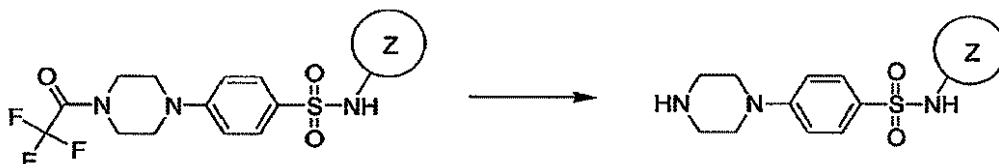
20

【 0 4 4 8 】

一般的操作法 2

【 0 4 4 9 】

【化 1 6 7】

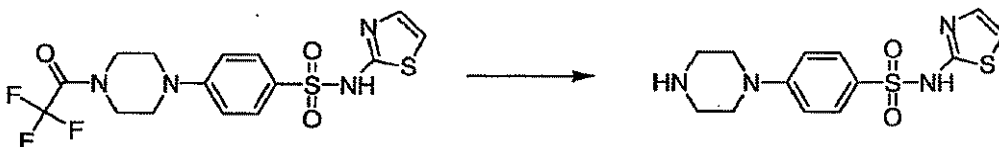


スルホンアミド (1 当量)、NaOH (10 当量) 及び H_2O (0 . 25 M) の溶液を RT で 1 時間攪拌し、次に 0 に冷却した。酢酸 (10 当量) を添加し、反応混合物を 20 分間 0 で攪拌した。形成した沈殿を濾過し、真空中に乾燥し、所望の生成物を得た。4 - (ピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

30

【 0 4 5 0 】

【化 1 6 8】



40

一般的操作法 2 に従って合成。

【 0 4 5 1 】

【化 1 6 9】

 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,DMSO- d_6) δ 7.59 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.62(d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.25 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.96 (t, J = 5.1 Hz, 4H). LC/MS (10%~99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), m/z : M+1 *obs* = 325.30; t_R = 0.44 分

4 - (ピペラジン - 1 - イル) - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベン

50

ゼンスルホンアミド

【 0 4 5 2 】

【 化 1 7 0 】



一般的操作法 2 に従って合成。LC / MS (10 % ~ 99 % CH₃ CN (0 . 035 % TFA) / H₂ O (0 . 05 % TFA)) , m / z : M + 1 o b s = 326 . 1 ; t_R = 0 . 64 分。

【 0 4 5 3 】

【 化 1 7 1 】

¹H NMR

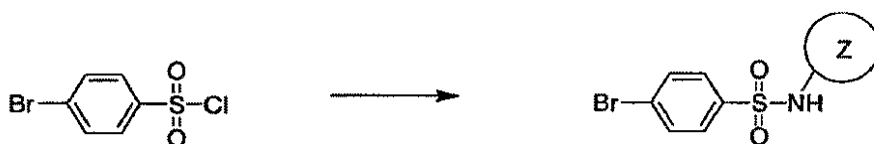
(400 MHz, DMSO-d₆) □7.80 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.41-3.38 (m, 4H), 3.20-3.18 (m, 4H).

一般的操作法 3 : 方法 A

【 0 4 5 4 】

20

【 化 1 7 2 】



4 - ブロモベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (1 当量) 、アミノ複素環 (1 当量) 及びピリジン (2 . 2 ~ 4 . 4 M) の混合物を 19 時間 RT で N₂ 雰囲気下に攪拌した。CH₂Cl₂ 中 5 % MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

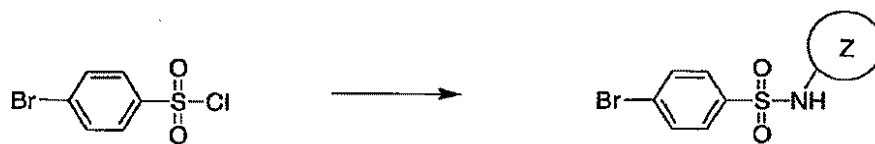
30

【 0 4 5 5 】

一般的操作法 3 : 方法 B

【 0 4 5 6 】

【 化 1 7 3 】



4 - ブロモベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (1 当量、1 mmol) 、アミノ複素環 (1 当量、1 ミリモル) 、1 , 4 - ジアザビシクロ [2 , 2 , 2] オクタン (DABCO) (1 当量、1 ミリモル) 及びアセトニトリル (4 . 8 mL) の混合物を位置や RT で攪拌した。CH₂Cl₂ 中 MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

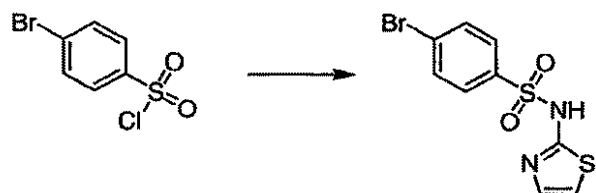
40

【 0 4 5 7 】

4 - ブロモ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 4 5 8 】

【化 1 7 4】



一般的操作法 3、方法 A に従って合成。収率：99%。

【0 4 5 9】

【化 1 7 5】

10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.77-7.71 (m, 4H), 7.29 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 4.6$

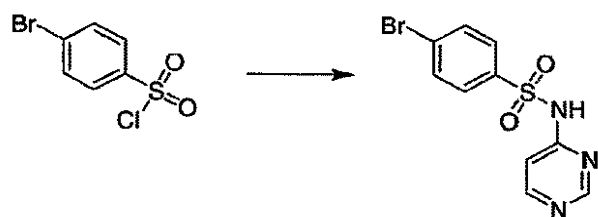
Hz, 1H). LC/MS (10%–99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), m/z : $M+1$ *obs* =

319.0; $t_R = 3.22$ 分

4 - ブロモ - N - (ピリミジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0 4 6 0】

【化 1 7 6】



20

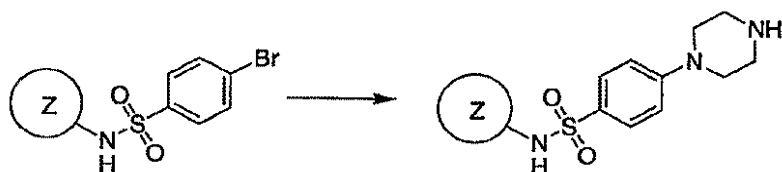
一般的操作法 3、方法 B に従って合成。LC/MS (10% ~ 99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), m/z : $M+1$ *obs* = 313.9; $t_R = 1.91$ 分。

一般的操作法 4

【0 4 6 1】

【化 1 7 7】

30



4 - ブロモベンゼンスルホンアミド (1 当量)、ピペラジン (1 ~ 10 当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.02 ~ 0.075 当量)、2 - (ジ - *t* - ブチルホスフィノ) ビフェニル (0.08 ~ 0.2 当量)、 $\text{NaO} - t\text{Bu}$ (2 ~ 6 当量) 及びトルエン (4 - ブロモベンゼンスルホンアミドの 0.1 ~ 0.4 M) の混合物を 2 ~ 6 時間 80 で加熱した。 CH_2Cl_2 中 10% MeOH (1 ~ 2% トリエチルアミン添加) を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

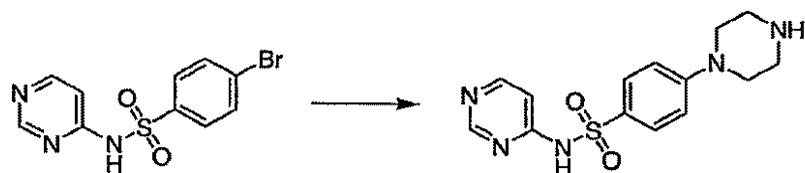
40

【0 4 6 2】

4 - (ピペラジン - 1 - イル) - N - (ピリミジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0 4 6 3】

【化 1 7 8】



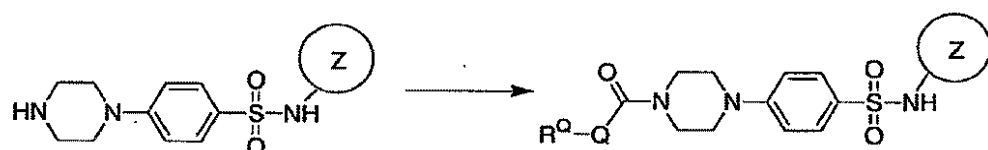
一般的操作法 4 に従って合成。反応は 4 - プロモ - N - (ピリミジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド 1.6 ミリモル、ピペラジン 16.0 ミリモル、Pd₂(dba)₃ 0.12 ミリモル、2 - (ジ - t - ブチルホスフィノ) ピフェニル 0.15 ミリモル、NaO - tBu 10 ミリモル及びトルエン 12 mL で設定した。精製のためにはトリエチルアミンを添加しない CH₂Cl₂ 中 10% MeOH を溶媒系として使用した。収量：430 mg (84%)。LC/MS (10% ~ 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA)) , m/z : M + 1 obs = 320.2 ; t_R = 0.42 分。

【0 4 6 4】

一般的操作法 5 : 方法 A

【0 4 6 5】

【化 1 7 9】



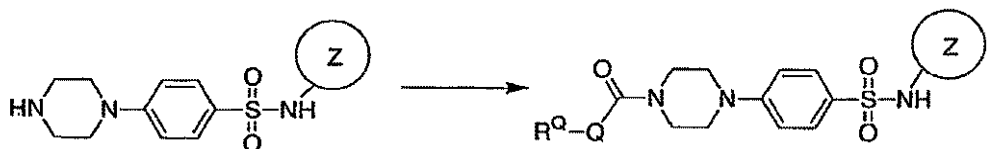
DMF (0.3 ~ 0.5 M) 中のスルホンアミド (1 当量)、BOP - 試薬 (1 ~ 1.5 当量)、トリエチルアミン (1 ~ 1.5 当量) 及びカルボン酸 (1 ~ 1.5 当量) の溶液を 19 時間 RT で N₂ 雰囲気下に攪拌した。10% ~ 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA) を用いた逆相 HPLC により精製し、所望の生成物を得た。

【0 4 6 6】

一般的操作法 5 : 方法 B

【0 4 6 7】

【化 1 8 0】



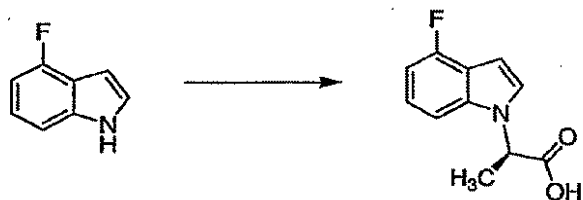
カルボン酸 (1.5 当量、0.17 ミリモル) 及び NaHCO₃ (1.5 当量、0.17 ミリモル) に、DMF (0.15 ~ 0.25 M, 0.25 mL) 中の HATU (1.5 当量、0.17 ミリモル) を添加した。次に DMF (0.15 ~ 0.25 M, 0.25 mL) 中のスルホンアミド (1 当量、0.11 ミリモル) の溶液を添加し、反応混合物を 19 時間 RT で攪拌した。10% ~ 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA) を用いた逆相 HPLC により精製し、所望の生成物を得た。

【0 4 6 8】

(2R) - 2 - (4 - フルオロ - インドール - 1 - イル) - プロピオン酸

【0 4 6 9】

【化 1 8 1】



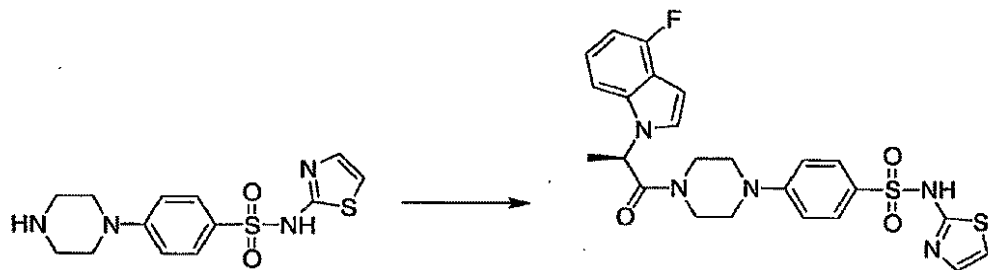
乾燥 DMF (400 mL) 中の 4 - フルオロ - インドール (44.2 g、327 ミリモ
ル) の冷却 (0 ~ 5) 溶液に、水素化ナトリウム (鉍物油中 55 ~ 65 % 分散液、36
g、817 ミリモル) を少しずつ添加した。得られた懸濁液を 20 分間 0 ~ 5 で攪拌し
た。(2S) - (-) - 2 - プロモプロピオン酸 (31.8 mL、343 ミリモル) を滴
下した。滴下中、アイスバス中で冷却することにより 10 未満に温度を維持した。添加
終了後、混合物を 2 時間 RT で攪拌した。混合物を水 (1300 mL) 中に注ぎ込み、水
溶液をヘプタン (400 mL) 及び EtOAc (2 x 400 mL) で洗浄した。水層を濃
塩酸水溶液 (85 mL、pH < 1) で酸性化し、EtOAc (2 x 400 mL) で抽出し
た。合わせた有機層を 1 N の HCl 水溶液 (2 x 300 mL) 及び NaCl 飽和水溶液 (300 mL) で洗浄した。溶液を硫酸ナトリウム上に乾燥し、濾過し、蒸発乾固させ、黄
色油状物を得た (67.6 g、99%、82% ee)。この油状物 (67.6 g、323
ミリモル) を n - ブチルアセテート 200 mL 及びに溶解し、そして (S) - L - (-)
- - - メチルベンジルアミン (41.1 mL、323 ミリモル) を温 (50) 溶液に添
加した。混合物を週末に渡って結晶化させながら放置した。形成した固体を濾取し、ブチ
ルアセテート及びヘプタン (2 x) で洗浄した (68.7 g、91% ee)。この物質を
500 mL の水 / 15 % エタノールから 2 回再結晶した (1 回目再結晶 : 95% ee ; 2
回目再結晶 : 97.5% ee)。この物質を EtOAc (300 mL) に溶解し、1 N H
Cl 水溶液 (2 x 200 mL) 及び NaCl 飽和水溶液 (200 mL) で洗浄し、硫酸ナ
トリウム上に乾燥し、濾過し、蒸発乾固させ、緑色味を帯びた油状物として (2R) - 2
- (4 - フルオロ - インドール - 1 - イル) - プロピオン酸 (18.7 g、28%) を得
た (純度 : 97.5%)。

【0470】

(R) - 4 - (4 - (2 - (4 - フルオロ - 1H - インドール - 1 - イル) プロパノイ
ル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0471】

【化 1 8 2】

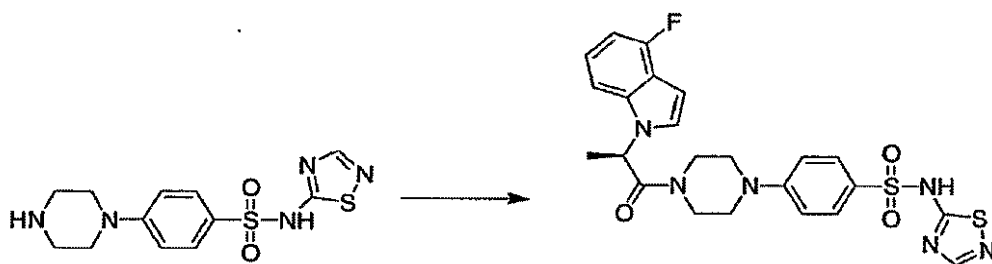


一般的操作法 5、方法 A に従って合成。反応は 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - N - (チ
アゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド 0.08 ミリモル、(2R) - 2 - (4
- フルオロ - インドール - 1 - イル) - プロピオン酸 0.08 ミリモル、BOP 試薬 0.
08 ミリモル、トリエチルアミン 0.08 ミリモル及び 200 μ L の DMF で設定した。
LC / MS (10% ~ 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA))、m / z : M + 1 obs = 514.50 ; t_R = 3.03 分。

(R) - 4 - {4 - [2 - (4 - フルオロ - 1H - インドール - 1 - イル) プロピオニル]
ピペラジン - 1 - イル} - N - [1, 2, 4] チアジアゾール - 5 - イルベンゼンスル
ホンアミド

【 0 4 7 2 】

【 化 1 8 3 】



10

一般的操作法 5、方法 B に従って合成。反応は 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド 0 . 6 1 ミリモル、(2 R) - 2 - (4 - フルオロ - インドール - 1 - イル) - プロピオン酸 0 . 6 1 ミリモル、H A T U 0 . 6 1 ミリモル、N , N - ジイソプロピルエチルアミン 0 . 6 1 ミリモル及び 2 m L の (1 : 1) D M F : 2 塩化メチレンで設定し、白色固体として (R) - 4 - { 4 - [2 - (4 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) プロピオニル] ピペラジン - 1 - イル } - N - [1 , 2 , 4] チアジアゾール - 5 - イルベンゼンスルホンアミドを得た (2 0 0 m g 、 6 3 % 収率) 。 L C / M S (1 0 % ~ 9 9 % C H ₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H ₂ O (0 . 0 5 % T F A)) , m / z : M + 1 o b s = 5 1 5 . 3 ; t_R = 3 . 1 6 分。

20

【 0 4 7 3 】

【 化 1 8 4 】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) □8.16 (s, 1H), 7.56 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.15-7.09

【 0 4 7 4 】

【 化 1 8 5 】

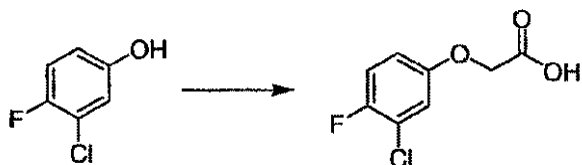
(m, 1H), 6.94 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.84-6.79 (m, 1H), 6.54 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.87-5.82 (m, 1H), 3.66 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.58-3.53 (m, 2H), 3.17-3.09 (m, 4H), 1.59 (s, 3H).

30

2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェノキシ) 酢酸

【 0 4 7 5 】

【 化 1 8 6 】



D M S O (6 m L) 中の微細粉碎 K O H (1 . 2 g 、 2 0 . 4 ミリモル) の攪拌溶液に 3 - クロロ - 4 - フルオロフェノール (1 . 0 g 、 6 . 8 ミリモル) を添加した。混合物を R T で 1 0 分間攪拌し、次に 0 に冷却した。プロモ酢酸メチル (1 . 2 5 g 、 8 . 2 ミリモル) を添加し、反応混合物を緩徐に R T まで加温し、一夜攪拌した。H₂O (1 0 m L) 及び M e O H (1 0 m L) を混合物に添加し、反応混合物を 1 時間攪拌した。M e O H を減圧下に除去し、H₂O (1 0 0 m L) 及び E t₂O (5 0 m L) を添加し、層を分離させた。水層を濃塩酸水溶液で p H 2 まで酸性化し、そして C H₂ C l₂ (2 0 0 m L) で抽出した。有機層を M g₂ S O₄ 上に乾燥し、白色固体として濾過し、濃縮し、そして乾燥して 2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェノキシ) 酢酸を得た (1 . 1 g 、 7 9 %) 。

40

【 0 4 7 6 】

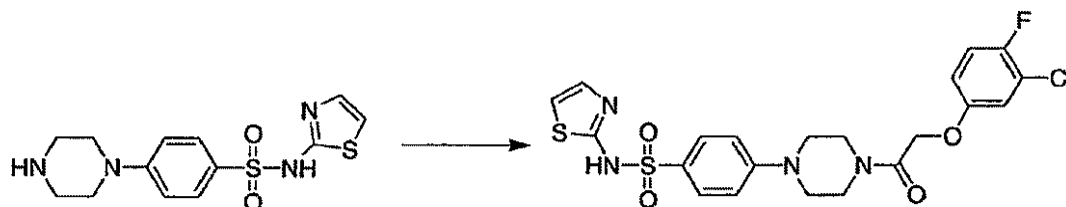
【化 1 8 7】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.10 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.84-6.80 (m, 1H), 4.68 (s, 2H).

4 - (4 - (2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェノキシ) アセチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 4 7 7 】

【化 1 8 8】



10

一般的操作法 5、方法 A に従って合成。反応は 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド 0 . 0 8 ミリモル、2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェノキシ) 酢酸 0 . 0 8 ミリモル B O P 試薬、及び 2 0 0 μL の D M F で設定した。

【 0 4 7 8 】

20

【化 1 8 9】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H),

【 0 4 7 9 】

【化 1 9 0】

7.33 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.78 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.58 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 3.30 (d, $J = 5.0$ Hz, 4H). LC/MS (10%–99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), m/z : $M+1$ *obs* = 511.30; t_R = 2.95

分 .

30

6 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン

【 0 4 8 0 】

【化 1 9 1】



6 - クロロキノリン (1 2 . 0 g、7 3 . 3 ミリモル)、 PtO_2 (2 . 1 6 g、1 3 モル %) 及び MeOH (5 0 0 mL、6 . 1 5 M) の混合物を充填したフラスコを N_2 でフラッシュし、次に H_2 を充填したバルーンを装着した。反応混合物を H_2 雰囲気下に維持し、4 時間攪拌した。混合物をセライトで濾過し、 CH_2Cl_2 で洗浄した。ヘキサン中 5 0 % CH_2Cl_2 を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、6 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリンを得た (7 . 7 g、6 2 %)。

40

【 0 4 8 1 】

【化 1 9 2】

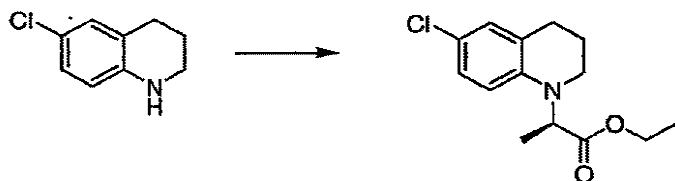
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.85-6.83 (m, 2H), 6.42-6.39 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.17-3.13 (m, 2H), 2.64 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.78-1.72 (m, 2H). LC/MS (10%–99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), m/z : $M+1$ *obs* = 168.2; t_R = 1.57 分

50

(R) - エチル 2 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) プロパノエート

【 0 4 8 2 】

【 化 1 9 3 】



10

R TにおいてN₂下、エチル - O - トリフルオロメチルスルホニル - L - ラクテート (1 . 2 m L 、 6 . 5 6 ミリモル) を 1 , 2 - ジクロロエタン (1 5 m L) 中の 6 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン (1 . 0 g 、 5 . 9 7 ミリモル) 及び 2 , 6 - ルチジン (0 . 8 m L 、 6 . 8 7 ミリモル) の攪拌溶液中にゆっくり添加し、反応混合物を一夜 7 0 ° で加熱した。混合物を H₂O で洗浄し、CH₂Cl₂ で 2 回抽出した。有機層を MgSO₄ 上に乾燥し、濾過し、濃縮した。ヘキサン中 0 ~ 2 0 % EtOAc を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、黄色油状物として (R) - エチル 2 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) プロパノエートを得た (1 . 5 4 g 、 9 6 %) 。

20

【 0 4 8 3 】

【 化 1 9 4 】

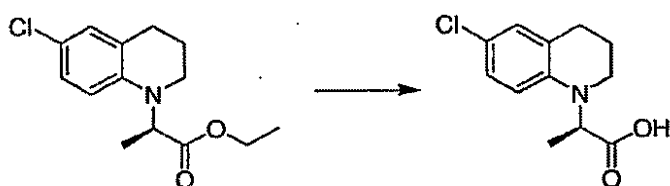
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.9 (m, 2H), 6.46 (d, 1H), 4.4 (q, 1H), 4.16 (m,

2H), 3.29 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.49 (d, 3H), 1.22 (t, 3H).

(R) - 2 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) プロパン酸

【 0 4 8 4 】

【 化 1 9 5 】



30

0 ° において、2 . 0 M の KOH 溶液 (7 . 5 m L 、 1 4 . 9 ミリモル) を MeOH (7 . 5 m L) 中の (R) - エチル 2 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) プロパノエート (1 . 0 g 、 3 . 7 3 ミリモル) の攪拌溶液に添加した。反応混合物を R T に戻し、一夜攪拌放置した。固体としての最終生成物が不安定であったため、(R) - 2 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) プロパン酸を含有する溶液を更に後処理することなく次の工程に使用した。

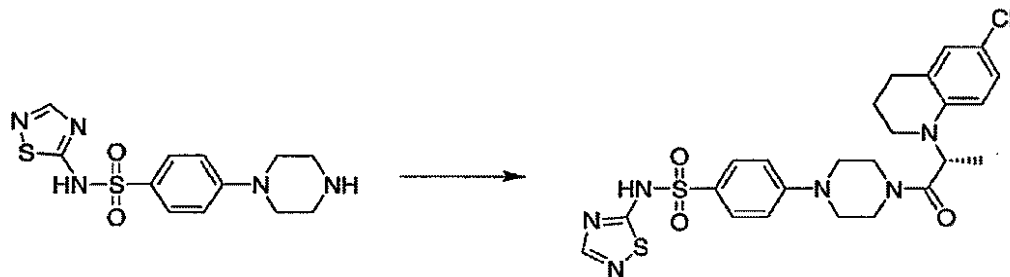
40

【 0 4 8 5 】

(R) - 4 - (4 - (2 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) プロパノイル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 4 8 6 】

【化 1 9 6】



一般的操作法 5、方法 B に従って合成。反応は 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド 4 . 5 ミリモル、(R) - 2 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) プロパン酸 4 . 5 ミリモル、H A T U 5 . 5 ミリモル、重炭酸ナトリウム 5 . 4 ミリモル及び 1 2 m L (1 : 1) の D M F : 2 塩化メチレンで設定し、白色固体として (R) - 4 - (4 - (2 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) プロパノイル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミドを得た (1 . 5 g 、 6 1 % 収率) 。 L C / M S (1 0 % ~ 9 9 % C H ₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H ₂ O (0 . 0 5 % T F A)) , m / z : M + 1 o b s = 5 4 7 . 5 ; t_R = 3 . 4 4 分。

【 0 4 8 7】

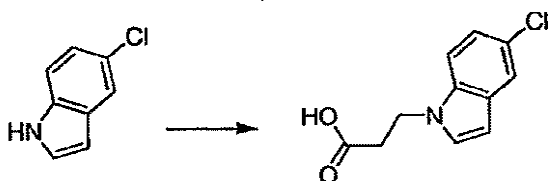
【化 1 9 7】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) □8.48 (s, 1H), 7.58 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.04-6.96 (m, 4H), 6.78 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.88-4.84 (m, 1H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.43-3.37 (m, 4H), 3.26-3.18 (m, 2H), 3.11-2.95 (m, 2H), 2.73-2.64 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.84-1.08 (m, 3H)。

3 - (5 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパン酸

【 0 4 8 8】

【化 1 9 8】



N₂ 雰囲気下、粉碎 K O H を D M S O (1 9 m L 、 0 . 7 M) 中の 5 - クロロ - 1 H - インドール (2 . 0 g 、 1 3 . 2 ミリモル) の溶液に添加し、混合物を R T で 2 時間攪拌した。メチル 3 - プロモプロパノエート (1 . 9 m L 、 1 7 . 2 ミリモル) を滴下し、反応混合物を一夜 R T で攪拌継続した。H₂O で希釈した後、反応混合物を 4 . 5 N の K O H 水溶液で透明化し、そして C H ₂ C l ₂ で 3 回洗浄した。水層を 2 N H C l で p H 3 まで酸性化し、C H ₂ C l ₂ で 3 回抽出した。有機画分を合わせ、M g S O₄ 上に乾燥し、濾過し、濃縮した。C H ₂ C l ₂ 中 0 ~ 8 % M e O H を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、3 - (5 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパン酸を得た (2 g 、 6 8 %) 。

【 0 4 8 9】

10

20

30

40

【化 1 9 9】

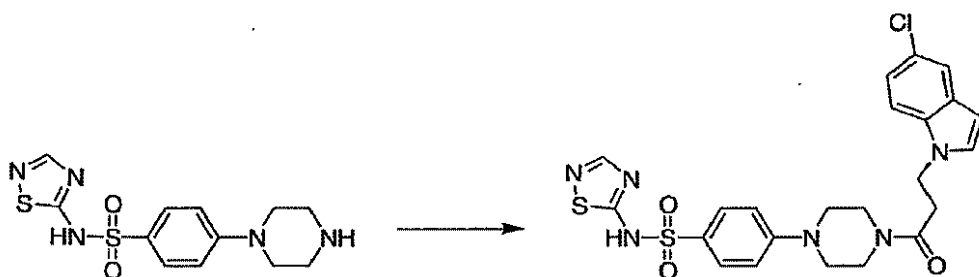
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 3.2, 0.7 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6.8 Hz, 2H). LC/MS (10%–99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), m/z : $M+1$ *obs* = 224.5; t_R = 2.74 分

4 - (4 - (3 - (5 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパノイル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド

10

【 0 4 9 0 】

【化 2 0 0】



20

一般的操作法 5、方法 A に従って合成。反応は 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド 0 . 1 1 ミリモル、3 - (5 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパン酸 0 . 1 1 ミリモル、BOP 試薬 0 . 1 1 ミリモル、トリエチルアミン 0 . 1 1 ミリモル及び 2 5 0 μL の DMF で設定した。収率 5 3 %。

【 0 4 9 1 】

【化 2 0 1】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.42 (s, 1H), 7.61-7.46 (m, 5H), 7.12 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.83-2.79 (m, 2H). LC/MS (10%–99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), m/z : $M+1$ *obs* = 531.1; t_R = 3.15 分

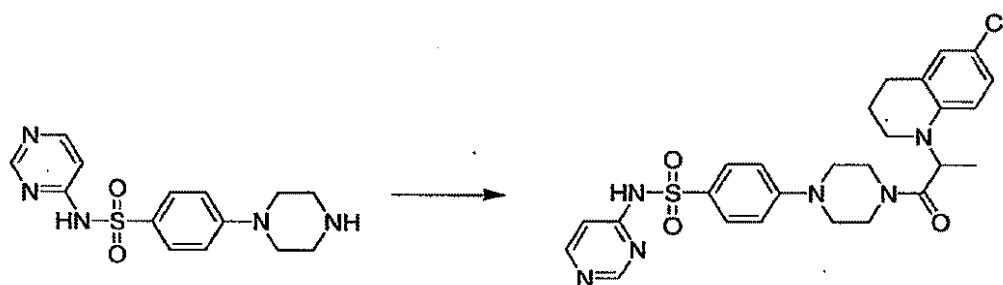
30

4 - (4 - (2 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) プロパノイル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (ピリミジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 4 9 2 】

【化 2 0 2】

40



一般的操作法 5、方法 A に従って合成。反応は 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - N - (ピリミジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド 0 . 1 1 ミリモル、2 - (6 - クロロ -

50

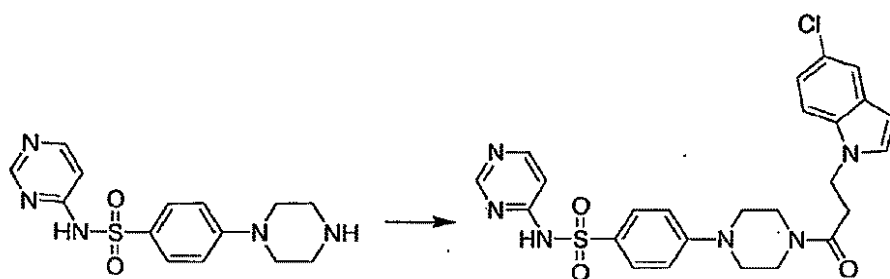
3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) プロパン酸 0 . 17 ミリモル、BOP 試薬 0 . 17 ミリモル、トリエチルアミン 0 . 17 ミリモル及び 300 μ L の DMF で設定した。LC / MS (10 % ~ 99 % CH_3CN (0 . 035 % TFA) / H_2O (0 . 05 % TFA)) , m/z : $M + 1$ o b s = 541 . 1 ; t_R = 3 . 11 分。

【 0493 】

4 - (4 - (3 - (5 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパノイル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (ピリミジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0494 】

【 化 203 】



10

一般的操作法 5、方法 A に従って合成。反応は 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - N - (ピリミジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド 0 . 11 ミリモル、3 - (5 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパン酸 0 . 17 ミリモル、BOP 試薬 0 . 17 ミリモル、トリエチルアミン 0 . 17 ミリモル及び 300 μ L の DMF で設定した。LC / MS (10 % ~ 99 % CH_3CN (0 . 035 % TFA) / H_2O (0 . 05 % TFA)) , m/z : $M + 1$ o b s = 525 . 2 ; t_R = 2 . 87 分。

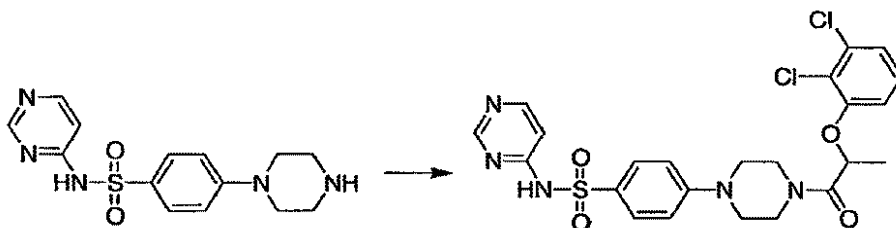
20

【 0495 】

4 - { 4 - [2 - (2 , 3 - ジクロロ - フェノキシ) - プロピオニル] - ピペラジン - 1 - イル } - N - ピリミジン - 4 - イル - ベンゼンスルホンアミド

【 0496 】

【 化 204 】



30

一般的操作法 5、方法 B に従って合成。LC / MS (10 % ~ 99 % CH_3CN (0 . 035 % TFA) / H_2O (0 . 05 % TFA)) , m/z : $M + 1$ o b s = 536 . 3 ; t_R = 2 . 71 分。

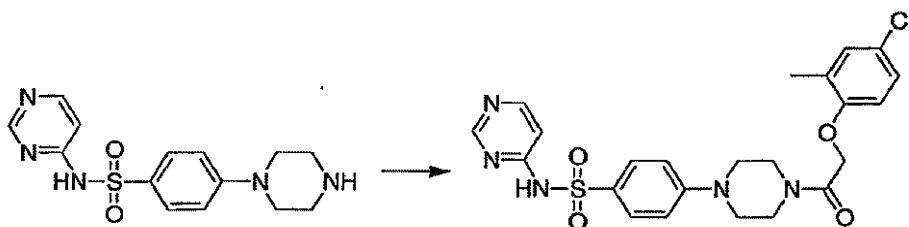
【 0497 】

4 - { 4 - [2 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェノキシ) - アセチル] - ピペラジン - 1 - イル } - N - ピリミジン - 4 - イル - ベンゼンスルホンアミド

40

【 0498 】

【 化 205 】



50

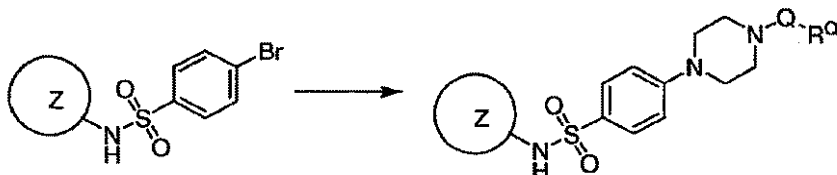
一般的操作法 5、方法 B に従って合成。LC / MS (10 % ~ 99 % CH₃ CN (0 . 035 % TFA) / H₂ O (0 . 05 % TFA)) , m / z : M + 1 o b s = 502 . 0 ; t_R = 2 . 65 分。

【 0499 】

一般的操作法 6

【 0500 】

【 化 206 】



10

4 - ブロモスルホンアミド (1 当量)、ピペラジン (1 ~ 10 当量)、Pd₂ (dba)₃ (0 . 02 ~ 0 . 075 当量)、2 - (ジ - t - ブチルホスフィノ) ピフェニル (0 . 08 ~ 0 . 2 当量)、NaO - tBu (2 ~ 6 当量) 及びトルエン (4 - ブロモベンゼンスルホンアミドの 0 . 1 ~ 0 . 4 M) の混合物を 2 ~ 6 時間 80 で加熱した。CH₂Cl₂ 中 10 % MeOH (1 ~ 2 % トリエチルアミン添加) を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

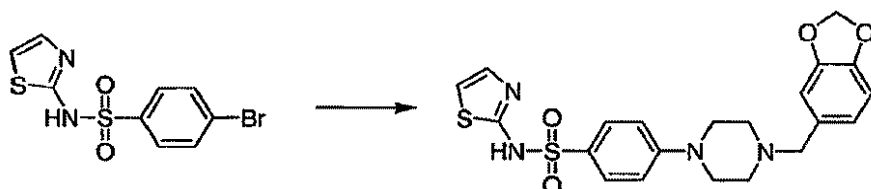
【 0501 】

20

4 - { 1 - [3 , 4 - メチレンジオキシベンジル] - ピペラジン - 1 - イル } - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0502 】

【 化 207 】



30

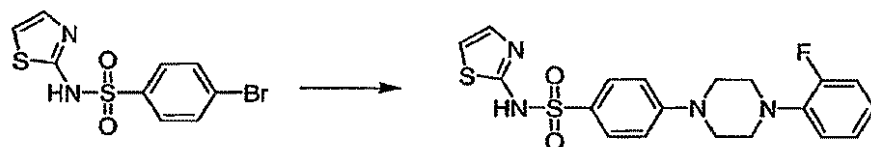
一般的操作法 6 に従って合成。LC / MS (10 % ~ 99 % CH₃ CN (0 . 035 % TFA) / H₂ O (0 . 05 % TFA)) , m / z : M + 1 o b s = 459 . 3 ; t_R = 2 . 2 分。

【 0503 】

4 - { 1 - [2 - フルオロフェニル] - ピペラジン - 1 - イル } - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0504 】

【 化 208 】



40

一般的操作法 6 に従って合成。LC / MS (10 % ~ 99 % CH₃ CN (0 . 035 % TFA) / H₂ O (0 . 05 % TFA)) , m / z : M + 1 o b s = 419 . 3 ; t_R = 2 . 95 分。

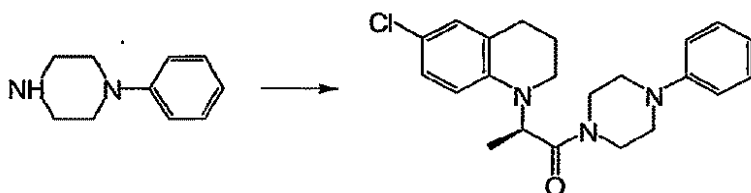
【 0505 】

(R) - 2 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 1 - (4 - フェニルピペリジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン

【 0506 】

50

【化 2 0 9】



2 塩化メチレンとDMFの(1:1)混合物(150 mL)中の(R)-2-(6-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン酸(16.91 g、57 ミリモル)の0 の溶液に、HATU(21.7 g、57 ミリモル)を添加した。反応混合物を10分間この温度で攪拌した。これに1-フェニルピペラジン(8.7 g、57 ミリモル)を添加し、次いで重炭酸ナトリウム(4.79 g、57 ミリモル)を添加した。添加終了後、混合物を4時間0 で攪拌した。反応混合物を塩化メチレン250 mLで希釈し、水(1500 mL)及び1M HCl溶液(2 x 250 mL)で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、濃縮した。ヘキサン中20~50%酢酸エチルを用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、白色固体として(R)-2-(6-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロパン-1-オンを得た(11.84 g、54%)。LC/MS(10%~99%CH₃CN(0.035%TFA)/H₂O(0.05%TFA)), m/z 20 : M + 1 o b s = 384.3; t_R = 3.59分。

10

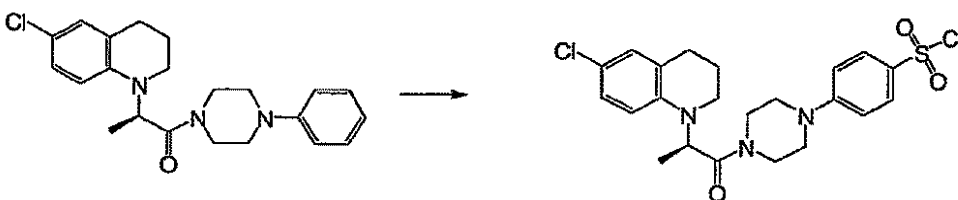
20

【0507】

4-(4-((R)-2-(6-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)ベンゼン-1-スルホニルクロリド

【0508】

【化 2 1 0】



30

クロロスルホン酸の0 溶液に、5分間かけて(R)-2-(6-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロパン-1-オンを添加した。得られた溶液を2時間120 に加熱した。反応混合物を冷却し、氷水(750 mL)中に慎重に注ぎ込んだ。溶液を塩化メチレン(4 x 250 mL)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、濃縮した。ヘキサン中40~70%酢酸エチルを用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、黄色油状物として4-(4-((R)-2-(6-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)ベンゼン-1-スルホニルクロリドを得た(760 mg、10%)。LC/MS(10%~99%CH₃CN(0.035%TFA)/H₂O(0.05%TFA)), m/z 40 : M + 1 o b s = 482.3; t_R = 3.65分。

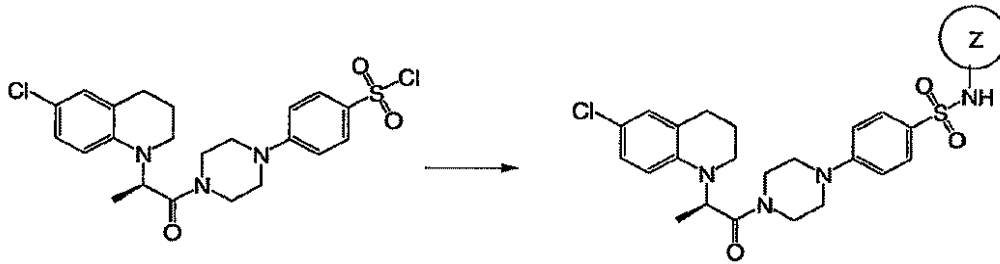
40

【0509】

一般的操作法7:方法A

【0510】

【化 2 1 1】



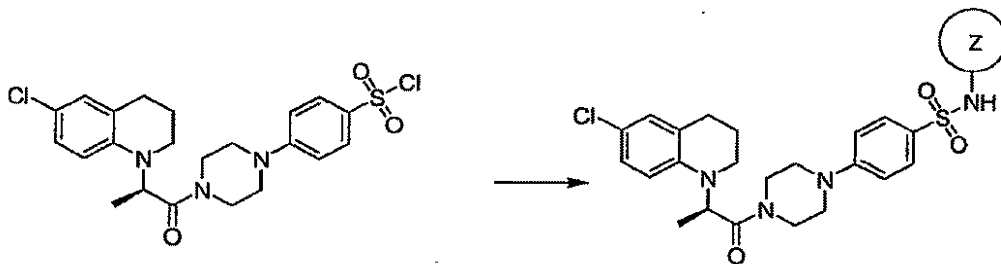
アセトニトリル (0.3 ~ 0.5 M) 中の 4 - (4 - ((R) - 2 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) プロパノイル) ピペラジン - 1 - イル) ベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (1 当量) 、 ホスファゼン塩基 P 1 - t - B u - トリス (テトラメチレン) (5 当量) 及びアミン (1 当量) の溶液を 19 時間 R T で N₂ 雰囲気下に攪拌した。 10 % ~ 99 % C H₃ C N (0.035 % T F A) / H₂ O (0.05 % T F A) を用いた逆相 H P L C により精製し、 所望の生成物を得た。

【 0 5 1 1】

一般的操作法 7 : 方法 B

【 0 5 1 2】

【化 2 1 2】



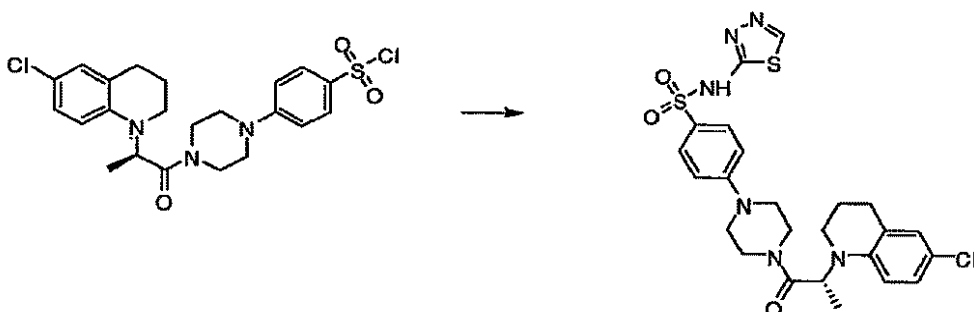
アセトニトリル (0.3 ~ 0.5 M) 中の 4 - (4 - ((R) - 2 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) プロパノイル) ピペラジン - 1 - イル) ベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (1 当量) 、 D A B C O (5 当量) 及びアミン (1 当量) の溶液を 19 時間 R T で N₂ 雰囲気下に攪拌した。 10 % ~ 99 % C H₃ C N (0.035 % T F A) / H₂ O (0.05 % T F A) を用いた逆相 H P L C により精製し、 所望の生成物を得た。

【 0 5 1 3】

(R) - 4 - (4 - (2 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) プロパノイル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 5 1 4】

【化 2 1 3】



一般的操作法 7、方法 A に従って合成。 L C / M S (10 % ~ 99 % C H₃ C N (0.035 % T F A) / H₂ O (0.05 % T F A) を用いた逆相 H P L C により精製し、 所望の生成物を得た。

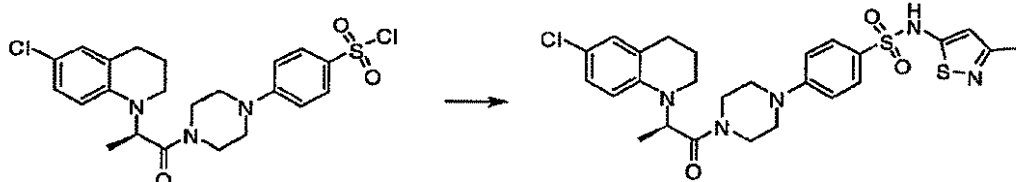
0.35% TFA) / H₂O (0.05% TFA) , m/z : M + 1 o b s = 547 ; t_R = 3.09 分。

【0515】

(R) - 4 - (4 - (2 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) プロパノイル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0516】

【化214】



10

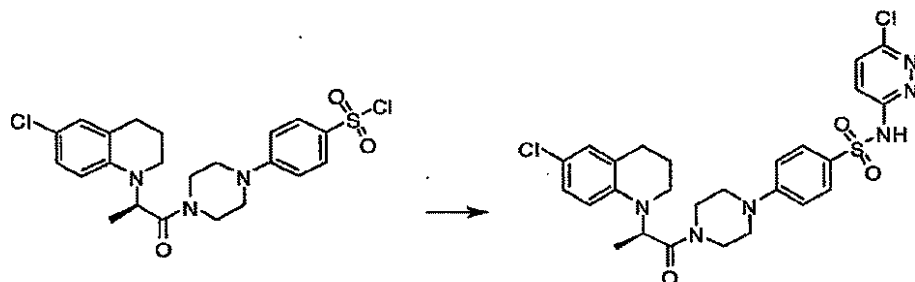
一般的操作法7、方法Aに従って合成。LC/MS (10% ~ 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA) , m/z : M + 1 o b s = 560 ; t_R = 3.31 分。

(R) - 4 - (4 - (2 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) プロパノイル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (6 - クロロピリダジン - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド

20

【0517】

【化215】



30

一般的操作法7、方法Aに従って合成。LC/MS (10% ~ 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA) , m/z : M + 1 o b s = 560 ; t_R = 3.31 分。

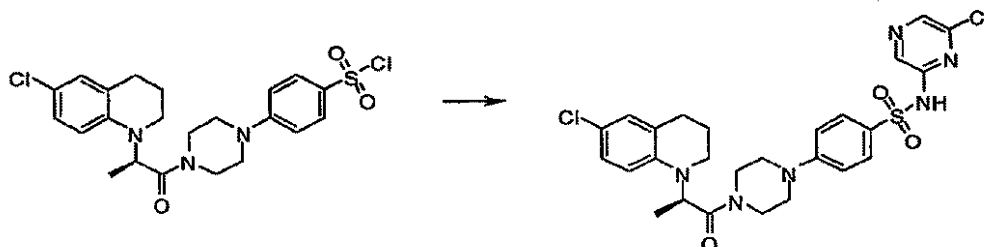
【0518】

(R) - 4 - (4 - (2 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) プロパノイル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (6 - クロロピラジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

40

【0519】

【化216】



50

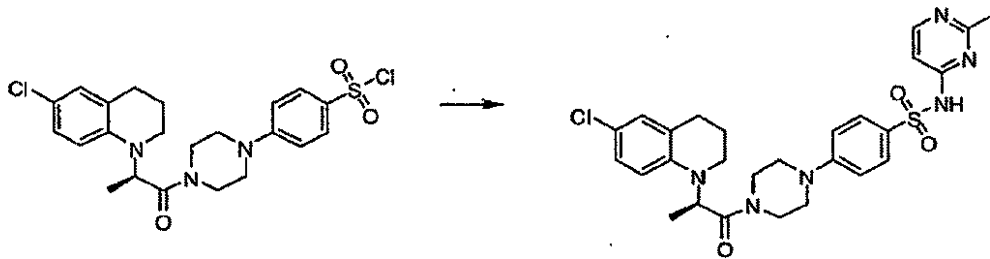
一般的操作法 7、方法 A に従って合成。LC / MS (10 % ~ 99 % CH₃CN (0 . 035 % TFA) / H₂O (0 . 05 % TFA)) , m / z : M + 1 o b s = 575 . 2 ; t_R = 3 . 45 分。

【 0520 】

(R) - 4 - (4 - (2 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) プロパノイル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (2 - メチルピリミジン - 4 - イル)

【 0521 】

【 化 2 1 7 】



10

一般的操作法 7、方法 B に従って合成。LC / MS (10 % ~ 99 % CH₃CN (0 . 035 % TFA) / H₂O (0 . 05 % TFA)) , m / z : M + 1 o b s = 555 . 3 ; t_R = 2 . 49 分。

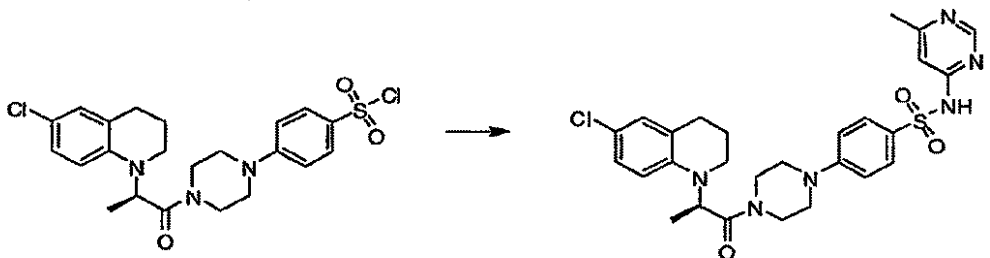
20

【 0522 】

(R) - 4 - (4 - (2 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) プロパノイル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (6 - メチルピリミジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0523 】

【 化 2 1 8 】



30

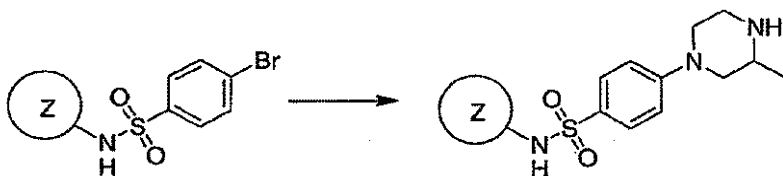
一般的操作法 7、方法 B に従って合成。LC / MS (10 % ~ 99 % CH₃CN (0 . 035 % TFA) / H₂O (0 . 05 % TFA)) , m / z : M + 1 o b s = 555 . 3 ; t_R = 2 . 57 分。

実施例 2

一般的操作法 8

【 0524 】

【 化 2 1 9 】



40

4 - ブロモベンゼンスルホンアミド (1 当量) 、 2 - メチルピペラジン (1 ~ 10 当量) 、 Pd₂ (d b a)₃ (0 . 02 ~ 0 . 075 当量) 、 2 - (ジ - t - ブチルホスフィノ) ビフェニル (0 . 08 ~ 0 . 2 当量) 、 NaO - t Bu (2 ~ 6 当量) 及びトルエン

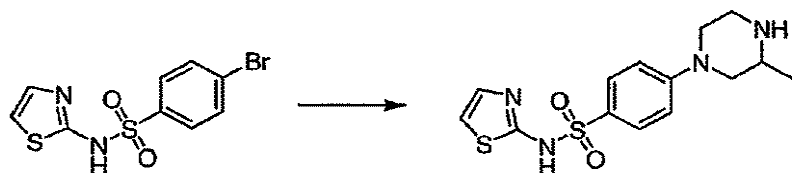
50

(4 - ブロモベンゼンスルホンアミドの 0.1 ~ 0.4 M) の混合物を 2 ~ 6 時間 80 で加熱した。 CH_2Cl_2 中 10% MeOH (1 ~ 2% トリエチルアミン添加) を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

4 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0525】

【化220】



10

一般的操作法 8 に従って合成。反応は 4 - ブロモ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (1.0 g、3.1 ミリモル)、2 - メチルピペラジン (310 mg、3.1 ミリモル)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (56 mg、0.061 ミリモル)、2 - (ジ - t - ブチルホスフィノ) ピフェニル (73 mg、0.25 ミリモル)、 $\text{NaO} \cdot \text{tBu}$ (930 mg、0.25 ミリモル) 及びトルエン (7.0 mL) に設定し、褐色固体として所望のアミンを得た (800 mg、2.4 ミリモル、76% 収率)。LC/MS (10% ~ 99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)) , m/z : $M + 1$ obs = 339.3 ; t_R = 0.68 分。

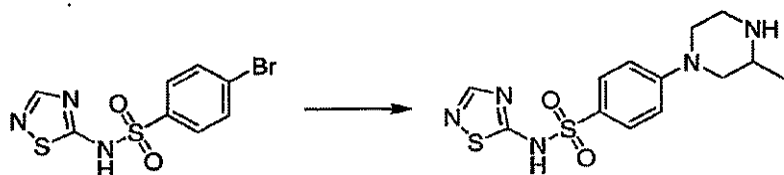
20

【0526】

4 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0527】

【化221】



30

一般的操作法 8 に従って合成。反応は 4 - ブロモ - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド (1.0 g、3.1 ミリモル)、2 - メチルピペラジン (310 mg、3.1 ミリモル)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (56 mg、0.061 ミリモル)、2 - (ジ - t - ブチルホスフィノ) ピフェニル (73 mg、0.25 ミリモル)、 $\text{NaO} \cdot \text{tBu}$ (930 mg、1.0 ミリモル) 及びトルエン (7.0 mL) に設定した。精製のために、2% トリエチルアミンを添加した CH_2Cl_2 中 10% MeOH を溶媒系として使用し、褐色固体として所望のアミドを得た (130 mg、0.38 ミリモル、12% 収率)。LC/MS (10% ~ 99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)) , m/z : $M + 1$ obs = 340.3 ; t_R = 0.96 分。

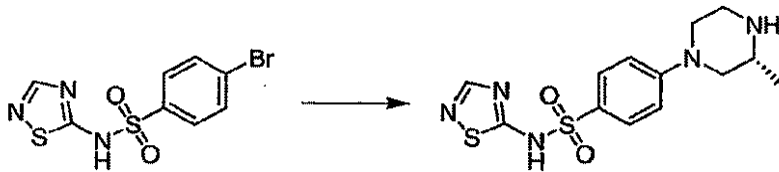
40

【0528】

(R) - 4 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0529】

【化 2 2 2】



一般的操作法 8 に従って合成。反応は 4 - プロモ - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド (4 . 7 ミリモル) 、 (R) - 2 - メチルピペラジン (4 . 7 ミリモル) 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0 . 1 2 ミリモル) 、 2 - (ジ - t - ブチルホスフィノ) ビフェニル (0 . 5 0 ミリモル) 、 $\text{NaO} \cdot \text{tBu}$ (1 0 ミリモル) 及びトルエン (1 2 mL) に設定した。精製のために、1%トリエチルアミンを添加した CH_2Cl_2 中 1 0 % MeOH を溶媒系として使用し、白色固体として所望のアミンを得た (3 0 0 mg 、 1 9 % 収率) 。 LC / MS (1 0 % ~ 9 9 % CH_3CN (0 . 0 3 5 % TFA) / H_2O (0 . 0 5 % TFA)) , m/z : $\text{M} + 1 \text{ obs} = 340.2$; $t_R = 1.56$ 分。

10

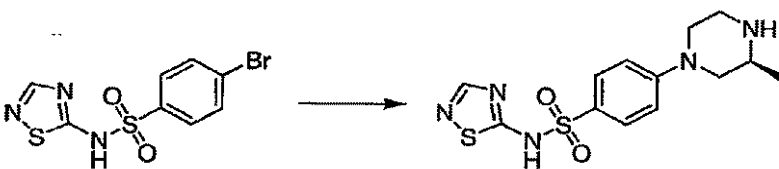
【0 5 3 0】

(S) - 4 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0 5 3 1】

20

【化 2 2 3】



一般的操作法 8 に従って合成。反応は 4 - プロモ - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド (4 . 7 ミリモル) 、 (S) - 2 - メチルピペラジン (4 . 7 ミリモル) 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0 . 1 2 ミリモル) 、 2 - (ジ - t - ブチルホスフィノ) ビフェニル (0 . 5 0 ミリモル) 、 $\text{NaO} \cdot \text{tBu}$ (1 0 ミリモル) 及びトルエン (1 2 mL) に設定した。精製のために、1%トリエチルアミンを添加した CH_2Cl_2 中 1 0 % MeOH を溶媒系として使用し、白色固体として所望のアミンを得た (3 0 0 mg 、 1 9 % 収率) 。 LC / MS (1 0 % ~ 9 9 % CH_3CN (0 . 0 3 5 % TFA) / H_2O (0 . 0 5 % TFA)) , m/z : $\text{M} + 1 \text{ obs} = 340.2$; $t_R = 1.40$ 分。

30

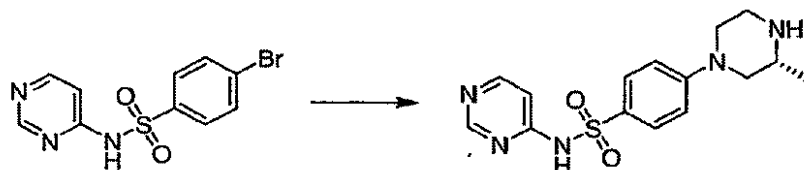
【0 5 3 2】

(R) - 4 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N - (ピリミジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0 5 3 3】

40

【化 2 2 4】



一般的操作法 8 に従って合成。反応は 4 - プロモ - N - (ピリミジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド (2 . 4 ミリモル) 、 (R) - 2 - メチルピペラジン (4 . 7 ミリモル) 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0 . 1 2 ミリモル) 、 2 - (ジ - t - ブチルホスフィノ) ビフェニル (0 . 5 0 ミリモル) 、 $\text{NaO} \cdot \text{tBu}$ (1 0 ミリモル) 及びトルエン (1 2

50

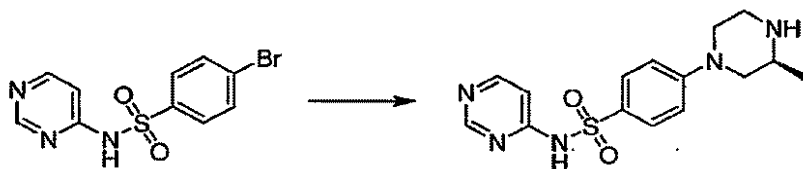
m L) に設定した。精製のために、1% トリエチルアミンを添加した CH_2Cl_2 中 10% MeOH を溶媒系として使用し、白色固体として所望のアミンを得た (900 mg、100% 収率)。LC/MS (10% ~ 99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)) , m/z : $M+1$ obs = 334.3 ; t_R = 0.4 分。

【0534】

(S) - 4 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N - (ピリミジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0535】

【化225】



10

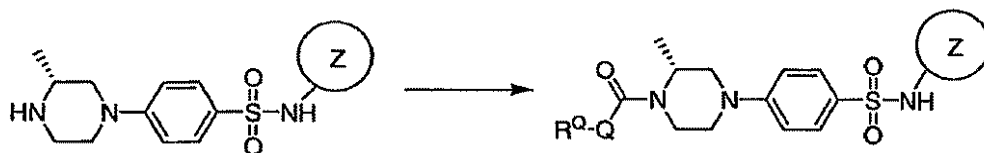
一般的操作法 8 に従って合成。反応は 4 - プロモ - N - (ピリミジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド (2.4 ミリモル)、(S) - 2 - メチルピペラジン (4.7 ミリモル)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.12 ミリモル)、2 - (ジ - t - ブチルホスフィノ) ピフェニル (0.50 ミリモル)、NaO - tBu、(10 ミリモル) 及びトルエン (12 mL) に設定した。精製のために、1% トリエチルアミンを添加した CH_2Cl_2 中 10% MeOH を溶媒系として使用し、白色固体として所望のアミンを得た (300 mg、38% 収率)。LC/MS (10% ~ 99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)) , m/z : $M+1$ obs = 334.3 ; t_R = 0.39 分。

20

一般的操作法 9、方法 A

【0536】

【化226】



30

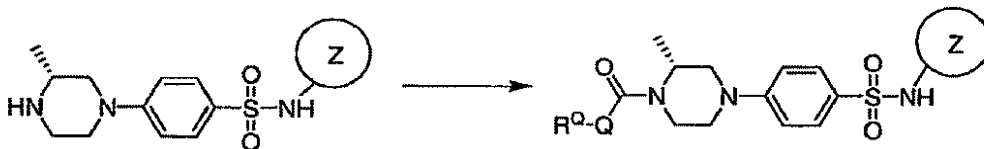
メチルピペラジン (1.0 当量)、カルボン酸 (1.0 当量)、BOP 試薬 (1.0 当量)、トリエチルアミン (1.0 当量) 及び DMF (4 - メチルピペラジンの 0.5 ~ 1.0 M) の混合物を 2 ~ 6 時間 25 で攪拌した。 CH_2Cl_2 中 5% MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

【0537】

一般的操作法 9、方法 B

【0538】

【化227】



40

メチルピペラジン (1.0 当量)、カルボン酸 (1.0 当量)、HATU 試薬 (1.0 当量)、重炭酸ナトリウム (1.5 当量) 及び DMF / CH_2Cl_2 - 1 / 1 (4 - メチルピペラジンの 0.5 ~ 1.0 M) の混合物を 19 時間 25 で攪拌した。 CH_2Cl_2 中 10% MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

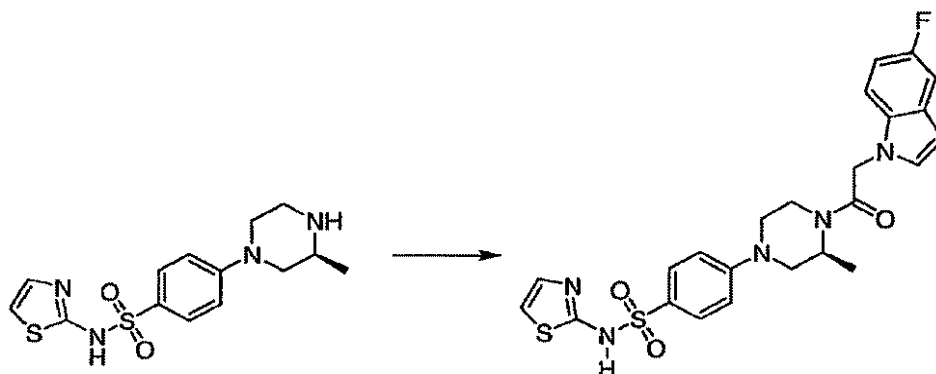
50

【 0 5 3 9 】

(S) - 4 - (4 - (2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) アセチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 5 4 0 】

【 化 2 2 8 】



10

一般的操作法 9、方法 B に従って合成。反応は (S) - 4 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (2 5 0 m g 、 0 . 7 4 ミリモル) 、 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) 酢酸 (1 4 3 m g 、 0 . 7 4 ミリモル) 、 H A T U 試薬 (2 8 1 m g 、 0 . 7 4 ミリモル) 、 重炭酸ナトリウム (9 3 m g 、 1 . 1 1 ミリモル) 及び D M F / C H ₂ C l ₂ - 1 / 1 (4 m L) で設定し、白色固体として所望のアミドを得た (2 0 0 m g 、 0 . 3 9 ミリモル、 5 3 % 収率) 。

20

【 0 5 4 1 】

【 化 2 2 9 】

¹H

NMR (400 MHz, DMSO-d₆) □ (回転異性体の混合物) 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 2.5, 9.9 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.95 (td, J = 9.2, 3.9 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.41-5.04 (m, 2H), 4.52 (s, ½H), 4.38 (s, ½H), 4.21-4.05 (m, ½H), 3.93-3.82 (m, ½H), 3.81-3.48 (m, 3H), 1.33 (s, 1.5 H), 1.14 (s, 1.5H).

30

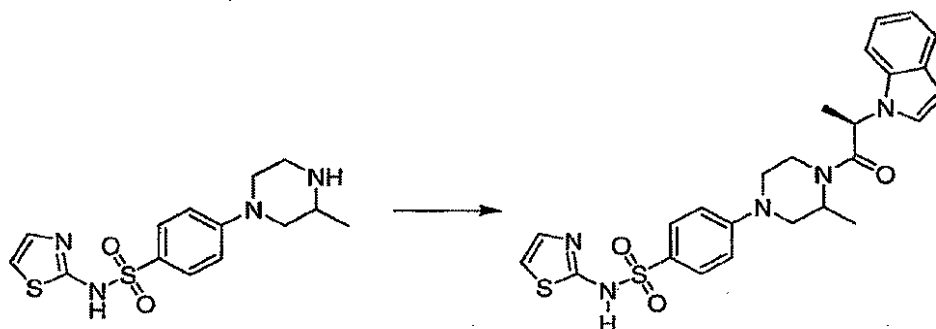
LC/MS (10% - 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA), m/z: M+1 obs = 514.5; t_R = 3.07 分

4 - (4 - ((R) - 2 - (1 H - インドール - 1 - イル) プロパノイル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 5 4 2 】

【 化 2 3 0 】

40



50

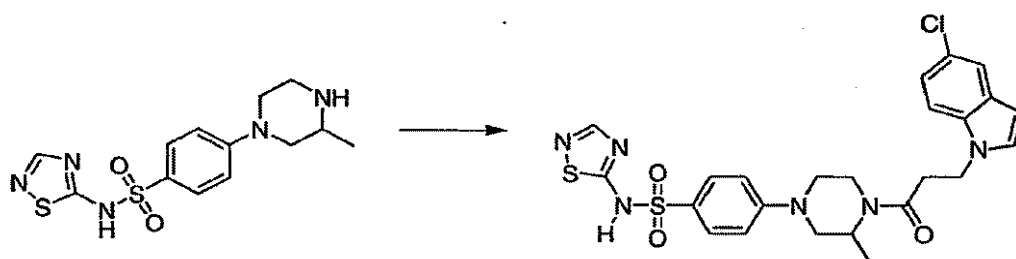
一般的操作法 9、方法 A に従って合成。反応は 4 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド 0 . 1 ミリモル、2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) 酢酸 0 . 1 ミリモル、B O P 試薬 0 . 1 ミリモル、トリエチルアミン 0 . 1 ミリモル及び D M F (3 0 0 μ L) で設定した。L C / M S (1 0 % ~ 9 9 % C H ₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H ₂ O (0 . 0 5 % T F A)) , m / z : M + 1 o b s = 5 1 0 . 4 ; t_R = 3 . 0 8 分。

【 0 5 4 3 】

4 - (4 - (3 - (5 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパノイル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 5 4 4 】

【 化 2 3 1 】



10

20

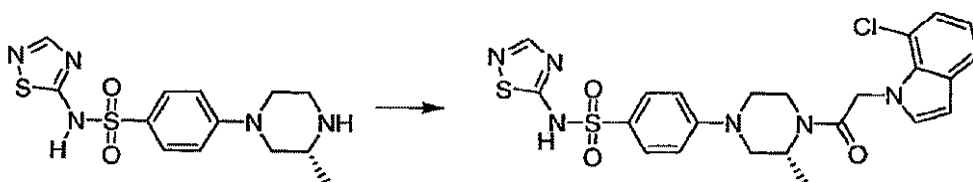
一般的操作法 9、方法 A に従って合成。反応は 4 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド 0 . 1 ミリモル、3 - (5 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパン酸 0 . 1 ミリモル、B O P 試薬 0 . 1 ミリモル、トリエチルアミン 0 . 1 ミリモル及び D M F (3 0 0 μ L) で設定した。L C / M S (1 0 % ~ 9 9 % C H ₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H ₂ O (0 . 0 5 % T F A)) , m / z : M + 1 o b s = 5 4 5 . 5 ; t_R = 3 . 2 6 分。

【 0 5 4 5 】

(R) - 4 - (4 - (2 - (7 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) アセチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 5 4 6 】

【 化 2 3 2 】



30

40

一般的操作法 9、方法 B に従って合成。反応は (R) - 4 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド (4 0 0 m g 、 1 . 2 ミリモル) 、 2 - (7 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) 酢酸 (2 5 0 m g 、 0 . 1 5 ミリモル) 、 H A T U 試薬 (3 9 0 m g 、 0 . 1 5 ミリモル) 、重炭酸ナトリウム (1 5 1 m g 、 1 . 8 ミリモル) 及び D M F / C H ₂ C l ₂ - 1 / 1 (1 . 0 m L) で設定し、白色固体として所望のアミドを得た (2 3 0 m g 、 3 6 % 収率) 。 L C / M S (1 0 % ~ 9 9 % C H ₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H ₂ O (0 . 0 5 % T F A)) , m / z : M + 1 o b s = 5 3 1 . 0 ; t_R = 3 . 2 1 分。

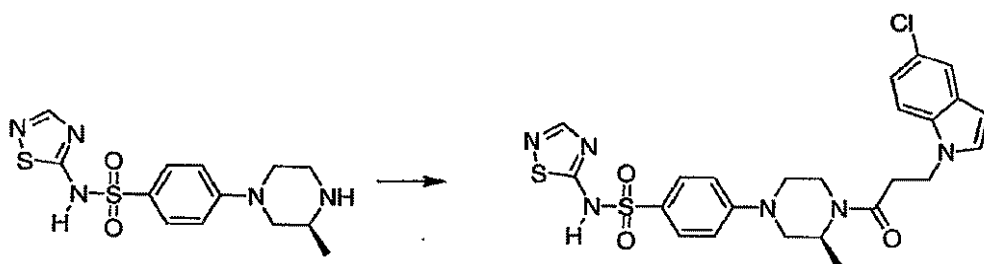
【 0 5 4 7 】

(S) - 4 - (4 - (3 - (5 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパノイル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド

50

【 0 5 4 8 】

【 化 2 3 3 】



10

一般的操作法 9、方法 A に従って合成。反応は (S) - 4 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド 0.1 ミリモル、3 - (5 - クロロ - 1H - インドール - 1 - イル) プロパン酸 0.15 ミリモル、BOP 試薬 0.15 ミリモル、トリエチルアミン 0.15 ミリモル及び DMF (300 μ L) で設定した。LC / MS (10% ~ 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA)) , m / z : M + 1 o b s = 545.0 ; t_R = 3.25 分。

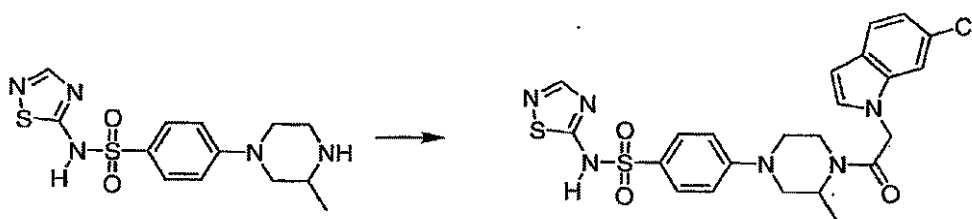
【 0 5 4 9 】

4 - (4 - (2 - (6 - クロロ - 1H - インドール - 1 - イル) アセチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド

20

【 0 5 5 0 】

【 化 2 3 4 】



30

一般的操作法 9、方法 A に従って合成。反応は 4 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド (35 mg、0.10 ミリモル)、2 - (6 - クロロ - 1H - インドール - 1 - イル) 酢酸 (23 mg、0.10 ミリモル)、BOP 試薬 (46 mg、0.10 ミリモル)、トリエチルアミン (14 μ L、0.10 ミリモル) 及び DMF (300 μ L) で設定した。LC / MS (10% ~ 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA)) , m / z : M + 1 o b s = 545.0 ; t_R = 3.25 分。

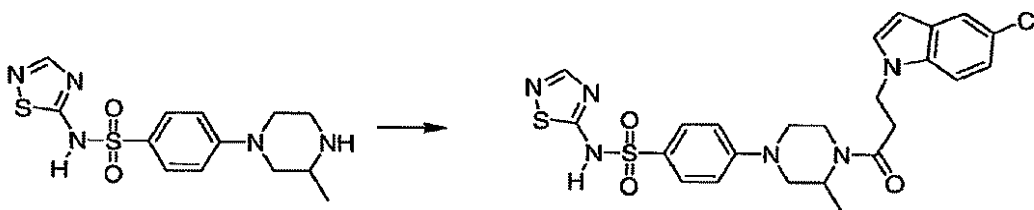
【 0 5 5 1 】

4 - (4 - (3 - (5 - クロロ - 1H - インドール - 1 - イル) プロパノイル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド

40

【 0 5 5 2 】

【化 2 3 5】



一般的操作法 9、方法 A に従って合成。反応は 4 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド (3 5 m g 、 0 . 1 0 ミリモル) 、 3 - (5 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパン酸 (2 5 m g 、 0 . 1 0 ミリモル) 、 B O P 試薬 (4 6 m g 、 0 . 1 0 ミリモル) 、 トリエチルアミン (1 4 μ L 、 0 . 1 0 ミリモル) 及び D M F (3 0 0 μ L) で設定した。L C / M S (1 0 % ~ 9 9 % C H ₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H ₂ O (0 . 0 5 % T F A)) , m / z : M + 1 o b s = 5 4 5 . 0 ; t _R = 3 . 2 5 分。

10

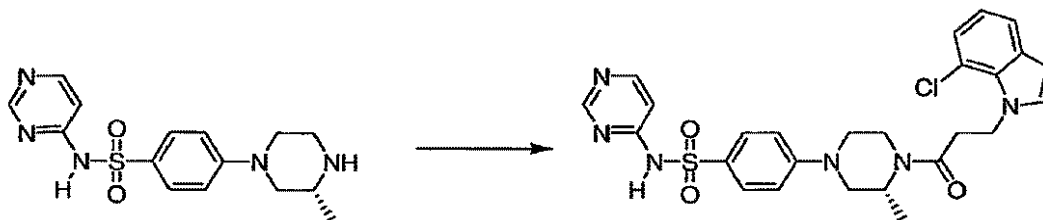
【 0 5 5 3 】

(R) - 4 - (4 - (3 - (7 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパノイル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N - (ピリミジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド

20

【 0 5 5 4 】

【化 2 3 6】



一般的操作法 9、方法 A に従って合成。反応は (R) - 4 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N - (ピリミジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド 0 . 1 ミリモル、 3 - (7 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパン酸 0 . 1 5 ミリモル、 B O P 試薬 0 . 1 5 ミリモル、 トリエチルアミン 0 . 1 5 ミリモル及び D M F (3 0 0 μ L) で設定した。L C / M S (1 0 % ~ 9 9 % C H ₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H ₂ O (0 . 0 5 % T F A)) , m / z : M + 1 o b s = 5 3 9 . 5 ; t _R = 2 . 8 9 分。

30

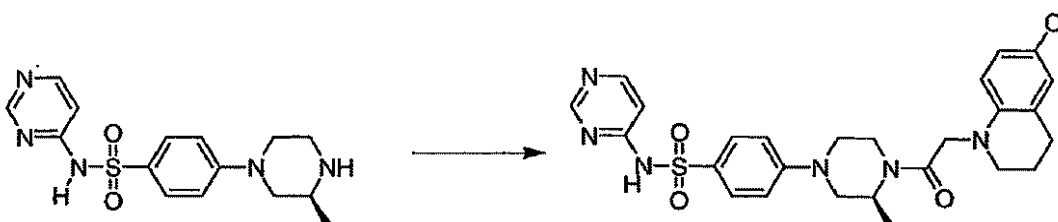
【 0 5 5 5 】

(S) - 4 - (4 - (2 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) アセチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N - (ピリミジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド

40

【 0 5 5 6 】

【化 2 3 7】



一般的操作法 9、方法 A に従って合成。反応は (S) - 4 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N - (ピリミジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド 0 . 1 ミリモル、 2

50

- (6-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)酢酸0.15ミリモル、BOP試薬0.15ミリモル、トリエチルアミン0.15ミリモル及びDMF(300 μ L)で設定した。LC/MS(10%~99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), m/z : $M+1$ obs = 541.5; t_R = 2.96分。
【0557】

実施例 3

(R)-t-ブチル-3-(O-t-ブチルジフェニルシラン)メチル-ピペラジン-1-カルボキシレート

【0558】

【化238】

10



(R)-t-ブチル-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1 g、4.62ミリモル)及びイミダゾール(0.629 g、9.24ミリモル)の混合物を CH_2Cl_2 (10 mL)中に溶解した。t-ブチルクロロジフェニルシラン(1.18 mL、5.08ミリモル)を10分間かけて滴下した。添加終了後、混合物を3時間RTで攪拌した。反応混合物を CH_2Cl_2 50 mLで希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液(3 x 20 mL)、塩水(2 x 20 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濃縮した。 CH_2Cl_2 中2~10%メタノールを用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、白色固体として(R)-t-ブチル-3-(O-t-ブチルジフェニルシラン)メチル-ピペラジン-1-カルボキシレートを得た(1.7 g、81%)。

20

【0559】

【化239】

^1H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.63-7.61 (m, 5H), 7.48-7.45 (m, 5H), 4.13-3.44 (m, 5H), 2.80 (d, J

【0560】

30

【化240】

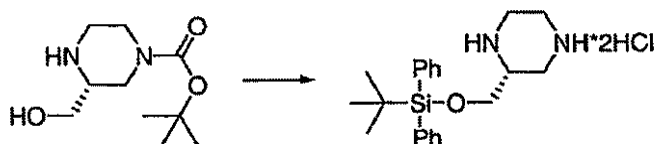
= 11.8 Hz, 2H), 2.66 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.01 (s, 9H). LC/MS (10%~99%

CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), m/z : $M+1$ obs = 455.5; t_R = 3.05分

2塩酸(R)-2-(O-t-ブチルジフェニルシラン)メチル-ピペラジン

【0561】

【化241】



40

N_2 雰囲気下、1,4-ジオキサン(4 M、60 mL)中のHClの溶液中の(R)-t-ブチル-3-(O-t-ブチルジフェニルシラン)メチル-ピペラジン-1-カルボキシレート(1.7 g、3.74ミリモル)の溶液を16時間RTで攪拌した。形成した沈殿を濾過し、1,4-ジオキサン(20 mL)で洗浄し、2塩酸2-(O-t-ブチルジフェニルシラン)メチル-ピペラジンを得た(1.4 g、88%)。LC/MS(10%~99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), m/z : $M+1$ obs = 355.5; t_R = 2.42分。

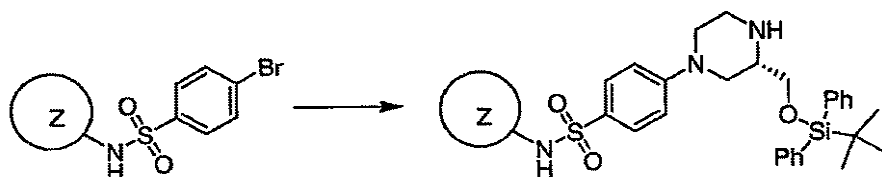
【0562】

50

一般的操作法 10

【0563】

【化242】



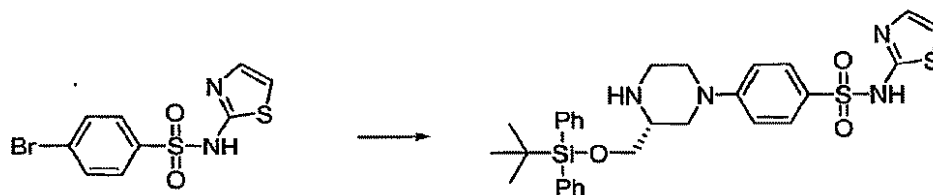
4 - ブロモベンゼンスルホンアミド (1 当量)、ピペラジン (1 ~ 10 当量)、Pd₂(dba)₃ (0.02 ~ 0.075 当量)、2 - (ジ - t - ブチルホスフィノ) ビフェニル (0.08 ~ 0.2 当量)、NaO - tBu (2 ~ 6 当量) 及びトルエン (4 - ブロモベンゼンスルホンアミドの 0.1 ~ 0.4 M) の混合物を 1 ~ 6 時間 80 で加熱した。CH₂Cl₂ 中 10% MeOH (1 ~ 2% トリエチルアミン添加) を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

【0564】

4 - ((R) - 2 - (O - t - ブチルジフェニルシラン) メチル - ピペラジン - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0565】

【化243】



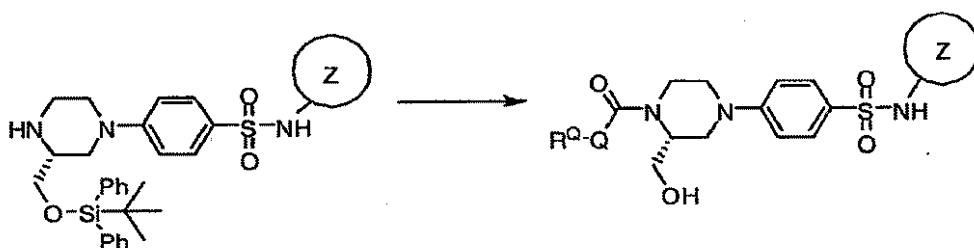
一般的操作法 10 に従って合成。2 塩酸 ((R) - 2 - (O - t - ブチルジフェニルシラン) メチル - ピペラジン (1 g、2.33 ミリモル)、4 - ブロモ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (0.74 g、2.33 ミリモル)、Pd₂(dba)₃ (426 mg、0.466 ミリモル)、4, 5 - ビス (ジフェニル) ホスフィノ - 9, 9 - ジメチルキサンテン (270 mg、0.466 ミリモル)、NaO - tBu (1.34 g、13.98 ミリモル) の混合物を N₂ パージ (3 回) した。1, 4 - ジオキサン (20 ml) を上記混合物に N₂ 下に添加した。反応混合物を 1 時間 80 で攪拌し、冷却し、セライトで濾過した。濾液を濃縮した。CH₂Cl₂ 中 2 ~ 10% メタノールを用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、白色固体として 4 - ((R) - 3 - (O - t - ブチルジフェニルシラン) メチル - ピペラジン - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドを得た (0.85 g、64%)。LC/MS (10% ~ 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA))、m/z: M + 1 obs = 593.4; t_R = 2.97 分。

【0566】

一般的操作法 11

【0567】

【化244】



10

20

30

40

50

カルボン酸（１．２当量、０．１７ミリモル）及び NaHCO_3 （２当量、０．２２ミリモル）に、DMF（０．１５～０．２５Ｍ，０．２５ｍＬ）中のHATU（１．２当量、０．１７ミリモル）を添加した。次にDMF（０．１５～０．２５Ｍ，０．２５ｍＬ）中のアミン（１当量、０．１１ミリモル）の溶液を添加し、反応混合物を１９時間RTで攪拌した。反応混合物を酢酸エチル５ｍＬで希釈し、水（３×５ｍＬ）、重炭酸ナトリウム飽和水溶液（３×５ｍＬ）及び塩水（２×５ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、濃縮してＯ－ｔ－ブチルジフェニルシラン保護ベンゼンスルホンアミドを得た。粗生成物をTHF（２ｍＬ）に溶解し、０℃に冷却した。これにTHF中の１ＭのTBAFの溶液（０．２ｍＬ、０．２ミリモル）を添加した。反応混合物を４時間RTで攪拌し、濃縮し、 CH_2Cl_2 中５％メタノールを用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

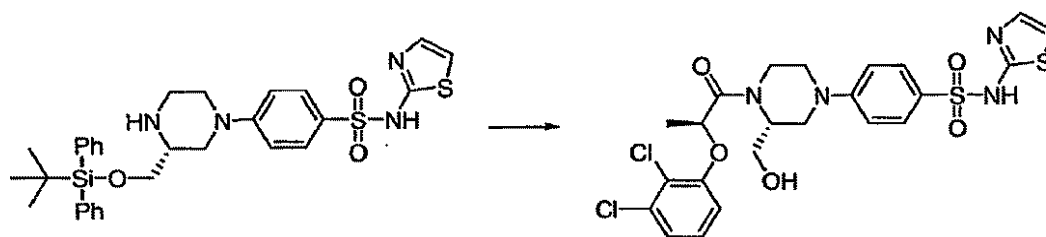
10

【０５６８】

（Ｓ）－２－（２，３－ジクロロフェノキシ）－１－（（Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）－４－（４－Ｎ－（チアゾール－２－イル）ベンゼンスルホンアミド）ピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン

【０５６９】

【化２４５】



20

一般的操作法１１を用いて製造。DMF（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（２，３－ジクロロフェノキシ）プロパン酸（２８５．３ｍｇ、１．２１ミリモル）及びHATU（４５６ｍｇ、１．２１ミリモル）の溶液を１時間０℃において N_2 雰囲気下に攪拌した。この混合物に、４－（（Ｒ）－２－Ｏ－ｔ－ブチルジフェニルシラン）メチル－ピペラジン－Ｎ－（チアゾール－２－イル）ベンゼンスルホンアミド（６００ｍｇ、１．０ミリモル）及び NaHCO_3 （２０１ｍｇ、２．４ミリモル）をRTで N_2 下に添加し、そして反応混合物を１６時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈し、水（３×５０ｍＬ）、重炭酸ナトリウム飽和水溶液（３×５０ｍＬ）及び塩水（２×５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、濃縮した。ヘキサン中２０～１００％酢酸エチルを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、粗製の（Ｓ）－２－（２，３－ジクロロフェノキシ）－１－（（Ｒ）－２－（Ｏ－ｔ－ブチルジフェニルシラン）－４－（４－Ｎ－（チアゾール－２－イル）ベンゼンスルホンアミド）ピペラジン－１－イル）プロパン－１－オンを得た（２．０ｇ）。この粗製物質をTHF（５ｍＬ）に溶解し、０℃に冷却した。これにTHF中１ＭのTBAFの溶液（５ｍＬ、５ミリモル）を添加した。反応混合物を４時間RTで攪拌し、濃縮し、 CH_2Cl_2 中５％メタノールを用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、（Ｓ）－２－（２，３－ジクロロフェノキシ）－１－（（Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）－４－（４－Ｎ－（チアゾール－２－イル）ベンゼンスルホンアミド）ピペラジン－１－イル）プロパン－１－オンを得た（２００ｍｇ、３４％）。LC/MS（１０％～９９％ CH_3CN （０．０３５％TFA）/ H_2O （０．０５％TFA））， m/z ： $M+1$ $obs = 571.2$ ； $t_R = 2.95$ 分。

30

40

【０５７０】

【化 2 4 6】

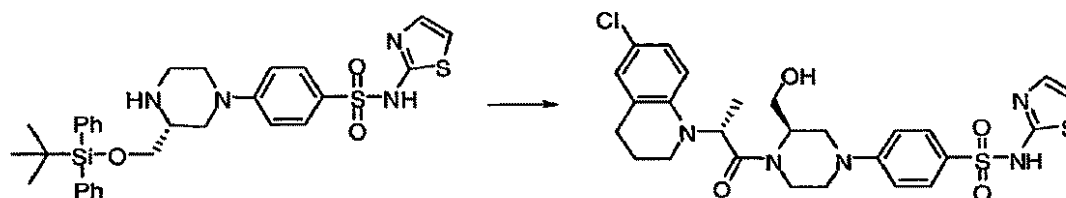
¹H NMR

(400 MHz, DMSO-d₆) □7.61 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.28-7.18 (m, 3H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.88-6.87 (m, 1H), 6.78 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.54-4.93 (m, 2H), 4.39-3.49 (m, 6H), 3.02-2.86 (m, 2H), 1.52 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

4 - ((R) - 4 - (R) - 2 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) プロパノイル) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 5 7 1 】

【化 2 4 7】



一般的操作法 11 を用いて製造。DMF (5 m L) 中の (R) - 2 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) プロパン酸 (4 8 3 m g 、 2 . 0 1 ミリモル) 及び H A T U (7 6 3 m g 、 2 . 0 1 ミリモル) の溶液を 1 時間 0 で N₂ 雰囲気下に攪拌した。この混合物に、4 - ((R) - 2 - O - t - ブチルジフェニルシラン) メチル - ピペラジン - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (1 0 0 0 m g 、 1 . 6 8 ミリモル) 及び Na H C O₃ (2 8 2 m g 、 3 . 3 6 ミリモル) を R T で N₂ 下に添加し、そして反応混合物を 1 6 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (3 0 m L) で希釈し、水 (3 × 5 0 m L) 、重炭酸ナトリウム飽和水溶液 (3 × 5 0 m L) 及び塩水 (2 × 5 0 m L) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、濃縮した。ヘキサン中 2 0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチルを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、粗製の 4 - ((R) - 4 - (R) - 2 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) プロパノイル) - 3 - (O - t - ブチルジフェニルシラン) メチルピペラジン) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドを得た (1 . 0 g 、 7 4 %) 。この粗製物質を T H F (5 m l) に溶解し、0 に冷却した。これに T H F 中 1 M の T B A F の溶液 (2 m L 、 2 ミリモル) を添加した。反応混合物を 4 時間 R T で攪拌し、濃縮し、C H₂ C l₂ 中 5 % メタノールを用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、4 - ((R) - 4 - (R) - 2 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) プロパノイル) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドを得た (4 0 0 m g 、 2 工程に渡り 4 1 %) 。 L C / M S (1 0 % ~ 9 9 % C H₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H₂ O (0 . 0 5 % T F A)) , m / z : M + 1 o b s = 5 7 6 . 1 3 ; t_R = 3 . 1 4 分。

【 0 5 7 2 】

【化 2 4 8】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-

d₆) □7.58 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.03-6.92 (m, 4H), 6.78-6.76 (m, 2H), 5.00-4.79 (m, 2H), 4.43 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.06-3.38 (m, 5H), 3.20-2.59 (m, 6H), 1.87-1.72 (m, 2H), 1.24 (s, 3H).

4 - ((R) - 4 - ((S) - 2 - (6 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) プロ

10

20

30

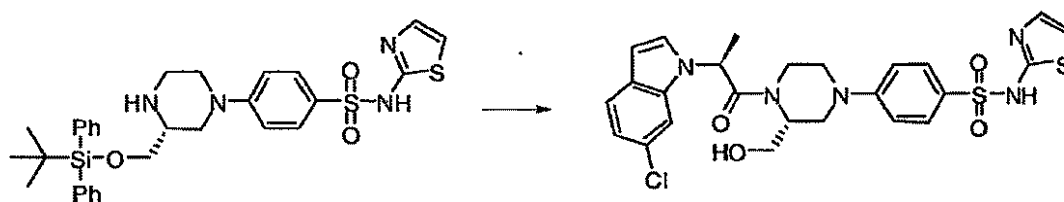
40

50

パノイル) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0573】

【化249】



10

一般的操作法11を用いて製造。DMF (5 mL) 中の (S) - 2 - (6 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパン酸 (207.3 mg、0.93ミリモル) 及び HATU (353.9 mg、0.93ミリモル) の溶液を1時間0においてN₂雰囲気下に攪拌した。この混合物に、4 - ((R) - 2 - O - t - ブチルジフェニルシラン) メチル - ピペラジン - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (460 mg、0.77ミリモル) 及び NaHCO₃ (141 mg、1.68ミリモル) をRTでN₂下に添加し、そして反応混合物を16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、水 (3 × 50 mL)、重炭酸ナトリウム飽和水溶液 (3 × 50 mL) 及び塩水 (2 × 50 mL) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、濃縮した。ヘキサン中20 ~ 100%酢酸エチルを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、粗製の4 - ((R) - 4 - ((S) - 2 - (6 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパノイル) - 3 - (O - t - ブチルジフェニルシラン) メチル - ピペラジン) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドを得た (0.32 g、51%)。この粗製物質をTHF (5 mL) に溶解し、0に冷却した。これにTHF中1 MのTBAFの溶液 (1 mL、1ミリモル) を添加した。反応混合物を4時間RTで攪拌し、濃縮し、CH₂Cl₂中5%メタノールを用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、4 - ((R) - 4 - ((S) - 2 - (6 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパノイル) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドを得た (120 mg、2工程に渡り50%)。LC/MS (10% ~ 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA))、m/z: M + 10 b s = 560.2; t_R = 3.02分。

20

30

【0574】

【化250】

¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) □7.66 (s, 1H), 7.57 (t, J = 9.7 Hz, 3H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.21 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.93 (dd, J = 16.4, 9.0 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 5.85-5.80 (m, 1H), 5.16 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.31 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.05-3.37 (m, 3H), 3.03-2.90 (m, 2H), 1.57-1.51 (m, 3H).

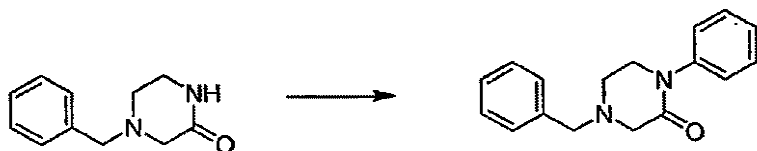
40

実施例4

4 - ベンジル - 1 - フェニルピペラジン - 2 - オン

【0575】

【化 2 5 1】



25 mL 容のマイクロウェーブ用容器に 4 - プロモベンゼン (6.1 g、39.0 ミリ
 モル)、4 - ベンジルピペラジン - 2 - オン (5.0 g、36.3 ミリモル)、炭酸カリ
 ウム (3.6 g、26.3 ミリモル) 及びヨウ化銅 (I) (500 mg、2.6 ミリモル)
 を添加した。反応容器を密封し、窒素パージした。無水 NMP (8.0 mL) をシリ
 ジで添加した。容器を 40 分間 220 にマイクロウェーブで加熱した。混合物セラ
 イトベッドを通して濾過し、次に CH₂Cl₂ (20 mL) を使用した。濾液を CH₂Cl₂
 中 2 % MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し。白色固体として所
 望のピペラジノンを得た (3.4 g、12.7 ミリモル、50 % 収率)。

10

【0576】

【化 2 5 2】

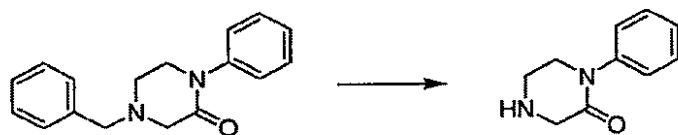
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) □7.42 - 7.24 (m, 10H), 3.69 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.63
 (s, 1H), 3.40-3.31 (m, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.81 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H). LC/MS (10%-99% CH₃CN
 (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)), *m/z*: *M*+1 *obs* = 267.3; *t_R* = 1.63 分

20

1 - フェニルピペラジン - 2 - オン

【0577】

【化 2 5 3】



4 - ベンジル - 1 - フェニルピペラジン - 2 - オン (13.0 g、48.8 ミリモル)
 、10 % Pd / C (700 mg) 及び酢酸 (150 mL) の混合物を 3 時間大気圧下にお
 いて水素下に攪拌した。反応を窒素パージし、セライトベッドを通して濾過した。濾液を
 濃縮し、残留物を CH₂Cl₂ 中 10 % MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラ
 フィーで精製し、白色固体として所望のピペラジノンを得た (8.3 g、146.8 ミリモ
 ル、96 % 収率)。

30

【0578】

【化 2 5 4】

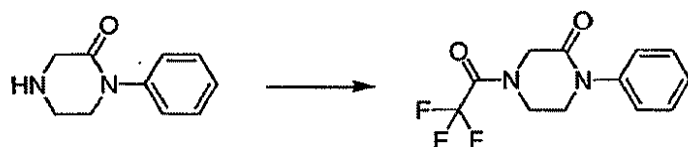
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) □7.43 - 7.38 (m, 2H),
 7.30 - 7.26 (m, 3H), 3.70 - 3.67 (m, 4H), 3.35 (s, 1H), 3.22 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H). LC/MS (10%-
 99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)), *m/z*: *M*+1 *obs* = 177.2; *t_R* = 0.44 分

40

1 - フェニル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) ピペラジン - 2 - オン

【0579】

【化 2 5 5】



50

- 78 の 1 - フェニルピペラジン - 2 - オン (1 . 3 g、7 . 1 ミリモル)、トリエチルアミン (0 . 7 2 g、7 . 1 ミリモル) 及び CH_2Cl_2 (2 0 m L) の攪拌溶液に、無水トリフルオロ酢酸 (1 . 4 8 g、7 . 1 ミリモル) を 1 0 分間かけて滴下した。次に混合物を 3 0 分かけて 2 5 °C まで戻した。反応混合物を CH_2Cl_2 と水との間に分配した。有機性部分を蒸発させ、ヘキサン中 3 0 % E t O A c を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として所望のアミドを得た (1 . 2 g、4 . 4 ミリモル、6 2 % 収率)。LC / MS (1 0 % ~ 9 9 % CH_3CN (0 . 0 3 5 % T F A) / H_2O (0 . 0 5 % T F A)) , m/z : $M + 1$ o b s = 2 7 2 . 8 ; t_R = 2 . 4 8 分。

【 0 5 8 0 】

【 化 2 5 6 】

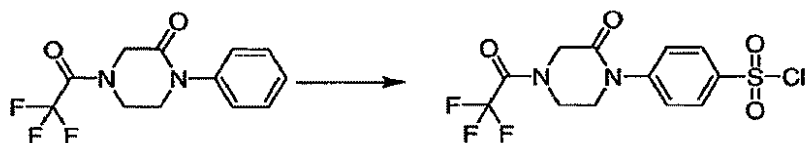
10

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51-7.40 (m, 2H), 7.39-7.21 (m, 3H), 4.45 (s, 2H), 4.11-3.98 (m, 2H), 3.86-3.81 (m, 2H).

4 - (2 - オキソ - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) ピペラジン - 1 - イル) ベンゼン - 1 - スルホニルクロリド

【 0 5 8 1 】

【 化 2 5 7 】



20

N_2 下、1 - フェニル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) ピペラジン - 2 - オン (1 . 2 g、4 . 4 ミリモル) 及びクロロスルホン酸 (3 . 0 m L) の攪拌溶液を 4 0 分間 8 0 °C で加熱した。混合物を 0 °C に冷却し、氷水 (1 5 0 m L) に注ぎ込み、その後 E t O A c (3 0 0 m L) を添加した。有機性部分を蒸発させ、ヘキサン中 5 0 % E t O A c を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、透明な油状物として所望のスルホニルクロリドを得た (9 0 0 m g、2 . 4 ミリモル、5 5 % 収率)。LC / MS (1 0 % ~ 9 9 % CH_3CN (0 . 0 3 5 % T F A) / H_2O (0 . 0 5 % T F A)) , m/z : $M + 1$ o b s = 3 7 0 . 8 ; t_R = 3 . 0 2 分。

30

【 0 5 8 2 】

【 化 2 5 8 】

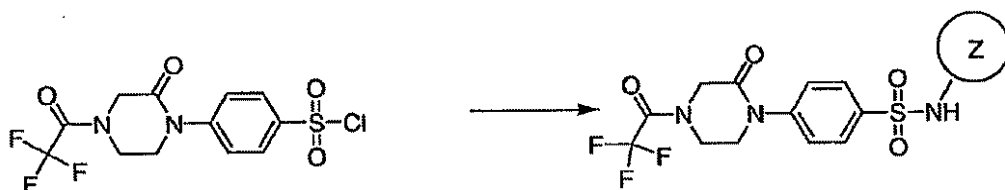
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, 2H), 7.65

(d, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.11 (t, 2H), 3.93 (t, 2H).

一般的操作法 1 2、方法 A

【 0 5 8 3 】

【 化 2 5 9 】



40

N_2 雰囲気下、スルホニルクロリド (1 ミリモル) 及びアミノ複素環 (1 ミリモル) 及びピリジン (1 . 0 m L) の混合物を 1 9 時間 R T で攪拌した。粗生成物を CH_2Cl_2 中 M e O H を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

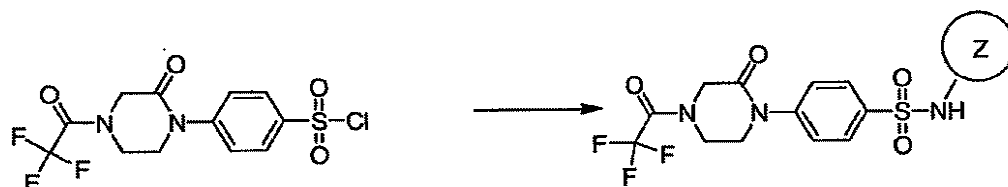
【 0 5 8 4 】

一般的操作法 1 2、方法 B

【 0 5 8 5 】

50

【化 2 6 0】



N₂ 雰囲気下、アセトニトリル (5 mL) 中のスルホニルクロリド (1 ミリモル) 及びアミノ複素環 (1 ミリモル) 及び D A B C O (1.0 mL) の混合物を 19 時間 R T で攪拌した。粗生成物を C H₂ C l₂ 中 M e O H を用いながらシリカゲルクロマトグラフィー

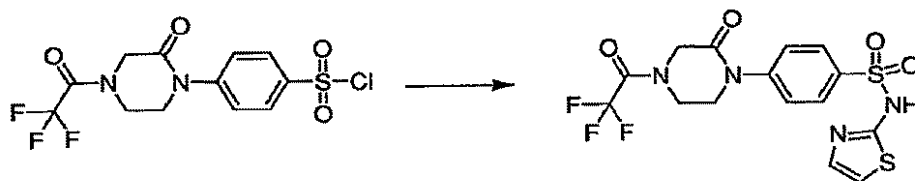
10

【0 5 8 6】

4 - (2 - オキソ - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0 5 8 7】

【化 2 6 1】



20

一般的操作法 1 2、方法 A に従って合成。反応は 2 - アミノチアゾール (2.4 g、24.2 ミリモル)、無水ピリジン (10 mL) 及び 4 - (2 - オキソ - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) ピペラジン - 1 - イル) ベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (9.0 g、24.2 ミリモル) で設定した。暗色の油状物を C H₂ C l₂ 中 5 % M e O H を用いたシリカゲルクロマトグラフィーと、その後のヘキサン中 80 % E t O A c を用いたシリカゲル上の 2 回目の精製により精製し、白色固体として所望のスルホンアミドを得た (5.1 g、11.7 ミリモル、48 % 収率)。L C / M S (10 % ~ 99 % C H₃ C N (0.035 % T F A) / H₂ O (0.05 % T F A)) , m / z : M + 1 o b s = 435.2 ; t_R = 2.35 分。

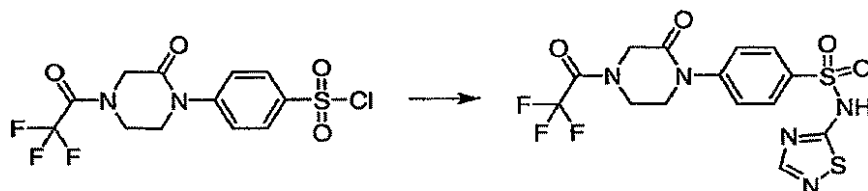
30

【0 5 8 8】

4 - (2 - オキソ - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0 5 8 9】

【化 2 6 2】



40

一般的操作法 1 2、方法 A に従って合成。反応は塩酸 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イルアミン (0.56 g、4.0 ミリモル)、無水ピリジン (3.5 mL) 及び 4 - (2 - オキソ - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) ピペラジン - 1 - イル) ベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (1.5 g、4.0 ミリモル) で設定した。暗色の油状物を C H₂ C l₂ 中 5 % M e O H を用いたシリカゲルクロマトグラフィーと、その後のヘキサン中 80 % E t O A c を用いたシリカゲル上の 2 回目の精製により精製し、白色固体として所望のスルホンアミドを得た (0.73 g、1.92 ミリモル、48 % 収率)。L C / M S (10 % ~ 99 % C H₃ C N (0.035 % T F A) / H₂ O (0.05 % T F A))

50

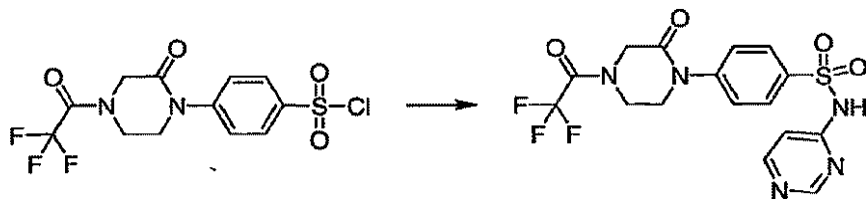
), m/z : $M + 1$ obs = 436.1; t_R = 2.27分。

【0590】

4-(2-オキソ-4-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ピペラジン-1-イル)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0591】

【化263】



10

一般的操作法12、方法Bに従って合成。反応は4-アミノピリミジン(0.26g、2.16ミリモル)、無水アセトニトリル(10mL)、DABCO(0.24gm、2.16ミリモル)及び4-(2-オキソ-4-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ピペラジン-1-イル)ベンゼン-1-スルホニルクロリド(0.80g、2.16ミリモル)で設定した。暗色の油状物を CH_2Cl_2 中5%MeOHを用いたシリカゲルクロマトグラフィーと、その後のジクロロメタン中80%メタノールを用いたシリカゲル上の2回目の精製により精製し、白色固体として所望のスルホンアミドを得た(0.43g、0.93ミリモル、47%収率)。LC/MS(10%~99% CH_3CN (0.035%TFA)/ H_2O (0.05%TFA)), m/z : $M + 1$ obs = 439.3; t_R = 2.3分。

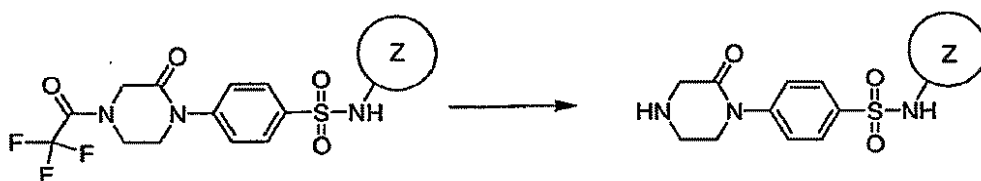
20

【0592】

一般的操作法13

【0593】

【化264】



30

0の水酸化ナトリウム(10当量、10ミリモル)及び H_2O (5.0mL)の攪拌溶液にトリフルオロメチルアセチルアミン(1当量、1ミリモル)を10分間かけて少しずつ添加した。混合物を30分間周囲温度で攪拌した。溶液を0に冷却し、その後1.0NのHCl水溶液(10当量、10ミリモル)を添加した。生成物をMeOHとの共沸、又は、磨砕により精製した。

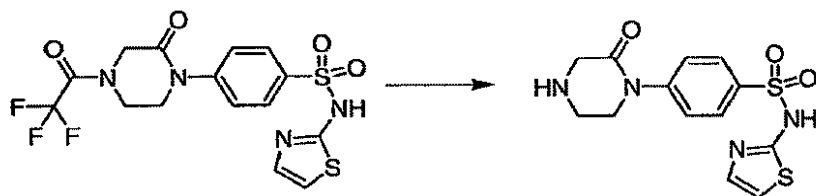
【0594】

4-(2-オキソピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

40

【0595】

【化265】



0の水酸化ナトリウム(1.38g、34.5ミリモル)及び H_2O (5.0mL)

50

の攪拌溶液に 4 - (2 - オキソ - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (5 . 0 g 、 1 1 . 5 ミリモル) を 1 0 分間かけて少しずつ添加した。混合物を 3 0 分間周囲温度で攪拌した。溶液を 0 に冷却し、その後 1 . 0 N の H C l 水溶液 (3 4 . 5 m L 、 3 4 . 5 ミリモル) を添加した。明黄色の溶液を < 3 0 において M e O H (4 x 1 0 0 m L) と共に共沸した。得られた固体を C H ₂ C l ₂ 中 5 0 % M e O H (2 0 0 m L) 中に懸濁し、そして 5 分間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を蒸発させて明黄色固体として所望のアミンを得た (2 . 5 g 、 7 . 4 ミリモル、 6 4 % 収率) 。 L C / M S (1 0 % ~ 9 9 % C H ₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H ₂ O (0 . 0 5 % T F A)) , m / z : M + 1 o b s = 3 3 9 . 3 ; t_R = 0 . 5 1 分。

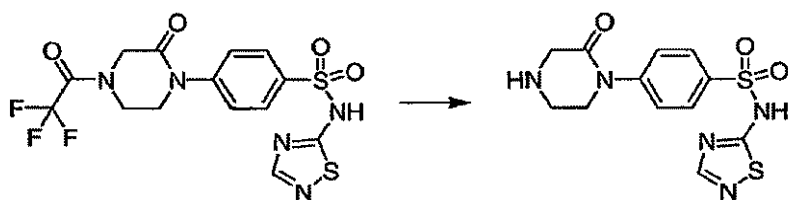
10

【 0 5 9 6 】

4 - (2 - オキソピペラジン - 1 - イル) - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 5 9 7 】

【 化 2 6 6 】



20

一般的操作法 1 3 に従って合成。0 の水酸化ナトリウム (0 . 6 7 g 、 1 6 . 8 ミリモル) 及び H ₂ O (5 . 0 m L) の攪拌溶液に 4 - (2 - オキソ - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (1 , 2 , 4 - チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (0 . 7 3 g 、 1 . 6 8 ミリモル) を 1 0 分間かけて少しずつ添加した。混合物を 3 0 分間周囲温度で攪拌した。溶液を 0 に冷却し、その後 1 . 0 N の H C l 水溶液 (1 6 . 8 m L 、 1 6 . 8 ミリモル) を添加した。明黄色の溶液を < 3 0 において M e O H (4 x 1 0 0 m L) と共に共沸した。得られた固体を C H ₂ C l ₂ 中 5 0 % M e O H (2 0 0 m L) 中に懸濁し、そして 5 分間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を蒸発させて明黄色固体として所望のアミンを得た (1 . 1 5 g 、 1 . 6 8 ミリモル、 1 0 0 % 収率) 。 L C / M S (1 0 % ~ 9 9 % C H ₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H ₂ O (0 . 0 5 % T F A)) , m / z : M + 1 o b s = 3 4 0 ; t_R = 0 . 4 4 分。

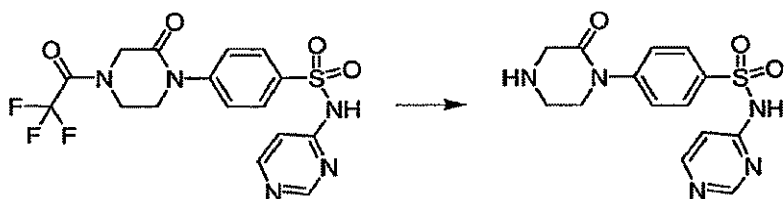
30

【 0 5 9 8 】

4 - (2 - オキソピペラジン - 1 - イル) - N - (ピリミジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 5 9 9 】

【 化 2 6 7 】



40

一般的操作法 1 3 に従って合成。0 の水酸化ナトリウム (H ₂ O 中 1 . 0 M 、 1 0 m L 、 1 0 ミリモル) の攪拌溶液に 4 - (2 - オキソ - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (ピリミジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド (0 . 4 5 g 、 1 . 0 1 ミリモル) を 1 0 分間かけて少しずつ添加した。混合物を 3 0 分間周囲温度で攪拌した。溶液を 0 に冷却し、その後 1 . 0 N の H C l 水溶液 (1 0 m L 、 1 0 ミリモル) を添加した。明黄色の溶液を < 3 0 において M e O H (4 x 1 0 0

50

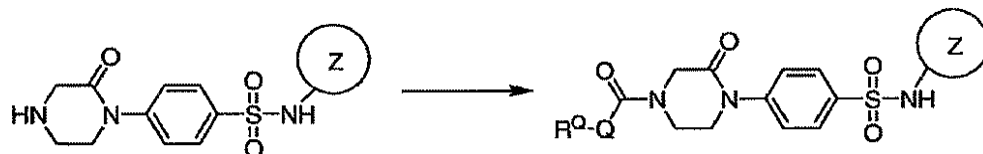
mL)と共に共沸した。得られた固体を CH_2Cl_2 中50%MeOH(200mL)中に懸濁し、そして5分間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を蒸発させて明黄色固体として所望のアミンを得た(1.15g、定量的収率)。LC/MS(10%~99% CH_3CN (0.035%TFA)/ H_2O (0.05%TFA)), m/z : $M+1$ obs = 334; t_R = 0.44分。

【0600】

一般的操作法14、方法A

【0601】

【化268】



10

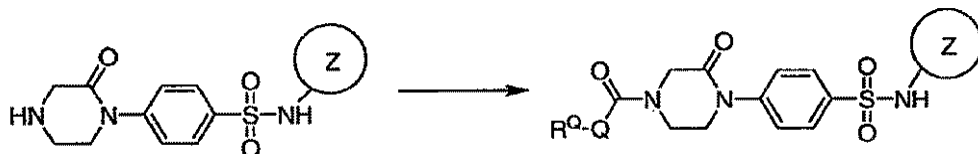
ピペラジノン(1.0当量)、カルボン酸(1.0当量)、HATU試薬(2.0当量)、炭酸ナトリウム(3.0当量)及びDMF/ CH_2Cl_2 (ピペラジノンに対して0.5~1.0M)の混合物を19時間25℃で攪拌した。 CH_2Cl_2 中5%MeOHを用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

【0602】

一般的操作法14、方法B

【0603】

【化269】



20

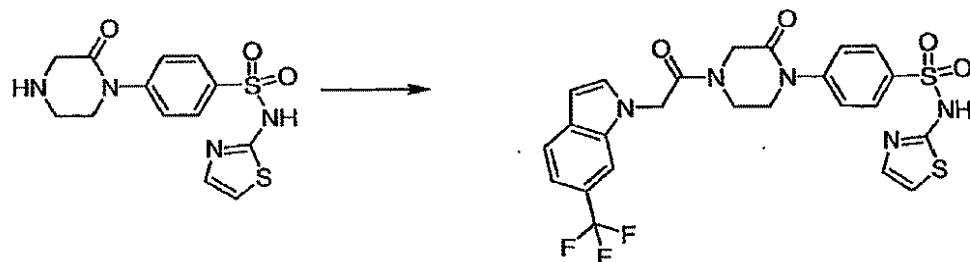
ピペラジノン(1.5当量)、カルボン酸(1.0当量)、HATU試薬(2.0当量)、炭酸ナトリウム(2.0当量)及びDMF(ピペラジノンに対して1.3M)の混合物を2~6時間25℃で攪拌した。Gilson HPLCで精製し、所望の生成物を得た。

30

4-(2-オキソ-4-(2-(6-トリフルオロメチル)-1H-インドール-1-イル)アセチル)ピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0604】

【化270】



40

一般的操作法14、方法Aに従って合成。反応は4-(2-オキソピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(100mg、0.29ミリモル)、2-(6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-1-イル)酢酸(71mg、0.29ミリモル)、HATU試薬(220mg、0.58ミリモル)、重炭酸ナトリウム(74mg、0.87ミリモル)及びDMF/ CH_2Cl_2 -1/1(0.50mL)で設定し、白色固体として所望のアミドを得た(55mg、0.10ミリモル、

50

3.4 % 収率)。

【0605】

【化271】

¹H

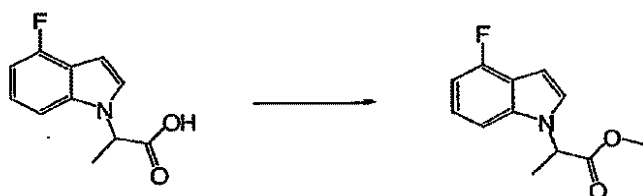
NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.78 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 5.1, 8.4 Hz, 2H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.81 (s, 2H). LC/MS (10%–99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA), *m/z*: *M*+1 *obs* = 564.4; *t_R* = 3.17 分

10

1 - メチル 2 - (4 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパノエート

【0606】

【化272】



20

メタノール (250 mL) 中の 2 - (4 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) プロピオン酸 (19.0 g、92 ミリモル) の冷却 (0 ~ 5 °C) 溶液に、チオニルクロリド (15 mL、207 ミリモル) を滴下した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。混合物を蒸発乾固させ、残留物を酢酸エチル (0.5 L) に溶解した。この溶液を水 (2 × 200 mL)、塩水 (200 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上に乾燥し、濾過し、蒸発乾固させて茶色味を帯びた油状物として所望のメチルエステルを得た (26.0 g、92 ミリモル、100 % 収率)。

【0607】

【化273】

30

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.24-7.23 (m, 1H), 7.18-7.04 (m, 2H), 6.82-6.78 (m, 1H), 6.65-6.63 (m, 1H), 5.17 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.82 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H).

メチル 2 - (4 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパノエート

【0608】

【化274】



40

1 - メチル 2 - (4 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパノエート (20.6 g、93 ミリモル) を窒素雰囲気下無水 THF (100 mL) に溶解した。この溶液を - 78 °C に冷却し、THF / ヘキサン / エチルベンゼン中 1.8 M のリチウムジイソプロピルアミドの溶液 (商業用等級、60 mL、108 ミリモル) をシリンジでゆっくり添加した。添加中、内部温度を - 60 °C に維持した。混合物を 1 時間 - 78 °C で攪拌した。ヨウ化メチル (11 mL、177 ミリモル) をシリンジで添加した。- 78 °C で 15 分の

50

後、ドライアイス/アセトンパスを取り外し、反応混合物を放置して室温に戻した。酢酸エチル (0.5 L) を添加し、溶液を水 (3 × 200 mL)、1 N 水性 HCl (2 × 200 mL)、水 (2 × 200 mL)、塩水 (3 × 100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上に乾燥した。溶液を減圧下に 50 で蒸発乾固させ、所望のエステルを得た (21.3 g、90 ミリモル、97 % 収率)。

【0609】

【化275】

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.10-

7.04 (m, 1H), 6.95-6.93 (m, 2H), 6.82-6.75 (m, 1H), 6.62-6.60 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.89 (s, 6H).

10

2 - (4 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン酸

【0610】

【化276】



20

1 - メチル 2 - (4 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパノエート (21.3 g、91 ミリモル)、1 N 水性 NaOH (150 mL) 及びメタノール (150 mL) の混合物を一夜 75 に加熱した。50 で減圧下に蒸発させることにより揮発性物質を除去し、残留物に酢酸エチル (250 mL) 及び水 (200 mL) を添加した。層を分離させ、水層を pH < 1 となるまで濃塩酸で酸性化した。水層を酢酸エチル (1 × 200 mL、1 × 50 mL) で抽出し、合わせた抽出液を塩水 (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上に乾燥し、濾過し、50 で減圧下に蒸発乾固させ、黄色油状物として所望の酸を得た (16.8 g、76 ミリモル、84 % 収率)。

30

【0611】

【化277】

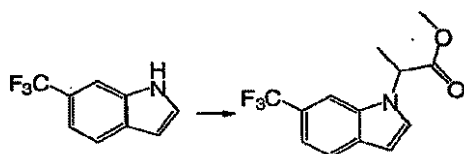
¹H-

NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.12-6.99 (m, 2H), 6.83-6.77 (m, 2H), 6.63-6.62 (m 1H), 1.92 (s, 6H).

メチル 2 - (6 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパノエート

【0612】

【化278】



40

DMSO (7 mL) 中の 6 - トリフルオロメチルインドール (1.33 g、7.18 ミリモル) の溶液に、水酸化カリウム (0.75 mL、13.37 ミリモル) を少しずつ添加した。得られた溶液を 15 分間室温で攪拌した。これにメチル - 2 - プロモプロピオネート (3.6 mL、32.29 ミリモル) を一回で添加した。反応混合物を 16 時間室温で攪拌した。溶液を 0 に冷却し、水 (20 mL) でクエンチングした。混合物を CH₂

50

CH₂Cl₂ (50 mL) で抽出した。この溶液を塩化アンモニウム飽和溶液 (2 × 20 mL)、塩水 (200 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮した。ヘキサン中 15 ~ 40 % CH₂Cl₂ を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、透明な油状物としてメチルエステルを得た (0.89 g、3.23 ミリモル、45 % 収率)。LC/MS (10 % ~ 99 % CH₃CN (0.035 % TFA) / H₂O (0.05 % TFA)) , m/z : M + 10 base = 272.0 ; t_R = 3.56 分。

【0613】

【化279】

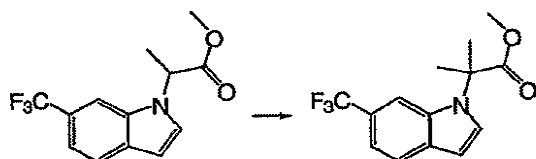
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) □7.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.26-5.20 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.88 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

10

メチル 2 - (6 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパノエート

【0614】

【化280】



20

メチル 2 - (6 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパノエート (0.89 g、3.28 ミリモル) を窒素雰囲気下無水 THF (7 mL) に溶解した。この溶液を -78 に冷却し、THF / ヘプタン / エチルベンゼン中 2 M のリチウムジイソプロピルアミドの溶液 (1.97 mL、3.94 ミリモル) をシリンジでゆっくり添加した。添加中、内部温度を -60 に維持した。混合物を 1 時間 -78 で攪拌した。ヨウ化メチル (0.39 mL、6.23 ミリモル) をシリンジで添加した。-78 で 15 分の後、ドライアイス / アセトンバスを取り外し、反応混合物を放置して室温に戻した。酢酸エチル (0.5 L) を添加し、溶液を水 (3 × 20 mL)、1 N 水性 HCl (2 × 20 mL)、水 (2 × 20 mL)、塩水 (3 × 10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上に乾燥した。溶液を減圧下に 50 で蒸発乾固させ、所望のエステルを得た (0.84 g、2.95 ミリモル、90 % 収率)。

30

【0615】

【化281】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) □7.73 (d, J = 8.3

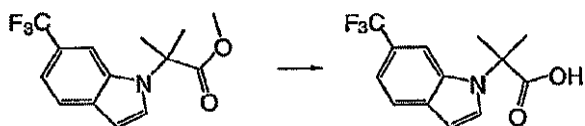
Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.88 (s, 6H).

40

2 - (6 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン酸

【0616】

【化282】



50

メチル 2 - (6 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパノエート (1 . 4 8 g、5 . 1 8 ミリモル)、1 N 水性 N a O H (9 m L) 及びメタノール : T H F (1 : 1、1 8 m L) の混合物を一夜 7 5 ° に加熱した。5 0 ° で減圧下に蒸発させることにより揮発性物質を除去し、残留物に酢酸エチル (5 0 m L) 及び水 (1 5 m L) を添加した。層を分離させ、水層を p H < 1 となるまで濃塩酸で酸性化した。酸性化された層を酢酸エチル (3 × 2 0 m L) で抽出し、合わせた抽出液を塩水 (2 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上に乾燥した。溶液を濃縮し、残留物を C H ₂ C l ₂ 中 0 ~ 5 % メタノールを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、透明な油状物として所望の酸を得た (0 . 5 8 g、2 . 1 2 ミリモル、4 1 % 収率)。

【 0 6 1 7 】

10

【 化 2 8 3 】

¹H NMR

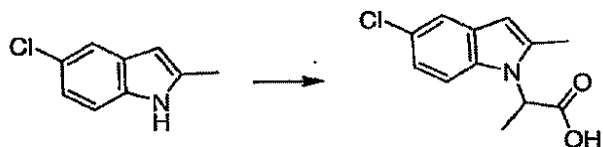
(400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 19.0 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 1.92 (d, *J* = 39.0 Hz, 6H). LC/MS (10%–99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA), *m/z*: *M*+1 *obs* = 272.2; *t_R* = 3.61 分

2 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパン酸

【 0 6 1 8 】

20

【 化 2 8 4 】



D M S O (6 m L) 中の 5 - クロロ - 2 - メチル - インドール (0 . 1 0 0 g、0 . 6 ミリモル) の 0 ° 溶液に、水酸化カリウム (0 . 3 3 g、6 ミリモル) を少しずつ添加した。得られた溶液を 1 5 分間室温で攪拌した。これにメチル - 2 - プロモプロピオネート (0 . 1 m L、0 . 9 ミリモル) を一回で添加した。反応混合物を 1 6 時間室温で攪拌した。溶液を 0 ° に冷却し、水 (2 0 m L) でクエンチングした。混合物を C H ₂ C l ₂ (5 0 m L) で抽出した。この溶液を塩化アンモニウム飽和溶液 (2 × 2 0 m L)、塩水 (2 0 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶液を濃縮し、残留物をヘキサン中 1 5 ~ 4 0 % C H ₂ C l ₂ を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、透明な油状物としてメチルエステルを得た (0 . 0 5 g、0 . 2 1 ミリモル、3 5 % 収率)。L C / M S (1 0 % ~ 9 9 % C H ₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H ₂ O (0 . 0 5 % T F A))、*m/z*: *M* + 1 *obs* = 2 3 8 ; *t_R* = 3 . 0 3 分。

30

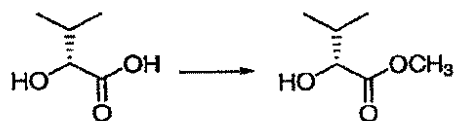
【 0 6 1 9 】

(R) - メチル 2 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタノエート

【 0 6 2 0 】

40

【 化 2 8 5 】



メタノール中の (R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン酸 (5 . 0 g、4 2 . 2 ミリモル) の溶液に、2 0 分かけて 0 ° においてヘキサン中の T M S C H ₂ N ₂ の溶液 (2 M) (6 5 m L) を添加した。反応混合物を 1 時間 0 ° で攪拌した。反応混合物を 2 0 ° のバス温度及び 5 0 m m H g 超の真空中で濃縮した。ヘキサン中 2 ~ 1 0 0 % E t O A c を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、黄色油状物としてエステルを得た (

50

438 mg、12.7ミリモル、30%収率)。

【0621】

【化286】

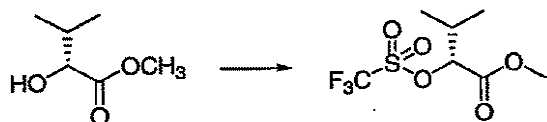
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5.30 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 3.81 (t, $J=0.8$

Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.94-1.86 (m, 1H), 0.88-0.82 (m, 6H).

(R)-1-(メトキシカルボニル)-2-メチルプロピル-トリフルオロメタンスルホネート

【0622】

【化287】



無水トリフルオロ酢酸(0.58 mL、3.31ミリモル)を-30において N_2 下、 CH_2Cl_2 (5 mL)中の(R)-メチル2-ヒドロキシ-3-メチルブタノエート(0.43 g、3.31ミリモル)の攪拌溶液にゆっくり添加した。反応混合物を10分間攪拌し、次に2,6-ルチジン(0.38 mL、3.31ミリモル)を添加した。反応混合物を16時間室温で攪拌した。反応混合物を小型シリカパッド上で濾過し、酢酸エチル及びヘキサン(1:1, 10 mL)で洗浄した。20のバス温度及び50 mmHg超の真空において濃縮し、黄色油状物として所望のトリフレートを得た(0.78 g、2.98ミリモル、90%収率)。

【0623】

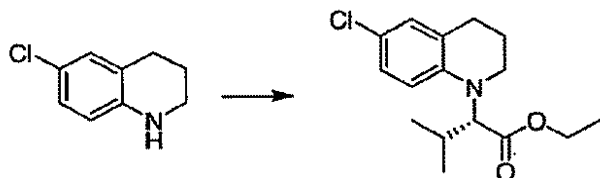
【化288】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5.13 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.05-0.84 (m, 6H).

(S)-エチル2-(6-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-3-メチルブタノエート

【0624】

【化289】



25において N_2 下、1,2-ジクロロエタン(1 mL)中の(R)-1-(メトキシカルボニル)-2-メチルプロピル-トリフルオロメタンスルホネート(200 mg、0.75ミリモル)を6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(100 mg、0.60ミリモル)、2,6-ルチジン(0.105 mL、9.09ミリモル)及び1,2-ジクロロエタン(5 mL)の攪拌溶液にゆっくり添加した。反応混合物を19時間70で加熱した。混合物を H_2O で洗浄し、 CH_2Cl_2 で2回抽出した。有機層を MgSO_4 上に乾燥し、濾過し、濃縮した。ヘキサン中0~20% EtOAcを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、黄色油状物として所望のエステルを得た(30 mg、0.11ミリモル、15%収率)。LC/MS(10%~99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), m/z : $M+1$ obs = 282.2; t_R = 4.04分。

【0625】

10

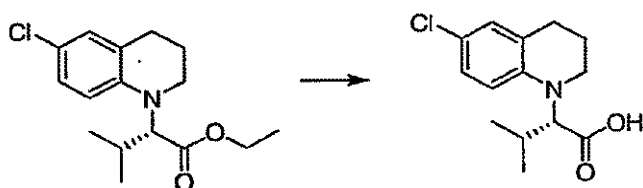
20

30

40

50

(S) - 2 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 3 - メチルブタン酸
 【0626】
 【化290】



10

0 において、2.0 MのKOH溶液(14 mL、28ミリモル)をMeOH(2 mL)中の(S) - エチル2 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 3 - メチルブタン酸(80 mg、0.28ミリモル)の攪拌溶液に添加した。反応混合物をRTに戻し、一夜攪拌放置した。固体としての最終生成物が不安定であったため、(S) - 2 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 3 - メチルブタン酸を含有する溶液を更に後処理することなく次の工程に使用した。LC/MS(10%~99%CH₃CN(0.035%TFA)/H₂O(0.05%TFA)), m/z: M+10bs=268.4; t_R=3.57分。

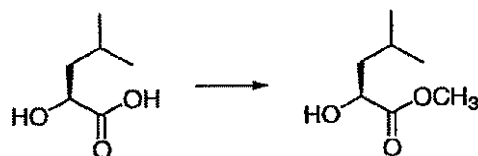
20

【0627】

(S) - メチル2 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタノエート

【0628】

【化291】



メタノール中の(S) - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタン酸(3.0 g、22.7ミリモル)の溶液に、20分かけて0 においてTMSCH₂N₂(ヘキサン中2 M、34 mL、17ミリモル)を滴下した。反応混合物を1時間0 で攪拌した。反応混合物を20 のバス温度及び50 mmHg超の真空で濃縮した。ヘキサン中2~100%EtOAcを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、黄色油状物としてエステルを得た(2.14 g、14.5ミリモル、64%収率)。

30

【0629】

【化292】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ5.13 (s, 1H),

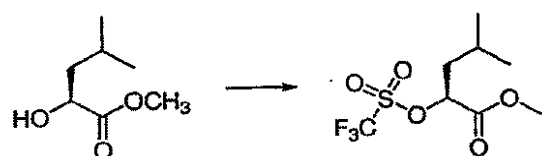
4.1-4.0 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.6-1.5 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 2H), 1.05-0.84 (m, 6H).

(S) - 1 - (メトキシカルボニル) - 3 - メチルブチル - トリフルオロメタンスルホネート

40

【0630】

【化293】



N₂下、-30 において、無水トリフルオロ酢酸(2.69 mL、16.6ミリモル)をCH₂Cl₂(33 mL)中の(R) - メチル2 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタノ

50

エート (2.11 g、14.5 ミリモル) の攪拌溶液にゆっくり添加した。反応混合物を 10 分間攪拌した後、2,6-ルチジン (1.94 mL、16.7 ミリモル) を添加した。反応混合物を 16 時間室温で攪拌した。反応混合物を小型シリカパッド上で濾過し、酢酸エチル及びヘキサン (1:4, 400 mL) で洗浄した。溶液を 20 のバス温度及び 50 mmHg 超の真空において濃縮し、黄色油状物として所望のトリフレートを得た (4.03 g、16.7 ミリモル、100% 収率)。

【0631】

【化294】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.08-4.01 (m, 1H), 3.82 (s, 3H),

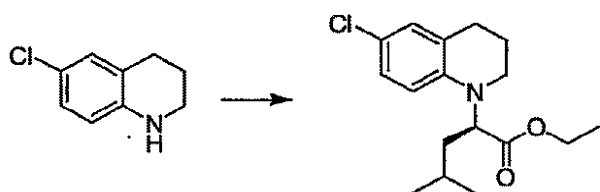
2.52-2.50 (m, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.19-0.90 (m, 6H).

10

(R)-エチル 2-(6-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタノエート

【0632】

【化295】



20

N_2 雰囲気下、25において、1,2-ジクロロエタン (1 mL) 中の (R)-1-(メトキシカルボニル)-2-メチルプロピル-トリフルオロメタンスルホネート (300 mg、1.08 ミリモル) を 1,2-ジクロロエタン (1.4 mL) 中の 6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (164 mg、0.98 ミリモル) 及び 2,6-ルチジン (0.132 mL、1.13 ミリモル) の攪拌溶液中にゆっくり添加した。反応混合物を 19 時間 70 で加熱した。混合物を H_2O で洗浄し、 CH_2Cl_2 で 2 回抽出した。有機層を MgSO_4 上に乾燥し、濾過し、濃縮した。ヘキサン中 0~20% EtOAc を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、黄色油状物としてエステルを得た (295 mg、0.98 ミリモル、100% 収率)。LC/MS (10%~99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), m/z : $M+1$ obs = 296.5; t_R = 4.25 分。

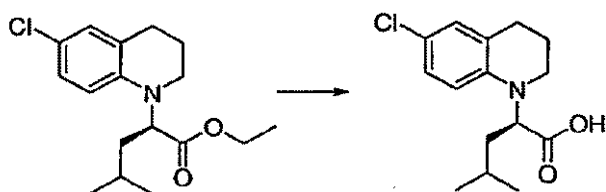
30

【0633】

(R)-2-(6-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸

【0634】

【化296】



40

KOH (H_2O 中 2.0 M, 0.34 mL、0.68 ミリモル) を MeOH (0.32 mL) 中の (R)-エチル 2-(6-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-4-メチルプロパノエート (50 mg、0.17 ミリモル) の 0 の攪拌溶液に添加した。反応混合物を RT に戻し、一夜攪拌した。固体としての最終生成物が不安定であったため、(S)-2-(6-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル

50

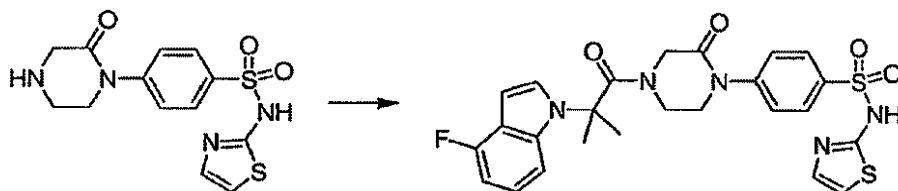
) - 3 - メチルブタン酸を含有する溶液を更に後処理することなく次の工程に使用した。
LC/MS (10% ~ 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA)), m/z: M+1 obs = 282.3; t_R = 3.72 分。

【0635】

4 - (4 - (2 - (4 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパノイル) - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0636】

【化297】



10

一般的操作法 14、方法 A に従って合成。反応は 4 - (2 - オキソピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (100 mg、0.29 ミリモル)、2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン酸 (66 mg、0.29 ミリモル)、HATU 試薬 (220 mg、0.58 ミリモル)、重炭酸ナトリウム (74 mg、0.87 ミリモル) 及び DMF / CH₂Cl₂ - 1 / 1 (0.50 mL) で設定し、白色固体として所望のアミドを得た (50 mg、0.10 ミリモル、32% 収率)。

20

【0637】

【化298】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.76 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.27 - 6.91 (m, 5H), 6.90 - 6.82 (m, 2H), 6.68 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.87 (bs, 1H), 3.57 (bs, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 1.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 6H).

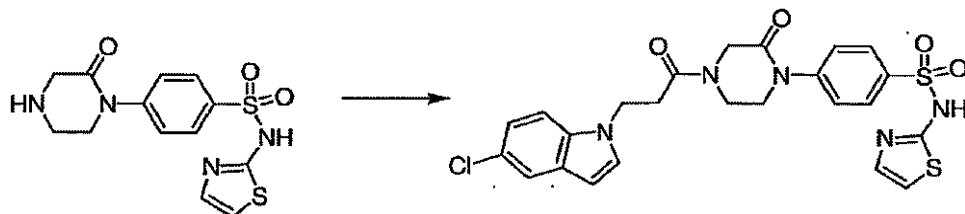
LC/MS (10%~99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA), m/z: M+1 obs = 542.5; t_R = 2.91 分

30

4 - (4 - (3 - (5 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパノイル) - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0638】

【化299】



40

一般的操作法 14、方法 A に従って合成。反応は 4 - (2 - オキソピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (100 mg、0.29 ミリモル)、3 - (5 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパン酸 (65 mg、0.29 ミリモル)、HATU 試薬 (220 mg、0.58 ミリモル)、重炭酸ナトリウム (74 mg、0.87 ミリモル) 及び DMF / CH₂Cl₂ - 1 / 1 (0.50 mL) で設定し、白色固体として所望のアミドを得た (50 mg、0.10 ミリモル、32% 収率)。

【0639】

50

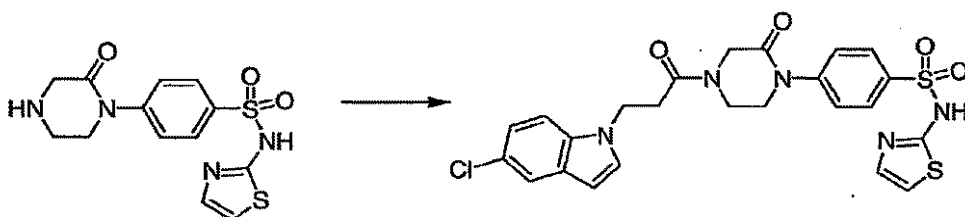
【化 3 0 0】

¹H

NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.77 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.49 - 7.44 (m, 3H), 7.26 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 2.1, 8.7 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.42 - 6.41 (m, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.77 - 3.74 (m, 4H), 2.94 - 2.90 (m, 2H). LC/MS (10%–99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA), m/z : $M+1$ obs = 544.2; t_R = 3.00 分

10

4 - (4 - (3 - (5 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパノイル) - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド
【 0 6 4 0 】
【化 3 0 1】



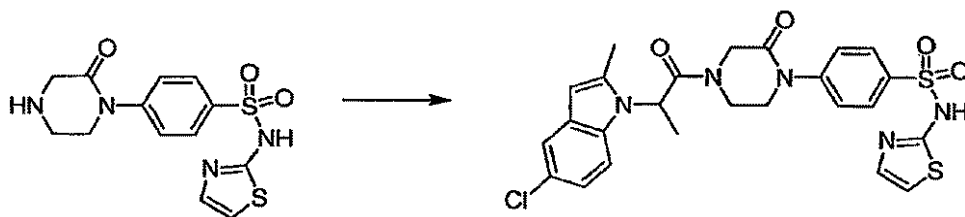
20

一般的操作法 1 4、方法 B に従って合成。反応は 4 - (2 - オキソピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (5 0 m g、0 . 1 5 ミリモル)、3 - (5 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパン酸 (2 2 m g、0 . 1 0 ミリモル)、H A T U 試薬 (7 6 m g、0 . 2 0 ミリモル)、重炭酸ナトリウム (1 7 m g、0 . 2 0 ミリモル) 及び DMF (0 . 2 0 m L) で設定し、白色固体として所望のアミドを得た (5 0 m g、0 . 1 0 ミリモル、3 2 % 収率)。LC / MS (1 0 % ~ 9 9 % C H ₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H ₂ O (0 . 0 5 % T F A)) , m/z : $M + 1$ obs = 5 7 4 . 0 ; t_R = 3 . 2 3 分。

30

【 0 6 4 1 】

4 - (4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパノイル) - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド
【 0 6 4 2 】
【化 3 0 2】



40

一般的操作法 1 4、方法 B に従って合成。反応は 4 - (2 - オキソピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (5 0 m g、0 . 1 5 ミリモル)、2 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパン酸 (2 4 m g、0 . 1 0 ミリモル)、H A T U 試薬 (7 6 m g、0 . 2 0 ミリモル)、重炭酸ナトリウム (1 7 m g、0 . 2 0 ミリモル) 及び DMF (0 . 2 0 m L) で設定し、白色固体として所望のアミドを得た (5 0 m g、0 . 1 0 ミリモル、3 2 % 収率)。LC / MS

50

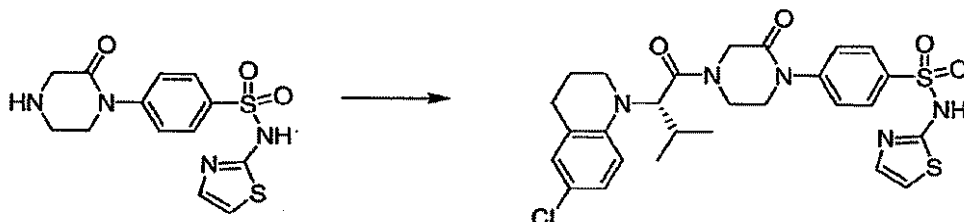
(10 % ~ 99 % CH₃CN (0 . 035 % TFA) / H₂O (0 . 05 % TFA)) ,
m / z : M + 1 o b s = 558 . 0 ; t_R = 3 . 02 分。

【 0643 】

(S) - 4 - (4 - (2 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 3 - メチルブタノイル) - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0644 】

【 化 303 】



10

一般的操作法 14、方法 B に従って合成。反応は 4 - (2 - オキソピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (50 mg、0 . 15 ミリモル)、(S) - 2 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 3 - メチルブタン酸 (27 mg、0 . 10 ミリモル)、H A T U 試薬 (76 mg、0 . 20 ミリモル)、重炭酸ナトリウム (17 mg、0 . 20 ミリモル) 及び DMF (0 . 20 mL) で設定し、白色固体として所望のアミドを得た (50 mg、0 . 10 ミリモル、32 % 収率)。LC / MS (10 % ~ 99 % CH₃CN (0 . 035 % TFA) / H₂O (0 . 05 % TFA)) , m / z : M + 1 o b s = 588 . 0 ; t_R = 3 . 37 分。

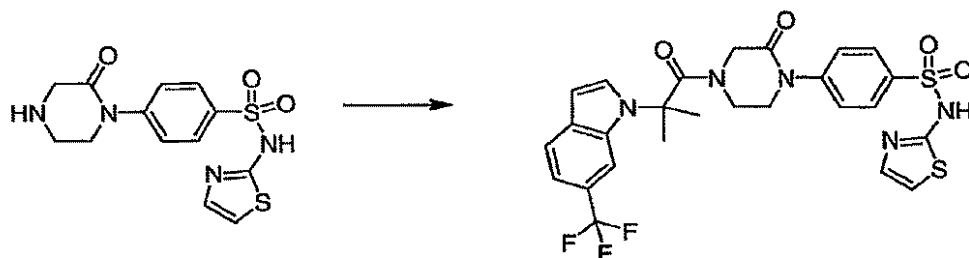
20

【 0645 】

4 - (4 - (2 - メチル - 2 - (6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパノイル) - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0646 】

【 化 304 】



30

一般的操作法 14、方法 B に従って合成。反応は 4 - (2 - オキソピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (50 mg、0 . 15 ミリモル)、2 - メチル - 2 - (6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパン酸 (27 mg、0 . 10 ミリモル)、H A T U 試薬 (76 mg、0 . 20 ミリモル)、重炭酸ナトリウム (17 mg、0 . 20 ミリモル) 及び DMF (0 . 20 mL) で設定し、白色固体として所望のアミドを得た (50 mg、0 . 10 ミリモル、32 % 収率)。LC / MS (10 % ~ 99 % CH₃CN (0 . 035 % TFA) / H₂O (0 . 05 % TFA)) , m / z : M + 1 o b s = 592 . 4 ; t_R = 3 . 04 分。

40

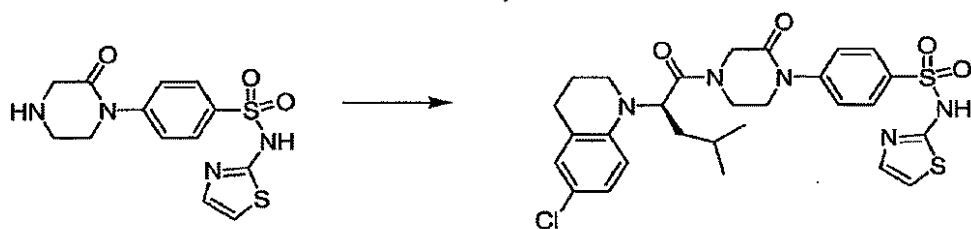
【 0647 】

(R) - 4 - (4 - (2 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタノイル) - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

50

【 0 6 4 8 】

【 化 3 0 5 】



10

一般的操作法 1 4、方法 B に従って合成。反応は 4 - (2 - オキシピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (5 0 m g、0 . 1 5 ミリモル)、(R) - 2 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸 (2 8 m g、0 . 1 0 ミリモル)、H A T U 試薬 (7 6 m g、0 . 2 0 ミリモル)、重炭酸ナトリウム (1 7 m g、0 . 2 0 ミリモル) 及び D M F (0 . 2 0 m L) で設定し、白色固体として所望のアミドを得た (5 0 m g、0 . 1 0 ミリモル、3 2 % 収率)。L C / M S (1 0 % ~ 9 9 % C H ₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H ₂ O (0 . 0 5 % T F A))、m / z : M + 1 o b s = 6 0 2 . 0 ; t_R = 3 . 5 0 分。

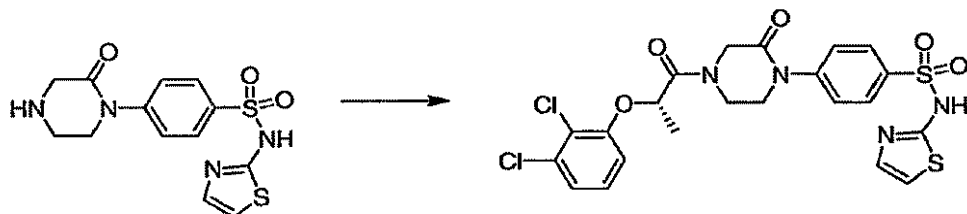
【 0 6 4 9 】

(S) - 4 - (4 - (2 - (2 , 3 - ジクロロフェノキシ) プロパノイル) - 2 - オキシピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

20

【 0 6 5 0 】

【 化 3 0 6 】



30

一般的操作法 1 4、方法 B に従って合成。反応は 4 - (2 - オキシピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (5 0 m g、0 . 1 5 ミリモル)、(S) - 2 - (2 , 3 - ジクロロフェノキシ) プロパン酸 (2 3 m g、0 . 1 0 ミリモル)、H A T U 試薬 (7 6 m g、0 . 2 0 ミリモル)、重炭酸ナトリウム (1 7 m g、0 . 2 0 ミリモル) 及び D M F (0 . 2 0 m L) で設定し、白色固体として所望のアミドを得た (5 0 m g、0 . 1 0 ミリモル、3 2 % 収率)。L C / M S (1 0 % ~ 9 9 % C H ₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H ₂ O (0 . 0 5 % T F A))、m / z : M + 1 o b s = 5 5 5 . 3 ; t_R = 2 . 8 5 分。

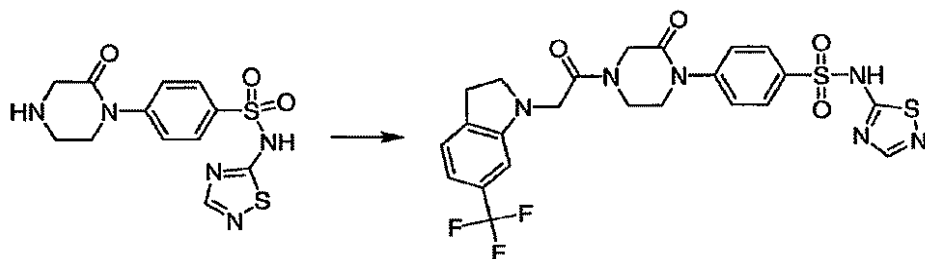
【 0 6 5 1 】

4 - (2 - オキシ - 4 - (2 - (6 - トリフルオロメチル) インドリン - 1 - イル) アセチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド

40

【 0 6 5 2 】

【化 3 0 7】



一般的操作法 14、方法 B に従って合成。反応は 4 - (2 - オキソピペラジン - 1 - イル) - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド (50 mg、0.15 ミリモル)、2 - (6 - トリフルオロメチル) インドリン - 1 - イル) 酢酸 (25 mg、0.10 ミリモル)、HATU 試薬 (76 mg、0.20 ミリモル)、重炭酸ナトリウム (17 mg、0.20 ミリモル) 及び DMF (0.20 mL) で設定し、白色固体として所望のアミドを得た (50 mg、0.10 ミリモル、32 % 収率)。LC / MS (10 % ~ 99 % CH₃CN (0.035 % TFA) / H₂O (0.05 % TFA))、m / z : M + 1 o b s = 565.0 ; t_R = 2.91 分。

10

【 0 6 5 3】

実施例 5

2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - フェニルピペリジン - 1 - イル) エタノン

20

【 0 6 5 4】

【化 3 0 8】



N₂ 雰囲気下、-78 °C において、無水 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸 (19.5 g、12.9 mL、93.0 ミリモル) を CH₂Cl₂ (200 mL) 中の 4 - フェニルピペリジン (15.0 g、93.0 ミリモル) 及びトリエチルアミン (13 mL、93.0 ミリモル) の溶液に添加した。反応混合物を 30 分かけて RT に戻した。混合物を H₂O と CH₂Cl₂ との間に分配し、有機層を減圧下に濃縮した。7 / 3 ヘキサン / EtOAc を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、透明な油状物として 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - フェニルピペリジン - 1 - イル) エタノンを得た (21.0 g、88 %)。

30

【 0 6 5 5】

【化 3 0 9】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) □7.35-7.19 (m, 5H),

4.72-4.67 (m, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.89-2.78 (m, 2H), 2.01-1.96 (m,

2H), 1.77-1.66 (m, 2H). LC/MS (10%-99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)), m/z:

40

M+1 obs=258.1; t_R=3.27 分

4 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) ピペリジン - 4 - イル) ベンゼン - 1 - スルホニルクロリド

【 0 6 5 6】

【化 3 1 0】



クロロスルホン酸 (2 mL) を一回で 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - フェニル
 ピペリジン - 1 - イル) エタノン (1.0 g、3.9 ミリモル) に添加し、ガスの発生が
 停止するまで 20 分間反応混合物を攪拌した (発熱反応)。溶液を氷水 (200 mL) 及
 び EtOAc (20 mL) の混合物に注ぎ込んだ。有機層を濃縮し、8 / 2 ヘキサン / EtOAc
 を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、透明な油状物として 4 -
 (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) ピペリジン - 4 - イル) ベンゼン - 1 - ス
 ルホニルクロリドを得た (1.3 g、94%)。

【0 6 5 7】

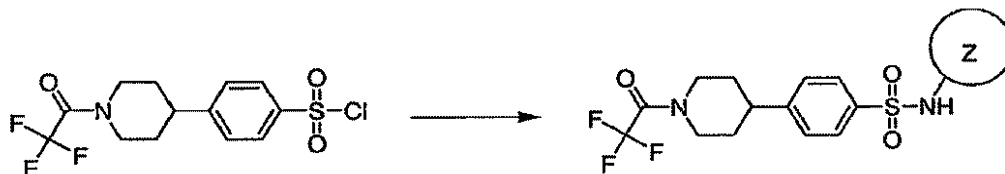
【化 3 1 1】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02-8.00 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 2H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.19
 (dd, $J = 14.0, 1.6$ Hz, 1H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.02-2.86 (m, 2H), 2.03-2.02 (m, 2H), 1.81-1.70
 (m, 2H).

一般的操作法 15、方法 A

【0 6 5 8】

【化 3 1 2】



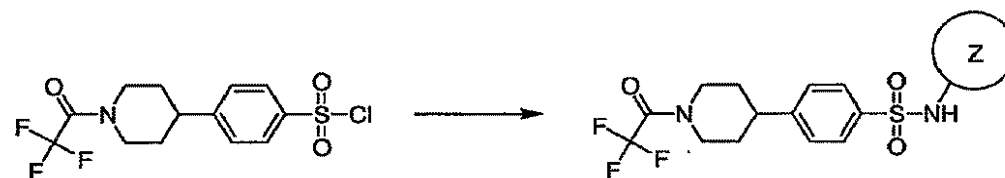
N_2 雰囲気下、スルホニルクロリド (1 ミリモル)、アミン (1 ミリモル) 及びピリジ
 ン (0.3 mL) の混合物を 19 時間 RT で攪拌した。粗生成物をシリカゲルクロマトグ
 ラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

【0 6 5 9】

一般的操作法 15、方法 B

【0 6 6 0】

【化 3 1 3】



N_2 雰囲気下、アセトニトリル (1.8 mL) 中のスルホニルクロリド (1 ミリモル)
 、アミン (1 ミリモル) 及び DABCO (5 当量、5 ミリモル) の混合物を、反応が終了
 するまで 40 に加熱した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の
 生成物を得た。

【0 6 6 1】

N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 4 - (1 - (2, 2, 2 - トリフル
 オロアセチル) ピペリジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0 6 6 2】

10

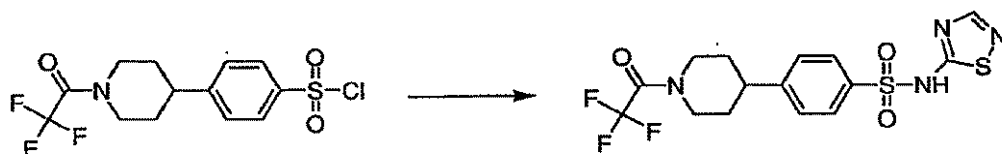
20

30

40

50

【化 3 1 4】



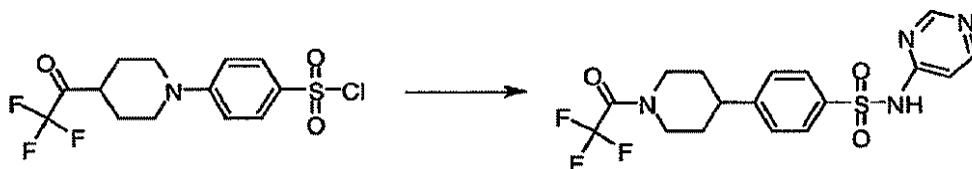
一般的操作法 15、方法 A を用いて製造。N₂ 雰囲気下、4 - (1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) ピペリジン - 4 - イル) ベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (13 . 0 g 、 36 . 5 ミリモル) 、塩酸 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - アミン (5 . 0 g 、 36 . 5 ミリモル) 及びピリジン (10 mL) の混合物を 19 時間 RT で攪拌した。粗生成物を CH₂Cl₂ 中 5 % MeOH を用いたシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、透明な油状物として N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 4 - (1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) ピペリジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドを得た (2 . 0 g) 。 LC / MS (10 % ~ 99 % CH₃CN (0 . 035 % TFA) / H₂O (0 . 05 % TFA)) , m / z : M + 1 o b s = 421 . 1 ; t_R = 2 . 85 分。

【 0 6 6 3 】

N - (ピリミジン - 4 - イル) - 4 - (1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) ピペリジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 6 6 4 】

【化 3 1 5】



一般的操作法 15、方法 B を用いて製造。4 - (1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) ピペリジン - 4 - イル) ベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (2 . 0 g 、 5 . 6 ミリモル) 、4 - アミノピリミジン (535 mg 、 5 . 6 ミリモル) 、DABCO (3 . 1 g 、 28 . 0 ミリモル) 及びアセトニトリル (10 mL) の混合物を用いて製造。反応混合物を 6 時間 40 ° で加熱した。CH₂Cl₂ 中 5 % MeOH を用いたシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、N - (ピリミジン - 4 - イル) - 4 - (1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) ピペリジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド (850 mg 、 36 %) を得た。LC / MS (10 % ~ 99 % CH₃CN (0 . 035 % TFA) / H₂O (0 . 05 % TFA)) , m / z : M + 1 o b s = 415 . 3 ; t_R = 2 . 57 分。

【 0 6 6 5 】

N - (チアゾール - 2 - イル) - 4 - (1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) ピペリジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 6 6 6 】

【化 3 1 6】



一般的操作法 15、方法 A を用いて製造。ピリジン (2 mL) 中の 4 - (1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) ピペリジン - 4 - イル) ベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (3 g 、 8 . 43 ミリモル) 及び 2 - アミノチアゾール (0 . 84 g 、 8 . 43 ミリモ

10

20

30

40

50

ル)をRTで一夜攪拌した。反応混合物を水でクエンチングし、DCMで抽出し、 Na_2SO_4 上に乾燥し、濾過し、濃縮した。DCM中0~5%メタノールを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより、N-(チアゾール-2-イル)-4-(1-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ピペリジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドを得た(1.78g、50%収率)。LC/MS(10%~99% CH_3CN (0.035%TFA)/ H_2O (0.05%TFA))、 m/z : $M+1$ obs = 420.3; t_R = 1.41分。

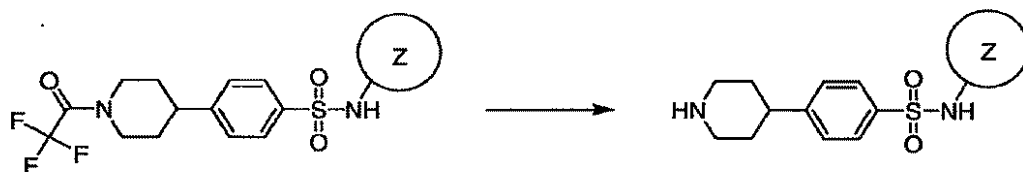
【0667】

一般的操作法16

【0668】

10

【化317】



スルホンアミド(1当量)、 NaOH (10当量)及び H_2O (0.25M)の溶液をRTで1時間攪拌し、次に0℃に冷却した。酢酸(10当量)を添加し、反応混合物を20分間0℃で攪拌した。形成した沈殿を濾過し、真空下に乾燥し、所望の生成物を得た。

20

【0669】

4-(ピペリジン-4-イル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0670】

【化318】



30

一般的操作法16を用いて製造。N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-4-(1-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ピペリジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(2.0g、4.8ミリモル)、 NaOH (19.2g、48.0ミリモル)及び H_2O (25mL)の混合物を30分間RTで攪拌した。1.0Nの HCl 水溶液を添加し(48.0mL、48ミリモル)、混合物を MeOH (3x100mL)と共に共沸した。 CH_2Cl_2 及び MeOH の9:1溶液(100mL)を添加し、混合物を濾過して NaCl を除去した。濾液を減圧下に濃縮し、透明な油状物として得られた4-(ピペリジン-4-イル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドは放置により固化した(1.5g、96%)。LC/MS(10%~99% CH_3CN (0.035%TFA)/ H_2O (0.05%TFA))、 m/z : $M+1$ obs = 325.3; t_R = 0.99分。

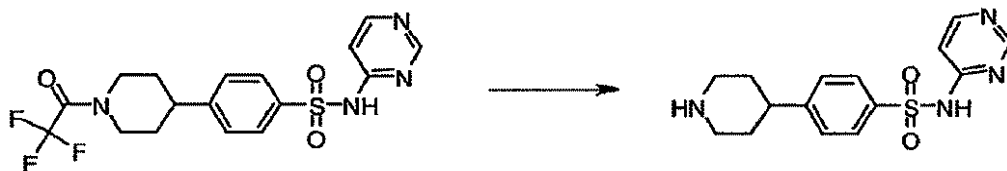
40

【0671】

4-(ピペリジン-4-イル)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0672】

【化 3 1 9】



一般的操作法 16 を用いて製造。N - (ピリミジン - 4 - イル) - 4 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) ピペリジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド (850 mg、2.1 ミリモル)、NaOH (412 mg、10.3 ミリモル) 及び H₂O (3 mL) の混合物を 30 分間 RT で攪拌した。1.0 N の HCl 水溶液を添加し (10.3 mL、10.3 ミリモル)、混合物を MeOH (3 x 50 mL) と共に共沸した。CH₂Cl₂ 及び MeOH の 1 : 1 溶液 (10 mL) を添加し、混合物を濾過して NaCl を除去した。濾液を減圧下に濃縮し、明黄色固体として 4 - (ピペリジン - 4 - イル) - N - (ピリミジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドを得た (710 mg)。LC / MS (10% ~ 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA)) , m / z : M + 1 o b s = 319.1 ; t_R = 0.43 分。

10

【0673】

4 - (ピペリジン - 4 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

20

【0674】

【化 3 2 0】



一般的操作法 16 を用いて製造。N - (チアゾール - 2 - イル) - 4 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) ピペリジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド (1.5 g、3.57 ミリモル) に NaOH の溶液 (H₂O 25 mL 中 1.43 g) を添加した。反応混合物を 30 分間 RT で攪拌した。HOAc で pH を 10 に調節し、ピンク色の固体として生じた生成物を濾過し、アセトニトリルとともに共沸し、乾燥して 4 - (ピペリジン - 4 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドを得た (1 g、87% 収率)。LC / MS (10% ~ 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA)) , m / z : M + 1 o b s = 324.3 ; t_R = 0.46 分。

30

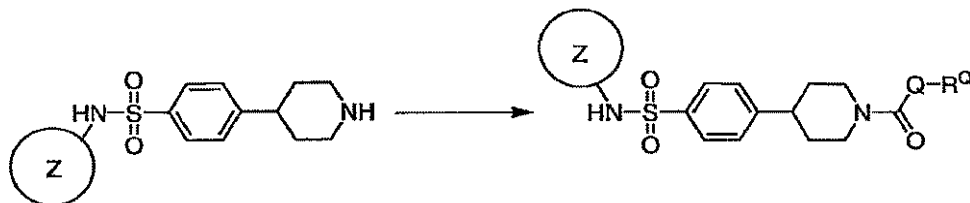
【0675】

一般的操作法 17、方法 A

【0676】

【化 3 2 1】

40



アミン (0.15 ミリモル)、カルボン酸 (0.15 ミリモル)、BOP 試薬 (100 mg、0.23 ミリモル)、トリエチルアミン (32 μL、0.23 ミリモル) 及び DMF (0.3 mL) の混合物を 19 時間 RT で N₂ 雰囲気下に攪拌した。10% ~ 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA) を用いた逆相 HPLC に

50

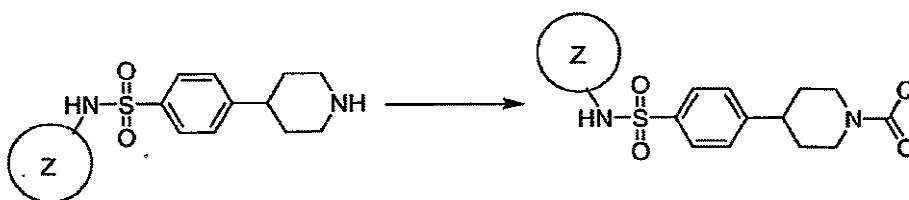
より精製し、所望の生成物を得た。

【0677】

一般的操作法17、方法B

【0678】

【化322】



10

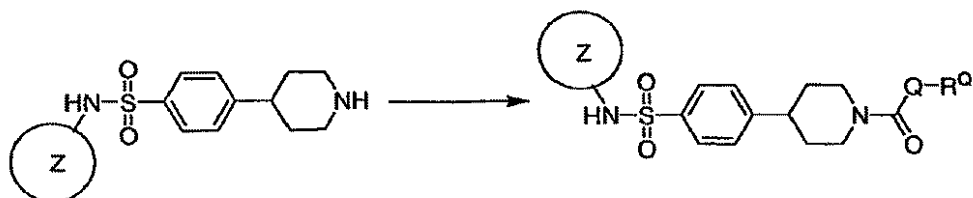
アミン(0.15ミリモル)、カルボン酸(0.15ミリモル)、HATU試薬(0.15ミリモル)、トリエチルアミン(0.15ミリモル)及び CH_3CN (0.3mL)の混合物を19時間RTで N_2 雰囲気下に攪拌した。10%~99% CH_3CN (0.035%TFA)/ H_2O (0.05%TFA)を用いた逆相HPLCにより精製し、所望の生成物を得た。

【0679】

一般的操作法17、方法C

【0680】

【化323】



20

アミン(0.15ミリモル)、カルボン酸(0.15ミリモル)、HATU試薬(0.19ミリモル)、DIEA(0.3ミリモル)及びTHF(0.3mL)またはDMF(0.3mL)の混合物を19時間RTで N_2 雰囲気下に攪拌した。10%~99% CH_3CN (0.035%TFA)/ H_2O (0.05%TFA)を用いた逆相HPLCにより精製し、所望の生成物を得た。

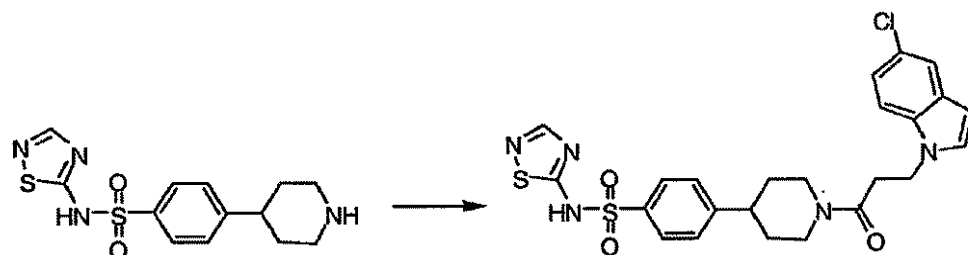
30

【0681】

4-(1-(3-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)プロパノイル)ピペリジン-4-イル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0682】

【化324】



40

一般的操作法17、方法Aに従って合成。収率23%。

【0683】

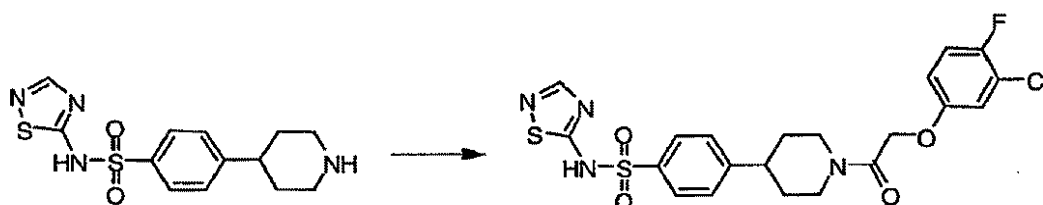
【化 3 2 5】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.54-4.39 (m, 3H), 3.80 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H), 3.03-2.92 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 2H), 1.67 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.55 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.30-1.15 (m, 1H), 1.10-1.02 (m, 1H). LC/MS (10%–99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), m/z : $M+1$ *obs* = 530.1; t_R = 3.18 分

4 - (1 - (2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェノキシ) アセチル) ピペリジン - 4 - イル) - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド
【 0 6 8 4 】

10

【化 3 2 6】



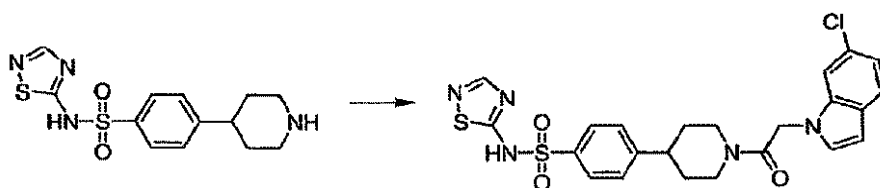
一般的操作法 17、方法 A に従って合成。LC / MS (10 % ~ 99 % CH_3CN (0 . 035 % TFA) / H_2O (0 . 05 % TFA)) , m/z : $M+1$ *obs* = 511 . 2 ; t_R = 3 . 15 分。

20

【 0 6 8 5 】

4 - (1 - (2 - (6 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) アセチル) ピペリジン - 4 - イル) - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド
【 0 6 8 6 】

【化 3 2 7】



30

一般的操作法 17、方法 B に従って合成。収率 42 %。

【 0 6 8 7 】

【化 3 2 8】

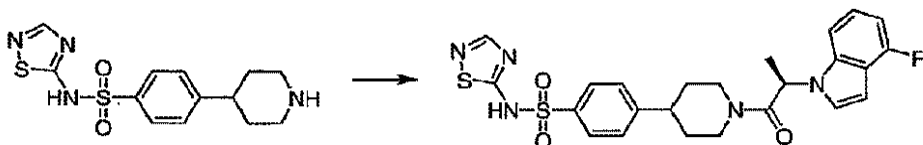
^1H NMR (400 MHz, acetic acid- d_4) δ 8.46 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 6.54 (d, 1H), 5.35-5.22 (m, 2H), 4.47 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.22 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.93 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.70 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 1.90-1.68 (m, 3H), 1.64-1.50 (m, 1H). LC/MS (10%–99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), m/z : $M+1$ *obs* = 516.2; t_R = 3.06 分

40

(R) - 4 - (4 - (2 - (4 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 6 8 8 】

【化 3 2 9】



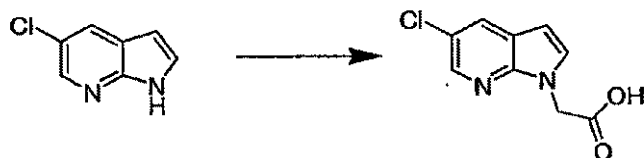
一般的操作法 17、方法 A に従って合成。収率：42%。LC/MS (10%~99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA)), m/z: M+1 obs = 514.3; t_R = 3.10 分。

【0689】

2-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)酢酸

【0690】

【化 3 3 0】



水 (10 ml) 中の NaOH (5.19 g、129.8 ミリモル) の溶液に、テトラブチルアンモニウムブロミド (0.35 g、1.08 ミリモル)、5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (1.5 g、9.83 ミリモル)、トルエン (60 mL) 及びメチル 2-プロモアセテート (9 g、59 ミリモル) を添加した。反応混合物を 100 で一夜加熱した。反応混合物を水でクエンチングし、層を分離させ、そして水層を DCM で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上に乾燥し、濾過し、濃縮した。THF 中の 2-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)アセテートの溶液を NaOH で処理し、5 時間 RT で攪拌した。次に反応混合物を水で希釈し、1 N HCl で pH を 1 に調節することにより生成物を生じさせた。次に反応混合物を濾過し、アセトニトリルと共沸し、乾燥して 2-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)酢酸を得た (2 g、97% 収率)。

【0691】

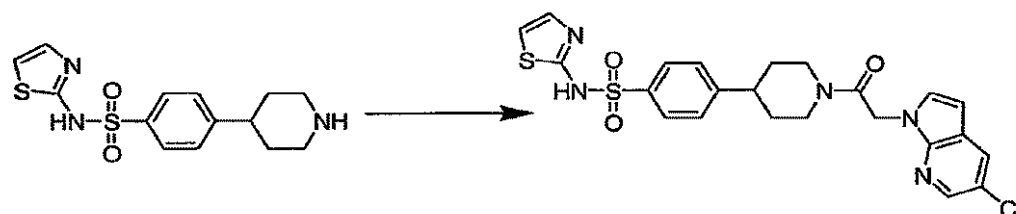
【化 3 3 1】

¹H NMR (400 MHz,DMSO-d₆) δ 8.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.42(d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H). LC/MS (10%~99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05%TFA)), m/z: M+1 obs = 211.1; t_R = 1.10 分

4-(1-(2-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)アセチル)ピペリジン-4-イル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0692】

【化 3 3 2】



10

20

30

40

50

溶媒としてTHFを使用しながら一般的操作法17、方法Cに従って合成。THF(6 ml)中の4-(ピペリジン-4-イル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.35 g、1.08ミリモル)及び2-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)酢酸(0.25 g、1.19ミリモル)の溶液に、HATU(0.533 g、1.40ミリモル)を添加し、次いでDIEA(0.279 g、2.16ミリモル)を0 で不活性雰囲気下に添加した。15分後に反応混合物を水でクエンチングし、層を分離させ、そして水層をDCMで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上に乾燥し、濾過し、濃縮した。DCM中0~3%メタノールを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、4-(1-(2-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)アセチル)ピペリジン-4-イル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを得た(0.26 g、46%収率)。

10

【0693】

【化333】

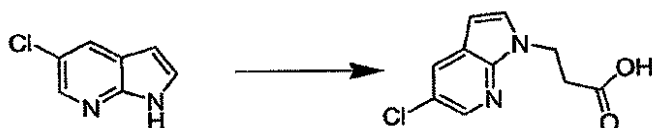
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.71 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 4.44 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.24 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.95–2.88 (m, 1H), 2.70 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.91–1.66 (m, 3H), 1.55–1.45 (m, 1H). LC/MS (10%–99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)), *m/z*: *M*+1 *obs* = 516.5; *t_R* = 1.57 分

20

3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)プロパン酸

【0694】

【化334】



30

水(10 ml)中のNaOH(5.19 g、129.8ミリモル)の溶液に、テトラブチルアンモニウムブロミド(0.35 g、1.08ミリモル)、5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(1.5 g、9.83ミリモル)、トルエン(60 mL)及びメチル3-ブロモプロパノエート(9.8 g、59ミリモル)を添加した。反応混合物を100 で一夜加熱した。反応混合物を水でクエンチングし、層を分離させ、そして水層をDCMで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上に乾燥し、濾過し、濃縮した。THF中の3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)プロパノエートの溶液をNaOHで処理し、5時間RTで攪拌した。反応混合物を水で希釈し、1 N HClでpHを1に調節することにより生成物を生じさせた。次に反応混合物を濾過し、アセトニトリルと共沸し、乾燥して3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)プロパン酸を得た(1.97 g、90%収率)。

40

【0695】

【化335】

¹H

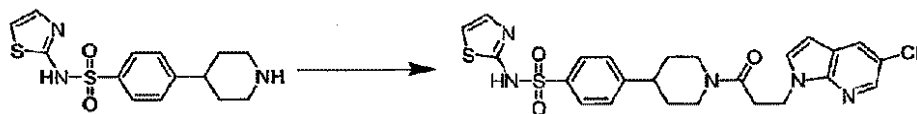
NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.46 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.82 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). LC/MS (10%–99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)), *m/z*: *M*+1 *obs* = 225.3; *t_R* = 1.20 分

50

4 - (1 - (3 - (5 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル) プロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 6 9 6 】

【 化 3 3 6 】



10

溶媒としてTHFを使用しながら一般的操作法17、方法Cに従って合成。THF (2 m l) 中の 4 - (ピペリジン - 4 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (0 . 1 g 、 0 . 3 1 ミリモル) 及び 3 - (5 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル) プロパノ酸 (0 . 0 7 6 g 、 0 . 3 4 ミリモル) の溶液に、HATU (0 . 1 5 3 g 、 0 . 4 0 ミリモル) を添加し、次いでDIEA (0 . 0 8 g , 0 . 6 2 ミリモル) を 0 で不活性雰囲気下に添加した。15分後に反応混合物を水でクエンチングし、層を分離させ、そして水層をDCMで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上に乾燥し、濾過し、濃縮した。DCM中0~3%メタノールを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、4 - (1 - (3 - (5 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル) プロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドを得た (0 . 0 9 g 、 5 5 % 収率) 。

20

【 0 6 9 7 】

【 化 3 3 7 】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (d, *J* = 2.3

Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*

= 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H),

5.76 (s, 1H), 4.54–4.48 (m, 3H), 3.87 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.04–2.96 (m, 2H), 2.90–2.76 (m,

2H), 1.75–1.64 (m, 2H), 1.38–1.16 (m, 2H). LC/MS: *m/z* 530.06 (M+H)⁺ at 1.55min (10%–

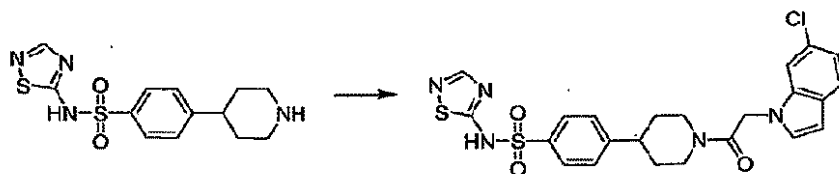
99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)).

30

4 - (1 - (2 - (6 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) アセチル) ピペリジン - 4 - イル) - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 6 9 8 】

【 化 3 3 8 】



40

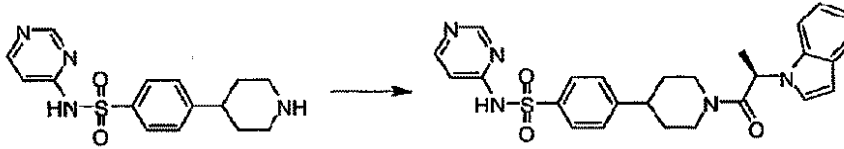
溶媒としてDMFを使用しながら一般的操作法17、方法Cに従って合成。LC/MS (1 0 % ~ 9 9 % CH₃CN (0 . 0 3 5 % TFA) / H₂O (0 . 0 5 % TFA)) , *m/z* : M + 1 o b s = 5 1 5 . 5 ; t_R = 1 . 6 8 分。

【 0 6 9 9 】

(R) - 4 - (1 - (2 - (4 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) - N - (ピリミジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 7 0 0 】

【化 3 3 9】



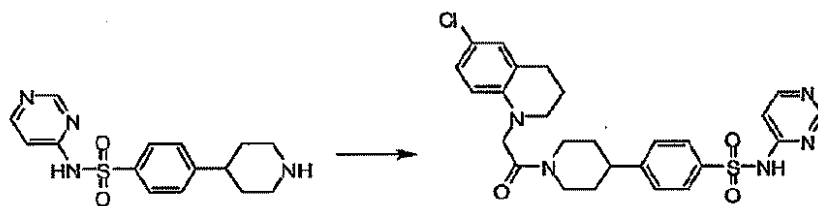
一般的操作法 17、方法 A に従って合成。収率：42%。LC/MS (10% ~ 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA)) , m/z : M + 10 b s = 508.5 ; t_R = 2.91 分。

【0701】

4 - (1 - (2 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) アセチル) ピペリジン - 4 - イル) - N - (ピリミジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0702】

【化 3 4 0】



一般的操作法 17、方法 A に従って合成。LC/MS (10% ~ 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA)) , m/z : M + 10 b s = 526.3 ; t_R = 2.93 分。

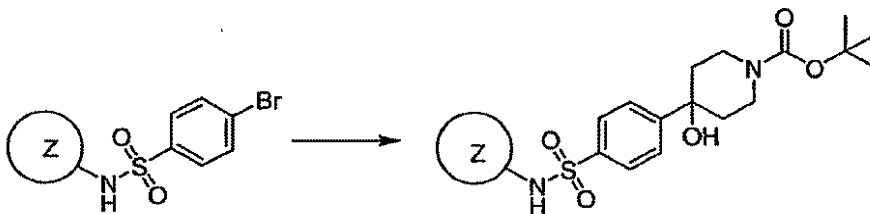
【0703】

実施例 6

一般的操作法 18

【0704】

【化 3 4 1】



プロミド (1 当量、1 ミリモル) を窒素雰囲気下、乾燥 THF (1 ミリモル) に溶解し、 -90°C に冷却した。n-BuLi (ヘキサン中 2.5 M、2 当量、2 ミリモル) を、内部温度が -85°C を超えないような速度でシリンジからゆっくり添加した。得られた暗色の懸濁液を 30 分間 -90°C において攪拌しながら放置した。N-BOC-4-ピペリドンを -90°C で反応混合物に一回で添加し、混合物をゆっくり室温に戻した。室温において、塩化アンモニウム飽和水溶液を添加することにより反応をクエンチングし、そして蒸発乾固させた。酢酸エチル及び水性塩化アンモニウムを残留物に添加した。有機層を塩水で洗浄し、シリカを有機層に添加した後、蒸発乾固させた。生成物はカラムクロマトグラフィーで精製した。

【0705】

t-ブチル-4-ヒドロキシ-4-(4-(N-チアゾール-2-イルスルファモイル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0706】

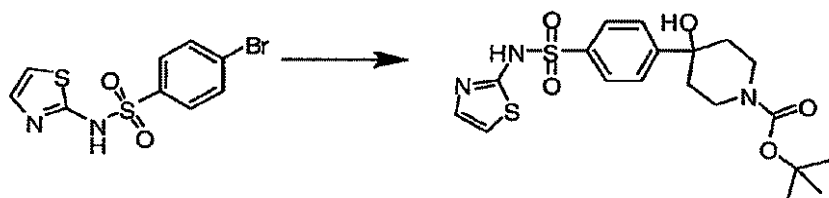
10

20

30

40

【化 3 4 2】



一般的操作法 18 を用いて製造。ブロミド (5.7 g、17.9 ミリモル) を窒素雰囲気下、乾燥 THF (3.7 g、18.6 ミリモル) に溶解し、 -90°C に冷却した。n-BuLi (ヘキサン中 2.5 M、14.3 mL、35.8 ミリモル) を、内部温度が -85°C を超えないような速度でシリンジからゆっくり添加した。得られた暗色の懸濁液を 30 分間 -90°C において攪拌しながら放置した。N-Boc-4-ピペリドンを -90°C で反応混合物に一回で添加し、混合物をゆっくり室温に戻した。室温において、塩化アンモニウム飽和水溶液 10 mL を添加することにより反応をクエンチングし、そして蒸発乾固させた。酢酸エチル (200 mL) 及び半飽和水性塩化アンモニウム (300 mL) を残留物に添加した。有機層を塩水で洗浄し、シリカ 10 g を有機層に添加した後、蒸発乾固させた。ヘキサン中酢酸エチル 10 ~ 100 % を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、ピンク色の固体として t-ブチル-4-ヒドロキシ-4-(4-(N-チアゾール-2-イルスルファモイル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (4.7 g、59 %) を得た。

【0707】

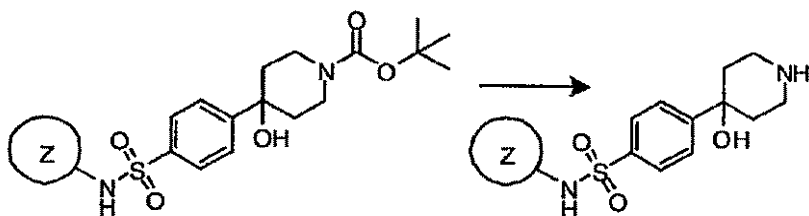
【化 3 4 3】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.67 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.56-3.79 (m, 2H), 3.20-3.00 (m, 2H), 1.78-1.67 (m, 2H), 1.56-1.36 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

一般的操作法 19

【0708】

【化 3 4 4】



ジクロロメタン (45 mL) 中の Boc アミン (1 当量、1 ミリモル) の懸濁液に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を添加し、得られた透明な溶液を 1 時間室温で攪拌した。溶液を 30°C で減圧下に蒸発乾固させた。残留物を酢酸エチルと共に攪拌し、固体を濾過により収集した。濾液を水及び有機溶媒で洗浄することにより所望の生成物を得た。

【0709】

4-(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0710】

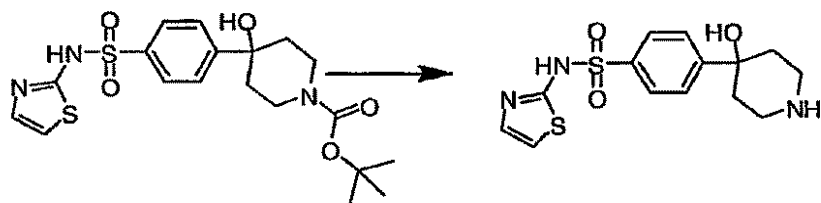
10

20

30

40

【化 3 4 5】



一般的操作法 19 を用いて製造。ジクロロメタン (500 mL) 中の *t*-ブチル - 4 - ヒドロキシ - 4 - (4 - (N - チアゾール - 2 - イルスルファモイル) フェニル) - ピペリジン - 1 - カルボキシレート (4.7 g、11 ミリモル) の懸濁液に、トリフルオロ酢酸 (23 mL) を添加し、得られた透明な溶液を 1 時間室温で攪拌した。溶液を 30 で減圧下に蒸発乾固させた。残留物を酢酸エチル (100 mL) と共に攪拌し、固体を濾過により収集し、酢酸エチルで洗浄 (2 x) し、トリフルオロ酢酸塩を得た。この固体を重炭酸ナトリウム飽和水溶液 (25 mL) と共に攪拌し、固体を濾過して収集し、水 (2 x)、エタノール (2 x)、TBME (2 x) で洗浄し、50 で真空下に乾燥し、ピンク色の固体として 4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (2.9 g、79%) を得た。

【0711】

【化 3 4 6】

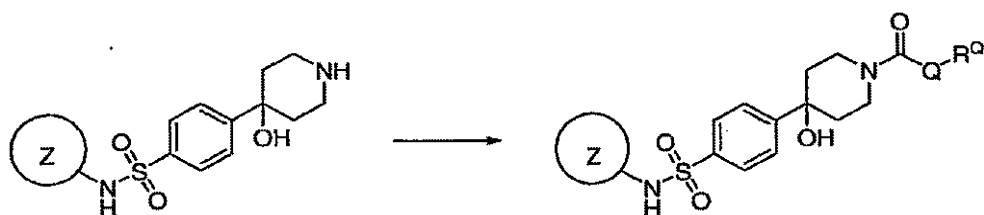
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.69(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 3.8 Hz,

1H), 3.28-3.13 (m, 4H), 2.11-2.00 (m, 2H), 1.72-1.40 (m, 2H).

一般的操作法 20

【0712】

【化 3 4 7】



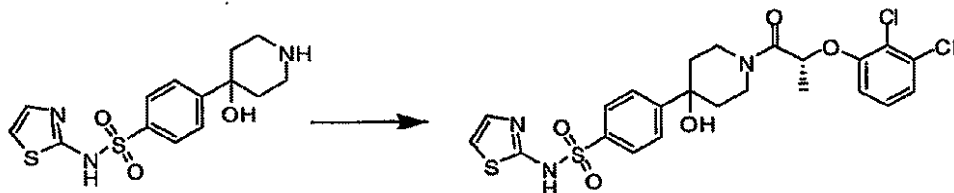
DMF (1 mL) 中のカルボン酸 (0.088 ミリモル、1 当量) 及び HATU (0.088 ミリモル、1 当量) の溶液を 1 時間 0 において N₂ 雰囲気下で攪拌した。この混合物に、4 - (ピペリジン - 4 - オール) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (0.088 ミリモル、1 当量) 及び NaHCO₃ (1 ~ 2 当量) を N₂ 雰囲気下 RT で添加し、そして、反応混合物を 16 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、Gilson の分取用 HPLC (5 ~ 99% CH₃CN - H₂O) で精製し、所望の生成物を単離した。

【0713】

4 - ((S) - 2 - (2, 3 - ジクロロフェノキシ) プロパノイル) - ピペリジン - 4 - オール) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0714】

【化 3 4 8】



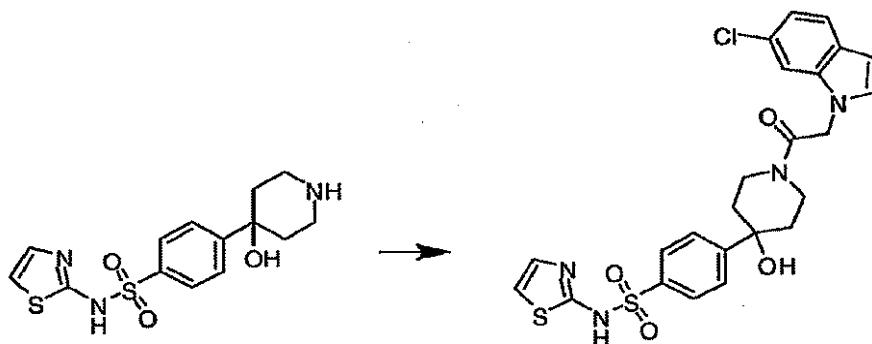
一般的操作法 20 を用いて製造。DMF (1 mL) 中の (S) - 2 - (2, 3 - ジクロロフェノキシ) プロパン酸 (20 mg、0.088 ミリモル) 及び HATU (33.5 mg、0.088 ミリモル) の溶液を 16 時間 0 において N₂ 雰囲気下で攪拌した。この混合物に、4 - (ピペリジン - 4 - オール) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (30 mg、0.088 ミリモル) 及び NaHCO₃ (7 mg、0.088 ミリモル) を N₂ 雰囲気下 RT で添加し、そして、反応混合物を 16 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、Gilson の分取用 HPLC (5 ~ 99 % CH₃ CN - H₂ O) で精製し、4 - ((S) - 2 - (2, 3 - ジクロロフェノキシ) プロパノイル) - ピペリジン - 4 - オール) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドを単離した (3 mg、10 %)。LC / MS (10 % ~ 99 % CH₃ CN (0.035 % TFA) / H₂ O (0.05 % TFA)) , m / z : M + 1 o b s = 556.2 ; t_R = 2.95 分。4 - (1 - (2 - (6 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) アセチル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

10

20

【0715】

【化 3 4 9】



30

40

一般的操作法 20 を用いて製造。DMF (3 mL) 中の 2 - (6 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) 酢酸 (184 mg、0.88 ミリモル) 及び HATU (335 mg、0.88 ミリモル) の溶液を 1 時間 0 において N₂ 雰囲気下で攪拌した。この混合物に、4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (300 mg、0.88 ミリモル) 及び NaHCO₃ (148 mg、1.76 ミリモル) を N₂ 雰囲気下 RT で添加し、そして、反応混合物を 16 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、Gilson の分取用 HPLC (5 ~ 99 % CH₃ CN - H₂ O) で精製し、4 - (1 - (2 - (6 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) アセチル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドを単離した (246 mg、52 %)。LC / MS (10 % ~ 99 % CH₃ CN (0.035 % TFA) / H₂ O (0.05 % TFA)) , m / z : M + 1 o b s = 531.3 ; t_R = 2.98 分。

【0716】

【化 3 5 0】

 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78

(d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.29 (dd, $J = 28.5, 3.9$ Hz, 2H), 7.03 (dd, $J = 9.3, 0.9$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.23 (q, $J = 14.8$ Hz, 2H), 4.27 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.51 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.02 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 2H).

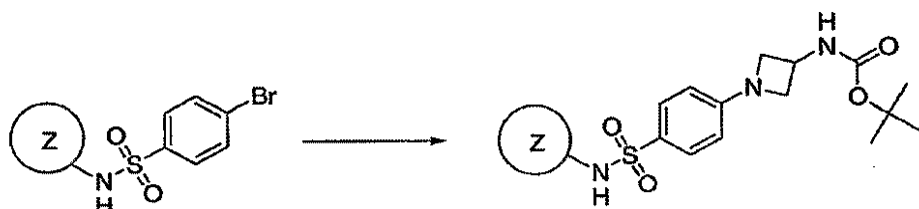
実施例 7

一般的操作法 2 1

10

【0 7 1 7】

【化 3 5 1】



トルエン (2.5 mL) 中のプロミド (1 当量、1 ミリモル)、*t*-ブチルアゼチジン-3-イルカーバメートアセテート (1.1 当量、1.1 ミリモル)、ナトリウム *t*-ブトキシド (4.2 当量、4.2 ミリモル)、ビフェニル-2-イル-ジ-*t*-ブチルホスフィン (0.12 当量、0.12 ミリモル) 及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.03 当量、0.03 ミリモル) の溶液を 16 時間 75 で攪拌した。反応混合物を H_2O に注ぎ込み、pH を 6 に調節した。水層を CH_2Cl_2 で抽出し、有機層を合わせ、NaCl 飽和水溶液で洗浄し、 MgSO_4 上に乾燥し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を得た。

20

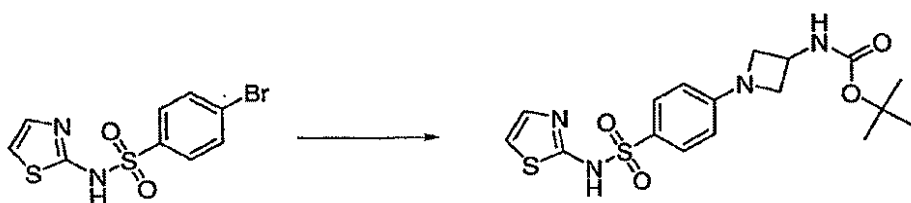
【0 7 1 8】

t-ブチル 1-(4-(*N*-チアゾール-2-イルスルファモイル)フェニル)アゼチジン-3-イルカーバメート

【0 7 1 9】

30

【化 3 5 2】



一般的操作法 2 1 を用いて製造。トルエン (16 mL) 中の 4-プロモ-*N*-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (2.0 g、6.3 ミリモル)、*t*-ブチルアゼチジン-3-イルカーバメートアセテート (1.61 g、6.9 ミリモル)、ナトリウム *t*-ブトキシド (2.55 g、26.5 ミリモル)、ビフェニル-2-イル-ジ-*t*-ブチルホスフィン (224 mg、0.76 ミリモル) 及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (172 mg、0.19 ミリモル) の溶液を 16 時間 75 で攪拌した。反応混合物を H_2O に注ぎ込み、pH を 6 に調節した。水層を CH_2Cl_2 で 4 回抽出し、有機層を合わせ、NaCl 飽和水溶液で洗浄し、 MgSO_4 上に乾燥し、濃縮した。ヘキサン中 50~70% EtOAc を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、*t*-ブチル 1-(4-(*N*-チアゾール-2-イルスルファモイル)フェニル)アゼチジン-3-イルカーバメートを得た (0.86 g、33%)。

40

【0 7 2 0】

【化 3 5 3】

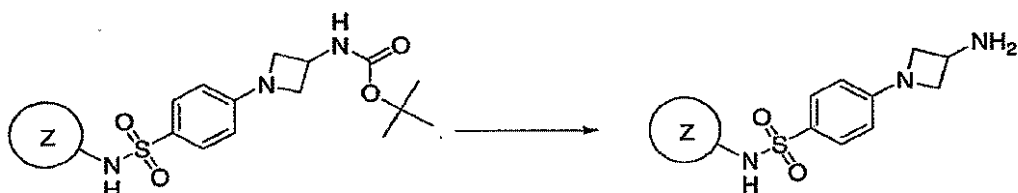
LC/MS (10%~99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)), m/z: M+1 *obs* = 411.0; t_R =

2.54 分

一般的操作法 2 2

【0 7 2 1】

【化 3 5 4】



10

TFA (1.4 mL) を CH₂Cl₂ (10 mL) 中の t-ブチルアゼチジニルカーバメート (1 当量、1 ミリモル) の溶液に滴下し、反応混合物を 2 時間 RT で攪拌した。減圧下に溶媒を蒸発させたのち、残留物を EtOH と共蒸発させた。Et₂O : CH₂Cl₂ で磨砕し、TFA 塩として所望の生成物を得た。

【0 7 2 2】

4 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

20

【0 7 2 3】

【化 3 5 5】



30

一般的操作法 2 2 を用いて製造。TFA (3.0 mL) を CH₂Cl₂ (20 mL) 中の t-ブチル 1 - (4 - (N - チアゾール - 2 - イルスルファモイル) フェニル) アゼチジン - 3 - イルカーバメート (0.86 g、2.1 ミリモル) の溶液に滴下し、反応混合物を 2 時間 RT で攪拌した。減圧下に溶媒を蒸発させたのち、残留物を EtOH と共蒸発させた。Et₂O : CH₂Cl₂ の 9 : 1 混合物を用いて磨砕し、得られた褐色の固体は TFA 塩としての 4 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドであると同定された (0.83 g、93%)。LC/MS (10% ~ 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA)), m/z : M + 1 *obs* = 311.0; t_R = 0.48 分。

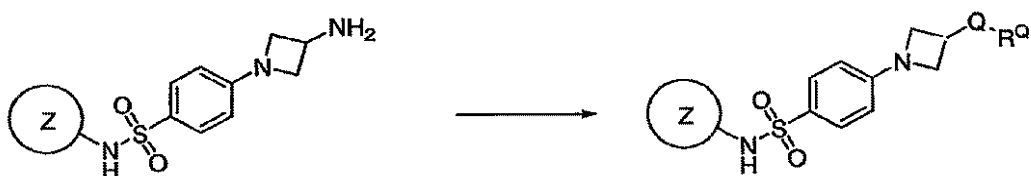
【0 7 2 4】

40

一般的操作法 2 3

【0 7 2 5】

【化 3 5 6】



N, N - ジイソプロピルエチルアミン (78 μL、0.45 ミリモル) をアセトニトリ

50

ル (0 . 4 m L) 中のアミン (6 4 m g 、 0 . 1 5 ミリモル) 、 酸 (0 . 2 2 ミリモル) 及び H A T U (9 1 m g 、 0 . 2 4 ミリモル) の溶液に添加し、反応混合物を 1 6 時間 R T で攪拌した。逆相 H P L C (1 0 % ~ 9 9 % C H ₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H ₂ O (0 . 0 5 % T F A)) により精製し、所望の生成物を得た。

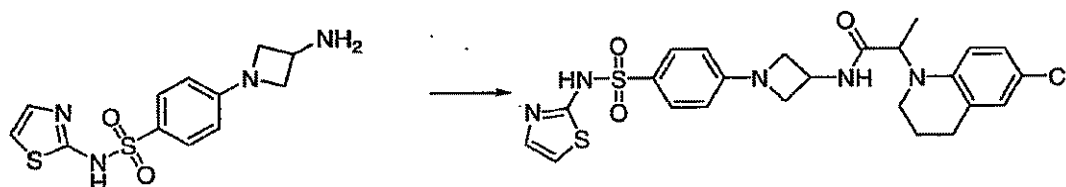
【 0 7 2 6 】

2 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - N - (1 - (4 - (N - チアゾール - 2 - イルスルファモイル) フェニル) アゼチジン - 3 - イル) プロパンアミド

【 0 7 2 7 】

【 化 3 5 7 】

10



一般的操作法 2 3 に従って合成。L C / M S (1 0 % ~ 9 9 % C H ₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H ₂ O (0 . 0 5 % T F A)) , m / z : M + 1 o b s = 5 3 2 . 2 ; t_R = 3 . 1 1 分。

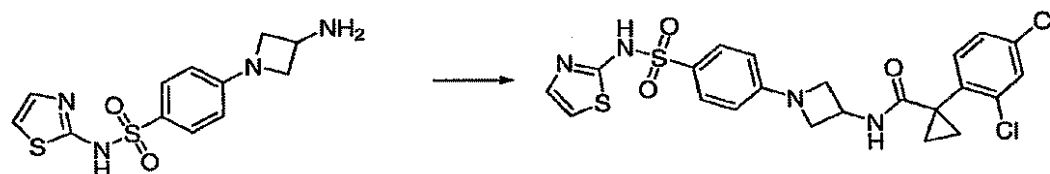
【 0 7 2 8 】

1 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - N - (1 - (4 - (N - チアゾール - 2 - イルスルファモイル) フェニル) アゼチジン - 3 - イル) シクロプロパンカルボキシアミド

【 0 7 2 9 】

【 化 3 5 8 】

20



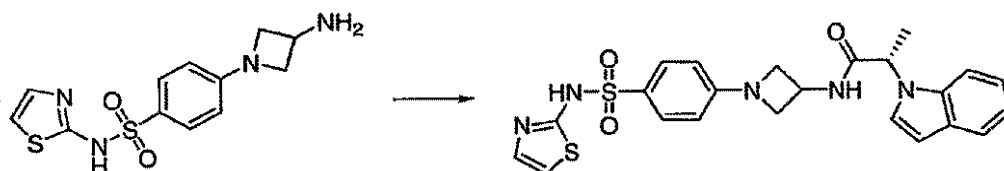
一般的操作法 2 3 に従って合成。L C / M S (1 0 % ~ 9 9 % C H ₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H ₂ O (0 . 0 5 % T F A)) , m / z : M + 1 o b s = 5 2 3 . 2 ; t_R = 3 . 0 4 分。

(S) - 2 - (1 H - インドール - 1 - イル) - N - (1 - (4 - (N - チアゾール - 2 - イルスルファモイル) フェニル) アゼチジン - 3 - イル) プロパンアミド

【 0 7 3 0 】

【 化 3 5 9 】

30



一般的操作法 2 3 に従って合成。L C / M S (1 0 % ~ 9 9 % C H ₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H ₂ O (0 . 0 5 % T F A)) , m / z : M + 1 o b s = 4 8 2 . 0 ; t_R = 2 . 7 3 分。

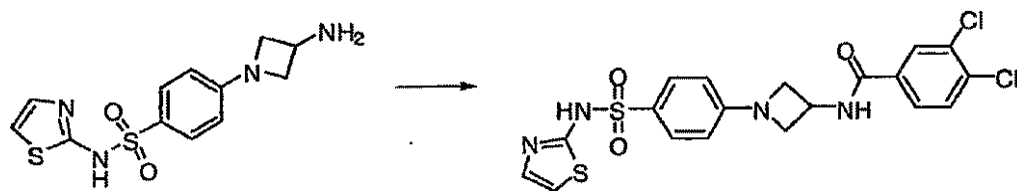
【 0 7 3 1 】

3 , 4 - ジクロロ - N - { 1 - [4 - (チアゾール - 2 - イルスルファモイル) - フェニル] アゼチジン - 3 - イル } - ベンズアミド

【 0 7 3 2 】

40

【化 3 6 0】



一般的操作法 2 3 に従って合成。LC / MS (1 0 % ~ 9 9 % C H ₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H ₂ O (0 . 0 5 % T F A)) , m / z : M + 1 o b s = 4 8 3 . 2 ; t_R = 2 . 9 0 分。

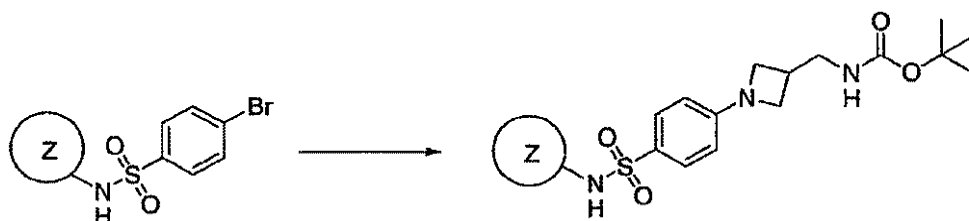
10

【 0 7 3 3 】

一般的操作法 2 4

【 0 7 3 4 】

【化 3 6 1】



20

トルエン (2 . 5 m L) 中のプロミド (1 当量、1 ミリモル)、t - ブチルアゼチジン - 3 - イルメチルカーバメートアセテート (1 . 1 当量、1 . 1 ミリモル)、ナトリウム t - ブトキシド (4 . 2 当量、4 . 2 ミリモル)、ビフェニル - 2 - イル - ジ - t - ブチルホスフィン (0 . 1 2 当量、0 . 1 2 ミリモル) 及び P d₂ (d b a)₃ (0 . 0 3 当量、0 . 0 3 ミリモル) の溶液を 1 6 時間 7 5 で攪拌した。反応混合物を H₂ O に注ぎ込み、p H を 6 に調節した。水層を C H₂ C l₂ で抽出し、有機層を合わせ、N a C l 飽和水溶液で洗浄し、M g S O₄ 上に乾燥し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を得た。

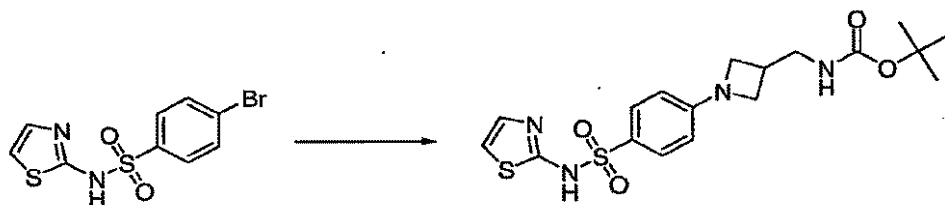
30

【 0 7 3 5 】

t - ブチル - (1 - (4 - (N - チアゾール - 2 - イルスルファモイル) フェニル) アゼチジン - 3 - イル) メチルカーバメート

【 0 7 3 6 】

【化 3 6 2】



40

一般的操作法 2 4 を用いて製造。トルエン (1 6 m L) 中の 4 - プロモ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (2 . 0 g、6 . 3 ミリモル)、t - ブチルアゼチジン - 3 - イルメチルカーバメートアセテート (1 . 7 1 g、6 . 9 3 ミリモル)、ナトリウム t - ブトキシド (2 . 5 5 g、2 6 . 5 ミリモル)、ビフェニル - 2 - イル - ジ - t - ブチルホスフィン (2 2 4 m g、0 . 7 6 ミリモル) 及び P d₂ (d b a)₃ (1 7 2 m g、0 . 1 9 ミリモル) の溶液を 1 6 時間 7 5 で攪拌した。反応混合物を H₂ O に注ぎ込み、p H を 6 に調節した。水層を C H₂ C l₂ で 4 回抽出し、有機層を合わせ、N a C l 飽和水溶液で洗浄し、M g S O₄ 上に乾燥し、濃縮した。ヘキサン中 5 0 ~ 9

50

0% EtOAcを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、*t*-ブチル-(1-(4-(*N*-チアゾール-2-イルスルファモイル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチルカーバメートを得た(0.58g、22%)。

【0737】

【化363】

LC/MS (10%~99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)), *m/z*: *M*+1 obs = 425.0

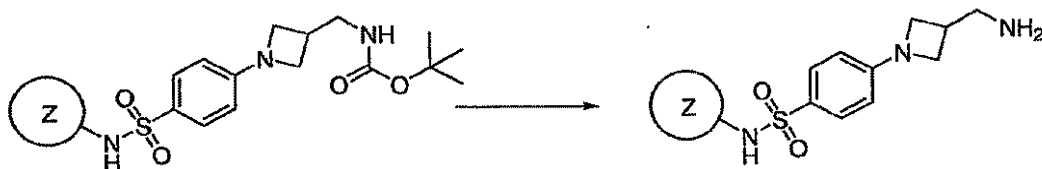
; *t*_R = 2.59 分

一般的操作法 25

【0738】

10

【化364】



TFA (1.4 mL) を CH₂Cl₂ (10 mL) 中の *t*-ブチルアゼチジニルカーバメート (1 当量、1 ミリモル) の溶液に滴下し、反応混合物を 2 時間 0 ~ RT で攪拌した。減圧下に溶媒を蒸発させたのち、残留物を EtOH と共蒸発させた。Et₂O : CH₂Cl₂ で磨砕し、TFA 塩として所望の生成物を得た。

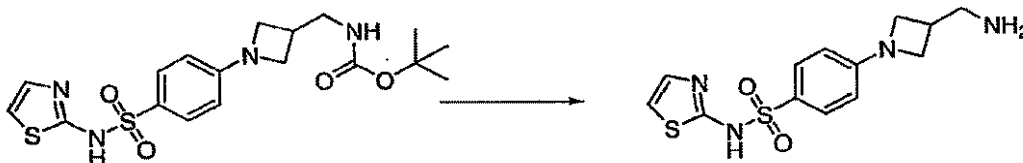
20

【0739】

4-(3-(アミノメチル)アゼチジン-1-イル)-*N*-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0740】

【化365】



30

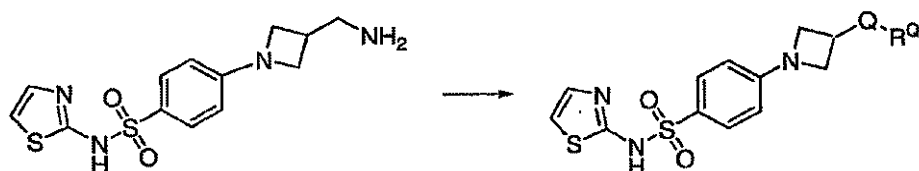
一般的操作法 25 を用いて製造。TFA (2.0 mL) を CH₂Cl₂ (15 mL) 中の *t*-ブチル-(1-(4-(*N*-チアゾール-2-イルスルファモイル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチルカーバメート (0.58 g、1.2 ミリモル) の溶液に滴下し、反応混合物を 3 時間 0 ~ RT で攪拌した。減圧下に溶媒を蒸発させたのち、残留物を EtOH と共蒸発させた。Et₂O : CH₂Cl₂ の 9 : 1 混合物を用いて磨砕し、得られた白色の固体は TFA 塩としての 4-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-*N*-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.65 g) であると同定された。LC/MS (10% ~ 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA)), *m/z*: *M*+1 obs = 325.2; *t*_R = 0.59 分。

40

一般的操作法 26

【0741】

【化366】



N,N-ジイソプロピルエチルアミン (78 μL、0.45 ミリモル) をアセトニトリ

50

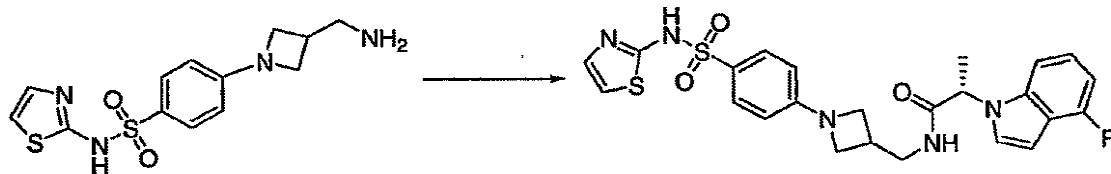
ル (0 . 4 m L) 中のアミン (8 3 m g 、 0 . 1 5 ミリモル) 、 酸 (0 . 2 2 ミリモル) 及び H A T U (9 1 m g 、 0 . 2 4 ミリモル) の溶液に添加し、反応混合物を 1 6 時間 R T で攪拌した。逆相 H P L C (1 0 % ~ 9 9 % C H ₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H ₂ O (0 . 0 5 % T F A)) により精製し、所望の生成物を得た。

【 0 7 4 2 】

(S) - 2 - (4 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) - N - ((1 - (4 - (N - チアゾール - 2 - イルスルファモイル) フェニル) アゼチジン - 3 - イル) メチル) プロパンアミド

【 0 7 4 3 】

【 化 3 6 7 】



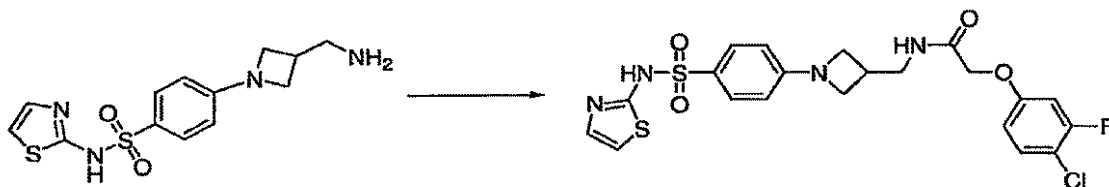
一般的操作法 2 6 に従って合成。L C / M S (1 0 % ~ 9 9 % C H ₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H ₂ O (0 . 0 5 % T F A)) , m / z : M + 1 o b s = 5 1 4 . 4 ; t _R = 2 . 7 4 分。

【 0 7 4 4 】

2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) - N - ((1 - (4 - (N - チアゾール - 2 - イルスルファモイル) フェニル) アゼチジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド

【 0 7 4 5 】

【 化 3 6 8 】



一般的操作法 2 6 に従って合成。L C / M S (1 0 % ~ 9 9 % C H ₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H ₂ O (0 . 0 5 % T F A)) , m / z : M + 1 o b s = 5 1 1 . 2 ; t _R = 2 . 7 1 分。

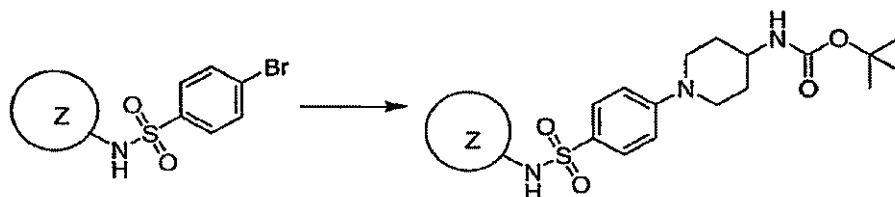
【 0 7 4 6 】

実施例 8

一般的操作法 2 7

【 0 7 4 7 】

【 化 3 6 9 】



4 - ブロモベンゼンスルホンアミド (1 当量) 、 ピペリジン (1 ~ 1 0 当量) 、 P d ₂ (d b a) ₃ (0 . 0 2 ~ 0 . 0 7 5 当量) 、 2 - (ジ - t - ブチルホスフィノ) ビフェニル (0 . 0 8 ~ 0 . 2 当量) 、 N a O - t B u (2 ~ 6 当量) 及びトルエン (4 - ブロモベンゼンスルホンアミドの 0 . 1 ~ 0 . 4 M) の混合物を 2 ~ 6 時間 7 0 ~ 8 0 で加

10

20

30

40

50

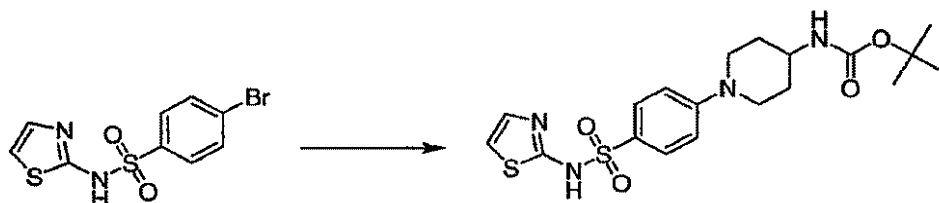
熱した。 CH_2Cl_2 中 10% MeOH (1~2% トリエチルアミン添加) を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

【0748】

t-ブチル 1-(4-(N-チアゾール-2-イルスルファモイル)フェニル)ピペリジン-4-イルカーバメート

【0749】

【化370】



10

一般的操作法 27 を用いて製造。4-ブロモ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (500 mg、1.57 ミリモル)、t-ブチルピペリジン-4-イルカーバメート (314 mg、1.57 ミリモル)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43 mg、0.05 ミリモル)、2-(ジ-t-ブチルホスフィノ)ピフェニル (56 mg、0.19 ミリモル)、 NaOtBu (423 mg、4.4 ミリモル) 及びトルエン (4 mL) の混合物を 3 時間 70 で加熱した。混合物を室温に戻した後、 H_2O (50 mL) 及び EtOAc (50 mL) を添加した。1 M HCl 溶液で pH 4 まで酸性化した後、層を分離させ、水層を CH_2Cl_2 (50 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO_4 上に乾燥し、セライトに吸着させた。 CH_2Cl_2 中 10% MeOH を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの泡状物として t-ブチル 1-(4-(N-チアゾール-2-イルスルファモイル)フェニル)ピペリジン-4-イルカーバメートを得た (520 mg、76%)。LC/MS (10%~99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), m/z : $M+1$ obs = 439.5; t_R = 2.56 分。

20

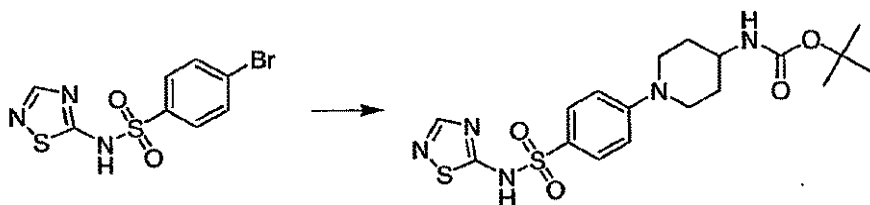
【0750】

t-ブチル 1-(4-(N-1,2,4-チアジアゾール-5-イルスルファモイル)フェニル)ピペリジン-4-イルカーバメート

30

【0751】

【化371】



一般的操作法 27 を用いて製造。4-ブロモ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (3.7 g、11.6 ミリモル)、t-ブチルピペリジン-4-イルカーバメート (2.32 g、11.6 ミリモル)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (319 mg、0.35 ミリモル)、ホスフィン (415 mg、1.39 ミリモル)、 NaOtBu (3.55 g、34.8 ミリモル) 及びトルエン (30 mL) の混合物を 3 時間 70 で加熱した。混合物を室温に戻した後、 H_2O (50 mL) 及び EtOAc (50 mL) を添加した。1 M HCl 溶液で pH 4 まで酸性化した後、層を分離させ、水層を CH_2Cl_2 (50 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO_4 上に乾燥し、セライトに吸着させた。 CH_2Cl_2 中 10% MeOH を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの泡状物として t-ブチル 1-(4-(N-1,2,4-チアジアゾール-5-イルスルファモイル)フェニル)ピペリジン-4-イルカーバメートを得た (357 mg、70%)。LC/MS (10%~99% CH_3CN (0.03

40

50

5 % T F A) / H ₂ O (0 . 0 5 % T F A)) , m / z : M + 1 o b s = 4 4 0 . 5 ; t_R = 2 . 7 6 分。

【 0 7 5 2 】

一般的操作法 2 8

方法 A

T F A (1 . 4 m L) を C H ₂ C l ₂ (1 0 m L) 中の t - ブチルカーバメート (1 当量、1 ミリモル) の溶液に滴下し、反応混合物を 2 時間 R T で攪拌した。反応混合物は後処理するか、蒸発させた。磨砕又は沈殿により所望の生成物を得た。

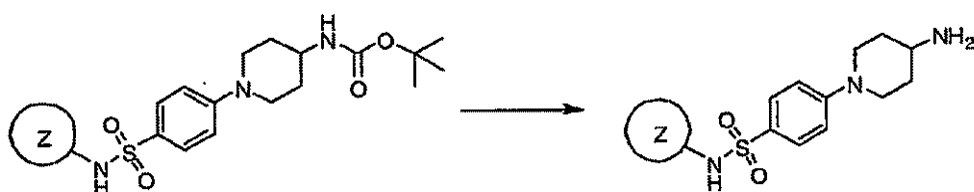
【 0 7 5 3 】

方法 B

【 0 7 5 4 】

【 化 3 7 2 】

10



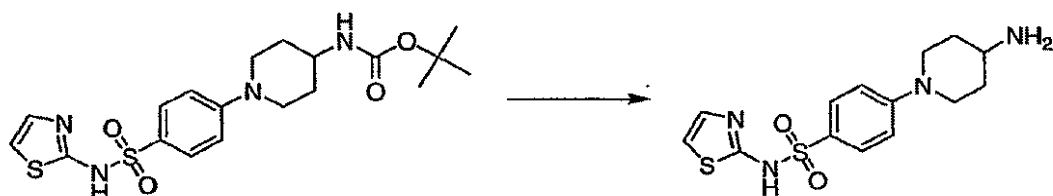
N₂ 雰囲気下、4 M H C l / ジオキサン (6 0 m L) 中の t - ブチルカーバメート (1 当量、3 . 7 4 ミリモル) の溶液を 1 6 時間 R T で攪拌した。形成した沈殿を濾過し、ジオキサン (2 0 m L) で洗浄し、所望の生成物を得た

20

4 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 7 5 5 】

【 化 3 7 3 】



30

一般的操作法 2 8、方法 A を用いて製造。t - ブチル - 1 - (4 - (N - チアゾール - 2 - イルスルファモイル) フェニル) ピペリジン - 4 - イルカーバメート (6 5 7 m g 、1 . 5 ミリモル)、T F A (1 . 5 m L) 及び C H ₂ C l ₂ (1 0 m L) の混合物を 2 . 5 時間 N₂ 雰囲気下に R T で攪拌した。反応混合物を N a H C O₃ 飽和溶液 (5 0 m L) に注ぎ込み、1 M H C l 溶液で p H 3 ~ 4 に酸性化した。次に混合物を C H ₂ C l ₂ (3 x 5 0 m L) で抽出した。L C M S 分析によれば生成物はなお水層に存在したため、これを N a H C O₃ 飽和溶液で中和し、生じた白色固体の沈殿を濾過し、M e O H で洗浄し、真空下に乾燥し、4 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドを得た (2 0 0 m g 、2 工程に渡り 3 8 %)。

40

【 0 7 5 6 】

【 化 3 7 4 】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) □ 7.57-

7.45 (m, 4H), 6.94-6.89 (m, 3H), 6.44 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.20-3.14

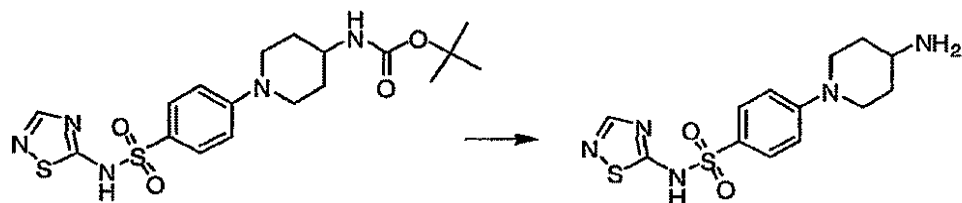
(m, 1H), 2.83 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 1.84 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 1.51-1.41 (m, 2H).

4 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 7 5 7 】

50

【化 3 7 5】



一般的操作法 2 8、方法 B を用いて製造。N₂ 雰囲気下、4 M HCl / ジオキサン (100 mL) 中の t - ブチル - 1 - (4 - (N - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イルスルファモイル) フェニル) ピペリジン - 4 - イルカーバメート (3 g、7.02 ミリモル) の溶液を 16 時間 RT で攪拌した。形成した沈殿を濾過し、ジオキサン (20 mL) で洗浄し、4 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミドを得た (1.88 g、81%)。LC / MS (10% ~ 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA))、m / z : M + 1 o b s = 340 ; t_R = 1.28 分。

10

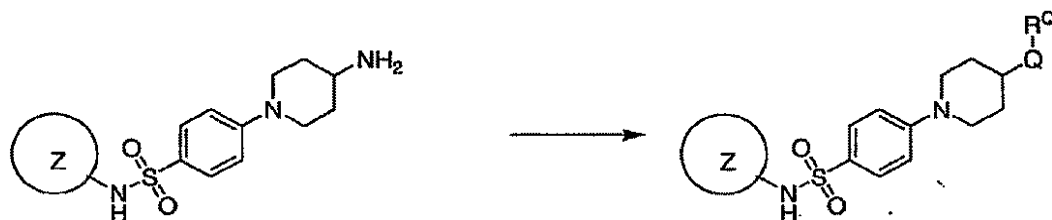
【0 7 5 8】

一般的操作法 2 9

【0 7 5 9】

【化 3 7 6】

20



アセトニトリル又は CH₂Cl₂ 及び DMF の 1 : 1 混合物 (1.0 mL) 中の HATU (38 mg、0.1 ミリモル) 及びトリエチルアミン又は DIEA (42 μL、0.3 ミリモル) の溶液をアミン (34 mg、0.1 ミリモル) 及び酸 (0.1 ミリモル) に添加した。反応混合物を一夜 RT で攪拌した。DMSO : MeOH の 1 : 1 混合物 (0.5 mL) で混合物を希釈した後、反応混合物を逆相 HPLC (5% ~ 95% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA)) で精製し、所望の生成物を得た。

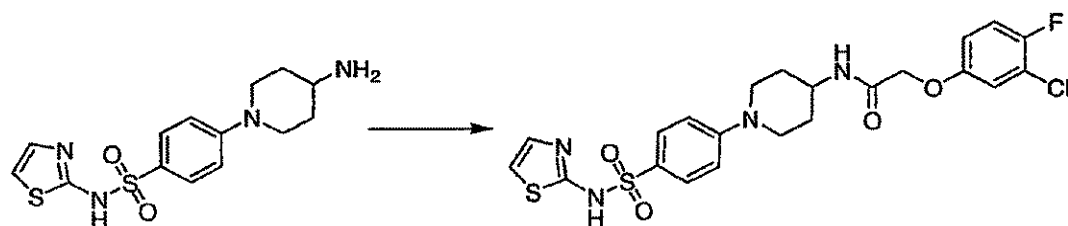
30

【0 7 6 0】

2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェノキシ) - N - (1 - (4 - (N - チアゾール - 2 - イルスルファモイル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド

【0 7 6 1】

【化 3 7 7】



40

一般的操作法 2 9 に従って合成。LC / MS (10% ~ 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA))、m / z : M + 1 o b s = 525.0 ; t_R = 2.92 分。

【0 7 6 2】

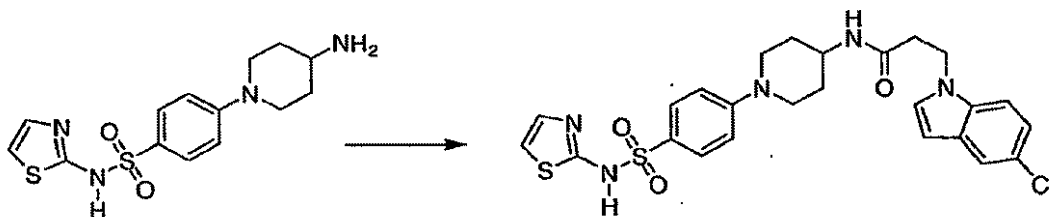
3 - (5 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) - N - (1 - (4 - (N - チアゾール - 2 - イルスルファモイル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド

50

ル - 2 - イルスファモイル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) プロパンアミド

【 0 7 6 3 】

【 化 3 7 8 】



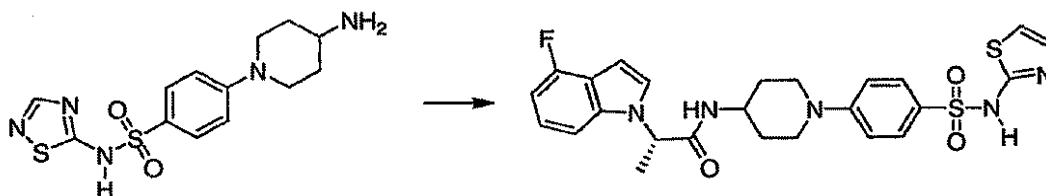
10

一般的操作法 29 に従って合成。収率：22.5%。LC/MS (10% ~ 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA)) , m/z : M + 1 o b s = 544.0 ; t_R = 3.01 分。

(R) - 3 - ((2 - (4 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) - N - (1 - (4 - (N - チアゾール - 2 - イルスファモイル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) プロパンアミド

【 0 7 6 4 】

【 化 3 7 9 】



20

一般的操作法 29 に従って合成。収率：35%。LC/MS (10% ~ 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA)) , m/z : M + 1 o b s = 529.3 ; t_R = 2.90 分。

【 0 7 6 5 】

【 化 3 8 0 】

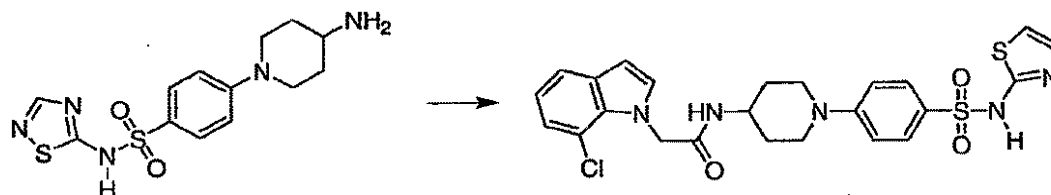
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₄) □ 8.41 (s, 1H), 8.29 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 7.01 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.81 (dd, J = 10.6, 7.8 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.12 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.85-3.76 (m, 3H), 3.04-2.93 (m, 2H), 1.74 (dd, J = 48.6, 12.2 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 7.0 Hz, 4H), 1.50-1.31 (m, 2H).

30

3 - (7 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) - N - (1 - (4 - (N - チアゾール - 2 - イルスファモイル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド

【 0 7 6 6 】

【 化 3 8 1 】



40

一般的操作法 29 に従って合成。収率：31%。LC/MS (10% ~ 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA)) , m/z : M + 1 o b s = 5

50

3 1 . 3 ; $t_R = 2 . 8 4$ 分。

【 0 7 6 7 】

【 化 3 8 2 】

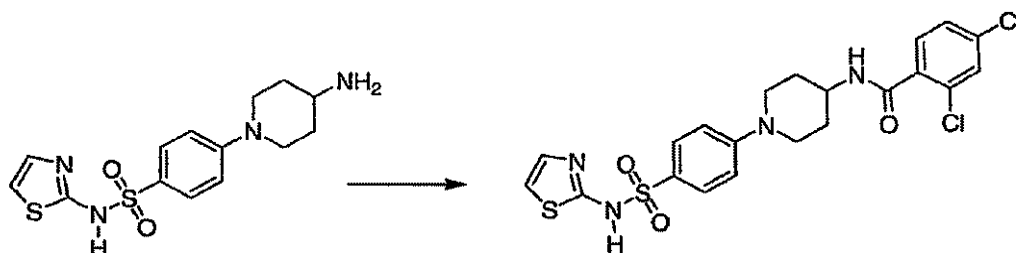
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.02-6.97 (m, 3H), 6.50 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.82 (d, $J = 13.4$ Hz, 3H), 3.00 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.79 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 1.49-1.40 (m, 2H).

2 , 4 - ジクロロ - N - (1 - (4 - (N - チアゾール - 2 - イルスルファモイル) フェ
ニル) ピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド

10

【 0 7 6 8 】

【 化 3 8 3 】



20

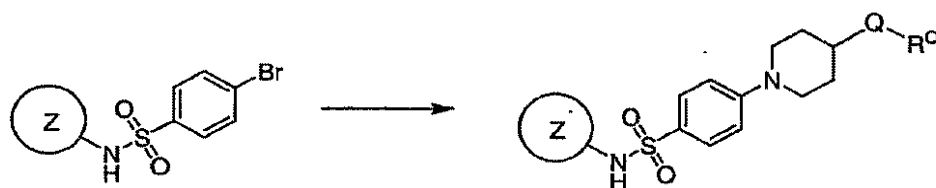
一般的操作法 2 9 に従って合成。LC / MS (1 0 % ~ 9 9 % CH_3CN (0 . 0 3 5 % TFA) / H_2O (0 . 0 5 % TFA)) , m/z : $M + 1$ o b s = 5 1 1 . 0 ; $t_R = 2 . 8 5$ 分。

【 0 7 6 9 】

一般的操作法 3 0

【 0 7 7 0 】

【 化 3 8 4 】



30

4 - ブロモベンゼンスルホンアミド (1 当量) 、 ピペリジン (1 当量) 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0 . 0 2 ~ 0 . 0 7 5 当量) 、 4 , 5 - ビス (ジフェニル) ホスフィノ - 9 , 9 - ジメチルキサンテン (0 . 0 8 ~ 0 . 3 ~ 0 . 8 当量) 又は 2 - (ジ - t - ブチルホスフィノ) ビフェニル (0 . 0 8 ~ 0 . 2 当量) 、 $\text{NaO}-t\text{Bu}$ (2 ~ 6 当量) 及び 1 , 4 - ジオキサン又はトルエン (4 - ブロモベンゼンスルホンアミドの 0 . 1 ~ 0 . 4 M) の混合物を 1 ~ 2 時間 8 0 で加熱した。 CH_2Cl_2 中 1 0 % MeOH (1 ~ 2 % トリエチルアミン添加) を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

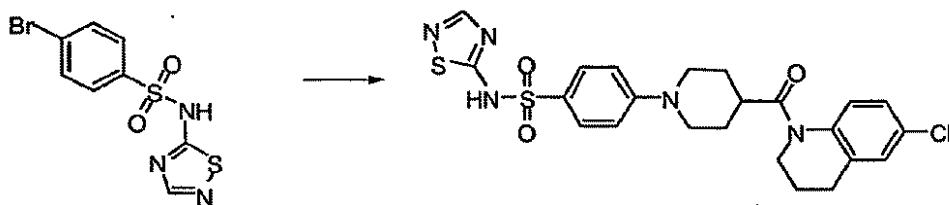
40

【 0 7 7 1 】

4 - (4 - (6 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 1 - イル) - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 7 7 2 】

【化 3 8 5】



キサンテンリガンド及びジオキサンを用いながら一般的操作法 30 に従って合成。LC / MS (10 % ~ 99 % CH₃CN (0 . 035 % TFA) / H₂O (0 . 05 % TFA)) , m / z : M + 1 o b s = 518 . 3 ; t_R = 3 . 15 分。

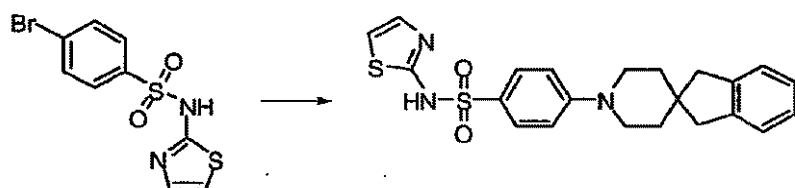
10

【 0 7 7 3】

4 - (1 , 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 7 7 4】

【化 3 8 6】



20

2 - (ジ - t - ブチルホスフィノ) ビフェニル及びトルエンを用いながら一般的操作法 30 に従って合成。LC / MS (10 % ~ 99 % CH₃CN (0 . 035 % TFA) / H₂O (0 . 05 % TFA)) , m / z : M + 1 o b s = 426 . 1 ; t_R = 3 . 03 分。

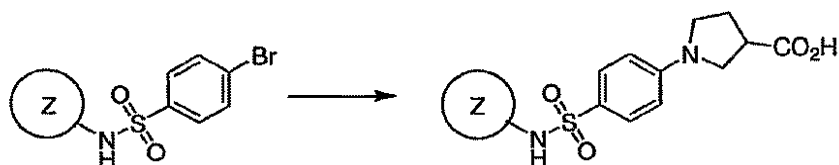
実施例 9

一般的操作法 3 1

【 0 7 7 5】

【化 3 8 7】

30



4 - ブロモベンゼンスルホンアミド (1 当量) 、ピロリジン - 3 - カルボン酸 (1 ~ 10 当量) 、Pd₂(dba)₃ (0 . 02 ~ 0 . 075 当量) 、2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) - 2 ' , 6 ' - ジメトキシビフェニル (0 . 08 ~ 0 . 2 当量) 、NaO - t Bu (2 ~ 6 当量) 及びトルエン (4 - ブロモベンゼンスルホンアミドの 0 . 1 ~ 0 . 4 M) の混合物を 2 ~ 6 時間 80 で加熱した。CH₂Cl₂ 中 10 % MeOH (1 ~ 2 % トリエチルアミン添加) を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

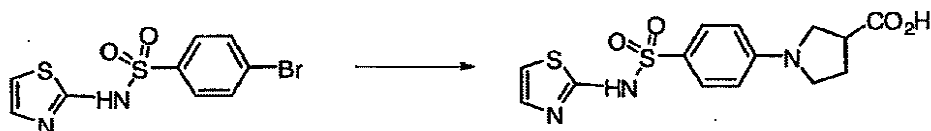
40

【 0 7 7 6】

1 - (4 - (N - チアゾール - 2 - イルスルファモイル) フェニル) ピロリジン - 3 - カルボン酸

【 0 7 7 7】

【化 3 8 8】



一般的操作法 3 1 を用いて製造。トルエン (4 5 m L) 中の 4 - ブロモ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (4 . 7 0 g 、 1 4 . 7 ミリモル) 、 ピロリジン - 3 - カルボン酸 (3 . 6 6 g 、 2 2 . 1 ミリモル、 1 . 5 当量) 、 Na O - t - B u (7 . 6 2 g 、 7 9 . 3 ミリモル、 5 . 4 当量) 、 2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) - 2 ' , 6 ' - ジメトキシビフェニル (0 . 7 2 2 g 、 1 . 7 6 ミリモル、 1 2 モル %) 及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0 . 4 0 g 、 3 モル %) の混合物を 2 0 時間 1 0 0 ° に加熱した。茶色の懸濁液を室温に冷却した。CH₂Cl₂ 中 1 ~ 1 0 % MeOH を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、1 - (4 - (N - チアゾール - 2 - イルスルファモイル) フェニル) ピロリジン - 3 - カルボン酸を得た (2 . 2 6 g 、 4 3 %) 。

【 0 7 7 8】

【化 3 8 9】

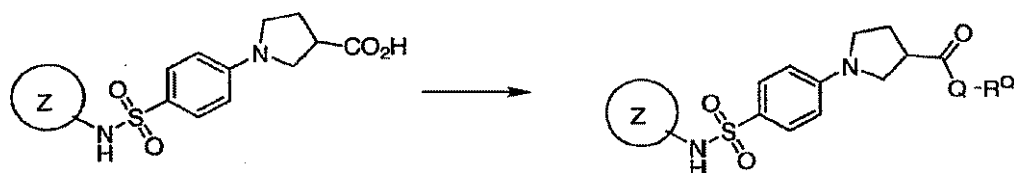
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.55 (d, *J* = 8 Hz, 2H); 7.17

(dd, *J* = 4.7, 1.1 Hz, 1H); 6.73 (dd, *J* = 4.7, 1.1 Hz, 1H); 6.55 (d, *J* = 8 Hz, 2H); 3.50-3.23 (m, 4H, DMSO-*d*₆ 由来の水により部分的に不明瞭) ; 3.20-3.15 (m, 1H); 2.23-2.09 (m, 2H).

一般的操作法 3 2

【 0 7 7 9】

【化 3 9 0】



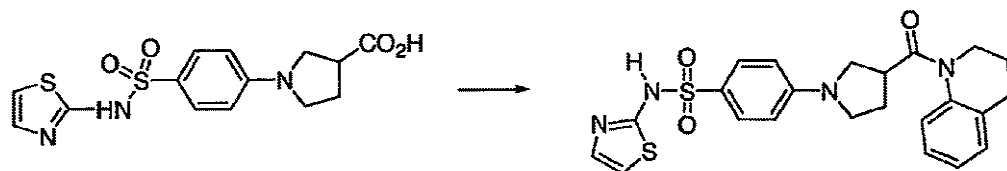
カルボン酸 (1 . 5 当量、 0 . 1 7 ミリモル) 及び Na H C O₃ (1 . 5 当量、 0 . 1 7 ミリモル) に、 DMF (0 . 1 5 ~ 0 . 2 5 M、 0 . 2 5 m L) 中の H A T U (1 . 5 当量、 0 . 1 7 ミリモル) を添加した。次に DMF (0 . 1 5 ~ 0 . 2 5 M、 0 . 2 5 m L) 中のアミン (1 当量、 0 . 1 1 ミリモル) の溶液を添加し、反応混合物を 1 9 時間 R T で攪拌した。1 0 % ~ 9 9 % CH₃CN (0 . 0 3 5 % T F A) / H₂O (0 . 0 5 % T F A) を用いた逆相 H P L C で精製し、所望の生成物を得た。

【 0 7 8 0】

4 - (3 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 7 8 1】

【化 3 9 1】



一般的操作法 3 2 に従って合成。LC / MS (1 0 % ~ 9 9 % CH₃CN (0 . 0 3 5 % T F A) / H₂O (0 . 0 5 % T F A)) , m / z : M + 1 o b s = 4 6 9 ; t_R = 1

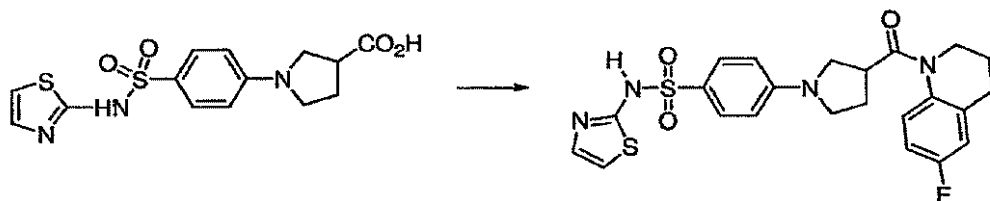
. 59分。

【0782】

4 - (3 - (6 - フルオロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0783】

【化392】



10

一般的操作法32に従って合成。LC/MS (10%~99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA)), m/z: M+1 obs = 487; t_R = 1.61分。

【0784】

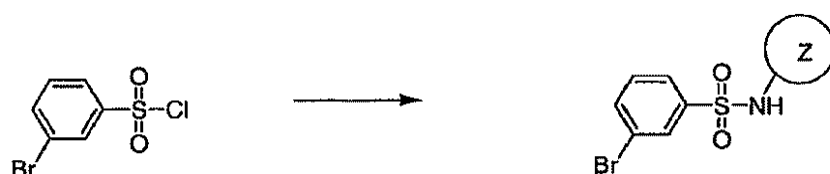
実施例10

一般的操作法33

【0785】

【化393】

20



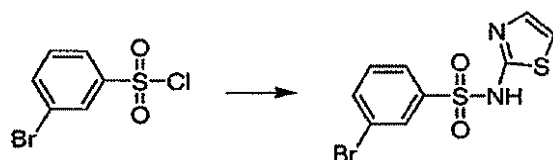
3 - ブロモベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (17.61ミリモル、1当量)、アミノ複素環 (17.61ミリモル、1当量) 及びピリジン (2.2~4.4M) の混合物を19時間RTでN₂雰囲気下に攪拌した。CH₂Cl₂中5% MeOHを用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

30

3 - ブロモ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0786】

【化394】



一般的操作法33に従って合成。収率: 55%。

40

【0787】

【化395】

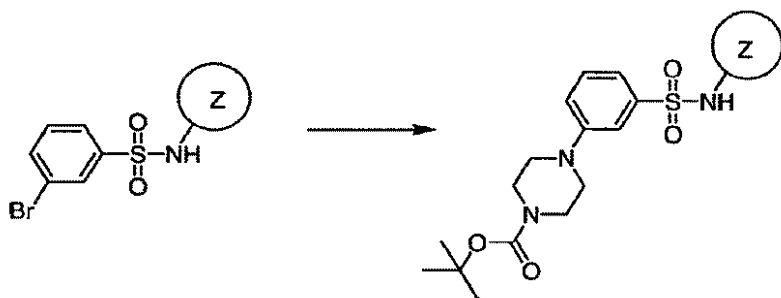
¹H NMR

(400 MHz, DMSO-d₆) □7.89 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.52 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 168.4, 4.6 Hz, 2H). LC/MS (10%~99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)), m/z: M+1 obs = 319.0; t_R = 2.56分

一般的操作法34

【0788】

【化 3 9 6】



10

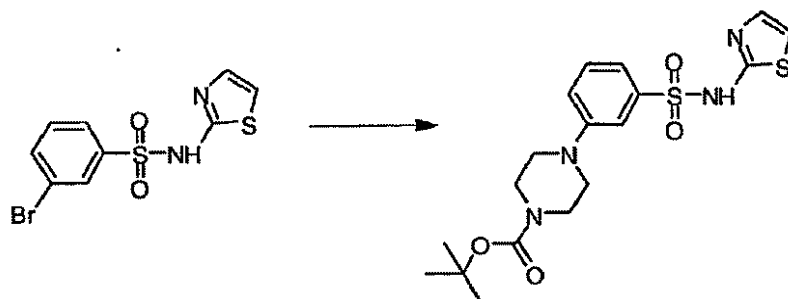
3 - ブロモベンゼンスルホンアミド (3.14 ミリモル、1 当量)、t - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (3.76 ミリモル、1.2 当量)、Pd₂(dba)₃ (0.23 ミリモル、0.02 ~ 0.075 当量)、2 - (ジ - t - ブチルホスフィノ) ピフェニル (0.314 ミリモル、0.08 ~ 0.2 当量)、NaO - tBu (12.56 ミリモル、2 ~ 6 当量) 及びトルエン (3 - ブロモベンゼンスルホンアミドの 0.1 ~ 0.4 M) の混合物を 2 ~ 6 時間 80 ° で加熱した。CH₂Cl₂ 中 10 % MeOH (1 ~ 2 % トリエチルアミン添加) を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

t - ブチル 4 - (3 - (N - チアゾール - 2 - イルスルファモイル) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

20

【0 7 8 9】

【化 3 9 7】



30

一般的操作法 3 4 に従って合成。収率 : 82 %。

【0 7 9 0】

【化 3 9 8】

¹H NMR

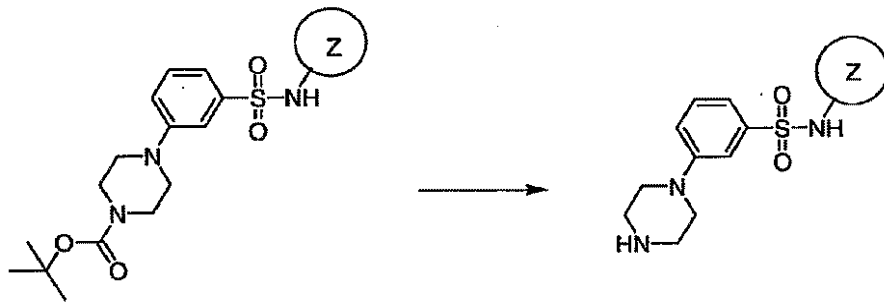
(400 MHz, DMSO-d₆) □7.39-7.13 (m, 5H), 6.81 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.60-3.13 (m, 8H), 1.42 (s, 9H). LC/MS (10%–99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)), m/z: M+1 *obs* = 425.2; t_R = 3.24 分

40

一般的操作法 3 5

【0 7 9 1】

【化 3 9 9】



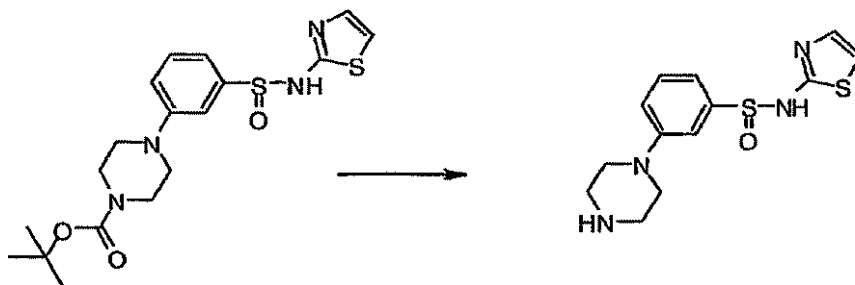
10

N_2 雰囲気下、4 M HCl / ジオキサン (60 mL) 中の t - ブチルカーバメート (1 当量、3.74 ミリモル) の溶液を 16 時間 RT で攪拌した。形成した沈殿を濾過し、ジオキサン (20 mL) で洗浄し、所望の生成物を得た

4 - (ピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0 7 9 2】

【化 4 0 0】



20

一般的操作法 35 を用いて製造。 N_2 雰囲気下、4 M HCl / ジオキサン (117 mL) 中の t - ブチル 4 - (3 - (N - チアゾール - 2 - イルスルファモイル) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 g、2.35 ミリモル) の溶液を 16 時間 RT で攪拌した。形成した沈殿を濾過し、ジオキサン (20 mL) で洗浄し、4 - (ピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドを得た (0.405 g、53%)。LC / MS (10% ~ 99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)) , m/z : $M + 1$ obs = 324 ; t_R = 1.28 分。

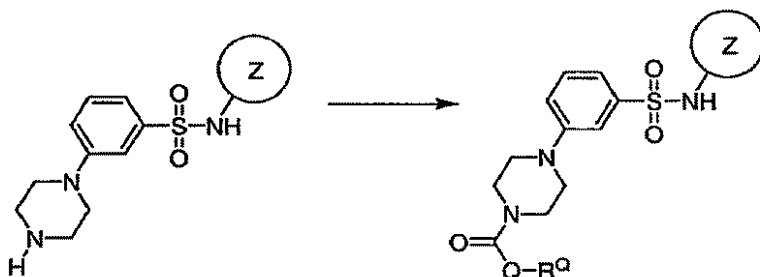
30

【0 7 9 3】

一般的操作法 36

【0 7 9 4】

【化 4 0 1】



40

カルボン酸 (1.5 当量、0.17 ミリモル) 及び $NaHCO_3$ (1.5 当量、0.17 ミリモル) に、DMF (0.15 ~ 0.25 M, 0.25 mL) 中の HATU (1.5 当量、0.17 ミリモル) を添加した。次に DMF (0.15 ~ 0.25 M, 0.25 mL) 中のアミン (1 当量、0.11 ミリモル) の溶液を添加し、反応混合物を 19 時間 R

50

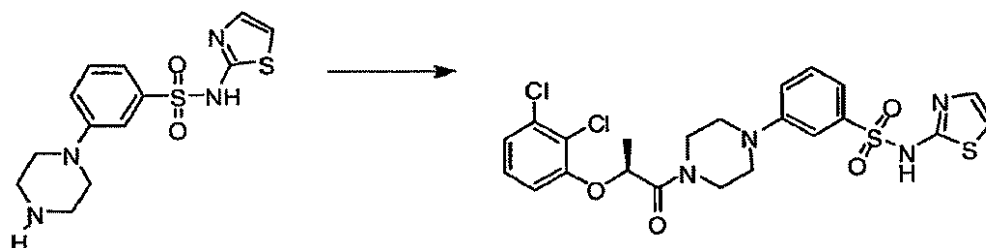
Tで攪拌した。10%～99%CH₃CN(0.035%TFA)/H₂O(0.05%TFA)を用いた逆相HPLCにより精製し、所望の生成物を得た。

【0795】

(S)-3-(4-(2-(2,3-ジクロロフェノキシ)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0796】

【化402】



10

一般的操作法36に従って合成。LC/MS(10%～99%CH₃CN(0.035%TFA)/H₂O(0.05%TFA)), m/z: M+1obs=542; t_R=3.22分。

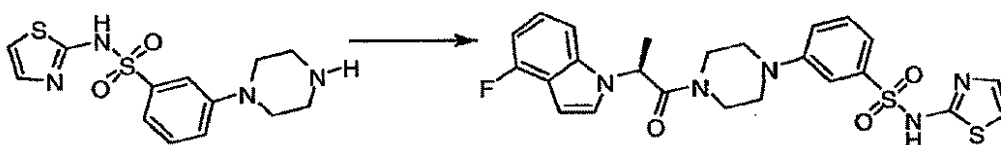
【0797】

(S)-3-(4-(2-(4-フルオロ-1H-インドール-1-イル)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

20

【0798】

【化403】



一般的操作法36に従って合成。LC/MS(10%～99%CH₃CN(0.035%TFA)/H₂O(0.05%TFA)), m/z: M+1obs=514; t_R=3.08分。

30

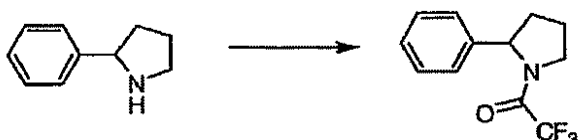
【0799】

実施例11

2,2,2-トリフルオロ-1-(2-フェニルピロリジン-1-イル)エタノン

【0800】

【化404】



40

N₂雰囲気下、-78において、無水2,2,2-トリフルオロ酢酸(5.0g、33.9ミリモル)を2-フェニルピロリジン(4.7mL、33.8ミリモル)、トリエチルアミン(4.7mL、33.9ミリモル)及びCH₂Cl₂(50mL)の溶液に滴下した。反応混合物を30分かけてRTに戻した。溶媒を減圧下に蒸発させた後、7/3ヘキサン/EtOAcを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として2,2,2-トリフルオロ-1-(2-フェニルピロリジン-1-イル)エタノンを得た(6.1g、62%)。LC/MS(10%～99%CH₃CN(0.035%TFA)/H₂O(0.05%TFA)), m/z: M+1obs=244.3; t_R=3.

50

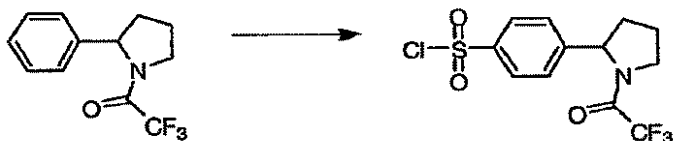
17分。

【0801】

4 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル)ピロリジン - 2 - イル)ベンゼン - 1 - スルホニルクロリド

【0802】

【化405】



10

0 において、2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (2 - フェニルピロリジン - 1 - イル)エタノン(2.0 g、8.2ミリモル)をクロロスルホン酸(10 mL)に添加し、30分かけて25 に戻した。次に混合物を氷水に注ぎ込み、EtOAcで抽出した。有機層を濃縮し、透明な油状物として得られた4 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル)ピロリジン - 2 - イル)ベンゼン - 1 - スルホニルクロリドを更に精製することなく次の反応工程に使用した。

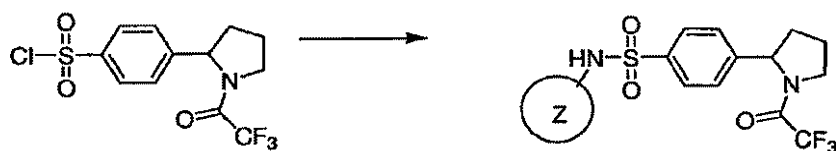
【0803】

一般的操作法37

【0804】

【化406】

20



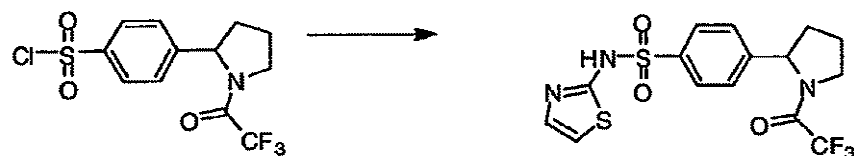
N₂ 雰囲気下、4 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル)ピロリジン - 2 - イル)ベンゼン - 1 - スルホニルクロリド(1当量、1ミリモル)、アミノ複素環(1当量、1ミリモル)及びピリジン(0.7 mL)の混合物を19時間RTで攪拌した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー及び磨砕により精製し、所望の生成物を得た。

30

N - (チアゾール - 2 - イル) - 4 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル)ピロリジン - 2 - イル)ベンゼンスルホンアミド

【0805】

【化407】



40

一般的操作法37を用いて製造。N₂ 雰囲気下、4 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル)ピロリジン - 2 - イル)ベンゼン - 1 - スルホニルクロリド(1.1 g、5.8ミリモル)、2 - アミノチアゾール(0.58 g、5.8ミリモル)及びピリジン(4.0 mL)の混合物を19時間RTで攪拌した。粗生成物をCH₂Cl₂中3% MeOHを用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。得られた油状物をCH₂Cl₂ : Et₂Oの2 : 1混合物(12 mL)中に溶解し、20分間0 に冷却した。形成した沈殿を濾過し、真空下に乾燥し、白色固体としてN - (チアゾール - 2 - イル) - 4 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル)ピロリジン - 2 - イル)ベンゼンスルホンアミドを得た(750 mg、32%)。LC/MS(10% ~ 99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))、m/z : M + 1 obs = 405.1 ;

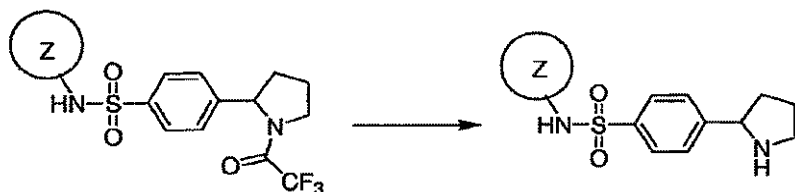
50

$t_R = 2.68$ 分。

一般的操作法 38

【0806】

【化408】



10

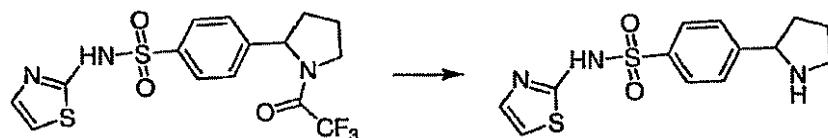
スルホンアミド (1 当量)、NaOH (10 当量) 及び H_2O (0.25 M) の溶液を RT で 1 時間攪拌し、次に 0 に冷却した。酢酸 (10 当量) を添加し、反応混合物を 20 分間 0 で攪拌した。形成した沈殿を濾過し、真空中に乾燥し、所望の生成物を得た。

【0807】

4 - (ピロリジン - 2 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0808】

【化409】



20

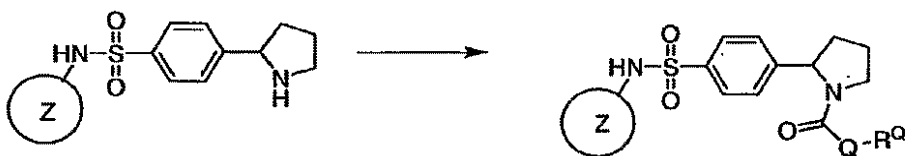
一般的操作法 38 に従って合成。N - (チアゾール - 2 - イル) - 4 - (1 - (2, 2 - トリフルオロアセチル)ピロリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (750 mg、1.8 ミリモル)、NaOH (221 mg、5.5 ミリモル) 及び H_2O (2.5 mL) の溶液を RT で 1 時間攪拌し、次に 0 に冷却した。塩酸 (0.45 mL、5.5 ミリモル) を添加し、反応混合物を 20 分間 0 で攪拌した。形成した沈殿を濾過し、真空中に乾燥し、4 - (ピロリジン - 2 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドを得た (300 mg、53%)。LC/MS (10% ~ 99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))、 m/z : $M + 1$ obs = 310.3; $t_R = 0.44$ 分。

30

一般的操作法 39

【0809】

【化410】



40

DMF (0.3 ~ 0.5 M) 中のスルホンアミド (1 当量)、BOP - 試薬 (1 ~ 1.5 当量)、トリエチルアミン (1 ~ 1.5 当量) 及びカルボン酸 (1 ~ 1.5 当量) の溶液を 19 時間 RT で N_2 雰囲気下に攪拌した。10% ~ 99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA) を用いた逆相 HPLC により精製し、所望の生成物を得た。

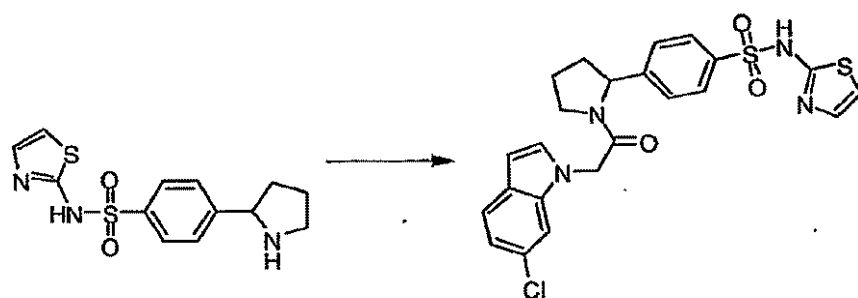
【0810】

4 - (1 - (2 - (6 - クロロ - 1H - インドール - 1 - イル) アセチル)ピロリジン - 2 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0811】

50

【化 4 1 1】



10

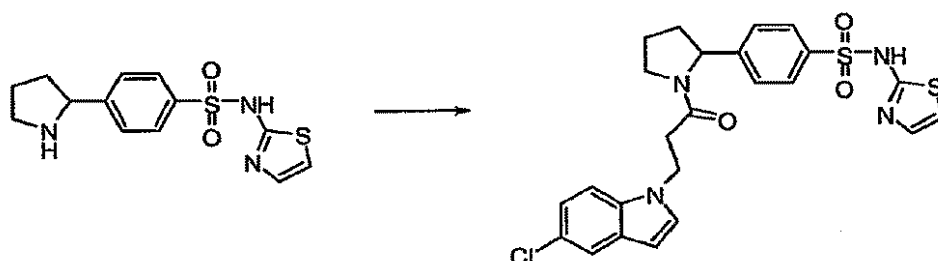
一般的操作法 3 9 に従って合成。LC / MS (1 0 % ~ 9 9 % CH_3CN (0 . 0 3 5 % TFA) / H_2O (0 . 0 5 % TFA)) , m/z : $M + 1$ o b s = 5 0 1 . 3 ; t_R = 3 . 0 8 分。

【 0 8 1 2】

4 - (1 - (3 - (5 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパノイル) ピロリジン - 2 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 8 1 3】

【化 4 1 2】



20

一般的操作法 3 9 に従って合成。LC / MS (1 0 % ~ 9 9 % CH_3CN (0 . 0 3 5 % TFA) / H_2O (0 . 0 5 % TFA)) , m/z : $M + 1$ o b s = 5 1 5 . 5 ; t_R = 3 . 1 8 分。

30

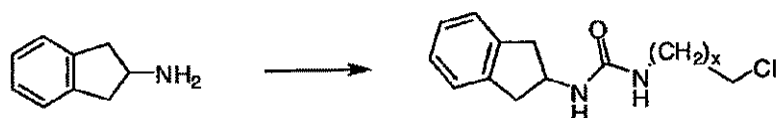
【 0 8 1 4】

実施例 1 2

一般的操作法 4 0

【 0 8 1 5】

【化 4 1 3】



40

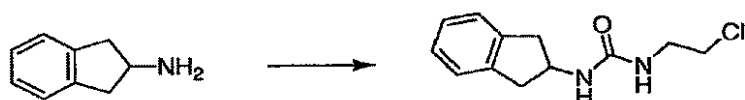
塩酸 2 - アミノインダン (1 . 0 ミリモル) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (2 . 0 ミリモル) 及びアセトニトリル (3 . 4 m L) の攪拌溶液に、1 0 分間かけてイソシアネート (1 . 0 ミリモル) を滴下した。混合物を 1 9 時間 2 5 で攪拌した。溶液を蒸発乾固させ、残留物をヘキサン中 Et O A c を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の尿素を得た。

【 0 8 1 6】

1 - (2 - クロロエチル) - 3 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) 尿素

【 0 8 1 7】

【化 4 1 4】



一般的操作法 4 0 に従って合成。反応は塩酸 2 - アミノインダン (5 . 0 g 、 2 9 . 5 ミリモル) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 0 . 3 m L 、 5 8 . 9 ミリモル) 、 アセトニトリル (1 0 0 m L) 及び 2 - クロロエチルイソシアネート (2 . 5 2 m L 、 2 9 . 5 ミリモル) で設定した。ヘキサン中 5 0 % E t O A c を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、白色固体として所望の尿素を得た (3 . 3 g 、 1 3 . 8 ミリモル、 4 7 % 収率) 。

【 0 8 1 8 】

【化 4 1 5】

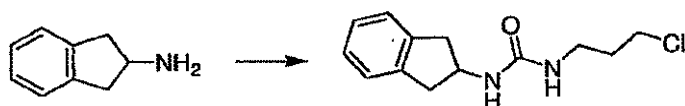
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) □7.23-7.18

(m, 2H), 7.15 - 7.11 (m, 2H), 6.38 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.03 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 3.57 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.38-3.29 (m, 2H), 3.12 (dd, *J* = 7.1, 15.8 Hz, 2H), 2.68 (dd, *J* = 5.5, 15.8 Hz, 2H).

1 - (4 - クロロプロピル) - 3 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) 尿素

【 0 8 1 9 】

【化 4 1 6】



一般的操作法 4 0 に従って合成。反応は塩酸 2 - アミノインダン (2 . 0 g 、 1 1 . 8 ミリモル) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (4 . 1 m L 、 2 3 . 6 ミリモル) 、 アセトニトリル (2 0 m L) 及び 3 - クロロプロピルイソシアネート (1 . 2 m L 、 1 1 . 8 ミリモル) で設定した。ヘキサン中 8 0 % E t O A c を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、白色固体として所望の尿素を得た (1 . 9 g 、 7 . 5 ミリモル、 6 4 % 収率) 。

【 0 8 2 0 】

【化 4 1 7】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) □7.23-7.19

(m, 2H), 7.15-7.11 (m, 2H), 6.13 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.86 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.35-4.27 (m,

【 0 8 2 1 】

【化 4 1 8】

1H), 3.62 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.14-3.08 (m, 4H), 2.68 (dd, *J* = 5.6, 15.8 Hz, 2H), 1.84-1.78 (m, 2H).

一般的操作法 4 1

【 0 8 2 2 】

10

20

30

40

【化 4 1 9】



式中 x は 1 ~ 2 である。

【 0 8 2 3 】

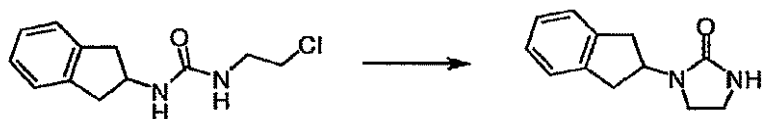
0 N₂ 下の尿素 (1.0 ミリモル) 及び DMF (3.8 mL) の攪拌溶液に、10 分間かけて少しずつ水素下ナトリウム (鉍物油中 60%、1.0 ミリモル) を添加した。混合物を 3 時間周囲温度で攪拌した。MeOH (1.0 mL) を添加し、溶液を減圧下に蒸発乾固させた。残留物をヘキサン中 EtOAc を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の環状尿素を得た。

【 0 8 2 4 】

1 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン

【 0 8 2 5 】

【化 4 2 0】



一般的操作法 4 1 に従って合成。反応は 1 - (2 - クロロエチル) - 3 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) 尿素 (4.0 g、16.8 ミリモル)、DMF (15.0 mL) 及び水素下ナトリウム (鉍物油中 60%、672 mg、16.8 ミリモル) で設定した。ヘキサン中 50% EtOAc を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、白色固体として所望の環状尿素を得た (1.1 g、5.4 ミリモル、30% 収率)。

【 0 8 2 6 】

【化 4 2 1】

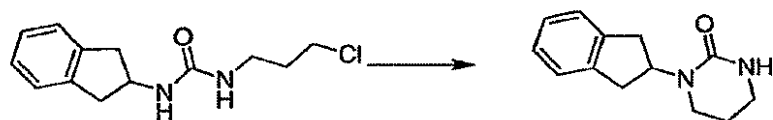
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.24-7.20 (m, 2H), 7.16-7.12

(m, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.60-4.53 (m, 1H), 3.23 - 3.10 (m, 4H), 3.08-2.95 (m, H), 2.92-2.86 (m, 2H).

1 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) テトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン

【 0 8 2 7 】

【化 4 2 2】

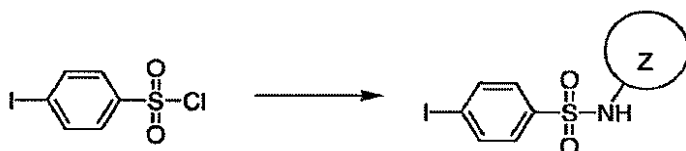


一般的操作法 4 1 に従って合成。反応は 1 - (4 - クロロブチル) - 3 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) 尿素 (1.0 g、4.0 ミリモル)、DMF 及び水素下ナトリウム (鉍物油中 60%、170 mg、4.0 ミリモル) で設定した。ヘキサン中 50% EtOAc を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、白色固体として所望の環状尿素を得た (250 mg、1.2 ミリモル、30% 収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.22 - 7.18 (m, 2H), 7.14 - 7.10 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.22 - 5.11 (m, 1H), 3.09 - 2.87 (m, 8H), 1.76 - 1.60 (m, 2H)

一般的操作法 4 2

【 0 8 2 8 】

【 化 4 2 3 】



0 N₂ 下のアミノ複素環 (2 . 4 当量、 2 . 4 ミリモル) 及びピリジン (0 . 3 5 m L) の攪拌溶液に、ピブシルクロリド (1 当量、 1 ミリモル) を添加した。混合物を 1 7 時間周囲温度で攪拌した。CH₂Cl₂ / MeOH - 2 / 1 を添加した。混合物を濾過し、濾液を CH₂Cl₂ 中 MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。固体を磨砕して所望の生成物を得た。

10

【 0 8 2 9 】

4 - インド - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 8 3 0 】

【 化 4 2 4 】



20

一般的操作法 4 2 を用いて製造。0 N₂ 下、2 - アミノチアゾール (1 3 . 2 g、1 3 2 . 2 ミリモル) 及びピリジン (2 0 m L) の攪拌溶液に、ピブシルクロリド (2 0 . 0 g、5 5 . 1 ミリモル) を添加した。混合物を 1 7 時間周囲温度で攪拌した。CH₂Cl₂ / MeOH - 2 / 1 (1 0 0 m L) を添加した。混合物を濾過し、濾液を CH₂Cl₂ 中 5 % MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。固体を CH₂Cl₂ で磨砕して白色固体として所望の生成物を得た (8 . 4 g、2 0 . 9 ミリモル、3 8 % 収率)。

30

【 0 8 3 1 】

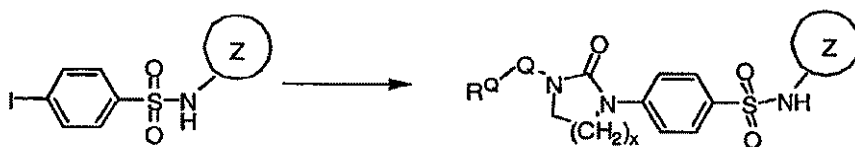
【 化 4 2 5 】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) □12.83 (s, 1H), 7.94-7.90 (m, 2H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.26 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 4.6 Hz, 1H).

一般的操作法 4 3

【 0 8 3 2 】

【 化 4 2 6 】



40

式中、x は 1 ~ 2 である。

【 0 8 3 3 】

N₂ 雰囲気下、ヨウ化フェニル (1 ミリモル)、環状尿素 (1 ミリモル)、ヨウ化銅 (I) (2 ミリモル)、炭酸カリウム (3 ミリモル) 及び NMP (3 . 0 m L) の混合物を 2 0 分間マイクロウェーブを用いて密封試験管中、2 2 0 °C において攪拌及び加熱した。

50

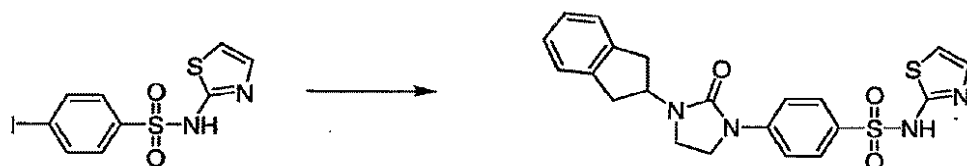
粗生成物を CH_2Cl_2 中 MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

【0834】

4 - (3 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0835】

【化427】



10

一般的操作法 43 に従って合成。反応は 4 - ヨード - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (250 mg、0.68 ミリモル)、1 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン (138 mg、0.68 ミリモル)、ヨウ化銅 (I) (267 mg、1.4 ミリモル)、炭酸カリウム (282 mg、2.0 ミリモル) 及び NMP (1.7 mL) で設定した。暗色の混合物を CH_2Cl_2 中 5 % MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、その後 CH_2Cl_2 中 50 % Et_2O で磨砕し、白色固体として所望の尿素を得た (32 mg、0.07 ミリモル、10 % 収率)。

20

【0836】

【化428】

^1H

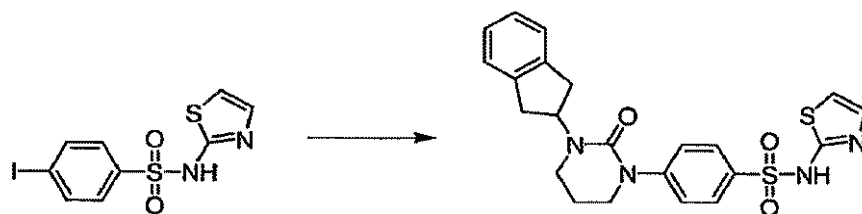
NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.66 (s, 1H), 7.75-7.69 (m, 4H), 7.26-7.24 (m, 3H), 7.19-7.17 (m, 2H), 6.81 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.74 (dd, $J = 1.3, 14.2$ Hz, 1H), 3.81 - 3.77 (m, 2H), 3.34-3.27 (m, 2H), 3.12 (dd, $J = 7.9, 16.1$ Hz, 2H), 3.00 (dd, $J = 6.2, 16.1$ Hz, 2H). LC/MS (10%-99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), m/z : $M+1$ obs = 441.2; $t_R = 1.45$ 分

30

4 - (3 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) - 2 - オキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0837】

【化429】



40

一般的操作法 43 に従って合成。反応は 4 - ヨード - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (250 mg、0.68 ミリモル)、1 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) テトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン (138 mg、0.68 ミリモル)、ヨウ化銅 (I) (267 mg、1.4 ミリモル)、炭酸カリウム (282 mg、2.0 ミリモル) 及び NMP (1.7 mL) で設定した。暗色の混合物を CH_2Cl_2 中 10 % MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、白色固体として所望の尿素を得た (45 mg、0.10 ミリモル、15 % 収率)。

50

【 0 8 3 8 】

【 化 4 3 0 】

 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) □

12.71 (s, 1H), 7.71 (dd, $J = 1.9, 6.9$ Hz, 2H), 7.45 (dd, $J = 1.9, 6.9$ Hz, 2H), 7.26-7.21 (m, 3H), 7.23-7.11 (m, 2H), 6.83 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 5.25-5.19 (m, 1H), 3.68-3.65 (m, 2H), 3.20 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.09 - 2.98 (m, 4H), 2.01-1.91 (m, 2H). LC/MS (10%~99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), m/z : $M+1$ *obs* = 455.3; t_R = 2.98 分

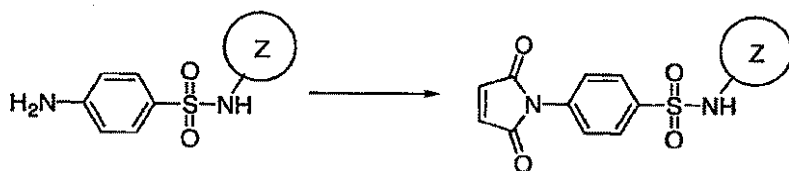
実施例 1 3

一般的操作法 4 4

10

【 0 8 3 9 】

【 化 4 3 1 】



スルホンアミド (1 当量、1 ミリモル) 及び無水マレイン酸 (1 当量、1 ミリモル) の混合物を 16 時間還流下に加熱した。反応混合物を RT に、そして次に 0 に、外部からアイスバスを用いながら 4 時間冷却した。形成した沈殿を濾過し、冷水で洗浄した。粗生成物を CH_2Cl_2 中 MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

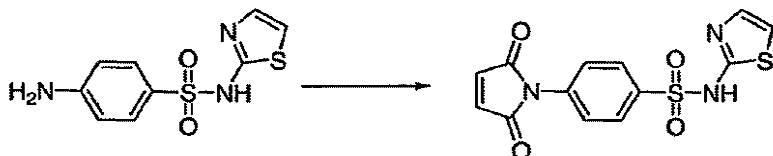
20

【 0 8 4 0 】

(1H - ピロール - 2, 5 - ジオン) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 8 4 1 】

【 化 4 3 2 】



30

一般的操作法 4 4 を用いて製造。スルファチアゾール (5 g m、19.5 ミリモル) 及び無水マレイン酸 (1.92 g、19.5 ミリモル) の混合物を 16 時間還流下に加熱した。反応混合物を RT に、そして次に 0 に 4 時間冷却した。形成した沈殿を濾過し、冷水で洗浄した。粗製の固体を CH_2Cl_2 に溶解し、血清意図に吸収させた。 CH_2Cl_2 中 10% MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、(1H - ピロール - 2, 5 - ジオン) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドを得た (2 g、30%)。LC/MS (10%~99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), m/z : $M+1$ *obs* = 336.2; t_R = 2.12 分。

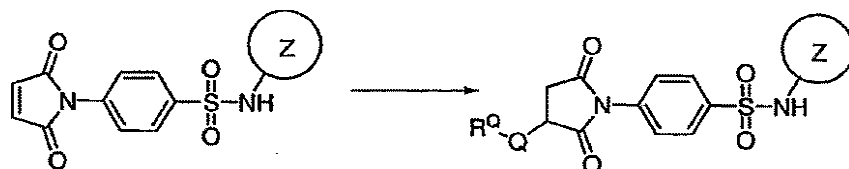
40

【 0 8 4 2 】

一般的操作法 4 5

【 0 8 4 3 】

【化 4 3 3】



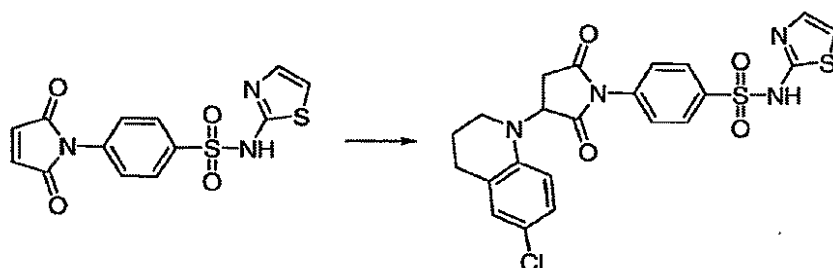
一般的操作法 4 5 を用いて製造。酢酸 (1 7 m L) 中の (1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン) - スルホンアミド (1 当量、 1 ミリモル) の溶液に、アミン (3 当量、 3 ミリモル) を添加した。反応混合物を 4 時間 1 1 0 でマイクロウェーブ処理した。生成物をクロマトグラフィーで精製した。

【 0 8 4 4 】

4 - (3 - (6 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン) - スクシンイミド) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 8 4 5 】

【化 4 3 4】



一般的操作法 4 5 を用いて製造。酢酸 (1 m L) 中の (1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (2 0 m g 、 0 . 0 5 9 ミリモル) の溶液に、 6 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン (3 0 m g 、 0 . 1 7 7 ミリモル) を添加した。反応混合物を 4 時間 1 1 0 でマイクロウェーブ処理した。反応混合物を濾過し、逆相分取用 H P L C (5 ~ 9 9 % C H ₃ C N - H ₂ O) で精製し、 4 - (3 - (6 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン) - スクシンイミド) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドを得た (3 m g 、 1 0 %) 。 L C / M S (1 0 % ~ 9 9 % C H ₃ C N - H ₂ O) 。 L C / M S (1 0 % ~ 9 9 % C H ₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H ₂ O (0 . 0 5 % T F A)) , m / z : M + 1 o b s = 5 0 3 . 2 ; t_R = 3 . 2 9 分。

【 0 8 4 6 】

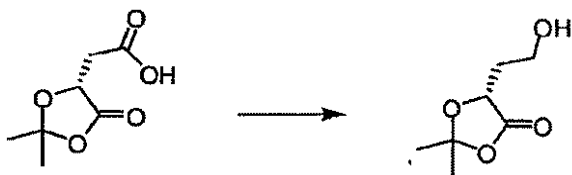
実施例 1 4

経路 1

(R) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - オン

【 0 8 4 7 】

【化 4 3 5】



0 N₂ 下の (R) - (-) - ジメチル - 5 - オキソ - 1 , 2 - ジオキソラン - 4 - 酢酸 (1 5 . 8 g 、 9 1 ミリモル) 及び T H F (9 0 m L) の攪拌溶液に、ボラン - T H F 複合体 (T H F 中 1 . 0 M 、 1 0 0 m L 、 1 0 0 ミリモル) を 6 0 分かけて滴下した。混合物を 2 . 5 時間 0 で攪拌し、次に 2 5 に戻した。混合物を 1 9 時間室温で攪拌した

。混合物を MeOH (150 mL) に注ぎ込み、溶液を 25 で減圧下に蒸発乾固させた。残留物をヘキサン中 30% EtOAc を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、透明な油状物として所望のアルコールを得た (7.1 g、44.6 ミリモル、49% 収率)。

【0848】

【化436】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.61-4.51 (m, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 2.20 - 2.12 (m, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.57 (s, 3H).

(R) - 3 - ヒドロキシジヒドロフラン - 2 (3H) - オン

10

【0849】

【化437】



(R) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - オン (33.0 g、206 ミリモル)、p - トルエンスルホン酸 1 水和物 (400 mg、2.1 ミリモル) 及びベンゼン (300 mL) の溶液を 3 時間 25 で攪拌した。溶液を 25 で減圧下に蒸発乾固させた。残留物をヘキサン中 50% EtOAc を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、透明な油状物として所望のラクトンを得た (18.0 g、176 ミリモル、85% 収率)。

20

【0850】

【化438】

^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.57 - 4.52 (m, 1H), 4.44 (td, $J = 9.0, 3.6$ Hz, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 3.72 (s, 1H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H).

30

(R) - 3 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) ジヒドロフラン - 2 (3H) - オン

【0851】

【化439】



0 N_2 下の (R) - 3 - ヒドロキシジヒドロフラン - 2 (3H) - オン (41.0 g、401 ミリモル)、イミダゾール (61.4 g、920 ミリモル) 及び CH_2Cl_2 (175 mL) の攪拌溶液に、t - ブチルジフェニルシリルクロリド (129 mL、138 g、497 ミリモル) を 30 分かけて滴下した。混合物を 19 時間室温で攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 (700 mL) と H_2O (100 mL) との間に分配した。有機性の部分を減圧下に濃縮乾固させた。残留物をヘキサン中 50% EtOAc を用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として所望のラクトンを得た (127 g、373 ミリモル、93% 収率)。

40

【0852】

【化 4 4 0】

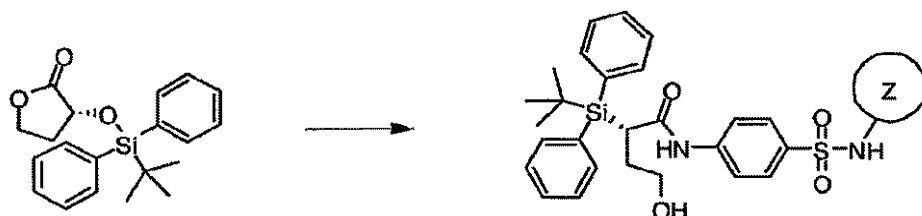
¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) □7.84 - 7.82 (m, 2H), 7.73 - 7.71 (m, 2H), 7.50 - 7.40 (m, 6H), 4.41 - 4.31 (m, 2H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 1.10 (s, 9H).

一般的操作法 4 6

【0 8 5 3】

【化 4 4 1】



10

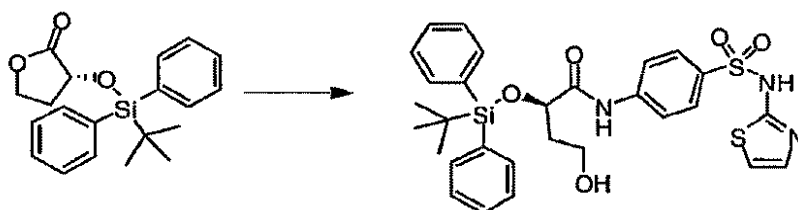
0 N₂ 下のアニリン (1.3 ミリモル) 及び CH₂Cl₂ (5.5 mL) の攪拌懸濁液に、トリメチルアルミニウム (1.3 ミリモル) を 20 分かけて滴下した。溶液を 30 分間周囲温度で攪拌した。溶液を 0 に冷却し、次に CH₂Cl₂ (1.0 mL) 中の (R) - 3 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) ジヒドロフラン - 2 (3H) - オン (1 ミリモル) を 30 分かけて滴下した。溶液を 19 時間周囲温度で攪拌した。溶液を 0 に冷却し、そして水性 1.0 M HCl を 1.5 時間かけて滴下した。有機性の部分を 1.0 N の水性 HCl (2 x 1.0 mL) で洗浄し、減圧下に蒸発乾固した。残留物を CH₂Cl₂ 中 MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、白色固体として所望のアミドを得た。

20

(R) - 2 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - N (4 - (N - チアゾール - 2 - イルスルファモイル) フェニル) ブタンアミド

【0 8 5 4】

【化 4 4 2】



30

一般的操作法 4 6 に従って合成。反応はスルファチアゾール (122 g、477 ミリモル)、CH₂Cl₂ (1.5 L)、トリメチルアルミニウム (ヘキサン中 2 M、239 mL、477 ミリモル) 及び CH₂Cl₂ (250 mL) 中の (R) - 3 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) ジヒドロフラン - 2 (3H) - オン (125 g、367 ミリモル) で設定した。反応混合物を CH₂Cl₂ 中 10% MeOH を用いながらシリカゲルにより精製し、白色固体として所望のアミドを得た (207 g、348 ミリモル、95% 収率)。

40

【0 8 5 5】

【化 4 4 3】

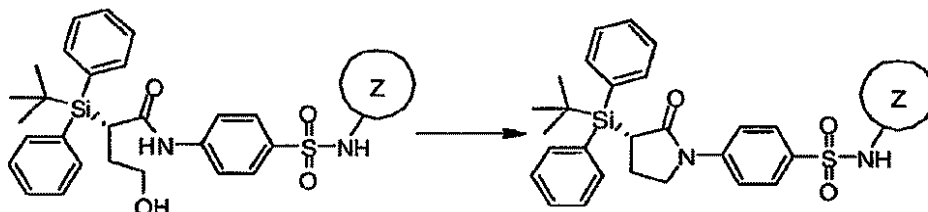
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.73 (s, 1H), 7.76 (dd, $J = 1.8, 7.0$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 4H), 7.44 - 7.28 (m, 8H), 7.09 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 4.1, 6.7$ Hz, 1H), 3.64 - 3.59 (m, 1H), 3.54 (dd, $J = 6.1, 11.4$ Hz, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 1H), 1.10 (s, 9H). LC/MS (10%–99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), m/z : $M+1$ *obs* = 596.5; t_R = 1.93 分

一般的操作法 4 7

【 0 8 5 6 】

10

【化 4 4 4】



方法 A

0 N_2 下のジ - t - ブチル - アゾジカルボキシレート (3.0 当量、3.0 ミリモル) 及び THF (2.0 mL) の攪拌溶液に、トリブチルホスフィン (3.0 当量、3.0 ミリモル) を 5 分間かけて滴下した。無色の溶液を 30 分間 0 で攪拌した。THF (0.60 mL) 中のアミドアルコール (1 当量、1.0 ミリモル) の溶液を 5 分間かけて滴下した。溶液を 2 時間周囲温度で攪拌した。この溶液に H_2O (40 μL) を添加し、溶液を蒸発乾固させた。残留物をヘキサン中 EtOAc を用いながらシリカゲルで精製し、所望のラクタムを得た。

20

方法 B

無水 DCM (4.0 mL) 中のアルコール (1.0 当量、1.0 ミリモル) を攪拌し、0 に冷却した。これに、無水 DCM (0.90 mL) 中の PPh_3 (1.5 当量、1.5 ミリモル) の溶液をゆっくり添加し、その後、無水 DCM (0.90 mL) 中の CBr_4 (1.5 当量、1.5 ミリモル) をゆっくり添加した。 CBr_4 添加終了後、反応混合物を 5 分間 0 に維持した。アイスバスを取り外し、反応混合物を 4 時間室温で攪拌した。反応を LCMS でモニタリングした。反応混合物を DCM で希釈し、有機層を NaHCO_3 飽和水溶液 ($\times 2$) 及び塩水 ($\times 1$) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上に乾燥し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (勾配 0 ~ 100% EtOAc / ヘキサン) で精製することにより淡黄色固体として臭化物を得た (9.0 g)。クロロホルム (3.5 mL; HPLC 等級) 中の臭化物 (1.0 当量、1.0 ミリモル) の溶液に、DBU (当量、2.0 ミリモル) を添加し、~ 1 時間 N_2 雰囲気下室温で攪拌した。反応は LCMS でモニタリングした。反応混合物を DCM で希釈し、有機層を水性 1 NH_4Cl ($\times 3$)、飽和水性 NaHCO_3 ($\times 2$) 及び塩水 ($\times 1$) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上に乾燥し、濃縮して黄色固体として所望のラクタムを得た。

30

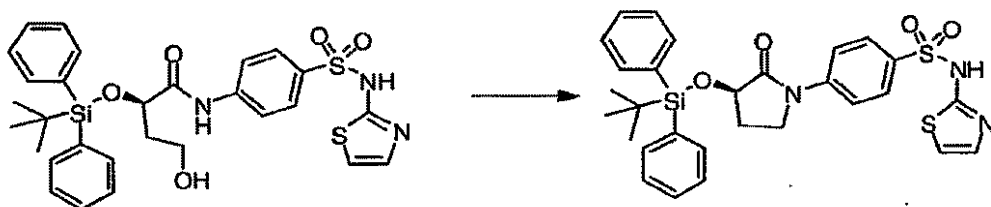
40

【 0 8 5 7 】

(R) - 4 - (3 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 8 5 8 】

【化 4 4 5】



一般的操作法 4 7、方法 A に従って合成。反応はジ - t - ブチル - アゾジカルボキシレート (1 . 8 1 g、7 . 8 8 ミリモル)、THF (1 5 m L)、トリブチルホスフィン (1 . 5 9 g、7 . 8 8 ミリモル) 及び (R) - 2 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - N (4 - (N - チアゾール - 2 - イルスルファモイル) フェニル) ブタンアミド (1 . 5 6 g、2 . 6 3 ミリモル) で設定した。残留物をヘキサン中 4 0 % E t O A c を用いながらシリカゲルで精製し、白色固体として所望のラクタムを得た (1 . 3 g、2 . 3 ミリモル、8 6 % 収率)。

【 0 8 5 9】

【化 4 4 6】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.83 - 7.76 (m, 4H), 7.70 (dd, J = 1.9, 7.0 Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 6H), 7.06 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 7.9, 9.2 Hz, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 1H), 2.18-1.98 (m, 2H) 1.11 (s, 9H).

一般的操作法 4 7、方法 B に従って合成。反応は (R) - 2 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - N (4 - (N - チアゾール - 2 - イルスルファモイル) フェニル) ブタンアミド (1 0 . 0 g、1 6 . 7 8 ミリモル、1 . 0 当量)、DCM (7 0 m L)、 PPh_3 (6 . 6 g、2 5 . 2 ミリモル、1 . 5 当量)、 CBr_4 (8 . 3 5 g、2 5 . 2 ミリモル、1 . 5 当量)、DBU (3 . 5 3 m L、2 3 . 5 8 ミリモル、2 . 0 当量) で設定した。有機層を Na_2SO_4 上に乾燥し、濃縮して黄色固体としてラクタムを得た (6 . 2 5 g、9 2 %)。

【 0 8 6 0】

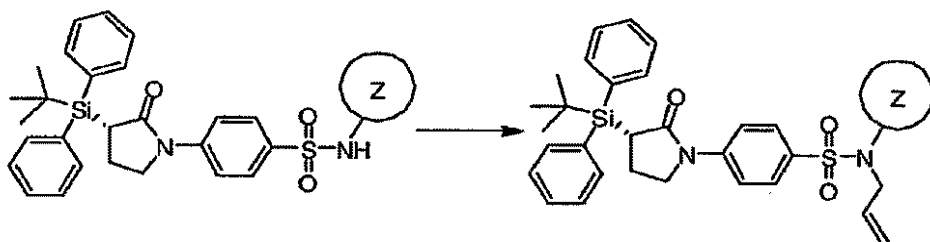
【化 4 4 7】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.83 - 7.76 (m, 4H), 7.70 (dd, J = 1.9, 7.0 Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 6H), 7.06 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 7.9, 9.2 Hz, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 1H), 2.18-1.98 (m, 2H) 1.11 (s, 9H).

一般的操作法 4 8

【 0 8 6 1】

【化 4 4 8】



0 N_2 下、 CH_2Cl_2 (2 . 3 m L) 中のベンゼンスルホンアミド (1 . 0 ミリモ

10

20

30

40

50

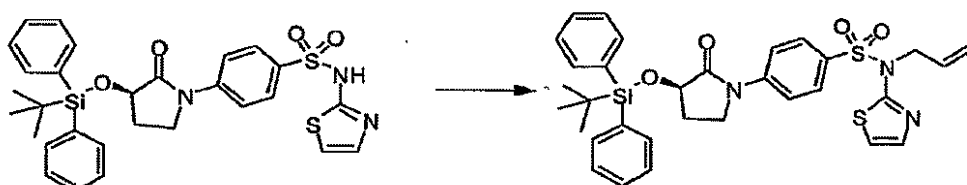
ル)の攪拌懸濁液に、N, N - ジイソプロピルアミン (2.0 ミリモル) 次いでアリルプロミド (2.0 ミリモル) を添加した。混合物を 19 時間周囲温度で攪拌した。混合物を減圧下に蒸発乾固させた。残留物をヘキサン中 EtOAc を用いながらシリカゲルで精製し、所望のアルキルスルホンアミドを得た。

【0862】

(R) - N - アリル - 4 - (3 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0863】

【化449】



10

一般的操作法 48 に従って合成。反応は (R) - 4 - (3 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (50.0 g、86.6 ミリモル)、CH₂Cl₂ (200 mL)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (30.2 mL、173.2 ミリモル) 及びアリルプロミド (15.0 mL、173.2 ミリモル) で設定した。残留物をヘキサン中 50 % EtOAc を用いながらシリカゲルで精製し、白色固体として所望のスルホンアミドを得た (45.0 g、72.7 ミリモル、84 % 収率)。

20

【0864】

【化450】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) □ 7.85 - 7.79 (m, 6H), 7.70

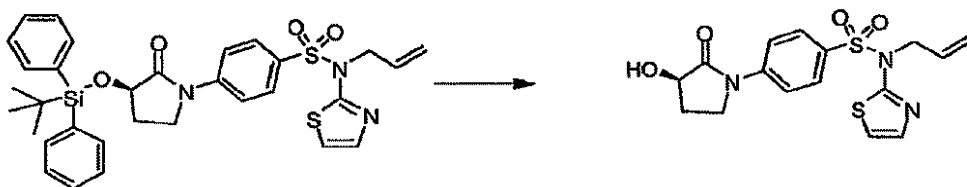
(dd, J = 1.6, 7.7 Hz, 2H), 7.49 - 7.40 (m, 6H), 7.36 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.90 - 5.82 (m, 1H), 5.16 (dd, J = 1.3, 10.3 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.56 - 4.52 (m, 3H), 3.76 - 3.72 (m, 1H), 3.56-3.48 (m, 1H), 2.28 - 2.25 (m, 1H), 2.19-1.98 (m, 1H), 1.11 (s, 9H).

30

(R) - N - アリル - 4 - (3 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0865】

【化451】



40

0 N₂ 下の (R) - N - アリル - 4 - (3 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (78.7 g、127 ミリモル) 及び THF (300 mL) の攪拌溶液に、20 分かけてテトラブチルアンモニウムフロリド (THF 中 1.0 M、255 mL、255 ミリモル) を滴下した。混合物を 2 時間周囲温度で攪拌した。この溶液に、H₂O (5 mL) を添加し、次に蒸発乾固させた。残留物をヘキサン中 30 % EtOAc を用いながらシリカゲルで精製し、白色固体として所望のアルコールを得た (39.5 g、104 ミリモル、82 % 収率)。

【0866】

50

【化 4 5 2】

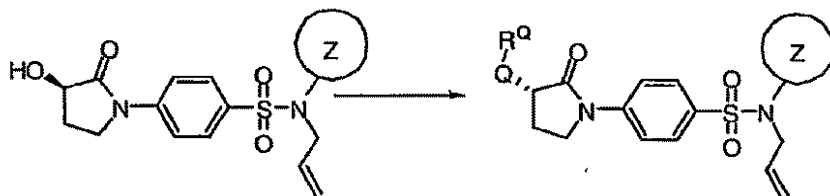
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.86 - 7.80 (m, 4H), 7.37 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.92 - 5.83 (m, 2H), 5.17 (dd, $J = 1.3, 10.3$ Hz, 1H), 4.98 (q, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.55 (dt, $J = 5.3, 1.7$ Hz, 2H), 4.36 - 4.30 (m, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 1H), 3.70 (td, $J = 9.5, 5.4$ Hz, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 1.90 - 1.80 (m, 1H).

一般的操作法 4 9

【 0 8 6 7 】

【化 4 5 3】

10



方法 A

N_2 下、 -40°C においてアルコール (1.0 ミリモル) 及び CH_2Cl_2 (3.0 mL) の攪拌溶液に、 N , N -ジイソプロピルエチルアミン (2.0 ミリモル) を添加し、次いで、20 分かけて無水トリフルオロ酢酸 (1.1 ミリモル) を滴下した。混合物を 1 時間 -40°C で攪拌した。この溶液に、 -40°C でアミン (1.5 ミリモル) を添加した。溶液を特定時間、特定温度 (-20°C ~ 25°C) に保持し、次に H_2O (5.5 ミリモル) でクエンチングした。反応混合物を減圧下に蒸発乾固させた。残留物を CH_2Cl_2 中 MeOH を用いながらシリカゲルで精製し、所望のラクタムを得た。

20

【 0 8 6 8 】

方法 B

N_2 雰囲気下 -30°C において、 N , N -ジイソプロピルエチルアミン (2 ~ 4 当量) を CH_3CN (0.5 M) 中のアルコール (1 当量) の溶液に滴下した。無水トリフルオロメタンスルホン酸 (1.1 ~ 1.2 当量) をこの溶液に滴下し、その間、反応混合物の内部温度を -30°C 未満に維持した。 CH_3CN (0.5 mL) 中のアミン/フェノール (1.5 ~ 3 当量) の 0 溶液に、 CH_3CN 中の NaH (アミン/フェノールに対して 0.9 当量) を滴下した。このアミン反応混合物を -30°C で上記トリフレート混合物に添加した。反応混合物を 0 に戻し、この温度で 24 時間維持した。反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液 (2x)、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濃縮した。ヘキサン中 0 ~ 40% 酢酸エチルを用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

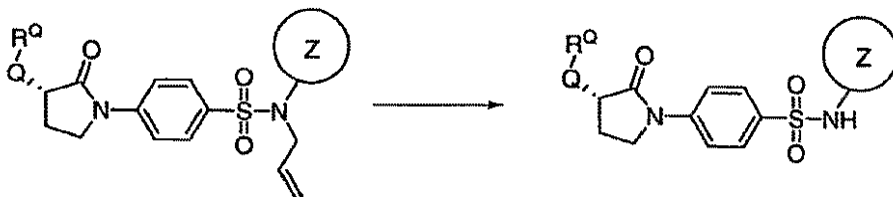
30

一般的操作法 5 0

【 0 8 6 9 】

【化 4 5 4】

40



アリルスルホンアミド (1.0 ミリモル) 及び CH_3CN (3.8 mL) の攪拌懸濁液に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.2 ミリモル) 及び 1, 3-ジメチルバルビツール酸 (10 ミリモル) を添加した。混合物を 4 時間 60°C で加熱した。反応混合物を減圧下に蒸発乾固させた。残留物を CH_2Cl_2 中 MeOH を用いながらシリカゲルで精製し、所望のス

50

ルホンアミドを得た。

【0870】

(S) - N - アリル - 4 - (3 - (4 - クロロ - 5 - フルオロインドリン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0871】

【化455】



10

一般的操作法49、方法Aに従って合成。反応は(R) - N - アリル - 4 - (3 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (5 . 0 g 、 13 . 2 ミリモル) 、 無水トリフルオロ酢酸 (2 . 43 mL 、 14 . 5 ミリモル) 、 ジイソプロピルアミン (4 . 6 mL 、 26 . 4 ミリモル) 、 CH_2Cl_2 及び 4 - Cl - 5 - F - インドリン (3 . 4 g 、 19 . 8 ミリモル) で設定した。反応混合物を 19 時間 - 40 に保持し、そして H_2O (0 . 10 mL) でクエンチングした。残留物を CH_2Cl_2 中 10 % MeOH を用いながらシリカゲルで精製し、その後、 $\text{Et}_2\text{O} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ - 9 / 1 (20 mL) で磨砕し、白色固体として所望のアルコールを得た (6 . 8 g 、 12 . 8 ミリモル、97 % 収率) 。

20

【0872】

【化456】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.86 - 7.80 (m, 4H), 7.37 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 6.93 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 3.6, 8.7$ Hz, 1H), 5.92 - 5.82 (m, 1H), 5.16 (dd, $J = 1.3, 10.3$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.80 (dd, $J = 8.7, 10.9$ Hz, 1H),

30

【0873】

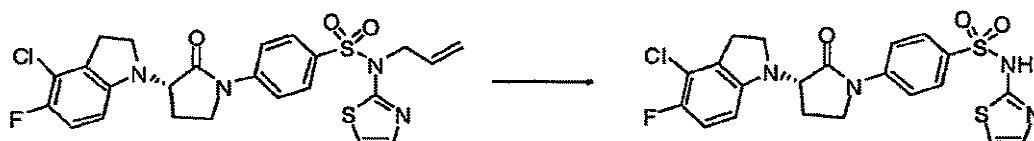
【化457】

4.55 (dd, $J = 1.4, 4.0$ Hz, 2H), 3.90 - 3.78 (m, 2H), 3.64 - 3.58 (m, 1H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 3.07 - 2.95 (m, 2H), 2.40 - 2.33 (m, 1H), 2.16 - 2.13 (m, 1H).

(S) - 4 - (3 - (4 - クロロ - 5 - フルオロインドリン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0874】

【化458】



40

一般的操作法50に従って合成。反応は(S) - N - アリル - 4 - (3 - (4 - クロロ - 5 - フルオロインドリン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (17 . 5 g 、 32 . 8 ミリモル) 、 CH_3CN (125 mL) 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7 . 6 g 、 6 . 6 ミリモル) 及び 1 , 3 - ジメチルバルビツール酸 (30 . 7 g 、 196 . 8 ミリモル) で設定した。形成した沈殿

50

を濾過し、 $\text{CH}_3\text{CN} / \text{CH}_2\text{Cl}_2 - 1 / 1$ (300 mL) で洗浄し、そして $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2 - 1 / 9$ から再結晶させて白色固体として所望のラクタムを得た (11.0 g、22.3 ミリモル、68% 収率)。

【0875】

【化459】

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

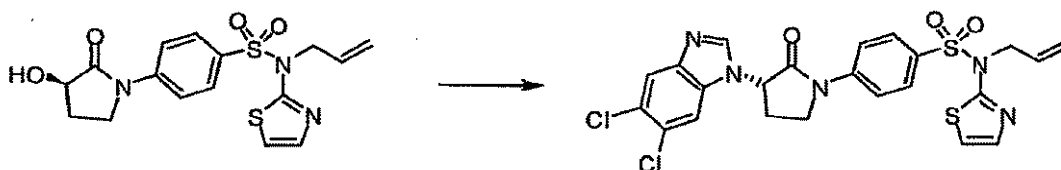
MHz, DMSO- d_6) \square 7.87 - 7.80 (m, 4H), 7.26 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 6.83 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 3.6, 8.7$ Hz, 1H), 4.80 (dd, $J = 8.8, 10.8$ Hz, 1H), 3.90 - 3.78 (m, 2H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 3.41 - 3.32 (m, 1H), 3.08 - 2.93 (m, 2H), 2.40 - 2.33 (m, 1H), 2.16 - 2.10 (m, 1H). LC/MS (10%~99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), m/z : $M+1$ obs = 493.2; $t_R = 1.61$ 分

10

(S) - N - アリル - 4 - (3 - (5, 6 - ジクロロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0876】

【化460】



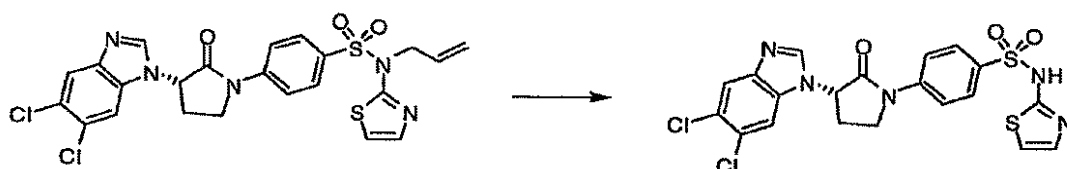
20

一般的操作法49、方法Bに従って合成。LC/MS (10%~99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), m/z : $M+1$ obs = 548; $t_R = 1.33$ 分。

(S) - 4 - (3 - (5, 6 - ジクロロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0877】

【化461】



30

一般的操作法50に従って合成。LC/MS (10%~99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), m/z : $M+1$ obs = 548; $t_R = 1.33$ 分。

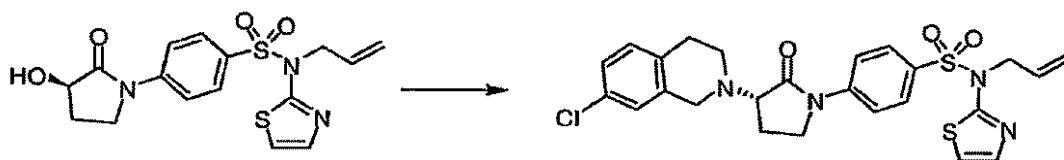
【0878】

(S) - N - アリル - 4 - (3 - (7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0879】

40

【化 4 6 2】



一般的操作法 49、方法 A に従って合成。LC / MS (10 % ~ 99 % CH₃ CN (0 . 035 % TFA) / H₂ O (0 . 05 % TFA)) , m / z : M + 1 o b s = 528 ;
t_R = 1 . 71 分。

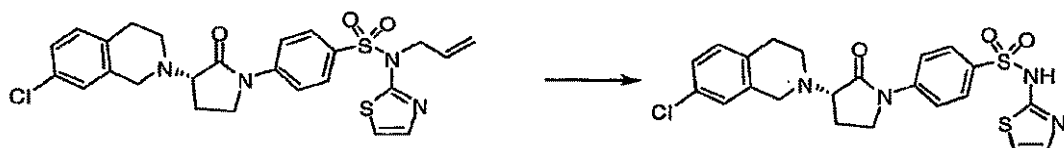
10

【 0 8 8 0】

(S) - 4 - (3 - (7 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 8 8 1】

【化 4 6 3】



20

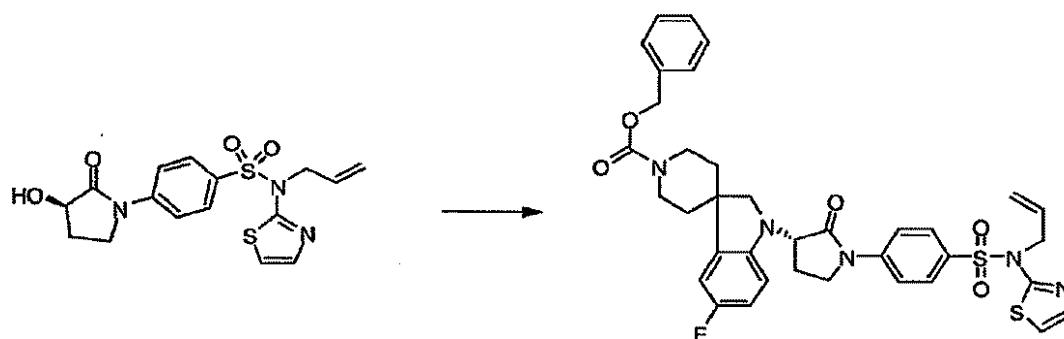
一般的操作法 50 に従って合成。LC / MS (10 % ~ 99 % CH₃ CN (0 . 035 % TFA) / H₂ O (0 . 05 % TFA)) , m / z : M + 1 o b s = 489 . 3 ; t_R = 1 . 08 分。

【 0 8 8 2】

(S) - ベンジル 5 - フルオロ - 1 - (2 - オキソ - 1 - (4 - (N - チアゾール - 2 - イルスルファモイル) フェニル) ピロリジン - 3 - イル) スピロ [インドリン - 3 , 4 - ピペリジン] - 1 ' - カルボキシレート

【 0 8 8 3】

【化 4 6 4】



40

一般的操作法 49、方法 A に従って合成。LC / MS (10 % ~ 99 % CH₃ CN (0 . 035 % TFA) / H₂ O (0 . 05 % TFA)) , m / z : M + 1 o b s = 702 . 5 ; t_R = 2 . 7 分。

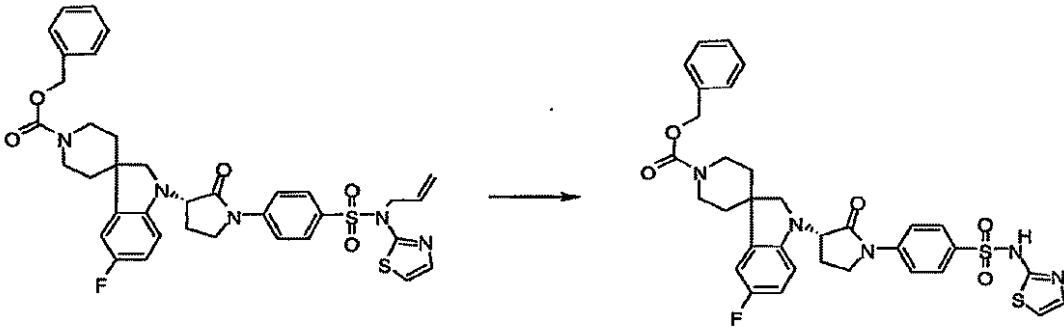
【 0 8 8 4】

(S) - ベンジル 5 - フルオロ - 1 - (2 - オキソ - 1 - (4 - (N - チアゾール - 2 - イルスルファモイル) フェニル) ピロリジン - 3 - イル) スピロ [インドリン - 3 , 4 - ピペリジン] - 1 ' - カルボキシレート

【 0 8 8 5】

50

【化 4 6 5】



10

一般的操作法 5 0 に従って合成。LC / MS (1 0 % ~ 9 9 % CH_3CN (0 . 0 3 5 % TFA) / H_2O (0 . 0 5 % TFA)) , m/z : $M + 1$ o b s = 6 6 2 . 2 ; t_R = 1 . 8 8 分。

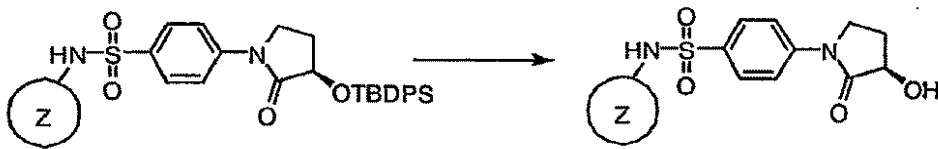
【 0 8 8 6 】

経路 2

一般的操作法 5 1

【 0 8 8 7 】

【化 4 6 6】



20

N_2 下 THF (0 . 5 ~ 1 M) 中の保護された TBDPS スルホンアミド (1 当量) の溶液に、THF 中のテトラブチルアンモニウムフロリドの溶液 (1 M 、 4 当量) を添加した。添加終了後、混合物を一夜 RT で攪拌した。反応混合物を水に注ぎ込み、 CH_2Cl_2 (2 x) で抽出し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濃縮した。 CH_2Cl_2 中 2 ~ 1 0 % MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

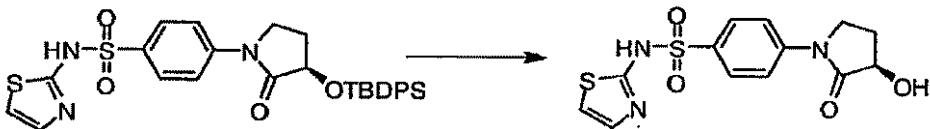
30

【 0 8 8 8 】

(R) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 8 8 9 】

【化 4 6 7】



40

N_2 下、THF (4 0 m L) 中の (R) - 4 - (3 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (5 . 5 g 、 9 . 5 3 ミリモル) の溶液に、THF 中のテトラブチルアンモニウムの溶液 (1 M 、 4 0 m L 、 3 8 . 1 2 ミリモル) を添加した。添加終了後、混合物を一夜 RT で攪拌した。反応混合物を水に注ぎ込み、 CH_2Cl_2 (2 x 5 0 m L) で抽出し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濃縮した。 CH_2Cl_2 中 2 ~ 1 0 % MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、(R) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドを得た (2 . 6 g m 、 7 6 %) 。

【 0 8 9 0 】

50

LC / MS (10 % ~ 99 % CH₃CN (0 . 035 % TFA) / H₂O (0 . 05 % TFA)) , m / z : M + 1 o b s = 340 . 0 ; t_R = 0 . 54 分。

一般的操作法 52

方法 A

【0891】

【化468】



10

N₂ 雰囲気下 - 40 において、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (2 ~ 4 当量) を CH₂Cl₂ (0 . 5 M) 中のアルコール (1 当量) の溶液に滴下した。無水トリフルオロメタンスルホン酸 (1 . 1 ~ 1 . 2 当量) をこの溶液に滴下し、その間、反応混合物の内部温度を - 40 未満に維持した。添加終了後、混合物を 1 時間 - 40 で攪拌した。この溶液に CH₂Cl₂ (40 mL) 中のアミン / フェノール (1 . 5 ~ 3 当量) の溶液を滴下し、その間、反応混合物の内部温度を - 40 未満に維持した。反応混合物を - 20 まで戻し、この温度で 48 時間維持した。反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液 (2 x)、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濃縮した。ヘキサン中 0 ~ 40 % 酢酸エチルを用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

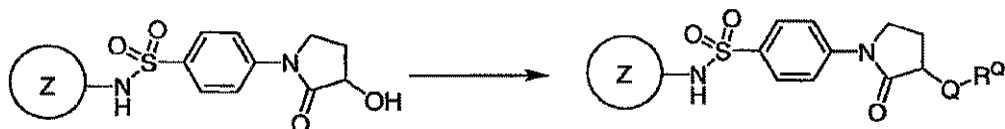
20

【0892】

方法 B

【0893】

【化469】



30

N₂ 雰囲気下 - 30 において、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (2 ~ 4 当量) を CH₃CN (0 . 5 M) 中のアルコール (1 当量) の溶液に滴下した。無水トリフルオロメタンスルホン酸 (1 . 1 ~ 1 . 2 当量) をこの溶液に滴下し、その間、反応混合物の内部温度を - 30 未満に維持した。CH₃CN (0 . 5 mL) 中のアミン / フェノール (1 . 5 ~ 3 当量) の 0 溶液に、CH₃CN 中の NaH (アミン / フェノール に対して 0 . 9 当量) を滴下した。添加終了後、混合物を 1 時間 0 で攪拌した。このアミン反応混合物を - 30 で上記トリフレート混合物に添加した。反応混合物を 0 に戻し、この温度で 24 時間維持した。反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液 (2 x)、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濃縮した。ヘキサン中 0 ~ 40 % 酢酸エチルを用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

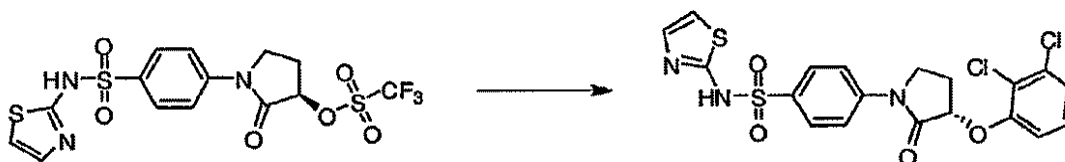
40

【0894】

(S) - 4 - (3 - (4 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0895】

【化 4 7 0】



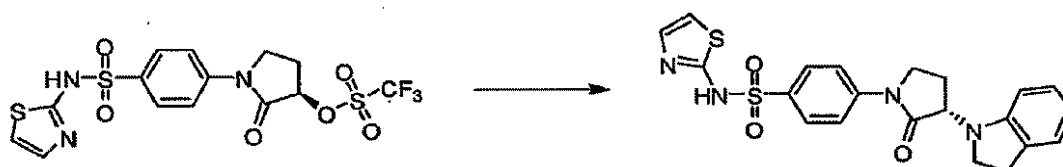
一般的操作法 5 2、方法 B に従って合成。LC / MS (1 0 % ~ 9 9 % CH₃ CN (0 . 0 3 5 % TFA) / H₂ O (0 . 0 5 % TFA)) , m / z : M + 1 o b s = 4 8 4 ; t_R = 1 . 6 6 分。

【 0 8 9 6】

(S) - 4 - (3 - (インドリン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 8 9 7】

【化 4 7 1】



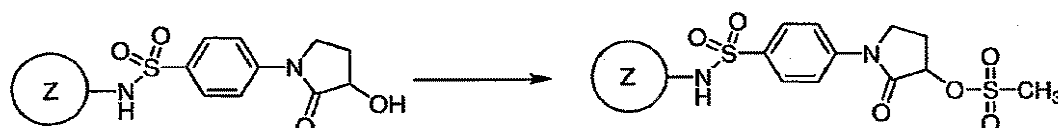
一般的操作法 5 2、方法 A に従って合成。LC / MS (1 0 % ~ 9 9 % CH₃ CN (0 . 0 3 5 % TFA) / H₂ O (0 . 0 5 % TFA)) , m / z : M + 1 o b s = 4 4 1 . 2 ; t_R = 2 . 9 3 分。

【 0 8 9 8】

一般的操作法 5 3

【 0 8 9 9】

【化 4 7 2】



N₂ 雰囲気下 0 において、DMAP (1 . 5 ~ 3 当量) を CH₂ Cl₂ (0 . 5 M) 中のアルコール (1 当量) の溶液に添加した。次に反応混合物にトリエチルアミン (2 0 当量) を添加した。無水メタンスルホン酸 (1 0 当量) をこの溶液に 0 で滴下した。添加終了後、混合物を一夜 RT で攪拌した。反応混合物を水に注ぎ込み、CH₂ Cl₂ (2 x) で抽出し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濃縮した。CH₂ Cl₂ 中 2 ~ 1 0 % Me OH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、メシル化アルコールを得た。LC / MS (1 0 % ~ 9 9 % CH₃ CN (0 . 0 3 5 % TFA) / H₂ O (0 . 0 5 % TFA)) , m / z : M + 1 o b s = 4 9 8 . 3 ; t_R = 1 . 1 8 分。

【 0 9 0 0】

一般的操作法 5 4

【 0 9 0 1】

【化 4 7 3】



方法 A

DMF (0 . 3 ~ 0 . 5 M) 中のメシレート (1 当量) 、Cs₂ CO₃ (1 0 当量) 、フェノール (2 ~ 5 当量) の溶液を 1 9 時間 8 0 で N₂ 雰囲気下に攪拌した。1 0 % ~

10

20

30

40

50

99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA) を用いた逆相 HPLC で精製し、所望の生成物を得た。

【0902】

方法 B

DMF (0.3 ~ 0.5 M) 中のメシレート (1 当量)、トリエチルアミン (3 当量)、アミン (2 ~ 5 当量) の溶液を 19 時間 RT で N_2 雰囲気下に攪拌した。10% ~ 99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA) を用いた逆相 HPLC で精製し、所望の生成物を得た。

【0903】

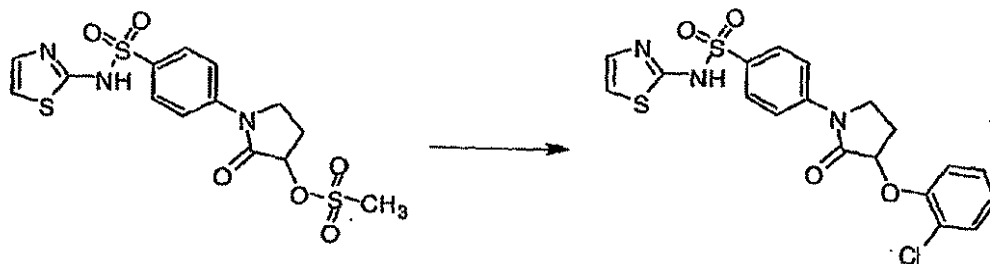
方法 C

アセトニトリル (0.3 ~ 0.5 M) 中のメシレート (1 当量)、フッ化カリウム (1 当量)、アミン (2 ~ 5 当量) の溶液を 10 分間 150 °C でマイクロウェーブ処理した。10% ~ 99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA) を用いた逆相 HPLC で精製し、所望の生成物を得た。

4 - (3 - (2 - クロロフェノキシ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0904】

【化 474】



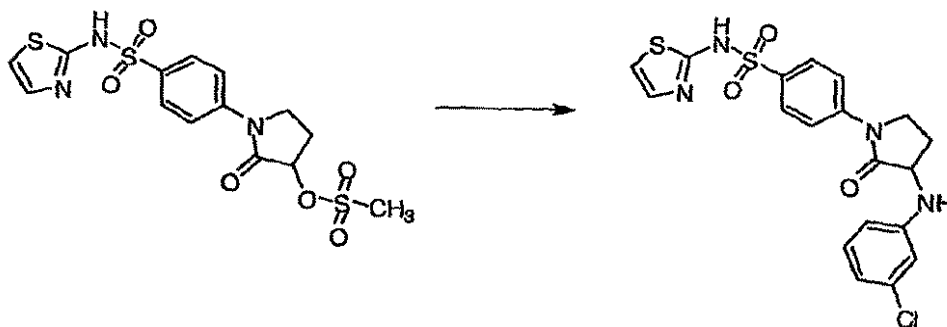
一般的操作法 54、方法 A に従って合成。LC / MS (10% ~ 99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), m/z : $M + 1$ obs = 450; t_R = 1.58 分。

【0905】

4 - (3 - (3 - クロロフェニルアミノ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0906】

【化 475】



一般的操作法 54、方法 C に従って合成。LC / MS (10% ~ 99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), m/z : $M + 1$ obs = 449; t_R = 1.51 分。

【0907】

(S) - 4 - (3 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0908】

10

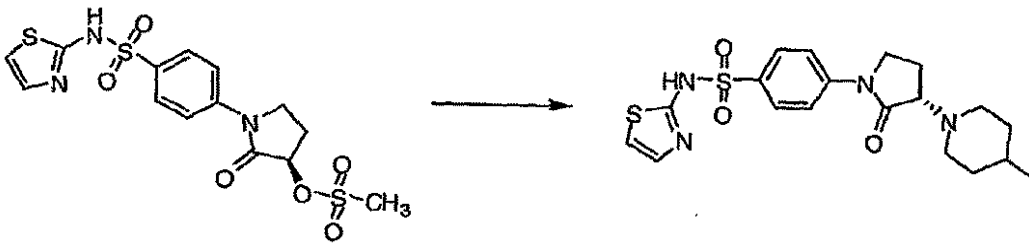
20

30

40

50

【化 4 7 6】



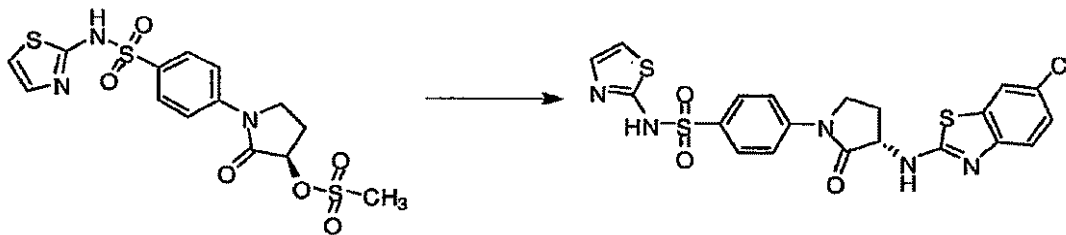
一般的操作法 5 4、方法 B に従って合成。LC / MS (1 0 % ~ 9 9 % C H ₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H ₂ O (0 . 0 5 % T F A)) , m / z : M + 1 o b s = 4 2 1 . 8 ; t_R = 0 . 8 8 分。

【 0 9 0 9 】

(S) - 4 - (3 - (6 - クロロベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 9 1 0 】

【化 4 7 7】



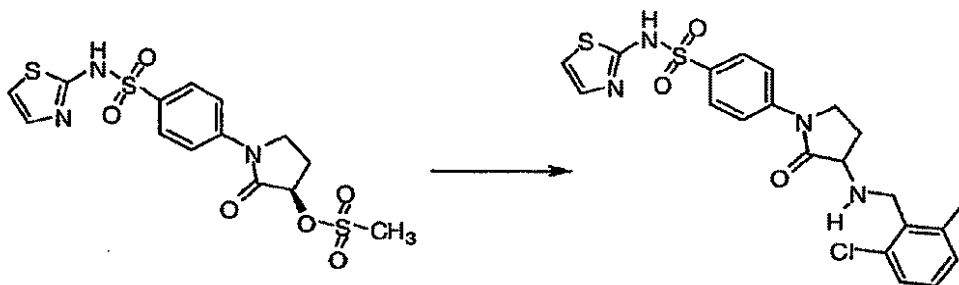
一般的操作法 5 4、方法 A に従って合成。LC / MS (1 0 % ~ 9 9 % C H ₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H ₂ O (0 . 0 5 % T F A)) , m / z : M + 1 o b s = 5 0 6 . 2 ; t_R = 1 . 5 6 分。

【 0 9 1 1 】

4 - (3 - (2 - クロロ - 6 - メチルベンジルアミノ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 9 1 2 】

【化 4 7 8】



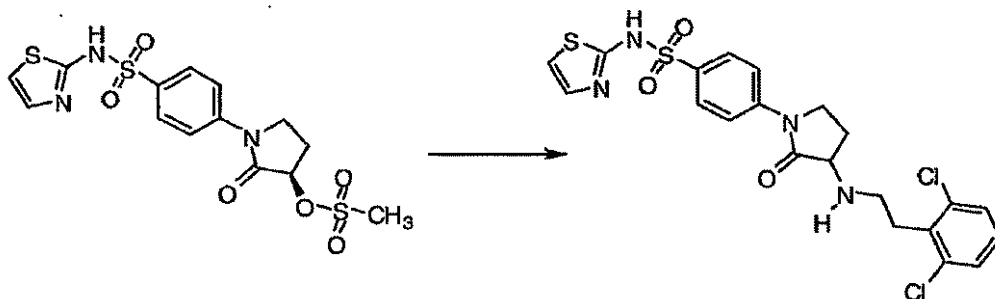
一般的操作法 5 4、方法 B に従って合成。LC / MS (1 0 % ~ 9 9 % C H ₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H ₂ O (0 . 0 5 % T F A)) , m / z : M + 1 o b s = 4 7 7 ; t_R = 1 . 0 4 分。

【 0 9 1 3 】

4 - (3 - (2 , 6 - ジクロロフェネチルアミノ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 9 1 4 】

【化 4 7 9】



10

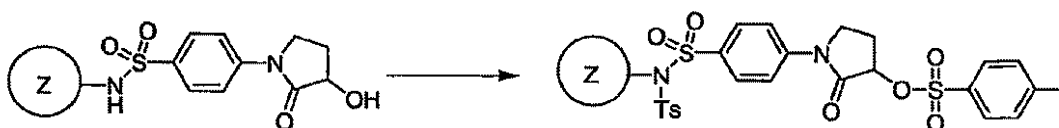
一般的操作法 5 4、方法 B に従って合成。LC / MS (10 % ~ 99 % CH₃ CN (0 . 035 % TFA) / H₂ O (0 . 05 % TFA)) , m / z : M + 1 o b s = 511 ; t_R = 1 . 12 分。

【 0 9 1 5】

一般的操作法 5 5

【 0 9 1 6】

【化 4 8 0】



20

N₂ 雰囲気下 - 20 において、DMAP (1 . 5 ~ 3 当量) を CH₂ Cl₂ (0 . 5 M) 中のアルコール (1 当量) の溶液に添加した。次に反応混合物にトリエチルアミン (3 当量) を添加した。無水 p - トルエンスルホン酸 (3 当量) をこの溶液に - 20 で滴下した。添加終了後、混合物を一夜 RT で攪拌した。反応混合物を水に注ぎ込み、CH₂ Cl₂ (2 x) で抽出し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濃縮した。CH₂ Cl₂ 中 2 ~ 10 % MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ピストン化アルコールを得た。LC / MS (10 % ~ 99 % CH₃ CN (0 . 035 % TFA) / H₂ O (0 . 05 % TFA)) , m / z : M + 1 o b s = 648 . 5 ; t_R = 1 . 92 分。

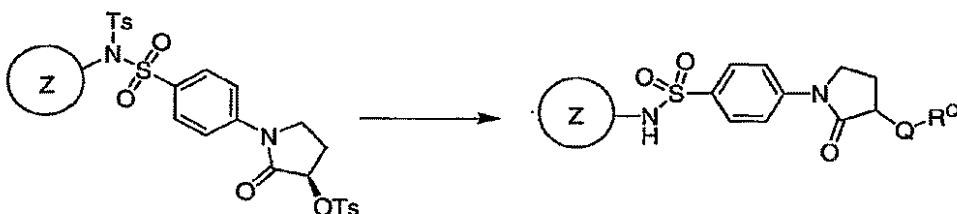
30

【 0 9 1 7】

一般的操作法 5 6

【 0 9 1 8】

【化 4 8 1】



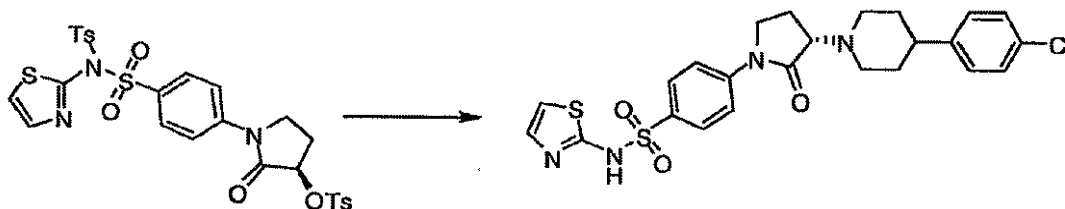
40

DMF (0 . 3 ~ 0 . 5 M) 中のトシル化アルコール (1 当量) 、トリエチルアミン (4 当量) 、アミン (4 当量) の溶液を 19 時間 60 で N₂ 雰囲気下に攪拌した。10 % ~ 99 % CH₃ CN (0 . 035 % TFA) / H₂ O (0 . 05 % TFA) を用いた逆相 HPLC で精製し、所望の生成物を得た。

(S) - 4 - (3 - (4 - (4 - クロロフェニル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 9 1 9】

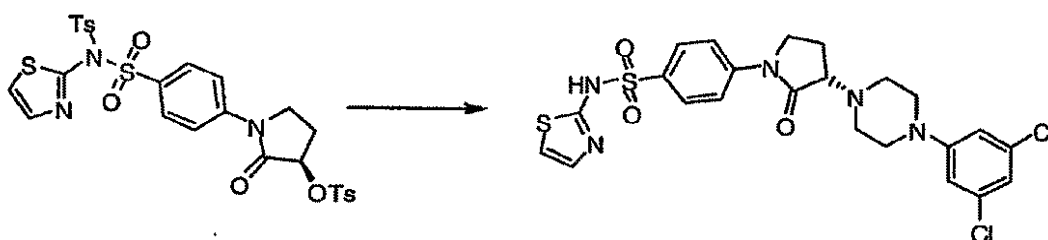
【化 4 8 2】



一般的操作法 5 6 に従って合成。LC / MS (10 % ~ 99 % CH₃ CN (0 . 035 % TFA) / H₂ O (0 . 05 % TFA)) , m / z : M + 1 o b s = 517 . 3 ; t_R = 1 . 28 分。 10

(S) - 4 - (3 - (4 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド
【 0 9 2 0 】

【化 4 8 3】

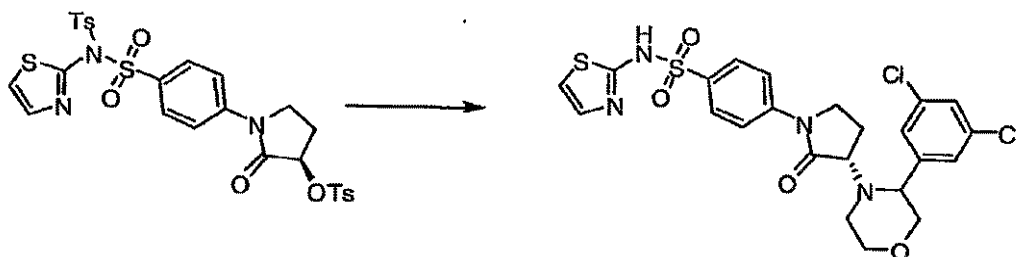


一般的操作法 5 6 に従って合成。LC / MS (10 % ~ 99 % CH₃ CN (0 . 035 % TFA) / H₂ O (0 . 05 % TFA)) , m / z : M + 1 o b s = 552 ; t_R = 1 . 35 分。 20

4 - ((3 S) - 3 - (3 - ((3 , 5 - ジクロロフェニル) モルホリノ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 9 2 1 】

【化 4 8 4】



一般的操作法 5 6 に従って合成。LC / MS (10 % ~ 99 % CH₃ CN (0 . 035 % TFA) / H₂ O (0 . 05 % TFA)) , m / z : M + 1 o b s = 553 ; t_R = 1 . 29 分。 30

【 0 9 2 2 】

経路 3

一般的操作法 5 7

【 0 9 2 3 】

【化 4 8 5】



N₂ 雰囲気下 - 20 において、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (3 当量) をジ 50

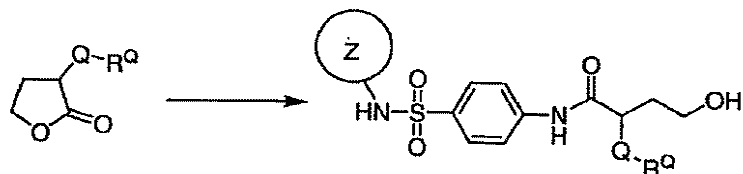
クロロメタン (0.5 mL) 中の (R) - (+) - ヒドロキシ - - ブチロラクトン (1 当量) の溶液に滴下した。次に無水トリフルオロメタンスルホン酸 (1 ~ 1.2 当量) を反応混合物の内部温度を < - 20 に維持しながら滴下した。添加終了後、混合物を 1 時間 - 20 で攪拌した。次に - 20 においてアミン (1.5 当量) を滴下した。反応混合物を 30 分かけて RT に戻し、16 時間 RT で攪拌継続した。反応混合物を酢酸エチル 200 mL で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム (3 x) で洗浄した。有機層を NaCl 飽和水溶液 (2 x) で洗浄した。溶液を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、濃縮した。ヘキサン中 10 ~ 30 % 酢酸エチルを用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

【0924】

一般的操作法 58

【0925】

【化486】



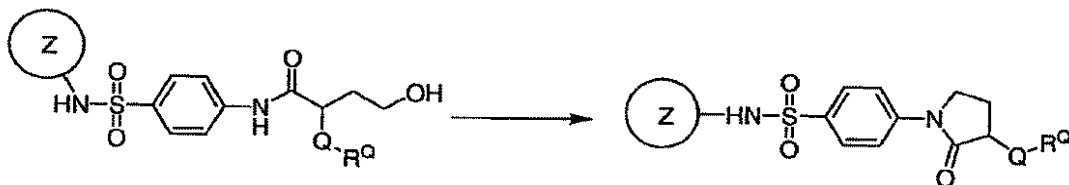
窒素下 RT において CH_2Cl_2 (0.5 M) 中のスルファチアゾール (1 ~ 1.2 当量) の溶液に 5 分間かけてヘキサン中のトリメチルアルミニウムの溶液 (2.0 M、1 ~ 1.2 当量) を添加した。20 分間 RT で攪拌した後、 CH_2Cl_2 (0.4 M) 中のラクトン (1 当量) の溶液を 10 分間かけて添加した。攪拌を 18 ~ 36 時間、RT 又は還流下に継続し、次に反応混合物を 0 に冷却し、水性 1 M HCl を慎重に添加することによりクエンチングした。層を分離させ、水層を CH_2Cl_2 (2 x) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO_4 上に乾燥し、濃縮した。 CH_2Cl_2 中 2 ~ 10 % MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

【0926】

一般的操作法 59

【0927】

【化487】



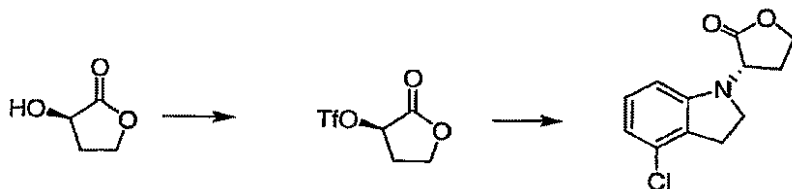
0 N_2 下、THF (0.4 M) 中のジ - t - ブチル - アゾジカルボキシレート (2 ~ 4 当量) の黄色溶液に、トリブチルホスフィン (2 ~ 4 当量) をゆっくり添加した。得られた Mitsunobu 試薬の無色溶液を 10 分間 RT で攪拌し、次に 0 N_2 下、THF (0.3 M) 中のアミドアルコール (1 当量) の溶液に添加した。反応混合物をこの温度で 10 分間攪拌し、そして NaHCO 飽和水溶液を添加することによりクエンチングした。EtOAc を添加し、層を分離させ、水層を EtOAc (2 x) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO_4 上に乾燥し、濃縮した。ヘキサン中 EtOAc を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

【0928】

(S) - 3 - (4 - クロロインドリン - 1 - イル) ジヒドロフラン - 2 (3H) - オン

【0929】

【化 4 8 8】



一般的操作法 5 7 を用いて製造。N₂ 雰囲気下、- 2 0 °において、ジイソプロピルエチルアミン (7 . 5 9 g、1 0 . 2 3 m L、5 8 . 7 7 ミリモル) をジクロロメタン (5 0 m L) 中の (R) - 3 - ヒドロキシジヒドロフラン - 2 (3 H) - オン (3 g、2 9 . 3 8 ミリモル) の溶液に滴下した。次に無水トリフルオロメタンスルホン酸 (8 . 6 9 g、5 . 1 8 m L、3 0 . 8 1 ミリモル) を反応混合物の内部温度を < - 2 0 ° に維持しながら滴下した。添加終了後、混合物を 1 時間 - 2 0 ° で攪拌した。次に - 2 0 ° において 4 - クロロ - インドリン (6 . 7 4 g m、4 4 . 0 7 ミリモル) を滴下した。反応混合物を 3 0 分かけて R T に戻し、1 6 時間 R T で攪拌継続した。反応混合物を酢酸エチル 2 0 0 m L で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム (3 x 5 0 m L) で洗浄した。有機層を N a C l 飽和水溶液 (2 x 5 0 m L) で洗浄した。溶液を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、濃縮した。ヘキサン中 1 0 ~ 3 0 % 酢酸エチルを用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、白色固体として (S) - 3 - (4 - クロロインドリン - 1 - イル) ジヒドロフラン - 2 (3 H) - オンを得た (5 . 4 7 g、8 0 % 収率)。

【 0 9 3 0】

【化 4 8 9】

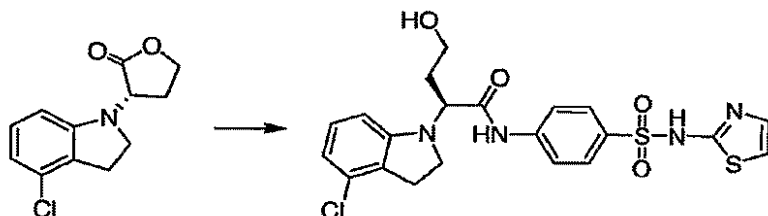
¹H NMR (400 MHz, DMSO-

d6) δ 7.03 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 0.6, 8.0$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.91 (dd, $J = 9.2, 11.2$ Hz, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 4.30 - 4.23 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.28 (dd, $J = 8.5, 18.0$ Hz, 1H), 2.99-2.94 (m, 2H), 2.40 - 2.32 (m, 2H). LC/MS (10%-99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)), m/z : $M+1$ obs = 237.9; $t_R = 1.51$ 分

(S) - 2 - (4 - クロロインドリン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (N - チアゾール - 2 - イルスルファモイル) フェニル) ブタンアミド

【 0 9 3 1】

【化 4 9 0】



一般的操作法 5 8 を用いて製造。N₂ 雰囲気下、R T において、ヘキサン中 2 M のトリメチルアルミニウム (9 . 1 3 m L) を 3 0 分でジクロロメタン (1 0 0 m L) 中のスルファチアゾール (4 . 6 g、1 8 . 2 7 ミリモル) の攪拌溶液に滴下した。添加終了後、混合物を 1 時間 R T で攪拌した。ジクロロメタン (2 0 m L) 中の (S) - 3 - (4 - クロロインドリン - 1 - イル) ジヒドロフラン - 2 (3 H) - オン (3 . 5 6 g、1 4 . 9 7 ミリモル) を上記溶液に 3 0 分かけて添加した、混合物を R T で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル 5 0 0 m L で希釈し、添加した。水層を (1 N) H C l 水溶液で p H 2 まで酸性化した。スルファチアゾールの消失が L C M S で示されるまで、(1 N) 水性 H C l (3 x 2 0 0 m L) で酢酸エチル層を洗浄した。有機層を M g S O₄ 上に乾燥し、濾過し、濃縮した。ジクロロメタン中 2 ~ 1 0 % メタノールを用いながらシリカゲルク

ロマトグラフィーにより精製し、白色固体としてアミドを得た (5.9 g、80% 収率)。LC/MS (10% ~ 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA)) , m/z : M + 1 o b s = 493.2 ; t_R = 1.46 分。

【0932】

【化491】

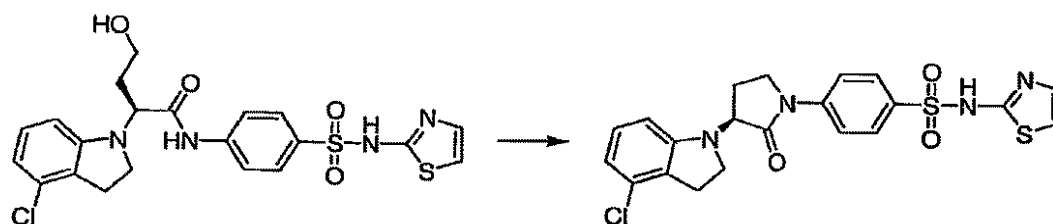
¹H NMR (400 MHz, DMSO) □12.69 (s, 1H), 7.74 (s, 4H), 7.24 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.56 - 6.54 (m, 2H), 4.71 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.43 - 4.39 (m, 1H), 3.79 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 3.64 - 3.58 (m, 2H), 3.51 - 3.48 (m, 1H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 1.93 (dd, J = 6.0, 13.5 Hz, 1H), 1.88 (s, 1H).

10

(S) - 4 - (3 - (4 - クロロインドリン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0933】

【化492】



20

一般的操作法 59 を用いて製造。THF (20 mL) 中のジ - t - ブチル - アゾジカルボキシレート (3.73 g、16.2 ミリモル) の冷却 (0) 溶液に、トリブチルホスフィン (3.27 g、4.0 mL、16.2 ミリモル) を滴下した。添加終了後、混合物を 1 時間 0 で攪拌した。この溶液に、ジクロロメタン (10 mL) 中の (S) - 4 - (3 - (4 - クロロインドリン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (2.0 g、4.1 ミリモル) を 0 で 10 分間かけて滴下した。添加終了後、混合物を 1 時間 0 で攪拌した。混合物を冷水 (35 mL) に注ぎ込み、そして EtOAc (3 x 100 mL) で抽出した。有機性の部分を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を CH₂Cl₂ を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、白色固体としてラクタムを得た (700 mg、35% 収率)。LC/MS (10% ~ 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA)) , m/z : M + 1 o b s = 475.2 ; t_R = 1.65 分。

30

【0934】

【化493】

¹H NMR (400 MHz, DMSO) □

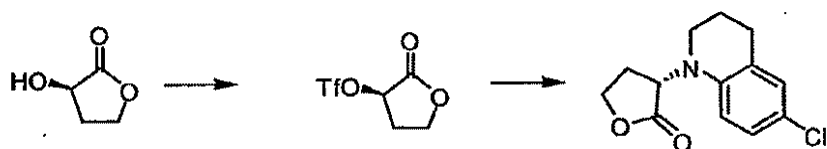
12.74 (s, 1H), 7.82 (m, 4H), 7.26 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 8.8, 10.8 Hz, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 2H), 3.62 - 3.55 (m, 1H), 3.49 - 3.38 (m, 1H), 3.02 - 2.95 (m, 2H), 2.40 - 2.33 (m, 1H), 2.20 - 2.15 (m, 1H).

40

(S) - 3 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) ジヒドロフラン - 2 (3 H) - オン

【0935】

【化 4 9 4】



一般的操作法 5 7 を用いて製造。N₂ 雰囲気下、- 2 0 °において、ジイソプロピルエチルアミン (1 5 . 9 m L、9 1 . 4 ミリモル) をジクロロメタン (7 0 m L) 中の (R) - 3 - ヒドロキシジヒドロフラン - 2 (3 H) - オン (4 . 6 7 g、4 5 . 7 ミリモル) の溶液に滴下した。次に無水トリフルオロメタンスルホン酸 (8 . 1 m L、4 8 . 0 ミリモル) を反応混合物の内部温度を < - 2 0 ° に維持しながら滴下した。添加終了後、混合物を 1 時間 - 2 0 ° で攪拌した。次に - 2 0 ° において 6 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリンを滴下した。反応混合物を 3 0 分かけて R T に戻し、1 6 時間 R T で攪拌継続した。反応混合物を酢酸エチル 2 0 0 m L で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム (3 x 5 0 m L) で洗浄した。有機層を N a C l 飽和水溶液 (2 x 5 0 m L) で洗浄した。溶液を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、濃縮した。ヘキサン中 5 ~ 5 0 % 酢酸エチルを用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、白色固体として (S) - 3 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) ジヒドロフラン - 2 (3 H) - オンを得た (1 0 . 7 4 g、9 3 % 収率)。L C / M S (1 0 % ~ 9 9 % C H ₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H ₂ O (0 . 0 5 % T F A)) , m / z : M + 1 o b s = 2 5 2 . 3 ; t_R = 1 . 6 6 分。

10

20

【 0 9 3 6】

【化 4 9 5】

¹H NMR (400 MHz,

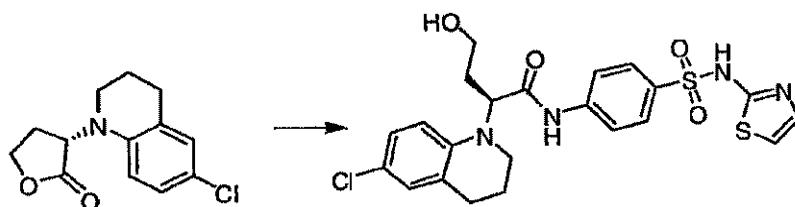
DMSO-d₆) □7.03-6.98 (m, 2H), 6.74 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.07 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 3.16-3.02 (m, 2H), 2.68 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.44-2.27 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H).

30

(S) - 2 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 4 - ヒドロキシ - N (4 - (N - チアゾール - 2 - イルスルファモイル) フェニル) ブタンアミド

【 0 9 3 7】

【化 4 9 6】



40

一般的操作法 5 8 を用いて製造。N₂ 雰囲気下、R T において、ヘキサン中 2 M のトリメチルアルミニウム (1 9 . 2 m L、3 8 . 4 m m o l) を 3 0 分 でジクロロメタン (9 0 m L) 中のスルファチアゾール (9 . 8 1 g、3 8 . 4 ミリモル) の攪拌溶液に滴下した。添加終了後、混合物を 1 時間 R T で攪拌した。ジクロロメタン (9 0 m L) 中の (S) - 3 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 - (2 H) - イル) ジヒドロフラン - 2 (3 H) - オン (1 0 . 7 g、4 2 . 7 ミリモル) を上記溶液に 3 0 分 かけて添加した、混合物を R T で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル 5 0 0 m L で希釈し、添加した。水層を (1 N) H C l 水溶液で p H 2 まで酸性化した。スルファチアゾールの消失が L C M S で示されるまで、(1 N) 水性 H C l (3 x 2 0 0 m L) で酢酸エチル層

50

を洗浄した。有機層を $MgSO_4$ 上に乾燥し、濾過し、濃縮した。ジクロロメタン中 2 ~ 10 % メタノールを用いながらシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として (S) - 2 - (6 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2H) - イル) - 4 - ヒドロキシ - N (4 - (N - チアゾール - 2 - イルスルファモイル) フェニル) ブタンアミドを得た (5.73 g、30 % 収率)。LC / MS (10 % ~ 99 % CH_3CN (0.035 % TFA) / H_2O (0.05 % TFA)) , m/z : $M + 1$ obs = 507.3 ; t_R = 1.53 分。

【0938】

【化497】

10

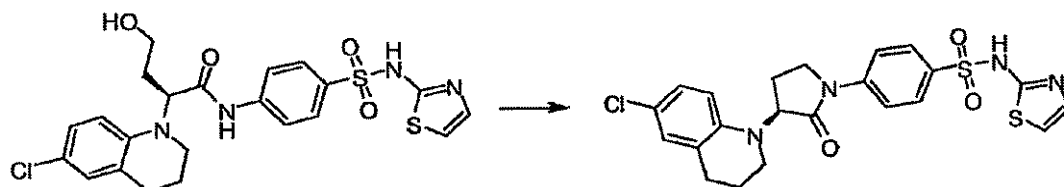
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.24 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.82-6.76 (m, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.59 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 14.2, 7.1 Hz, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.35-3.21 (m, 2H), 2.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.93-1.78 (m, 2H).

(S) - 4 - (3 - (6 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロキノリン - (2H) 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0939】

【化498】

20



一般的操作法 59 を用いて製造。THF (5 mL) 中のジ - t - ブチル - アソジカルボキシレート (0.937 g、4.07 ミリモル) の冷却 (0) 溶液に、トリブチルホスフィン (0.823 g、1.01 mL、4.07 ミリモル) を滴下した。添加終了後、混合物を 1 時間 0 で攪拌した。この溶液に、ジクロロメタン (10 mL) 中の (S) - 2 - (6 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2H) - イル) - 4 - ヒドロキシ - N (4 - (N - チアゾール - 2 - イルスルファモイル) フェニル) ブタンアミド (0.53 g、1.01 ミリモル) を 0 で 10 分間かけて滴下した。添加終了後、混合物を 1 時間 0 で攪拌した。混合物を冷水 (35 mL) に注ぎ込み、そして EtOAc (3 x 100 mL) で抽出した。有機性の部分を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を CH_2Cl_2 を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、白色固体として (S) - 4 - (3 - (6 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロキノリン - (2H) 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドを得た (222 mg、45 % 収率)。LC / MS (10 % ~ 99 % CH_3CN (0.035 % TFA) / H_2O (0.05 % TFA)) , m/z : $M + 1$ obs = 489.5 ; t_R = 1.77 分。

30

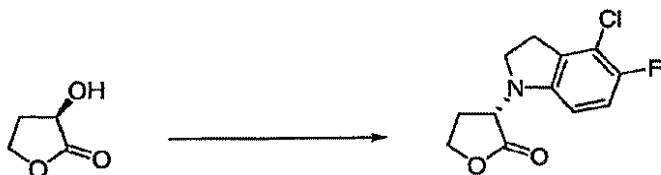
40

【0940】

【化499】

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.74 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 23.1, 9.0 Hz, 4H), 7.26 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.83 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.00 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.90-3.79 (m, 2H), 3.16 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.43-2.36 (m, 2H), 2.18-2.08 (m, 2H).

(S) - 3 - (4 - クロロ - 5 - フルオロインドリン - 1 - イル) - ジヒドロフラン - 2 (3H) - オン
 【0941】
 【化500】



一般的操作法57を用いて製造。N₂雰囲気下、-40において、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(34.1mL、196ミリモル)をCH₂Cl₂(100mL)中の(R)-ジヒドロ-3-ヒドロキシフラン-2(3H)-オン(10.0g、98ミリモル)の溶液に滴下した。無水トリフルオロメタンスルホン酸(17.3mL、103ミリモル)をこの溶液に、反応混合物の内部温度を-40未満に維持しながら滴下した。添加終了後、混合物を1時間-40で攪拌した。CH₂Cl₂(40mL)中の4-クロロ-5-フルオロインドリン(27.6、147ミリモル)の溶液をこの溶液に、反応混合物の内部温度を-40未満に維持しながら滴下した。反応混合物を-20まで戻し、この温度で48時間維持した。反応混合物を飽和水性重炭酸ナトリウム(2x)、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濃縮した。ヘキサン中0~40%酢酸エチルを用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、白色固体として(S)-3-(4-クロロ-5-フルオロインドリン-1-イル)-ジヒドロフラン-2(3H)-オンを得た(22.9g、90%収率)。

【0942】

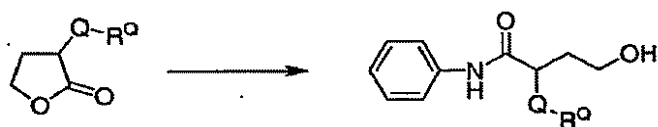
【化501】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.07 - 7.02 (m, 1H), 6.50 (dd, *J* = 3.6, 8.6 Hz, 1H), 4.88 (dd, *J* = 9.0, 11.4 Hz, 1H), 4.44 - 4.39 (m, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 3.60 - 3.54 (m, 1H), 3.28 (dd, *J* = 8.6, 17.8 Hz, 1H), 3.07 - 2.92 (m, 2H), 2.43 - 2.28 (m, 2H). LC/MS (10%-99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)), *m/z*: *M*+1 *obs* = 256.1; *t_R* = 1.54 分

一般的操作法60

【0943】

【化502】



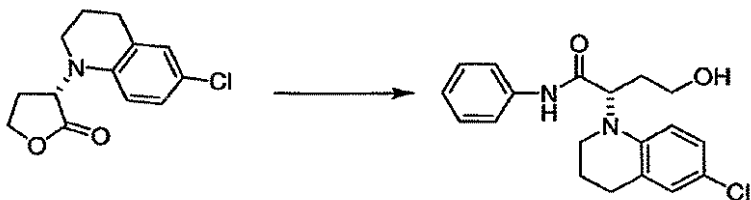
窒素下RTにおいて、CH₂Cl₂(0.5M)中のアニリン(1~1.2当量)の溶液に、ヘキサン中のトリメチルアルミニウムの溶液(2.0M、1~1.2当量)を5分間かけて添加した。20分間RTで攪拌した後、CH₂Cl₂(0.4M)中のラクトン(1当量)の溶液を10分間かけて添加した。攪拌を18~36時間、RT又は還流下に継続し、次に反応混合物を0に冷却し、水性1MHClを慎重に添加することによりクエンチングした。層を分離させ、水層をCH₂Cl₂(2x)で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄上に乾燥し、濃縮した。CH₂Cl₂中2~10%MeOHを用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

【0944】

(S) - 2 - (6 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2H) - イル) - 4 - ヒドロキシ - N - フェニルブタンアミド

【0945】

【化 5 0 3】



一般的操作法 60 を用いて製造。窒素下 R T において、 CH_2Cl_2 (25 mL) 中のアニリン (1.0 mL、11.1 ミリモル) の溶液に、ヘキサン中のトリメチルアルミニウムの溶液 (2.0 M、5.5 mL、11.0 ミリモル) を 5 分間かけて添加した。20 分間 R T で攪拌した後、 CH_2Cl_2 (25 mL) 中の (S)-3-(6-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-ジヒドロフラン-2(3H)-オン (2.32 g、9.2 ミリモル) の溶液を 10 分間かけて添加した。攪拌を 18 時間 R T で継続し、次に反応混合物を 0 に冷却し、水性 1 M HCl (25 mL) を慎重に添加することによりクエンチングした。層を分離させ、水層を CH_2Cl_2 (2 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO_4 上に乾燥し、濃縮した。 CH_2Cl_2 中 2 ~ 10 % MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、白色固体として (S)-2-(6-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-4-ヒドロキシ-N-フェニルブタンアミドを得た (2.56 g、81%)。

【0946】

【化 5 0 4】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.00 (s, 1H), 7.60 (dd, $J = 1.0, 8.5$

Hz, 2H), 7.29 (dd, $J = 1.8, 14.1$ Hz, 2H), 7.07 - 6.95 (m, 3H), 6.80 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.67 (t,

$J = 4.9$ Hz, 1H), 4.56 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 6.1, 11.2$ Hz, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 1H),

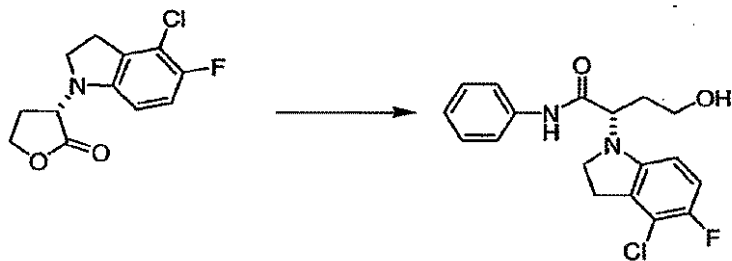
3.31 - 3.25 (m, 1H), 2.71 - 2.68 (m, 2H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.94 - 1.80 (m, 3H). LC/MS

(10%-99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), m/z : $M+1$ obs = 345.3; $t_R = 3.44$ 分

(S)-2-(4-クロロ-5-フルオロインドリン-1-イル)-4-ヒドロキシ-N-フェニルブタンアミド

【0947】

【化 5 0 5】



一般的操作法 60 を用いて製造。窒素下 R T において、 CH_2Cl_2 (37 mL) 中のアニリン (1.4 mL、15.6 ミリモル) の溶液に、ヘキサン中のトリメチルアルミニウムの溶液 (2.0 M、7.8 mL、15.6 ミリモル) を 5 分間かけて添加した。20 分間 R T で攪拌した後、 CH_2Cl_2 (37 mL) 中の (S)-3-(4-クロロ-5-フルオロインドリン-1-イル)-ジヒドロフラン-2(3H)-オン (4.0 g、15.6 ミリモル) の溶液を 10 分間かけて添加した。12 時間還流下に加熱し、次に反応混合物を 0 に冷却し、水性 1 M HCl (70 mL) を慎重に添加することによりクエンチングした。層を分離させ、水層を CH_2Cl_2 (2 x 75 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO_4 上に乾燥し、濃縮した。 CH_2Cl_2 中 2 ~ 7.5 % MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、白色固体として (S)-2-(4-ク

ロロ - 5 - フルオロインドリン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシ - N - フェニルブタンアミドを得た (5.44 g、100%)。

【0948】

【化506】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-

d6) δ 10.15 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.07 - 6.99 (m, 2H), 6.53 (dd, $J = 3.6, 8.6$ Hz, 1H), 4.70 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.35 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.92-3.80 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.55 - 3.47 (m, 2H), 3.05 - 2.89 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H). LC/MS (10%–99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)), m/z : $M+1$ obs = 349.1; t_R = 1.69 分

10

一般的操作法 6 1

【0949】

【化507】



20

0 N₂ 下、THF (0.4 M) 中のジ - t - ブチル - アゾジカルボキシレート (2 ~ 4 当量) の黄色溶液に、トリブチルホスフィン (2 ~ 4 当量) をゆっくり添加した。得られた Mitsunobu 試薬の無色溶液を 10 分間 RT で攪拌し、次に 0 N₂ 下、THF (0.3 M) 中のアミドアルコール (1 当量) の溶液に添加した。反応混合物をこの温度で 10 分間攪拌し、そして NaHCO₃ 飽和水溶液を添加することによりクエンチングした。EtOAc を添加し、層を分離させ、水層を EtOAc (2 x) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ 上に乾燥し、濃縮した。ヘキサン中 EtOAc を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

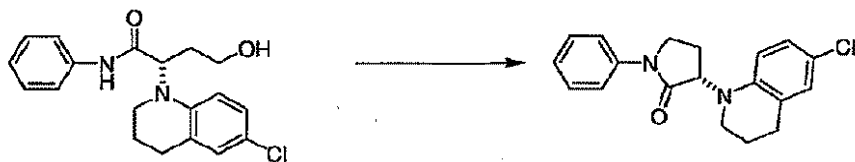
【0950】

(S) - 3 - (6 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2H) - イル) - 1 - フェニルピロリジン - 2 - オン

30

【0951】

【化508】



一般的操作法 6 1 を用いて製造。0 N₂ 下、THF (25 mL) 中のジ - t - ブチル - アゾジカルボキシレート (2.33 g、9.7 ミリモル) の黄色溶液に、トリブチルホスフィン (2.4 mL、9.7 ミリモル) をゆっくり添加した。得られた Mitsunobu 試薬の無色溶液を 10 分間 RT で攪拌し、次に 0 N₂ 下、THF (25 mL) 中の (S) - 2 - (6 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2H) - イル) - 4 - ヒドロキシ - N - フェニルブタンアミド (2.56 g、7.4 ミリモル) の溶液に添加した。反応混合物をこの温度で 10 分間攪拌し、そして NaHCO₃ 飽和水溶液を添加することによりクエンチングした。EtOAc を添加し、層を分離させ、水層を EtOAc (2 x) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ 上に乾燥し、濃縮した。ヘキサン中 20 ~ 40 EtOAc を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、白色固体として (S) - 3 - (6 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2H) - イル) - 1 - フェ

40

50

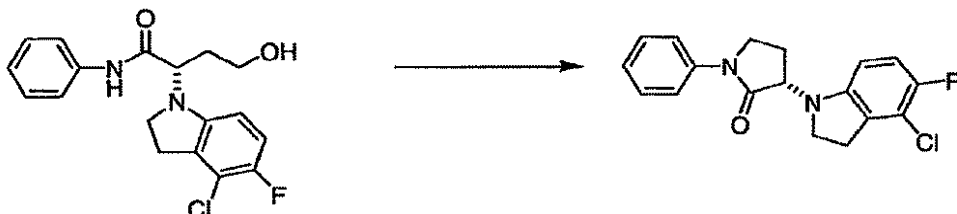
ニルピロリジン - 2 - オンを得た (2 . 4 3 g、1 0 0 %)。LC / MS (1 0 % ~ 9 9 % CH₃CN (0 . 0 3 5 % TFA) / H₂O (0 . 0 5 % TFA)) , m / z : M + 1 o b s = 3 2 7 . 5 ; t_R = 1 . 5 0 分。

【 0 9 5 2 】

(S) - 3 - (4 - クロロ - 5 - フルオロインドリン - 1 - イル) - 1 - フェニルピロリジン - 2 - オン

【 0 9 5 3 】

【 化 5 0 9 】



10

一般的操作法 6 1 を用いて製造。0 N₂ 下、THF (1 4 m L) 中のジ - t - ブチル - アゾジカルボキシレート (2 . 7 2 g、1 1 . 9 ミリモル) の黄色溶液に、トリブチルホスフィン (3 . 0 m L、1 1 . 9 ミリモル) をゆっくり添加した。得られた Mitsunobu 試薬の無色溶液を 1 0 分間 RT で攪拌し、次に 0 N₂ 下、THF (1 4 m L) 中の (S) - 2 - (4 - クロロ - 5 - フルオロインドリン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシ - N - フェニルブタンアミド (1 . 0 3 g、7 . 4 ミリモル) の溶液に添加した。反応混合物をこの温度で 1 0 分間攪拌し、そして NaHCO₃ 飽和水溶液を添加することによりクエンチングした。EtOAc を添加し、層を分離させ、水層を EtOAc (2 x) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ 上に乾燥し、濃縮した。ヘキサン中 0 ~ 5 0 EtOAc を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、白色固体として (S) - 3 - (4 - クロロ - 5 - フルオロインドリン - 1 - イル) - 1 - フェニルピロリジン - 2 - オンを得た (2 . 1 g、8 2 %)。

20

【 0 9 5 4 】

【 化 5 1 0 】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) □ 7.71 - 7.68 (m, 2H), 7.42

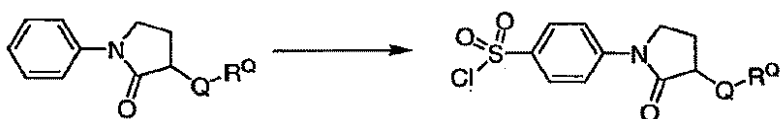
30

- 7.38 (m, 2H), 7.17 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 6.49 (dd, J = 3.6, 8.7 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 8.8, 10.6 Hz, 1H), 3.85 - 3.81 (m, 2H), 3.62 (dd, J = 2.7, 8.9 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 8.6, 17.9 Hz, 1H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.21-2.10 (m, 1H). LC/MS (10% - 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA)), m/z: M+1 o b s = 331.5; t_R = 1.90 分

一般的操作法 6 2

【 0 9 5 5 】

【 化 5 1 1 】



40

0 N₂ 下クロロスルホン酸 (5 ~ 3 0 当量) に少しずつフェニルピロリジン - 2 - オン (1 当量) を添加した。反応混合物を 1 5 ~ 2 0 分間 5 0 ~ 6 0 に加熱し、RT に冷却後、氷水に慎重に注ぎ込んだ。EtOAc 又は CH₂Cl₂ を添加し、層を分離させ、水層を EtOAc 又は CH₂Cl₂ で抽出した (2 x)。合わせた有機抽出物を MgSO₄ 上に乾燥し、濃縮した。ヘキサン中 EtOAc を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

50

【0956】

4 - ((S) - 3 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ベンゼン - 1 - スルホニルクロリド

【0957】

【化512】



10

一般的操作法 6 2 を用いて製造。0 N₂ 下クロロスルホン酸 (1 5 m L 、 2 2 0 ミリモル) に少しずつ (S) - 3 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 1 - フェニルピロリジン - 2 - オン (2 . 4 3 g 、 7 . 4 ミリモル) を添加した。反応混合物を 1 5 分間 5 0 に加熱し、R T に冷却後、氷水 (5 0 0 m L) に慎重に注ぎ込んだ。E t O A c (1 5 0 m L) を添加し、層を分離させ、水層を E t O A c で抽出した (2 x 1 5 0 m L) 。合わせた有機抽出物を M g S O₄ 上に乾燥し、濃縮した。ヘキサン中 5 0 ~ 8 0 % E t O A c を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、オフホワイトの固体として 4 - ((S) - 3 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ベンゼン - 1 - スルホニルクロリドを得た (1 . 9 2 g 、 6 1 %) 。

20

【0958】

【化513】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) □7.66 (dd, *J* = 2.1, 6.8 Hz,

2H), 7.61 (dd, *J* = 2.1, 6.8 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.01 - 4.96 (m, 1H), 3.85 - 3.81 (m, 2H), 3.17 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.70 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.42-2.32

(m, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 2H). LC/MS (10%-99% CH₃CN (0.035%

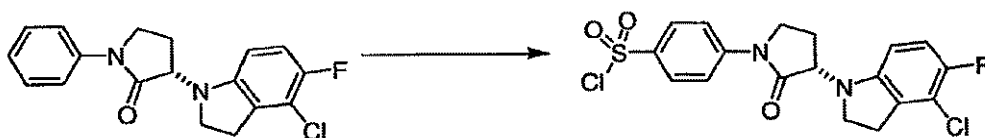
TFA)/H₂O (0.05% TFA)), *m/z*: *M*+1 *obs* = 425.1; *t_R* = 4.03 分

4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 5 - フルオロインドリン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ベンゼン - 1 - スルホニルクロリド

30

【0959】

【化514】



一般的操作法 6 2 を用いて製造。0 N₂ 下クロロスルホン酸 (2 . 0 m L) に少しずつ (S) - 3 - (4 - クロロ - 5 - フルオロインドリン - 1 - イル) - 1 - フェニルピロリジン - 2 - オン (1 . 9 2 g 、 5 . 8 ミリモル) を添加した。反応混合物を 2 0 分間 6 0 に加熱し、R T に冷却後、氷水に慎重に注ぎ込んだ。E t O A c を添加し、層を分離させ、水層を E t O A c で抽出した (2 x) 。合わせた有機抽出物を M g S O₄ 上に乾燥し、濃縮し、得られた 4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 5 - フルオロインドリン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ベンゼン - 1 - スルホニルクロリドを更に精製することなく使用した。L C / M S (1 0 % ~ 9 9 % C H₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A)) / H₂ O (0 . 0 5 % T F A) , *m/z* : *M* + 1 *obs* = 4 2 9 . 3 ; *t_R* = 2 . 1 4 分。

40

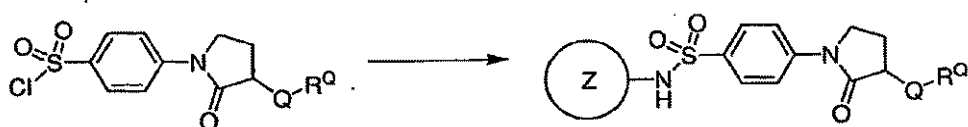
【0960】

一般的操作法 6 3

50

【0961】

【化515】



方法 A

アセトニトリル (0.3 ~ 0.5 M) 中のスルホニルクロリド (1 当量)、2 - t - ブチル - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルグアニジン (5 当量) 及びアミン (1 当量) の溶液を 19 時間 RT で N_2 雰囲気下に攪拌した。10% ~ 99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA) を用いた逆相 HPLC により精製し、所望の生成物を得た。

10

【0962】

方法 B

アセトニトリル (0.3 ~ 0.5 M) 中のスルホニルクロリド (1 当量)、DABCO (5 当量) 及びアミン (1 当量) の溶液を 19 時間 RT で N_2 雰囲気下に攪拌した。10% ~ 99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA) を用いた逆相 HPLC により精製し、所望の生成物を得た。

【0963】

方法 C

ピリジン (0.3 ~ 0.5 M) 中のスルホニルクロリド (1 当量) 及びアミン (1 当量) の溶液を 19 時間 RT で N_2 雰囲気下に攪拌した。10% ~ 99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA) を用いた逆相 HPLC により精製し、所望の生成物を得た。

20

【0964】

方法 D

アセトニトリル (0.3 ~ 0.5 M) 中のスルホニルクロリド (1 当量)、ホスファゼン塩基 P1 - t - Bu - トリス (テトラメチレン) (5 当量) 及びアミン (1 当量) の溶液を 19 時間 RT で N_2 雰囲気下に攪拌した。10% ~ 99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA) を用いた逆相 HPLC により精製し、所望の生成物を得た。

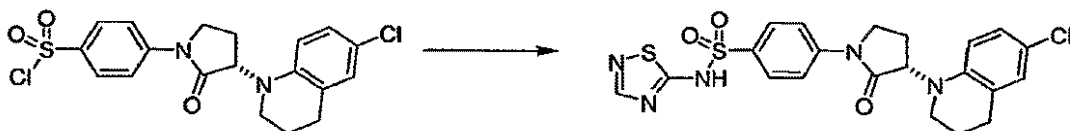
30

【0965】

4 - ((S) - 3 - (6 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1(2H) - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0966】

【化516】



40

一般的操作法 63、方法 A に従って合成。LC / MS (10% ~ 99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)) , m/z : $M + 1$ obs = 490.3 ; t_R = 3.47 分。

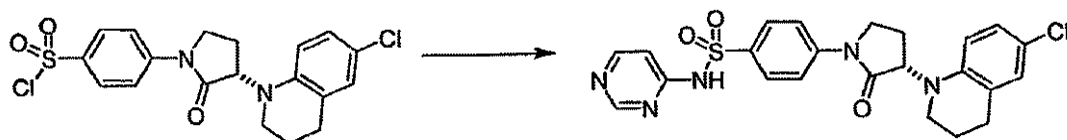
【0967】

4 - ((S) - 3 - (6 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1(2H) - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (ピリミジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0968】

50

【化 5 1 7】



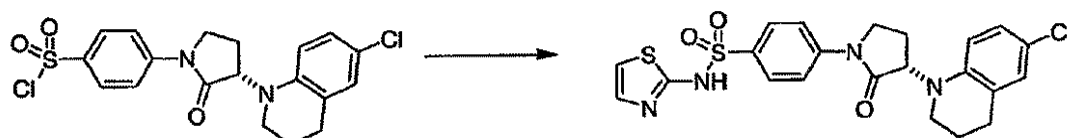
一般的操作法 6 3、方法 B に従って合成。LC / MS (1 0 % ~ 9 9 % C H ₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H ₂ O (0 . 0 5 % T F A)) , m / z : M + 1 o b s = 4 8 4 . 5 ; t_R = 3 . 1 1 分。

【 0 9 6 9】

4 - ((S) - 3 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 9 7 0】

【化 5 1 8】



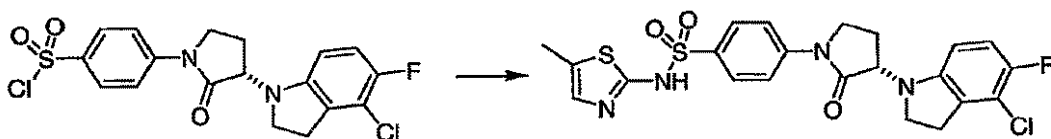
一般的操作法 6 3、方法 C に従って合成。LC / MS (1 0 % ~ 9 9 % C H ₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H ₂ O (0 . 0 5 % T F A)) , m / z : M + 1 o b s = 4 8 9 . 3 ; t_R = 3 . 3 6 分。

【 0 9 7 1】

4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 5 - フルオロインドリン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (5 - メチル - チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 9 7 2】

【化 5 1 9】



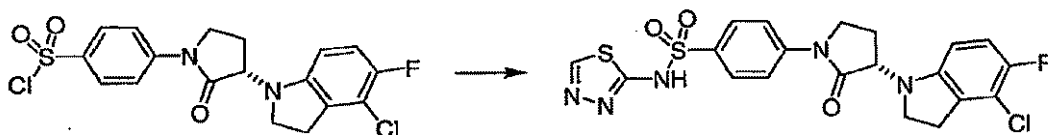
一般的操作法 6 3、方法 A に従って合成。LC / MS (1 0 % ~ 9 9 % C H ₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H ₂ O (0 . 0 5 % T F A)) , m / z : M + 1 o b s = 5 0 7 ; t_R = 1 . 7 5 分。

【 0 9 7 3】

4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 5 - フルオロインドリン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 9 7 4】

【化 5 2 0】



一般的操作法 6 3、方法 A に従って合成。LC / MS (1 0 % ~ 9 9 % C H ₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H ₂ O (0 . 0 5 % T F A)) , m / z : M + 1 o b s = 4 9 4 .

10

20

30

40

50

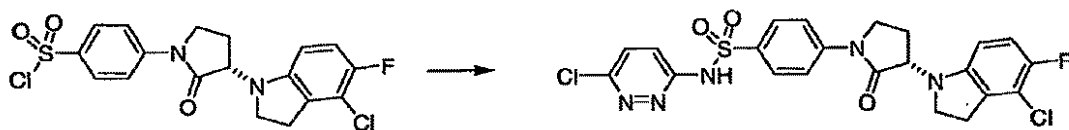
3 ; $t_R = 1.68$ 分。

【0975】

4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 5 - フルオロインドリン - 1 - イル) - 2 - オキソ
ピロリジン - 1 - イル) - N - (6 - クロロピラダジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンア
ミド

【0976】

【化521】



10

一般的操作法 63、方法 D に従って合成。LC / MS (10 % ~ 99 % CH_3CN (0 . 035 % TFA) / H_2O (0 . 05 % TFA)) , m/z : $M + 1$ o b s = 522 ; $t_R = 1.83$ 分。

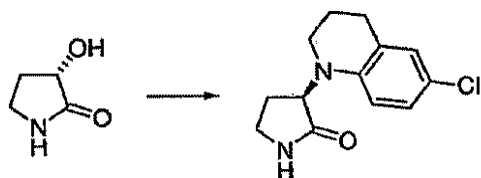
【0977】

経路 5

(R) - 3 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) ピロリジ
ン - 2 - オン

【0978】

【化522】



20

一般的操作法 57 に従って製造。 N_2 雰囲気下、 - 20 において、 N , N - ジイソプロ
ピルエチルアミン (1 . 74 mL、 10 . 0 ミリモル) を CH_2CH_2 (8 mL) 中の
(S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン (500 mg、 5 . 0 ミリモル) の溶液に
滴下した。無水トリフルオロメタンスルホン酸 (0 . 88 mL、 5 . 25 ミリモル) をこ
の溶液に滴下した。添加終了後、混合物を 30 分間 - 20 で攪拌した。 6 - クロロ - 1
, 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン (1 . 26 g、 7 . 5 ミリモル) を一回で添加した
。反応混合物を一夜で RT に戻した。 18 時間後、反応混合物を飽和水性重炭酸ナトリウ
ム (2 x 20 mL)、塩水 (20 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濃縮し
た。ヘキサン中 0 ~ 30 % 酢酸エチルを用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製
し、無色油状物として (R) - 3 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H)
- イル) ピロリジン - 2 - オンを得た (150 mg、 12 %)。LC / MS (10 % ~
99 % CH_3CN (0 . 035 % TFA) / H_2O (0 . 05 % TFA)) , m/z : M
+ 1 o b s = 251 . 3 ; $t_R = 2.77$ 分。

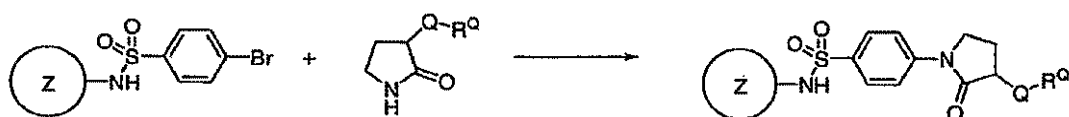
30

40

一般的操作法 64

【0979】

【化523】



4 - ブロモ - ベンゼンスルホンアミド (1 当量)、ピロリジン - 2 - オン (1 . 2 当量
)、ヨウ化銅 (I) (10 モル %)、N , N' - ジメチルエチレンジアミン (20 モル %
) 及び K_2CO_3 (4 当量) をマイクロウェーブバイアル中に添加し、窒素下に設定した

50

。NMP (0.4 M) を添加し、反応混合物をマイクロウェーブ照射を用いて 30 分間 200 に加熱した。RT に冷却後、反応混合物を DMSO / MeOH (1 : 1) で希釈し、10 % ~ 99 % CH₃CN (0.035 % TFA) / H₂O (0.05 % TFA) を用いた逆相 HPLC で精製し、所望の生成物を得た。

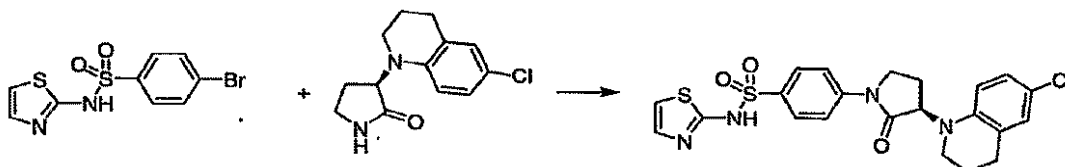
【0980】

(R) - 4 - (3 - (6 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2H) - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0981】

【化524】

10



一般的操作法 64 を用いて製造。4 - ブロモ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (54 mg、0.17 ミリモル)、(R) - 3 - (6 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2H) - イル) ピロリジン - 2 - オン (50 mg、0.20 ミリモル)、ヨウ化銅 (I) (3.8 mg、10 モル%)、N, N' - ジメチルエチレンジアミン (4.2 μL、20 モル%) 及び K₂CO₃ (94 mg、0.68 ミリモル) をマイクロウェーブバイアル中に添加し、窒素下に設定した。NMP (0.4 mL) を添加し、反応混合物をマイクロウェーブ照射を用いて 30 分間 200 に加熱した。RT に冷却後、反応混合物を DMSO / MeOH (1 : 1、0.6 mL) で希釈し、10 % ~ 99 % CH₃CN (0.035 % TFA) / H₂O (0.05 % TFA) を用いた逆相 HPLC で精製し、(R) - 4 - (3 - (6 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2H) - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドを得た。LC / MS (10 % ~ 99 % CH₃CN (0.035 % TFA) / H₂O (0.05 % TFA)), m / z : M + 1 obs = 489.3 ; t_R = 3.27 分。

20

【0982】

(S) - 4 - (3 - (1H - インドール - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

30

CH₂Cl₂ (1.0 mL) 中の (S) - 4 - (3 - (インドリン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) - ベンゼンスルホンアミド (10 mg、0.023 ミリモル) 及び活性 MnO₂ (20 mg、0.23 ミリモル) の懸濁液を 20 時間 50 に加熱した。RT に冷却後、反応混合物をシリジフィルターを通して濾過し、濃縮し、DMSO / MeOH (1 : 1、0.8 mL) 中に溶解した。10 % ~ 99 % CH₃CN (0.035 % TFA) / H₂O (0.05 % TFA) を用いた逆相 HPLC で精製し、(S) - 4 - (3 - (1H - インドール - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドを得た。

40

【0983】

【化525】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) □7.84 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 2H), 6.62 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 8.9, 10.9 Hz, 1H), 4.02 - 3.98 (m, 2H), 2.72 - 2.68 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H).
LC/MS (10%~99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)), m/z: M+1 obs = 439.2; t_R = 2.99 分

50

(S) - 4 - (3 - (5 - クロロ - 1H - インドール - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0984】

【化526】



CH₂Cl₂ (1.0 mL) 中の (S) - 4 - (3 - (5 - クロロインドリン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) - ベンゼンスルホンアミド (11 mg、0.023 ミリモル) 及び活性 MnO₂ (20 mg、0.23 ミリモル) の懸濁液を 20 時間 50 に加熱した。RT に冷却後、反応混合物をシリンジフィルターを通して濾過し、濃縮し、DMSO / MeOH (1 : 1、0.8 mL) 中に溶解した。10% ~ 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA) を用いた逆相 HPLC で精製し、(S) - 4 - (3 - (5 - クロロ - 1H - インドール - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドを得た。

【0985】

【化527】

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) □7.83 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 2H), 7.04 - 6.99 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J* = 8.9, 11.0 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J*

【0986】

【化528】

= 6.1, 9.7 Hz, 2H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H). LC/MS (10%-99% CH₃CN

(0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)), *m/z*: *M*+1 *obs* = 473.2; *t_R* = 3.21 分

経路 6

(R) - S - エチル 2 - (2, 2 - ジメチル - 5 - オキソ - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エタンチオエート

【0987】

【化529】



0 N₂ 下の (R) - (-) - ジメチル - 5 - オキソ - 1, 2 - ジオキソラン - 4 - 酢酸 (3.5 g、20 ミリモル) 及び CH₂Cl₂ (40 mL) の攪拌懸濁液に、イソバレルクロホルメート (2.9 mL、22 ミリモル) を 5 分かけて滴下した。混合物を 10 分間 0 で攪拌した。トリエチルアミン (5.5 mL、40 ミリモル) を 0 で滴下し、次いでエタンチオール (3.4 mL、44 ミリモル) を滴下した。ピンク色の混合物を 10 分間 0 で攪拌した。混合物に Et₂O (40 mL) を添加し、混合物を濾過した。濾液を 1.0 N 水性 HCl (20 mL)、0.1 N 水性 NaOH (20 mL)、H₂O (20 mL) 及び塩水 (20 mL) で洗浄した。有機溶液を減圧下に蒸発乾固させ、透明な油状物として所望のチオエステルを得た (3.4 g、16 ミリモル、収率 82%)。

10

20

30

40

50

【 0 9 8 8 】

【 化 5 3 0 】

¹H

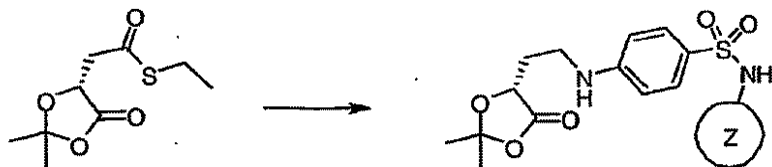
NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.71 - 4.65 (m, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 1H), 3.11-2.70 (m, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 0.87-0.86 (m, 3H). LC/MS (10%~99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)), *m/z*: M+1 *obs* = 219.4; *t_R* = 1.33 分

一般的操作法 6 5

【 0 9 8 9 】

10

【 化 5 3 1 】



2 5 N₂ 下の (R) - S - エチル 2 - (2 , 2 - ジメチル - 5 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エタンチオエート (1 当量) 、 1 0 % Pd / C (4 7 0 m g) 及び CH₂Cl₂ (0 . 5 ~ 1 M) の攪拌混合物に、トリエチルシラン (1 . 5 当量) を 1 0 分間かけて滴下した。混合物を 1 時間 2 5 で攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下に蒸発乾固させ、透明な油状物として所望のアルデヒドを得た。アルデヒドをスルファチアゾール (0 . 5 当量) 、 MeOH (1 M) 及びトリフルオロ酢酸 (0 . 1 M) の攪拌混合物に添加した。この溶液に、ナトリウムボロハイドリド (2 . 5 当量) を 1 0 分間かけて少しずつ添加した。混合物を 1 0 分間攪拌し、減圧下に蒸発させた。残存物を CH₂Cl₂ 中 5 % MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望のアミンを得た。

20

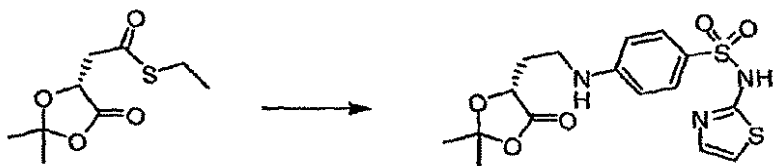
【 0 9 9 0 】

(R) - 4 - (2 - (2 , 2 - ジメチル - 5 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルアミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

30

【 0 9 9 1 】

【 化 5 3 2 】



一般的操作法 6 5 に従って合成。2 5 N₂ 下の (R) - S - エチル 2 - (2 , 2 - ジメチル - 5 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エタンチオエート (1 . 9 g 、 8 . 7 ミリモル) 、 1 0 % Pd / C (4 7 0 m g) 及び CH₂Cl₂ (2 0 m L) の攪拌混合物に、トリエチルシラン (2 . 0 8 m L 、 1 3 . 0 ミリモル) を 1 0 分間かけて滴下した。混合物を 1 時間 2 5 で攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下に蒸発乾固させ、透明な油状物として所望のアルデヒドを得た (1 . 2 g) 。アルデヒドをスルファチアゾール (1 . 1 g 、 4 . 3 ミリモル) 、 MeOH (2 5 m L) 及びトリフルオロ酢酸 (2 . 5 m L) の攪拌混合物に添加した。この溶液に、ナトリウムボロハイドリド (8 1 3 m g 、 2 1 . 4 ミリモル) を 1 0 分間かけて少しずつ添加した。混合物を 1 0 分間攪拌し、減圧下に蒸発させた。残存物を CH₂Cl₂ 中 5 % MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、白色の固体として所望のアミンを得た (1 . 5 g 、 3 . 9 ミリモル、収率 4 5 %) 。 LC / MS (1 0 % ~ 9 9 % CH₃CN (0 . 0 3 5 % TFA) /

40

50

H_2O (0.05% TFA)), m/z : $M+1$ obs = 398.3; t_R = 1.18 分。

【0992】

一般的操作法 6 6

【0993】

【化533】



10

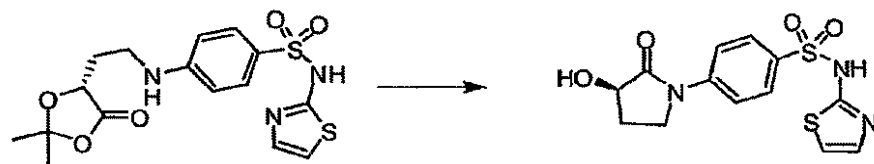
ベンゼンスルホンアミド (1 当量)、p - トルエンスルホン酸 1 水和物 (0.1 当量) 及び THF (0.5 ~ 1 M) の攪拌溶液を 3 時間 80 で攪拌した。混合物を減圧下に濃縮乾固した。残存物を CH_2Cl_2 中 5% MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望のラクタムを得た。

【0994】

(R) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0995】

【化534】



20

一般的操作法 6 6 に従って合成。(R) - 4 - (2 - (2, 2 - ジメチル - 5 - オキソ - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルアミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (833 mg、2.15 ミリモル)、p - トルエンスルホン酸 1 水和物 (42 mg、0.22 ミリモル) 及び THF (10 mL) の攪拌溶液を 3 時間 80 で攪拌した。混合物を減圧下に濃縮乾固した。残存物を CH_2Cl_2 中 5% MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、白色の固体として所望のラクタムを得た (496 g、1.4 ミリモル、収率 65%)。

30

【0996】

【化535】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.85 (dd, J = 2.1, 6.9 Hz, 4H), 7.25 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 1.9, 9.0 Hz, 1H), 3.71 - 3.69 (m, 1H), 2.41-2.38 (m, 1H), 1.84 (dd, J = 9.2, 12.3 Hz, 1H).)

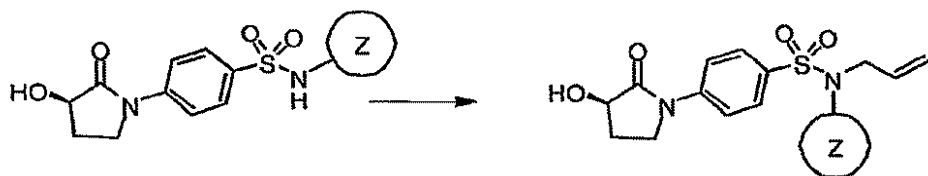
40

LC/MS (10%-99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), m/z : $M+1$ obs = 340.2; t_R = 0.50 分

一般的操作法 6 7

【0997】

【化 5 3 6】



0 N₂ 下の CH₂Cl₂ (0.5 ~ 1 M) 中の N - ベンゼンスルホンアミド (1 当量) の攪拌懸濁液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1 当量)、次いでアリルプロミド (1 当量) を添加した。混合物を 19 時間周囲温度で攪拌した。混合物を減圧下に蒸発乾固させた。残留物をヘキサン中 50 % EtOAc を用いながらシリカゲルで精製し、所望のスルホンアミドを得た。

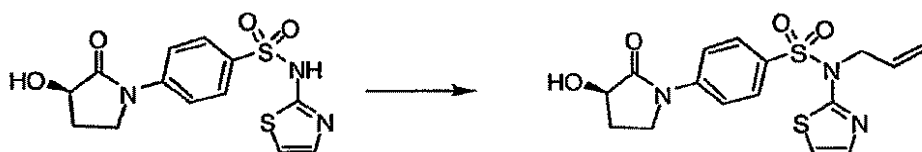
10

【0998】

(R) - N - アリル - 4 - (3 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0999】

【化 5 3 7】



20

一般的操作法 67 に従って合成。0 N₂ 下の CH₂Cl₂ (0.50 mL) 中の (R) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (200 mg、0.59 ミリモル) の攪拌懸濁液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.10 mL、0.59 ミリモル)、次いでアリルプロミド (51 μL、0.59 ミリモル) を添加した。混合物を 19 時間周囲温度で攪拌した。混合物を減圧下に蒸発乾固させた。残留物をヘキサン中 50 % EtOAc を用いながらシリカゲルで精製し、白色の固体として所望のスルホンアミドを得た (220 mg、0.57 ミリモル、収率 96 %)。

30

【1000】

【化 5 3 8】

¹H

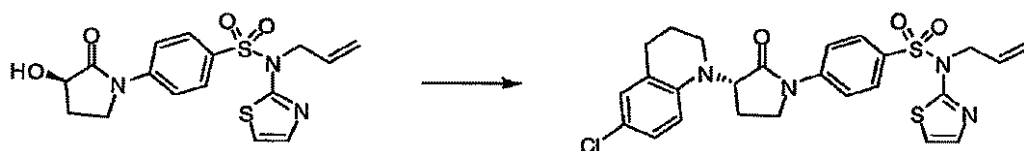
NMR (400 MHz, DMSO-d₆) □7.86 - 7.80 (m, 4H), 7.37 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.92 - 5.83 (m, 2H), 5.17 (dd, J = 1.3, 10.3 Hz, 1H), 4.98 (q, J = 1.4 Hz, 1H), 4.55 (dt, J = 5.3, 1.7 Hz, 2H), 4.36 - 4.30 (m, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 1H), 3.70 (td, J = 9.5, 5.4 Hz, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 1.90 - 1.80 (m, 1H).

40

(S) - N - アリル - 4 - (3 - (6 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2H) - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【1001】

【化 5 3 9】



一般的操作法 49 に従って合成。反応は (R) - N - アリル - 4 - (3 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (100 mg、0.26 ミリモル)、無水トリフルオロ酢酸 (51 μ L、0.29 ミリモル)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (90 μ L、0.52 ミリモル)、 CH_2Cl_2 及び 6 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン (65 mg、0.39 ミリモル) で設定した。反応混合物を 19 時間 - 25 に保持し、そして H_2O (30 μ L) でクエンチングした。残留物を CH_2Cl_2 中 10 % MeOH を用いながらシリカゲルで精製し、白色固体として所望のラクタムを得た (102 g、0.19 ミリモル、収率 73 %)。

【 1 0 0 2 】

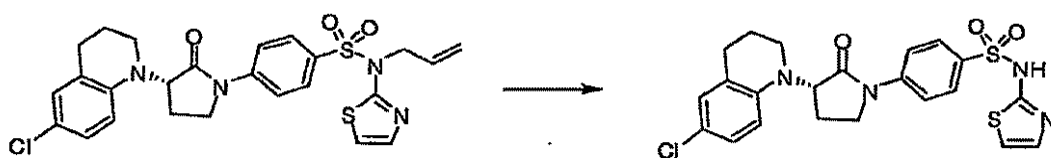
【化 5 4 0】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.87 (m, 4H), 7.37 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.99-7.95 (m, 3H), 6.93 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.92 - 5.82 (m, 1H), 5.17 (dd, $J = 1.3, 10.3$ Hz, 1H), 5.01 - 4.97 (m, 2H), 4.56 - 4.55 (m, 2H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 3.42-3.23 (m, 1H), 3.20 - 3.11 (m, 2H), 2.70 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.17 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 1.93 - 1.76 (m, 2H).

(S) - 4 - (3 - (6 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 1 0 0 3 】

【化 5 4 1】



一般的操作法 50 に従って合成。反応は (S) - N - アリル - 4 - (3 - (6 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (100 mg、0.19 ミリモル)、 CH_3CN (1.5 mL)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (46 mg、0.04 ミリモル) 及び 1, 3 - ジメチルバルビツール酸 (97 mg、1.1 ミリモル) で設定した。反応混合物を CH_2Cl_2 中 5 % MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、白色固体として所望のラクタムを得た (10 mg、0.02 ミリモル、収率 11 %)。

【 1 0 0 4 】

10

20

30

40

【化 5 4 2】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) □7.89-7.79

(m, 4H), 7.25 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.00 - 6.97 (m, 2H), 6.82 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 9.0, 10.2 Hz, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 3.19 - 3.12 (m, 2H), 2.70 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.42 - 2.36 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.91 - 1.77 (m, 2H). LC/MS (10%-99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)), m/z: M+1 *obs* = 489.3; t_R = 1.73 分

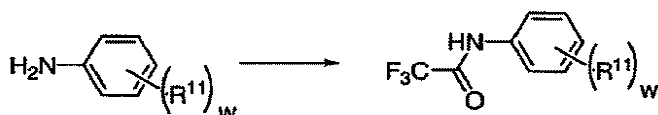
実施例 1 5

一般的操作法 6 8

10

【1 0 0 5】

【化 5 4 3】



N₂ 雰囲気下、-78 °Cにおいて、無水2, 2, 2-トリフルオロ酢酸(1当量)をアニリン(1当量)、トリエチルアミン(1当量)及びCH₂Cl₂(0.6 M)の溶液に滴下した。反応混合物を30分かけてRTに戻した。溶媒を減圧下に蒸発後、7/3ヘキサン/EtOAcを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を得た。

20

一般的操作法 6 9

【1 0 0 6】

【化 5 4 4】



アセトアミド(1当量)及びクロロスルホン酸(5当量)の混合物を15分間155 °Cで加熱した。RTに冷却後、混合物を氷水に注ぎ込み、EtOAcで抽出した。有機層を濃縮し、7/3ヘキサン/EtOAcを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を得た。

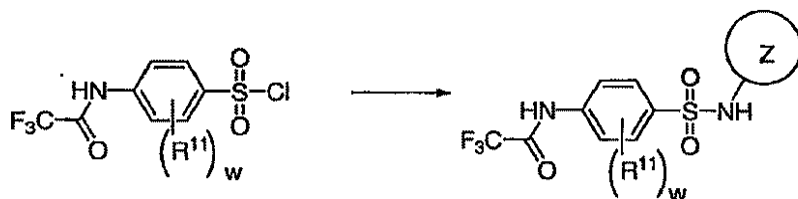
30

【1 0 0 7】

一般的操作法 7 0

【1 0 0 8】

【化 5 4 5】



40

N₂ 雰囲気下、塩化スルホニル(1ミリモル)及びアミノ複素環(1ミリモル)及びピリジン(1.0 mL)の混合物を19時間RTで攪拌した。粗生成物をCH₂Cl₂中のMeOHを用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

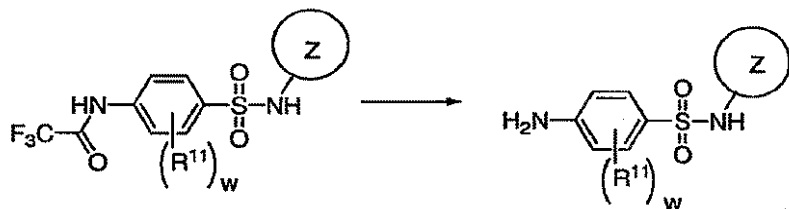
【1 0 0 9】

一般的操作法 7 1

【1 0 1 0】

50

【化 5 4 6】



スルホンアミド（１当量）、NaOH（１０当量）及び H_2O （０．２５Ｍ）の溶液を１時間RTで攪拌し、次に０℃に冷却した。酢酸（１０当量）を添加し、反応混合物を２０分間０℃で攪拌した。形成した沈殿物を濾去し、真空下に乾燥し、所望の生成物を得た。

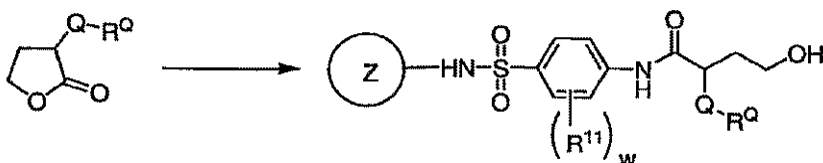
10

【 1 0 1 1】

一般的操作法 7 2

【 1 0 1 2】

【化 5 4 7】



20

窒素下RTにおいて CH_2Cl_2 （０．５Ｍ）中のスルファチアゾール（１～１．２当量）の溶液に５分間かけてヘキサン中のトリメチルアルミニウムの溶液（２．０Ｍ、１～１．２当量）を添加した。２０分間RTで攪拌した後、 CH_2Cl_2 （０．４Ｍ）中のラクトン（１当量）の溶液を１０分間かけて添加した。攪拌を１８～３６時間、RT又は還流下に継続し、次に反応混合物を０℃に冷却し、水性１MHClを慎重に添加することによりクエンチングした。層を分離させ、水層を CH_2Cl_2 （２×）で抽出した。合わせた有機抽出物を $MgSO_4$ 上に乾燥し、濃縮した。Gilson HPLCで精製し、所望の生成物を得た。

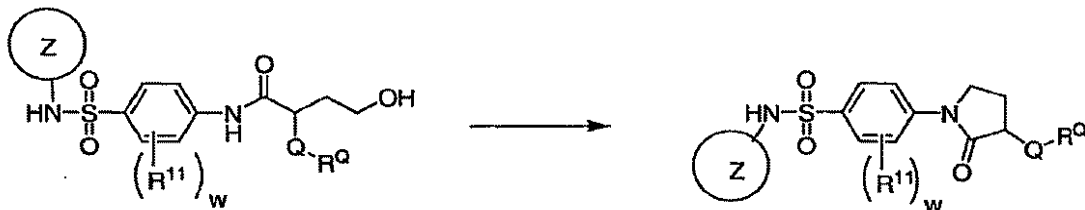
30

【 1 0 1 3】

一般的操作法 7 3

【 1 0 1 4】

【化 5 4 8】



40

０℃ N_2 下、THF（０．４Ｍ）中のジ-*t*-ブチル-アゾジカルボキシレート（２～４当量）の黄色溶液に、トリブチルホスフィン（２～４当量）をゆっくり添加した。得られたMitsunobu試薬の無色溶液を１０分間RTで攪拌し、次に０℃ N_2 下、THF（０．３Ｍ）中のアミドアルコール（１当量）の溶液に添加した。反応混合物をこの温度で１０分間攪拌し、そしてNaHCO₃飽和水溶液を添加することによりクエンチングした。EtOAcを添加し、層を分離させ、水層をEtOAc（２×）で抽出した。合わせた有機抽出物を $MgSO_4$ 上に乾燥し、濃縮した。Gilson HPLCで精製し、所望の生成物を得た。

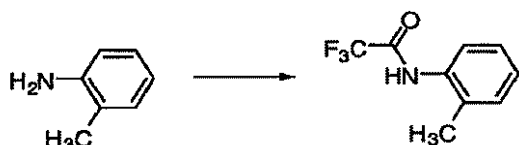
【 1 0 1 5】

２，２，２-トリフルオロ-*N*-*o*-トリルアセトアミド

50

【 1 0 1 6 】

【 化 5 4 9 】



一般操作法 6 8 に従って合成。N₂ 雰囲気下、- 7 8 °C において、無水 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸 (5 . 2 mL、3 7 . 5 ミリモル) を o - トルイジン (4 . 0 1 5 g、3 7 . 5 ミリモル)、トリエチルアミン (5 . 2 mL、3 7 . 5 ミリモル) 及び C H₂ C l₂ (6 3 mL) の溶液に滴下した。反応混合物を 3 0 分かけて R T に戻した。溶媒を減圧下に蒸発後、7 / 3 ヘキサン / E t O A c を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、2, 2, 2 - トリフルオロ - N - o - トリルアセトアミドを得た (6 . 6 9 g、8 5 %)。L C / M S (1 0 % ~ 9 9 % C H₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H₂ O (0 . 0 5 % T F A)) , m / z : M + 1 o b s = 2 0 4 . 3 ; t_R = 1 . 2 5 分。

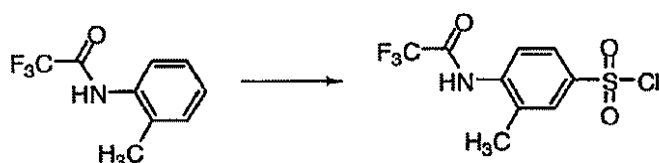
10

【 1 0 1 7 】

3 - メチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド) ベンゼン - 1 - スルホニルクロリド

【 1 0 1 8 】

【 化 5 5 0 】



20

一般的操作法 6 9 に従って合成。2, 2, 2 - トリフルオロ - N - o - トリルアセトアミド (6 . 3 g、3 1 ミリモル) 及びクロロスルホン酸 (1 0 . 3 mL、1 5 5 ミリモル) の混合物を 1 5 分間 1 5 5 °C で加熱した。R T に冷却後、混合物を氷水に注ぎ込み、E t O A c で抽出した。有機層を濃縮し、ヘキサン中の 0 ~ 2 5 % E t O A c を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、3 - メチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド) ベンゼン - 1 - スルホニルクロリドを得た (7 . 8 g、8 5 %)。

30

【 1 0 1 9 】

【 化 5 5 1 】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

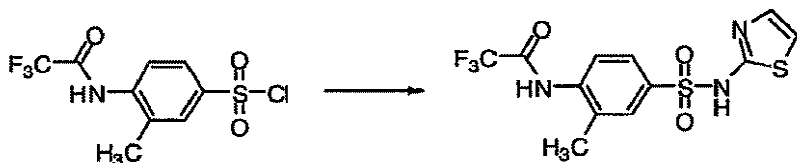
□11.01 (s, 1H), 7.53 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.1, 2.9 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H).

2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (2 - メチル - 4 - (N - チアゾール - 2 - イルスルファモイル) フェニル) アセトアミド

【 1 0 2 0 】

【 化 5 5 2 】

40



一般的操作法 7 0 に従って合成。N₂ 雰囲気下、3 - メチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド) ベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (7 . 5 g、2 4 . 9 ミリモル) 及び 2 - アミノチアゾール (2 . 4 9 g、2 4 . 9 ミリモル) 及びピリジン (1 5 mL) の混合物を 1 9 時間 R T で攪拌した。C H₂ C l₂ 中の 0 ~ 1 0 % M e O H を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (2 - メ

50

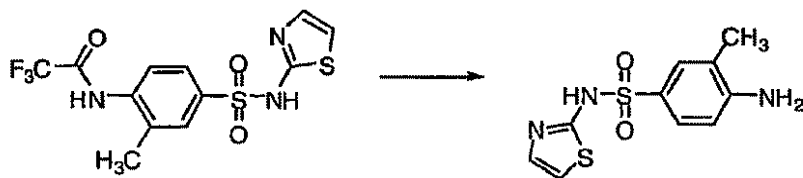
チル - 4 - (N - チアゾール - 2 - イルスルファモイル) フェニル) アセトアミドを得た (6 . 8 7 g 、 7 6 %) 。 LC / MS (1 0 % ~ 9 9 % CH₃ CN (0 . 0 3 5 % TFA) / H₂ O (0 . 0 5 % TFA)) , m / z : M + 1 o b s = 3 6 6 . 1 ; t_R = 1 . 1 3 分。

【 1 0 2 1 】

4 - アミノ - 3 - メチル - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 1 0 2 2 】

【 化 5 5 3 】



10

一般的操作法 7 1 に従って合成。2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - (2 - メチル - 4 - (N - チアゾール - 2 - イルスルファモイル) フェニル) アセトアミド (1 g 、 2 . 7 4 ミリモル) 、 NaOH (1 . 0 9 g 、 2 7 . 4 ミリモル) 及び H₂ O (5 mL) の溶液を 1 時間 RT で攪拌し、次に 0 に冷却した。塩酸 (2 7 . 4 mL 、 2 7 . 4 ミリモル) を添加し、反応混合物を 2 0 分間 0 で攪拌した。形成した沈殿物を濾去し、真空中に乾燥し、4 - アミノ - 3 - メチル - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドを得た (2 3 2 mg 、 3 1 %) 。

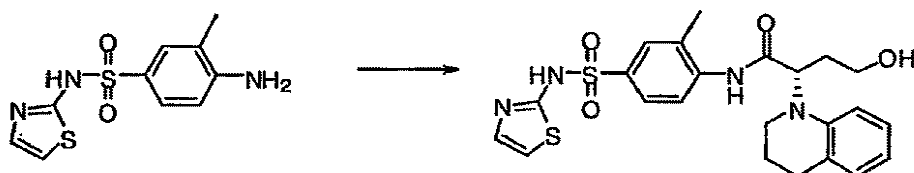
20

【 1 0 2 3 】

(S) - 2 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル - 4 - ヒドロキシ - N - (2 - メチル - 4 - (N - チアゾール - 2 - イルスルファモイル) フェニル) ブタミド

【 1 0 2 4 】

【 化 5 5 4 】



30

一般的操作法 7 2 に従って合成。窒素下 RT において CH₂Cl₂ (0 . 2 5 mL) 中の 4 - アミノ - 3 - メチル - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (2 5 mg 、 0 . 0 9 3 ミリモル) の溶液に 5 分間かけてヘキサン中のトリメチルアルミニウムの溶液 (2 . 0 M 、 0 . 0 4 6 mL 、 0 . 0 9 3 ミリモル) を添加した。2 0 分間 RT で攪拌した後、CH₂Cl₂ (0 . 2 5 mL) 中の (S) - 3 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - ジヒドロフラン - 2 (3 H) - オン (7 8 mg 、 0 . 2 7 8 ミリモル) の溶液を 1 0 分間かけて添加した。攪拌を 1 8 ~ 3 6 時間、RT 又は還流下に継続し、次に反応混合物を 0 に冷却し、水性 1 M HCl を慎重に添加することによりクエンチングした。層を分離させ、水層を CH₂Cl₂ (2 x) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ 上に乾燥し、濃縮した。CH₂Cl₂ 中の 2 ~ 1 0 % MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、(S) - 2 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル - 4 - ヒドロキシ - N - (2 - メチル - 4 - (N - チアゾール - 2 - イルスルファモイル) フェニル) ブタミドを得た (5 mg 、 1 0 %) 。 LC / MS (1 0 % ~ 9 9 % CH₃ CN (0 . 0 3 5 % TFA) / H₂ O (0 . 0 5 % TFA)) , m / z : M + 1 o b s = 5 2 1 . 3 ; t_R = 1 . 5 3 分。

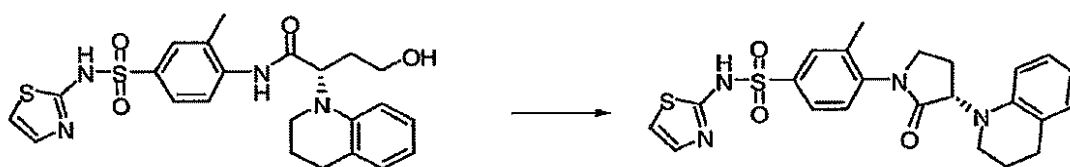
40

(S) - 4 - (3 - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

50

【 1 0 2 5 】

【 化 5 5 5 】

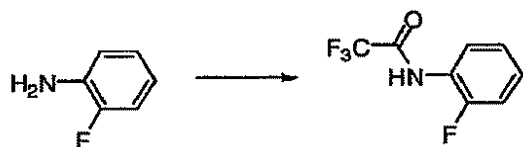


一般的操作法 73 に従って合成。0 N₂ 下、THF (0.2 mL) 中のジ - t - ブチル - アゾ - ジカルボキシレート (81 mg、0.35 ミリモル) の黄色溶液に、トリブチルホスフィン (0.087 mL、0.35 ミリモル) をゆっくり添加した。得られた Mitsunobu 試薬の無色溶液を 10 分間 RT で攪拌し、次に 0 N₂ 下、THF (0.25 mL) 中のアミドアルコール (46 mg、0.088 ミリモル) の溶液に添加した。反応混合物をこの温度で 10 分間攪拌し、そして NaHCO₃ 飽和水溶液を添加することによりクエンチングした。EtOAc を添加し、層を分離させ、水層を EtOAc (2 x 2 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ 上に乾燥し、濃縮した。LC/MS (10% ~ 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA)) , m/z : M + 10 bs = 503.1 ; t_R = 1.72 分。

2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (2 - フルオロフェニル) アセトアミド

【 1 0 2 6 】

【 化 5 5 6 】



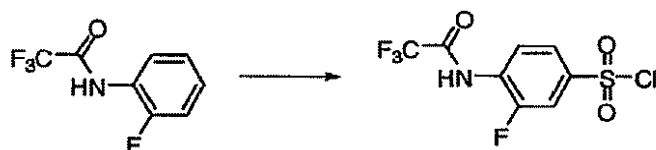
一般的操作法 68 に従って合成。N₂ 雰囲気下、-78 °C において、無水 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸 (5.2 mL、37.5 ミリモル) を 2 - フルオロアニリン (4.16 g、37.5 ミリモル)、トリエチルアミン (5.2 mL、37.5 ミリモル) 及び CH₂Cl₂ (63 mL) の溶液に滴下した。反応混合物を 30 分かけて RT に戻した。溶媒を減圧下に蒸発後、7 / 3 ヘキサン / EtOAc を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、白色の固体として 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (2 - フルオロフェニル) アセトアミドを得た (6.69 g、88%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 11.2 (s, 1H), 7.64 - 7.25 (m, 4H)。LC/MS (10% ~ 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA)) , m/z : M + 10 bs = 208 ; t_R = 1.18 分。

【 1 0 2 7 】

3 - フルオロ - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド) ベンゼン - 1 - スルホニルクロリド

【 1 0 2 8 】

【 化 5 5 7 】



一般的操作法 69 に従って合成。2, 2, 2 - トリフルオロ - N - o - トリルアセトアミド (5.6 g、27.05 ミリモル) 及びクロロスルホン酸 (9 mL、135 ミリモル) の混合物を 15 分間 155 °C で加熱した。RT に冷却後、混合物を氷水に注ぎ込み、EtOAc で抽出した。有機層を濃縮し、ヘキサン中の 0 ~ 25% EtOAc を用いたシリ

カゲルクロマトグラフィーにより精製し、3-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)ベンゼン-1-スルホニルクロリドを得た(5.13g、62%)。

【1029】

【化558】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-

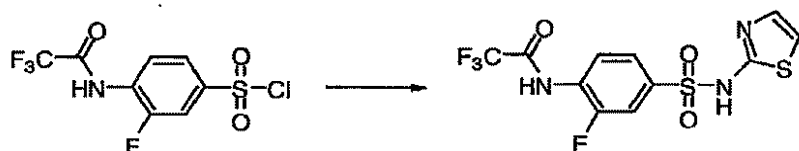
d6) δ 11.4 (s, 1H), 7.53 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.1, 2.9 Hz, 1H).

2,2,2-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(N-チアゾール-2-イルスルファモイル)フェニル)アセトアミド

10

【1030】

【化559】



一般的操作法70に従って合成。N₂雰囲気下、3-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)ベンゼン-1-スルホニルクロリド(5.0g、16.4ミリモル)及び2-アミノチアゾール(1.64g、16.4ミリモル)及びピリジン(9.6mL)の混合物を19時間RTで攪拌した。CH₂Cl₂中の0~10%MeOHを用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、2,2,2-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(N-チアゾール-2-イルスルファモイル)フェニル)アセトアミドを得た(3.28g、54%)。LC/MS(10%~99%CH₃CN(0.035%TFA)/H₂O(0.05%TFA)), m/z: M+1obs=370.1; t_R=1.07分。

20

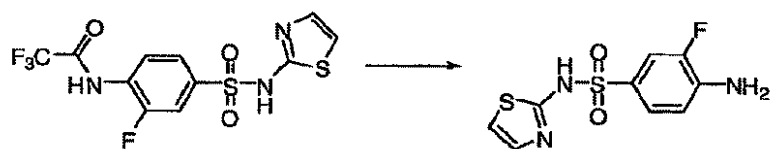
【1031】

4-アミノ-3-メチル-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

30

【1032】

【化560】



一般的操作法71に従って合成。2,2,2-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(N-チアゾール-2-イルスルファモイル)フェニル)アセトアミド(2.0g、5.42ミリモル)、NaOH(2.17g、54.2ミリモル)及びH₂O(9.7mL)の溶液を1時間RTで攪拌し、次に0℃に冷却した。1Nの塩酸(54.2mL、54.2ミリモル)を添加し、反応混合物を20分間0℃で攪拌した。形成した沈殿物を濾去し、真空下に乾燥し、4-アミノ-3-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを得た(1.03g、70%)。LC/MS(10%~99%CH₃CN(0.035%TFA)/H₂O(0.05%TFA)), m/z: M+1obs=274.1; t_R=0.51分。

40

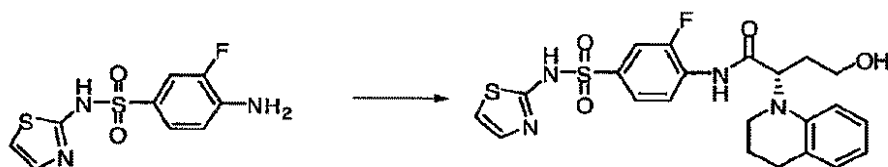
【1033】

(S)-2-(6-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル-4-ヒドロキシ-N-(2-フルオロ-4-(N-チアゾール-2-イルスルファモイル)フェニル)ブタミド

【1034】

50

【化 5 6 1】



一般的操作法 7 2 に従って合成。窒素下 R T において CH_2Cl_2 (4.3 mL) 中の 4 - アミノ - 3 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (0.5 g、1.83 ミリモル) の溶液に 5 分間かけてヘキサン中のトリメチルアルミニウム
 10
 の溶液 (2.0 M、0.91 mL、1.83 ミリモル) を添加した。20 分間 R T で攪拌した後、 CH_2Cl_2 (4.3 mL) 中の (S) - 3 - (6 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - ジヒドロフラン - 2 (3 H) - オン (0.46 g、1.83 ミリモル) の溶液を 10 分間かけて添加した。攪拌を 18 ~ 36 時間、R T 又は還流下に継続し、次に反応混合物を 0 に冷却し、水性 1 M HCl を慎重に添加することによりクエンチングした。層を分離させ、水層を CH_2Cl_2 (2 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO_4 上に乾燥し、濃縮した。 CH_2Cl_2 中の 2 ~ 10 % MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、(S) - 2 - (6 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル - 4 - ヒドロキシ - N - (2 - フルオロ - 4 - (N - チアゾール - 2 - イルスルファモイル) フェニル) ブタミドを得た (391
 20
 mg、41%)。LC / MS (10% ~ 99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)) , m / z : M + 1 o b s = 525.1 ; t_R = 1.56 分。(S) - 4 - (3 - (6 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 3 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【1035】

【化 5 6 2】



一般的操作法 7 3 に従って合成。0 N₂ 下、THF (0.75 mL) 中のジ - t - ブチルアゾ - ジカルボキシレート (138 mg、0.6 ミリモル) の黄色溶液に、トリブチルホスフィン (0.15 mL、0.6 ミリモル) をゆっくり添加した。得られた Mitsunobu 試薬の無色溶液を 10 分間 R T で攪拌し、次に 0 N₂ 下、THF (0.25 mL) 中のアミドアルコール (80 mg、0.15 ミリモル) の溶液に添加した。反応混合物をこの温度で 10 分間攪拌し、そして NaHCO₃ 飽和水溶液を添加することによりクエンチングした。EtOAc を添加し、層を分離させ、水層を EtOAc (2 x 2 mL
 40
) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO_4 上に乾燥し、濃縮した。LC / MS (10% ~ 99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)) , m / z : M + 1 o b s = 507.1 ; t_R = 1.77 分。

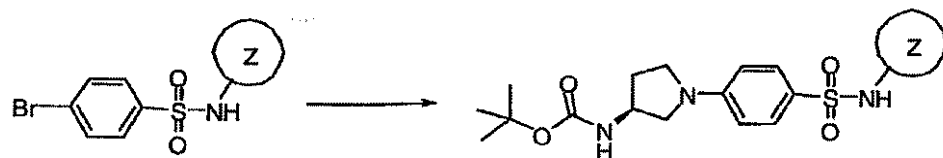
【1036】

実施例 16

一般的操作法 7 4

【1037】

【化 5 6 3】

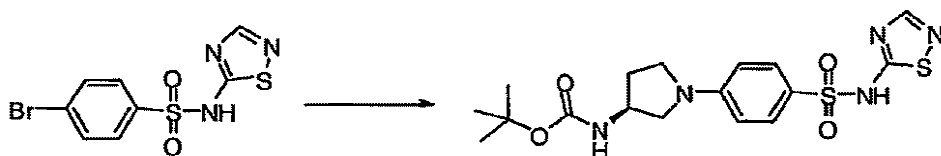


ブロミド (1 当量、1.0 ミリモル)、ピロリジン (1.0 当量、1.0 ミリモル)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.03 当量、0.03 ミリモル)、ビフェニル - 2 - イルジ - t - ブチルホスフィン (0.12 当量、0.12 ミリモル)、ナトリウム t - ブトキシド (2.8 当量、2.8 ミリモル) 及びトルエン (2.6 mL) の混合物を 1 時間 70 °C で N_2 下に加熱した。反応混合物を RT に冷却し、次に 1.0 N HCl 水溶液で pH = 7 に中和した。粗製の固体を CH_2Cl_2 中の MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

(R) - t - ブチル 1 - (4 - (N - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イルスルファモイル)フェニル)ピロリジン - 3 - イルカルバメート

【1038】

【化 5 6 4】



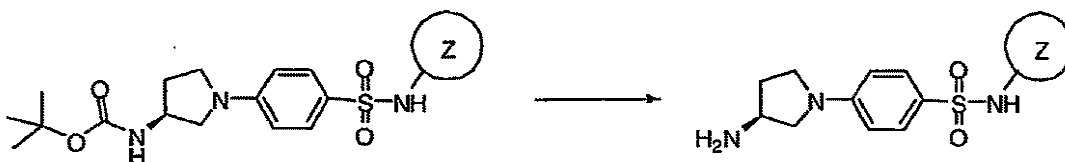
一般操作法 74 を用いて製造。反応は 4 - ブロモ - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル)ベンゼンスルホンアミド (750 mg、2.34 ミリモル)、(R) - t - ブチルピロリジン - 3 - イルカルバメート (436 mg、2.34 ミリモル)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (64 mg、0.07 ミリモル)、ビフェニル - 2 - イルジ - t - ブチルホスフィン (84 mg、0.28 ミリモル)、ナトリウム t - ブトキシド (630 mg、6.6 ミリモル) 及びトルエン (6.0 mL) で設定した。 CH_2Cl_2 中の 10% MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、橙色の固体として所望のピロリジンを得た (213 mg、0.49 ミリモル、収率 21%)。LC/MS (10% ~ 99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))、 m/z : $M + 1$ obs = 326.3; t_R = 1.39 分。

【1039】

一般的操作法 75

【1040】

【化 5 6 5】

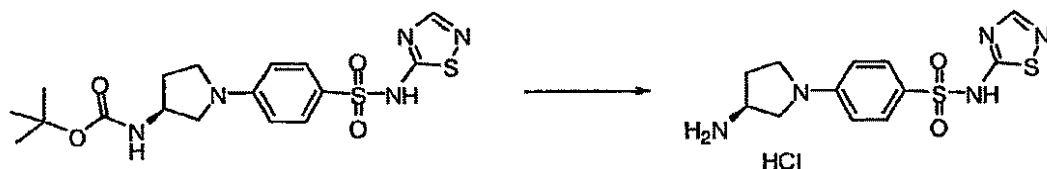


t - ブチルピロリジン - 3 - イルカルバメート (1 当量、1 ミリモル) をジオキサン (43 当量、43 ミリモル) 中の 4.0 N HCl に添加した。反応混合物を 5 分間 25 °C で攪拌した。得られた沈殿物を濾去し、MeOH (10 mL) 中に溶解した。有機溶液を乾燥 (MgSO_4) し、蒸発乾固させて、所望のピロリジンアミンを得た。

塩酸 (S) - 4 - (3 - アミノピロリジン - 1 - イル) - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル)ベンゼンスルホンアミド

【1041】

【化 5 6 6】



一般的操作法 7 5 を用いて製造。反応は、(S) - t - ブチル 1 - (4 - (N - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルスルファモイル) フェニル) ピロリジン - 3 - イルカルバメート (9 9 5 m g 、 2 . 3 4 ミリモル) 及びジオキサン中の 4 . 0 N H C l (2 5 m L 、 1 0 0 ミリモル) で設定し、橙色の固体として所望のピロリジンアミンを単離した (2 2 9 m g 、 0 . 6 3 ミリモル、収率 2 7 %) 。 L C / M S (1 0 % ~ 9 9 % C H ₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H ₂ O (0 . 0 5 % T F A)) , m / z : M + 1 o b s = ; t_R = 分。

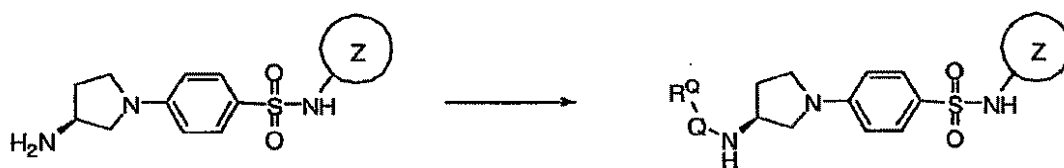
10

【 1 0 4 2】

一般的操作法 7 6

【 1 0 4 3】

【化 5 6 7】



20

酸 (1 . 1 当量、 1 . 1 ミリモル) 、 H A T U 試薬 (1 . 1 当量、 1 . 1 ミリモル) 、 D M F (2 . 5 m L) 及び C H ₂ C l ₂ (2 . 5 m L) の溶液を 3 0 分間 0 で N₂ 下に攪拌した。この溶液にアミノピロリジン (1 当量 1 ミリモル) 及びジイソプロピルエチルアミン (2 . 2 当量 2 . 2 ミリモル) を添加した。反応混合物を 1 9 時間 2 5 で攪拌した。得られた溶液を G i l s o n H P L C で精製し、所望のピロリジンスルホンアミドを得た。

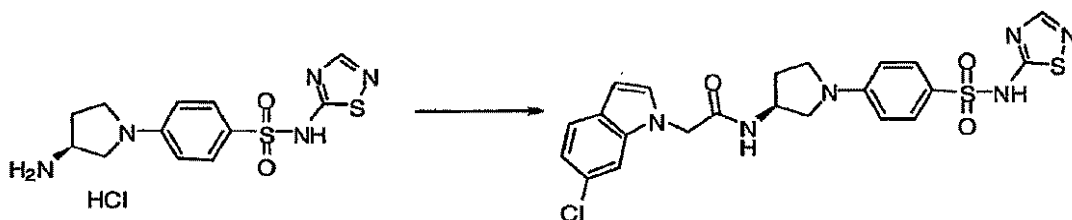
【 1 0 4 4】

(S) - N - (1 - (4 - (N - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルスルファモイル) フェニル) ピロリジン - 3 - イル) - 2 - (6 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) アセトアミド

30

【 1 0 4 5】

【化 5 6 8】



40

一般的操作法 7 6 を用いて製造。反応は、2 - (6 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) 酢酸 (3 2 m g 、 0 . 1 0 ミリモル) 、 H A T U 試薬 (3 8 m g 、 0 . 1 0 ミリモル) 、 D M F (0 . 2 5 m L) 及び C H ₂ C l ₂ (0 . 2 5 m L) 、塩酸 (S) - 4 - (3 - アミノピロリジン - 1 - イル) - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド (3 0 m g 、 0 . 0 9 ミリモル) 及びジイソプロピルエチルアミン (3 5 m g 、 0 . 2 0 ミリモル) で設定した。白色の固体として所望のアミノピロリジンを得た (1 4 m g 、 0 . 0 3 ミリモル、収率 3 0 %) 。

【 1 0 4 6】

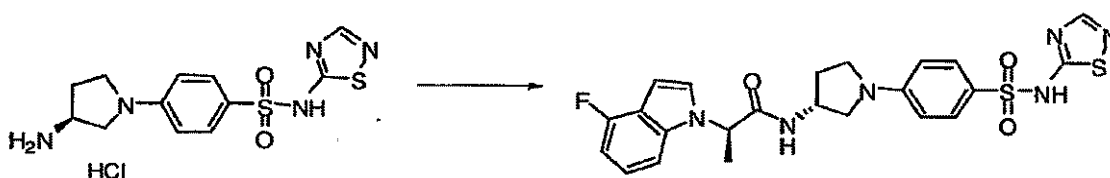
【化 5 6 9】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 - 8.77 (m, 1H), 8.62 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.65 - 7.51 (m, 1H), 7.48 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 1.9, 8.4$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.46 (dd, $J = 0.8, 3.2$ Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.40 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.63-3.40 (m, 5H), 2.34 - 2.28 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 1H). LC/MS (10%-99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), m/z : $M+1$ obs = 517.3; $t_R = 2.95$ 分

(R) - N - ((R) - 1 - (4 - (N - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルスルファモイル) フェニル) ピロリジン - 3 - イル) - 2 - (4 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパンアミド

【 1 0 4 7 】

【化 5 7 0】



20

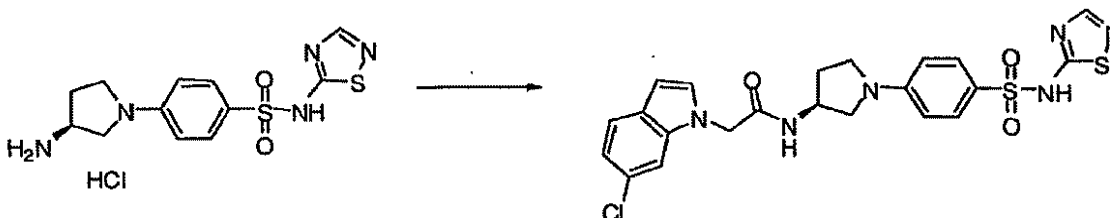
一般的操作法 76 を用いて製造。反応は、(R) - 2 - (4 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパン酸 (27 mg、0.10 ミリモル)、HATU 試薬 (38 mg、0.10 ミリモル)、DMF (0.25 mL) 及び CH_2Cl_2 (0.25 mL)、塩酸 (R) - 4 - (3 - アミノピロリジン - 1 - イル) - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド (30 mg、0.09 ミリモル) 及びジイソプロピルエチルアミン (35 mg、0.20 ミリモル) で設定した。白色の固体として所望のアミノピロリジンを得た (33 mg、0.06 ミリモル、収率 72 %)。LC / MS (10 % ~ 99 % CH_3CN (0.035 % TFA) / H_2O (0.05 % TFA)) , m/z : $M+1$ obs = 515.5 ; $t_R = 2.94$ 分。

【 1 0 4 8 】

(S) - N - (1 - (4 - (N - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルスルファモイル) フェニル) ピロリジン - 3 - イル) - 2 - (6 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) アセトアミド

【 1 0 4 9 】

【化 5 7 1】



40

一般的操作法 76 を用いて製造。反応は、2 - (6 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) 酢酸 (20 mg、0.10 ミリモル)、HATU 試薬 (38 mg、0.10 ミリモル)、DMF (0.25 mL) 及び CH_2Cl_2 (0.25 mL)、塩酸 (R) - 4 - (3 - アミノピロリジン - 1 - イル) - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド (30 mg、0.09 ミリモル) 及びジイソプロピルエチルアミン (35 mg、0.20 ミリモル) で設定した。白色の固体として所望のアミノピロリジンを得た (33 mg、0.06 ミリモル、収率 72 %)。

【 1 0 5 0 】

50

【化 5 7 2】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) \square 12.49 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 18.0, 8.6$ Hz, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.46 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.40 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.56-3.52 (m, 1H), 3.48-3.36 (m, 1H), 3.35-3.29 (m, 1H), 3.18 (dd, $J = 10.1, 3.4$ Hz, 1H), 2.25-2.16 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H).
 LC/MS (10%–99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), m/z : $M+1$ *obs* = 516.5; $t_R = 3.09$ 分

10

以下の表 3 は上記表 2 の化合物に関する分析データを示す。

【 1 0 5 1】

【表 3 - 1】

化合物 番号	LC/MS M+1	LC/RT 分
1	530.1	3.18
2	447	1.46
3	544	3.28
4	478	2.55
5	558	3.4
6	527.3	2.78
7	547.3	3.19
8	489	1.72
9	493.3	2.65
10	484.2	3.24
11	494.3	2.71
12	461	0.99
13	552.3	2.68

化合物 番号	LC/MS M+1	LC/RT 分
14	525.3	2.84
15	511.2	3.15
16	492	2.95
17	466.3	1.44
18	503	1.06
19	510	2.98
20	430	1.58
21	439.5	2.49
22	517	2.84
23	411	0.37
24	526	2.84
25	472.2	1.88
26	501.3	3.08

化合物 番号	LC/MS M+1	LC/RT 分
27	542.4	2.76
28	493.3	2.79
29	513.5	1.59
30	487.3	1.94
31	527	3.27
32	515.2	2.96
33	528	3.17
34	488	2.15
35	555.1	2.84
36	473.3	2.44
37	525.3	3
38	504.3	1.82
39	546.3	2.85

化合物 番号	LC/MS M+1	LC/RT 分
40	491.3	2.5
41	457	1.09
42	512.2	3.08
43	463	2.05
44	489.3	1.73
45	528	2.87
46	535.5	2.64
47	554.3	2.68
48	557	2.94
49	499.6	2.88
50	530.1	1.01
51	443	0.98
52	508.5	2.95

20

【 1 0 5 2】

【表 3 - 2】

化合物 番号	LC/MS M+1	LC/RT 分
53	544.2	3.02
54	576.3	3.11
55	551.2	2.91
56	512.5	2.55
57	593	2.83
58	547	3.19
59	528.3	0.98
60	544	3.01
61	485.2	2.31
62	410.2	1.61
63	529	2.73
64	476	2.12
65	503	1.76
66	535	2.97
67	467	1.85
68	545.3	1.82
69	555.5	2.91
70	518	1.81
71	535.3	2.59
72	531	2.8
73	493	1.69
74	463.2	2.59
75	434	1.47
76	523.2	3.04
77	494.5	2.83
78	450	1.57
79	530.2	3.11
80	480.1	1.58
81	523.3	2.85
82	503	1.71
83	539.5	2.48
84	544	2.9
85	441.2	1.99
86	525.2	3.03
87	489.2	1.36
88	555	1.1
89	478	2.6
90	493	1.96
91	435.2	1.49
92	559.3	3.1
93	528	3.16
94	544	3.29
95	455.5	1.59

化合物 番号	LC/MS M+1	LC/RT 分
96	532.2	3.11
97	544.3	2.4
98	524.2	2.95
99	495.5	2.59
100	483.2	2.9
101	490.2	2.81
102	515.05	1.63
103	578.3	3.12
104	446.3	1.43
105	455.3	1.58
106	480.3	1.5
107	484.5	1.96
108	484.5	3.11
109	577.3	2.91
110	486	2.51
111	544.5	2.91
112	535.5	2.8
113	502	3.8
114	502.3	1.87
115	475	3.6
116	484	1.63
117	530.2	3.1
118	589.5	3.33
119	484	1.66
120	534.8	2.94
121	527.2	1.63
122	473	0.99
123	526	3.08
124	532.3	3.09
125	592.4	3.04
126	528	3.15
127	495	1.76
128	505	1.54
129	564.5	3.28
130	544.3	2.91
131	558.3	3.4
132	381.3	0.41
133	502.3	1.08
134	472	2.08
135	447	0.92
136	415.2	2.33
137	526	2.78
138	421.1	2.68

化合物 番号	LC/MS M+1	LC/RT 分
139	521.5	2.84
140	547	3.09
141	460	1.66
142	508.3	1.05
143	545.5	3.08
144	463	1.01
145	470.3	2.43
146	516.5	2.18
147	508	2.58
148	555.1	2.85
149	514.4	2.74
150	518.3	1.92
151	530.2	2.91
152	525.3	2.89
153	531.3	3.01
154	576.3	3.21
155	525.3	2.95
156	468	1.65
157	443	1
158	555.3	2.85
159	510.4	3.08
160	527	1.64
161	511.2	2.71
162	367.3	0.34
163	447	1.5
164	505.3	2.88
165	548.3	1.05
166	458	1.75
167	444.4	1.57
168	528	2.85
169	528.2	3.06
170	558.3	3.14
171	484	1.71
172	526	2.67
173	544	3.3
174	531	3.25
175	496	2.66
176	560.3	3.39
177	541.2	3.12
178	459.4	2.96
179	488.5	2.16
180	570.3	2.8
181	452	1.54

化合物 番号	LC/MS M+1	LC/RT 分
182	471	1.19
183	487.3	1.93
184	545	2.9
185	575.5	3.31
186	497.3	2.93
187	535	2.94
188	548.3	1.36
189	521.4	2.58
190	523.5	2.92
191	458.4	1.78
192	552	1.92
193	530	2.9
194	530	2.9
195	469	1.7
196	492.4	2.53
197	450.2	2.05
198	464	1.69
199	561	3.01
200	516.3	2.7
201	496	2.26
202	464	1.74
203	517	2.95
204	524.4	1.13
205	542	3.22
206	588	3.37
207	455.3	2.98
208	608.4	3.47
209	508	3.16
210	501	2.64
211	516.5	1.57
212	434	1.48
213	518.1	1.77
214	444	1.71
215	484	1.72
216	516.3	2.76
217	506	2.89
218	493.2	1.55
219	489	1.72
220	466.3	2.51
221	505.3	2.55
222	443.5	1
223	574	2.9
224	515.3	3.1

10

20

30

40

【1053】

【表 3 - 3】

化合物 番号	LC/MS M-I	LC/RT 分
225	545	3.33
226	564.5	3.26
227	526.3	2.89
228	555	3.22
229	513.5	1.62
230	509.5	1.79
231	507	1.77
232	496.2	3.16
233	475.2	3.21
234	491.3	2.42
235	528.2	2.85
236	514	2.73
237	499	2.79
238	514.2	3.23
239	509	2.62
240	529	3.18
241	444.4	1.58
242	497.2	2.97
243	514	2.76
244	500.3	1.74
245	576.5	3.18
246	575.2	3.45
247	530	3.17
248	468.3	2.31
249	525.2	3.23
250	536.5	2.63
251	531	2.94
252	514.1	2.83
253	536.3	2.68
254	536.5	1.25
255	529	2.72
256	490	2.08
257	544	2.83
258	509.5	2.87
259	531	3.25
260	490.3	2.4
261	441.2	2.92
262	531	2.81
263	444	1.7
264	512.3	3.03
265	495	1.06
266	547.2	3.38
267	480.2	1.54

化合物 番号	LC/MS M-I	LC/RT 分
268	528	3.15
269	575.5	3.05
270	546.3	2.91
271	497.5	3.09
272	533.3	1.29
273	609.3	3.32
274	545	3.3
275	530.2	3.28
276	490.3	2.13
277	540	2.72
278	544.3	2.78
279	458.2	1.31
280	509.5	2.87
281	536.3	2.73
282	460.3	1.4
283	512	2.12
284	552.3	1.33
285	472	1.63
286	495.5	1.57
287	421.3	0.88
288	521.4	2.62
289	493.3	1.63
290	471.3	1.37
291	463	0.96
292	544	3.15
293	455.5	1.53
294	514	3.09
295	566.5	2.92
296	510	2.81
297	592.3	3.35
298	546.4	3.22
299	527.2	1.62
300	571.5	3.18
301	533.3	3.28
302	493.2	1.46
303	528	3.16
304	497	2.86
305	526.3	2.93
306	526.3	2.94
307	441.4	2.98
308	429.4	1.87
309	449.3	1.51
310	560.3	3.04

化合物 番号	LC/MS M-I	LC/RT 分
311	474	2.34
312	571.5	3.5
313	574.1	3.46
314	517	2.54
315	547.2	3.38
316	558.3	3.1
317	484	1.73
318	551.5	2.59
319	458	2.52
320	486	2.41
321	542	2.91
322	486.3	2.58
323	477.2	2.31
324	493.3	1.98
325	510.2	3.08
326	500	2.74
327	476.2	1.46
328	455.3	1.61
329	564	3.17
330	463	1.03
331	509	2.62
332	546	3.3
333	525.3	2.72
334	483	0.29
335	493	1.65
336	497	3.04
337	515.3	3.1
338	514.5	3.03
339	429.5	2.03
340	558.3	2.9
341	544	3.26
342	514.3	2.81
343	490.3	1.77
344	536.3	2.7
345	520.5	1.15
346	480	2.67
347	503	1.06
348	457.5	1.13
349	505.3	2.89
350	450.5	1.53
351	482.5	1.05
352	557.3	2.11
353	545	3.27

化合物 番号	LC/MS M-I	LC/RT 分
354	531.3	3.24
355	450.3	1.64
356	514.5	3.03
357	484	2.9
358	457.2	2.5
359	459.5	2.37
360	464.3	2.48
361	475	1.71
362	560.3	3.12
363	477.5	2.24
364	493	1.86
365	484	1.77
366	518	3.2
367	444.4	1.64
368	455.3	1.59
369	489	1.08
370	516.4	3.02
371	505.3	2.68
372	502	1.76
373	472	1.96
374	434	1.5
375	429	0.89
376	560.5	2.99
377	516.3	2.41
378	497.97	2.72
379	529.9	3.1
380	498.3	2.01
381	530.3	1.55
382	461.2	2.74
383	593.3	3.32
384	540.3	2.67
385	541.5	2.99
386	440.3	1.9
387	588	3.37
388	459.2	1.35
389	446	1.4
390	542.5	3.02
391	511.2	2.94
392	501	2.81
393	541.2	3.07
394	496	2.76
395	444.4	1.59
396	564	3.27

10

20

30

40

【 1 0 5 4 】

【表 3 - 4】

化合物 番号	LC/MS M+1	LC/RT 分
397	514	2.78
398	560	2.98
399	473	1.03
400	514.5	3.02
401	552.3	1.37
402	473	2.67
403	524.2	3.16
404	515.3	3.1
405	530	3.27
406	531	2.9
407	505.3	2.92
408	524.5	2.74
409	579.3	2.74
410	495.2	2.16
411	544.3	2.85
412	514.5	1.08
413	472.3	2.29
414	532.3	2.98
415	511.5	1.24
416	507.3	2.81
417	550.3	2.73
418	515.3	3.06
419	514.2	2.7
420	546.2	3.2
421	473.2	3.15
422	519.5	3
423	454.2	2.58
424	555.3	3.18
425	525.2	2.87
426	556	2.83
427	540.2	3.06
428	511	2.9
429	473	1.46
430	539.5	2.89
431	531.3	3.24
432	487	1.61
433	494.5	2.51
434	493.3	2.38
435	461.5	0.99
436	529	2.9
437	497	2.8
438	544.2	2.98
439	528.3	3.09313

化合物 番号	LC/MS M+1	LC/RT 分
440	528.1	2.85
441	473.1	3.41
442	482.5	2.55
443	469	1.59
444	561.1	2.8
445	511	2.85
446	546.3	3.09
447	475.1	2.43
448	457.5	1.57
449	473.3	1.67
450	468.1	2.01
451	516.2	3.23
452	477	1.14
453	560.5	2.94
454	532.2	2.82
455	489.2	1.32
456	444.4	1.57
457	468.3	2.13
458	531.3	3.09
459	531	2.94
460	624	1.99
461	537	2.76
462	509.2	3.06
463	472	3.7
464	514.5	3.07
465	515.5	1.68
466	600.3	3.24
467	441.3	2.67
468	512.2	2.97
469	507.3	2.18
470	517.4	2.31
471	447	1.41
472	495.3	2.58
473	529.9	3.09
474	545.5	3.1
475	481	1.01
476	511	1.12
477	514	3.08
478	459.2	3.06
479	472	2.45
480	457.5	1.6
481	543.3	2.85
482	489.3	3.27

化合物 番号	LC/MS M+1	LC/RT 分
483	452.3	2.36
484	516.2	2.79
485	512.3	0.97
486	504.3	2.83
487	482.3	2.38
488	609.3	3.3
489	511	2.9
490	490.3	3.47
491	511	2.84
492	475	3.55
493	490.3	2.85
494	546.5	2.82
495	668.5	3.99
496	511.5	1.21
497	510.4	2.46
498	510.5	1.58
499	556	3.14
500	488	2.44
501	469.5	1.69
502	539.5	2.88
503	398.2	2.09
504	461.2	2.03
505	469.5	1.7
506	472.2	1.88
507	455.3	2.09
508	514.5	3.05
509	453	3.11
510	528.1	2.74
511	535.2	2.97
512	482	2.29
513	535	2.94
514	484	1.62
515	516.5	2.23
516	544.5	3.27
517	471.3	2.65
518	530.5	1
519	509.4	3.31
520	482.3	0.99
521	444.4	1.52
522	514.5	3.03
523	489.3	3.36
524	498	2.97
525	372.1	3.03

化合物 番号	LC/MS M+1	LC/RT 分
526	531.3	3.05
527	524.2	2.85
528	561.3	3.44
529	528.2	3.15
530	506	1.56
531	544.3	2.88
532	593.5	3.22
533	472.2	1.86
534	489	1.78
535	480.3	2.66
536	379.3	0.39
537	530	3.27
538	525.3	2.8
539	559.3	3.19
540	465	0.97
541	603.3	3
542	511.5	1.29
543	461	1.03
544	455.3	1.53
545	525.3	3.01
546	450.3	1.58
547	615.3	3.64
548	518.3	1.19
549	574	3.23
550	510	3.1
551	580.3	3.12
552	458.4	1.78
553	489	1.74
554	531.3	3.07
555	430	1.53
556	540.2	3.01
557	530	2.96
558	493.3	1.64
559	514.2	3.23
560	529	2.9
561	450.3	1.63
562	515	2.94
563	546.3	2.95
564	492.2	1.96
565	472	2.65
566	472	1.91
567	516.4	2.92
568	502	2.55

【 1 0 5 5 】

10

20

30

40

【表 3 - 5】

化合物 番号	LC/MS M+1	LC/RT 分
569	514.2	2.98
570	459.5	1.53
571	455	1.6
572	539.5	3.08
573	564.5	3.28
574	508	1.33
575	531.2	3.21
576	510.3	2.76
577	578.2	2.83
578	558.3	1.95
579	519.2	1.72
580	461	1.03
581	501.3	1.13
582	494.5	0.8
583	455.3	2.79
584	528.3	1.03
585	529	2.74
586	475	1.69
587	538.5	1.98
588	531	2.94
589	510.4	3.07
590	571.3	2.96
591	490.3	1.72
592	558.3	2.11
593	442.3	0.74
594	536.5	1.04
595	509.5	2.84
596	525	2.77
597	574.3	3.21
598	555	3.24
599	543.3	1.83
600	508.5	2.95
601	579.3	2.82
602	525.3	2.99
603	570	2.61
604	527.2	2.96
605	463.3	1.98
606	571.3	3
607	535.2	2.98
608	515.5	3.14
609	475	1.43
610	514.5	3.05
611	501	2.74

化合物 番号	LC/MS M+1	LC/RT 分
612	500	2.73
613	506.2	2.96
614	542	2.83
615	544.3	2.76
616	516	2.63
617	503.2	2.68
618	489	1.72
619	599.5	3.32
620	484.5	1.03
621	509.2	2.86
622	528.3	3.13
623	528	3.15
624	525.2	2.9
625	519.5	2.99
626	530.2	3.04
627	468	2.26203
628	488	2.09
629	558	3.02
630	472	1.85
631	562.3	2.99
632	503	3.29
633	536.3	1.21
634	514	3.08
635	551	0.54
636	502.3	1.11
637	460	1.53
638	552.3	2.7
639	545.5	3.26
640	497.5	3.08
641	489	1.74
642	545	2.9
643	512	1.25
644	441.2	1.25
645	441.3	1.43
646	530.3	2.94
647	442.3	3.06
648	491	3
649	541.1	3.11
650	556	3.14
651	511.4	3.13
652	484.3	1.71
653	578.5	3.11
654	531.1	3.27

化合物 番号	LC/MS M+1	LC/RT 分
655	521.5	2.73
656	518.3	1.21
657	530.2	3.15
658	561	3.19
659	530.2	3.16
660	443	1.01
661	496.3	2.78
662	529	3.15
663	509.4	2.84
664	508.5	2.91
665	500.3	1.73
666	526	2.68
667	511.5	1.74
668	498.5	1.16
669	545.5	3.11
670	531.3	1.19
671	521.4	2.62
672	477.2	1.43
673	518.3	1.21
674	511	1.13
675	531.3	3.24
676	505.3	2.92
677	569	1.97
678	471.3	1.45
679	508.5	2.8
680	542.2	3.22
681	419	2.82
682	513.3	1.98
683	439.5	2.32
863	525.3	2.98
685	448	1.61
686	515	2.89
687	559.1	3.08
688	560	3.31
689	578.3	2.73
690	458	1.81
691	552.5	1.27
692	489.5	2.79
693	510.2	3.09
694	544.3	2.81
695	522.3	2.61
696	492.3	1.68
697	457	1.07

化合物 番号	LC/MS M+1	LC/RT 分
698	547.5	3.41
699	529	3.21
700	544	3.32
701	516.3	3.17
702	558.4	2.94
703	544.9	3.3
704	554	3.17
705	447	0.93
706	419.3	2.95
707	459.3	1.35
708	535.3	1.62
709	529	2.84
710	443	1.07
711	524.5	2.66
712	540.3	3.01
713	452	1.49
714	477	1.13
715	426.1	3.08
716	495	2.29
717	511	2.98
718	530.3	2.98
719	464.3	1.68
720	498.3	1.08
721	528.1	2.84
722	528	3.15
723	485.2	2.61
724	429	0.88
725	450.3	2.33
726	545	3.29
727	544	3.08
728	510.5	2.75
729	614.3	3.54
730	515.5	3.18
731	461	1.02
732	547	3.12
733	529	3.21
734	535.2	2.88
735	528	3.15
736	457	1.1
737	522.3	2.66
738	545	3.25
739	508.4	2.78
740	531.1	3.15

10

20

30

40

【 1 0 5 6 】

【表 3 - 6】

化合物 番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	化合物 番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	化合物 番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	化合物 番号	LC/MS M+1	LC/RT 分
741	544	3.27	782	516	3.9	823	545.5	3.11	864	508.5	1.03
742	541.5	2.96	783	544	2.9	824	497.2	2.04	865	522	1.83
743	521.5	2.74	784	475.2	3.19	825	511.3	2.95	866	528.3	0.98
744	521.3	2.9	785	447	0.92	826	455	1.32	867	508	1.75
745	554.9	3.03	786	525.1	2.81	827	517	2.83	868	530.1	1.01
746	510.5	2.99	787	493	2.78	828	524.5	2.81	869	562	2.03
747	471.3	2.43	788	530.3	2.98	829	533.2	2.81	870	562	1.92
748	478.3	2.06	789	481.1	2.88	830	516.2	3.28	871	379.3	0.39
749	510.5	2.9	790	525	2.92	831	536.5	1.01	872	528	1.1
750	476.3	3.06	791	441.4	1.25	832	479.3	2.62	873	507.2	1.71
751	499.3	3.11	792	504.5	1.83	833	553	1.29	874	518	1.89
752	401.3	2.71	793	490	2.27	834	545	3.33	875	488	1.52
753	552.3	1.3	794	500.59	2.83	835	466.3	2.41	876	494	1.73
754	608.4	3.52	795	539.3	2.93	836	501	2.78	877	367.3	0.34
755	662	1.86	796	511.4	2.89	837	602	3.5	878	528.3	1.03
756	555.3	2.49	797	515.3	3.09	838	498.1	3.04	879	525.3	0.99
757	529	2.84	798	495.5	1.57	839	515.3	3.1	880	520.3	1.15
758	538.5	1.04	799	519.5	3	840	459.3	2.02	881	548.3	1.17
759	527	2.86	800	546	3.37	841	516.3	2.7	882	381.3	0.41
760	539.5	2.88	801	482	2.73	842	551.2	2.97	883	507	1.75
761	500.3	2.39	802	521.3	2.87	843	469	3.07	884	548.3	1.05
762	561.3	3.09	803	589.3	3.32	844	538	2.96	885	536.5	1.01
763	493.2	1.55	804	542.4	2.8	845	483	1.7	886	520.3	1.11
764	529	3.17	805	564.3	3.2	846	509.2	2.16	887	508.3	1.05
765	477.3	2.46	806	502	2.65	847	536.3	2.71	888	508	1.33
766	477	1.08	807	565	2.91	848	560.3	2.94	889	520.3	1.12
767	490.3	2.35	808	496.2	3.16	849	490.3	2.41	890	566.3	1.41
768	477	1.04	809	529.3	1.59	850	596.5	3.26	891	569	1.97
769	528	3.15	810	623.2	3.47	851	536.5	2.66	892	457.5	1.13
770	475.3	1.64	811	515.3	3.1	852	560.3	3.09	893	520.1	1.16
771	510.5	3.05	812	496	2.69	853	452	1.65	894	508	1.77
772	555.3	2.57	813	558.3	3.1	854	471.2	2.45	895	533.3	1.29
773	528.2	3.13	814	507	1.73	855	528	3.05	896	507	1.8
774	525	3	815	493.3	2.28	856	531	3.21	897	517.3	1.28
775	477	1.12	816	519	2.77	857	560.3	3.1	898	536.3	1.22
776	444.4	1.68	817	528	3.14	858	516	2.82	899	536.5	1.04
777	509.5	2.87	818	528.1	2.96	859	529.3	1.68	900	488	1.68
778	539.5	2.42	819	460	1.56	860	553	1.29	901	536.3	1.22
779	546	2.94	820	440.2	1.85	861	512.3	0.97	902	494	1.68
780	459.3	1.57	821	535.3	2.63	862	530.5	1	903	488	1.6
781	554	3.37	822	538.3	2.66	863	524.4	1.13			

化合物の Na V 抑制特性を検出及び計測するための試験

化合物の Na V 抑制特性を試験するための光学的方法

本発明の化合物は電位型ナトリウムイオンチャネルの拮抗剤として有用である。被験化合物の拮抗特性を以下の通り試験した。目的の Na V を発現する細胞をマイクロプレートに入れた。インキュベーション時間の後、細胞を膜内外電位差に感受性の蛍光染料で染色した。被験化合物をマイクロプレートに添加した。細胞を化学的又は電気的な集団の何れかで刺激することにより未ブロックのチャネルからの Na V 依存性の膜電圧変化を誘発し、これを膜内外電位差感受性染料で検出及び計測した。拮抗剤は刺激への低減した膜電位応答として検出された。光学的膜電位試験は Gonzalez 及び Tsien の記載した電圧感受性 FRET センサー (Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1995) "Voltage sensing by fluorescence

10

20

30

40

50

resonance energy transfer in single cells" Biophys J 69(4):1272-80 及び Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1997) "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer" Chem Biol 4(4):269-77 参照) を蛍光の変化を計測するための機材、例えば電圧/イオンプローブリーダー(VIPR(登録商標))(Gonzalez, J. E., K. Oadesら(1999) "Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel target" Drug Discov Today 4(9):431-439 参照) と組み合わせ利用している。

10

【1057】

化学的刺激によるVIPR(登録商標)光学的膜電位試験方法

細胞の取扱及び染料のローディング

VIPR上の試験の24時間前に、NaV1.2型電位型NaVを内因性に発現するCHO細胞をウェル当たり60,000個の細胞密度において96穴ポリリジンコーティングプレートに播種した。他のサブタイプは目的のNaVを発現する細胞系統において類似の様式で実施した。

【1058】

1) 試験当日、培地を吸引し、細胞をバス溶液2番(BS#2)225 μ Lで2回洗浄した。

20

【1059】

2) 15 μ M CC2-DMPE溶液は5mMのクマリン保存溶液を10%プルロニック127と1:1混合し、次に混合物を適切な容量のBS#2に溶解することにより製造する。

【1060】

3) バス溶液を96穴プレートから除去したのち、細胞にCC2-DMPE溶液80 μ Lをロードする。プレートを室温で30分間暗所でインキュベートする。

【1061】

4) 細胞をクマリンで染色している間、BS#2中の15 μ Lのオキシノール溶液を製造する。DiSBAC₂(3)のほかに、この溶液は0.75mMのABSC1及び30 μ Lのベラトリジン(10mMのEtOH保存液から調製、Sigma#V-5754)を含有しなければならない。

30

【1062】

5) 30分後、CC2-DMPEを除去し、細胞を225 μ LのBS#2で2回洗浄する。前回通り、残存容量は40 μ Lでなければならない。

【1063】

6) バスを取り外した後、細胞にDiSBAC₂(3)80 μ Lをロードし、その後DMSOに溶解した被験化合物を添加することにより薬剤添加プレートの各ウェルに対して所望の被験濃度を達成し、十分混合する。ウェル中の容量は概ね121 μ Lとしなければならない。次に細胞を20~30分間インキュベートする。

40

【1064】

7) インキュベーション終了後、細胞はナトリウム足し戻しプロトコルによるVIPR(登録商標)上の試験が可能となる。120 μ Lのバス溶液#1を添加することによりNaV依存性脱分局を刺激する。200 μ LのテトラカインをNaVチャネルのブロックに関する拮抗剤の陽性対照として使用した。

【1065】

VIPR(登録商標)データの分析

データを分析し、460nm及び580nmのチャンネルにおいて計測したバックグラウンド差し引き発光強度の規格化された比として報告する。次にバックグラウンド強度を各

50

試験チャンネルから差し引く。バックグラウンド強度は細胞が存在しない同様に処理された試験ウェルからの同じ時間の長さにおける発光強度を計測することにより得られる。次に時間の関数としての応答を以下の式を用いて得られた比として報告する。

【 1 0 6 6 】

【 化 5 7 3 】

$$R(t) = \frac{(\text{強度 } 460 \text{ nm} - \text{バックグラウンド } 460 \text{ nm})}{(\text{強度 } 580 \text{ nm} - \text{バックグラウンド } 580 \text{ nm})}$$

10

データは更に初期 (R_i) 及び最終 (R_f) の比を計算することにより換算することができる。これらは刺激前の期間の一部又はすべての間、及び刺激期間の間のサンプリングポイントの間の平均の比の値である。次に刺激 R への応答 $= R_f / R_i$ を計算する。Na⁺ 足し戻し分析の時間ウインドウについては、ベースラインは2～7秒であり、最終応答は15～24秒にサンプリングする。

【 1 0 6 7 】

対照応答はテトラカインのような所望の特性を有する化合物の存在下 (陽性対照)、及び、薬理的物質の非存在下 (陰性対照) において試験を実施することにより得られる。陰性 (N) 及び陽性 (P) 対照に対する応答は上記した通り計算する。化合物の拮抗活性 A は以下の通り定義する。

20

【 1 0 6 8 】

$$A = ((R - P) / (N - P)) * 100$$

式中、R は被験化合物の比応答である。

【 1 0 6 9 】

溶液 [mM]

バス溶液 # 1 : NaCl 160、KCl 4.5、CaCl₂ 2、MgCl₂ 1、HEPES 10、NaOH で pH 7.4

バス溶液 # 2 : TMA-C1 160、CaCl₂ 0.1、MgCl₂ 1、HEPES 10、KOH で pH 7.4 (最終 K 濃度 ~ 5 mM)

30

CC2-DMPPE : DMSO 中 5 mM の保存溶液として調製し、-20 で保存する。

【 1 0 7 0 】

DiSBAC₂ (3) : DMSO 中 12 mM の保存液として調製し、-20 で保存する。

【 1 0 7 1 】

ABSC1 : 蒸留水中 200 mM の保存液として調製し、室温で保存する。

【 1 0 7 2 】

細胞培養

CHO 細胞を 10% FBS (ウシ胎児血清、検定済み、GibcoBRL # 16140-071) 及び 1% Pen-Strep (ペニシリン-ストレプトマイシン; GibcoBRL # 15140-122) を添加した DMEM (Dulbecco の変性イーグル培地; GibcoBRL # 10569-010) 中で生育させる。細胞を換気性キャップのフラスコ中、90% 湿度及び 10% CO₂ において、100% コンフルエントとなるまで生育させる。それらは通常はトリプシン処理により日程の要求に応じて 1:10 又は 1:20 にスプリットされ、そして次のスプリットまで 2～3 日生育させる。

40

【 1 0 7 3 】

電氣的刺激による VIPR (登録商標) 光学的膜電位試験方法

以下に記載するものは NaV1.3 抑制活性をどのようにして光学的膜電位試験方法 # 2 を用いて計測するかを示す例である。他のサブタイプは目的の NaV を発現する細胞系統において類似の様式で実施される。

50

【 1 0 7 4 】

NaV1.3を安定に発現するHEK293細胞を96穴のマイクロプレートにプレATINGする。適切なインキュベーション時間の後、細胞を以下の通り電圧感受性染料CC2-DMPE/DISBAC2(3)で染色する。

【 1 0 7 5 】

試薬

100mg/mLブルロニックF-127(Sigma#P2443)、乾燥DMSO中
10mMDISBAC₂(3)(Aurora#00-100-010)、乾燥DMSO中

10mMCC2-DMPE(Aurora#00-100-008)、乾燥DMSO中
200mMABSC1、水中

Hankバランス塩溶液(Hyclone#SH30268.02)、10mMHEPES(Gibco#15630-080)添加

ローディングプロトコル

2XCC-2DMPE=20μMCC2-DMPE:10mMCC2-DMPEを等しい容量の10%プロトコルロニックと回転混合し、次に10mMHEPES含有HBSSの必要量中で回転混合させる。各細胞プレートは5mLの2XCC2-DMPEを必要とすることになる。洗浄細胞を含有するウェルに対して5μLの2XCC2-DMPEとすることにより10μMの最終染色濃度となる。細胞はRTで暗所において30分間染色する。

【 1 0 7 6 】

2XDISBAC₂(3)とABSC1=6μMのDISBAC₂(3)及び1mMのABSC1:10mMのDISBAC₂(3)の必要量を50mLの三角試験管に添加し、作成すべき溶液の各mLに対して1μLの10%ブルロニックと混合し、ともに回転混合する。次にHBSS/HEPESを添加して2X溶液を作成する。最後にABSC1を添加する。

【 1 0 7 7 】

2XDISBAC₂(3)溶液を使用して化合物プレートを溶媒和させることができる。化合物プレートは2X薬剤濃度で作成することに留意する。染色したプレートを再度洗浄し、残容量50μLとする。50μL/ウェルの2XDISBAC₂(3)w/ABSC1を添加する。RTで暗所30分間染色する。

【 1 0 7 8 】

電氣的刺激の機材及び使用方法是参照により本明細書に組み込まれるION Channel Assay Methods PCT/US01/21652に記載されている。機材はマイクロプレートハンドラー、クマリン染料を励起すると同時にクマリン及びオキソノールの発光を記録するための光学系、波形発生器、電流及び電圧制御の増幅器、及び、ウェルに電極を挿入するための装置を含む。組み込まれたコンピュータの制御下において、この機材はユーザープログラミングされた電気刺激プロトコルをマイクロプレートのウェル内の細胞に送る。

【 1 0 7 9 】

試薬試験緩衝液 # 1

140mMNaCl、4.5mMKCl、2mMCaCl₂、1mMMgCl₂、10mMHEPES、10mMグルコース、pH7.40、330mOsm
ブルロニック保存液(1000X):100mg/mLブルロニック127、乾燥DMSO中

オキソノール保存液(3333X):10mMDISBAC₂(3)、乾燥DMSO中
クマリン保存液(1000X):10mMCC2-DMPE、乾燥DMSO中
ABSC1保存液(400X):200mMABSC1、水中

試験プロトコル

試験すべき各ウェルに電極を挿入するか使用する。

【1080】

電流制御増幅器を使用して3秒間刺激波パルスを送達する。2秒間の刺激前記録を行うことにより未刺激強度を得る。5秒間の刺激後記録を行うことにより休止状態までの緩和を調べる。

【1081】

データの分析

データを分析し、460nm及び580nmのチャンネルにおいて計測したバックグラウンド差し引き発光強度の規格化された比として報告する。次にバックグラウンド強度を各試験チャンネルから差し引く。バックグラウンド強度は細胞が存在しない同様に処理された試験ウェルからの同じ時間の長さにおける発光強度を計測することにより得られる。次に時間の関数としての応答を以下の式を用いて得られた比として報告する。

【1082】

【化574】

$$R(t) = \frac{(\text{強度}_{460\text{nm}} - \text{バックグラウンド}_{460\text{nm}})}{(\text{強度}_{580\text{nm}} - \text{バックグラウンド}_{580\text{nm}})}$$

データは更に初期 (R_i) 及び最終 (R_f) の比を計算することにより換算することができる。これらは刺激前の期間の一部又はすべての間、及び刺激期間の間のサンプリングポイントの間の平均の比の値である。次に刺激 R への応答 $= R_f / R_i$ を計算する。対照応答はテトラカインのような所望の特性を有する化合物の存在下 (陽性対照)、及び、薬理学的物質の非存在下 (陰性対照) において試験を実施することにより得られる。陰性 (N) 及び陽性 (P) 対照に対する応答は上記した通り計算する。化合物の拮抗活性 A は以下の通り定義する。

【1083】

$$A = ((R - P) / (N - P)) * 100$$

式中、 R は被験化合物の比応答である。

【1084】

被験化合物の NaV 活性及び被験化合物の抑制に関する電気生理学的試験

パッチクランプ電気生理学的特徴を用いて脊髄神経節ニューロンにおけるナトリウムチャンネルブロッカーの効力及び選択性を試験した。ラットニューロンを脊髄神経節から単離し、NGF (50 ng/ml) の存在下に2~10日間培養物中に維持した (培地組成はB27、グルタミン及び抗生物質を添加したニューロベーサルAとした)。小直径ニューロン (ノシセプター、直径8~12 μm) を目視により識別し、増幅器に連結した微細先端ガラス電極でプロービングした。「電圧クランプ」モードを用いて -60 mV に細胞を保持する化合物の IC50 を試験した。さらに、「電流クランプ」モードを用いて電流注入に応答した活動電位発生のブロックにおける化合物の効力を試験した。これらの実験の結果は化合物の効力のプロファイルの定義に加味されている。

【1085】

DRGニューロンにおける電圧クランプ試験

TTX耐性ナトリウム電流をパッチクランプ手法の全細胞バリエーションを用いてDRG体から記録した。記録は室温 (22℃以下) で行い、肥厚した壁面を有するハウケイ酸塩のガラス電極を用いた (WPI; 抵抗3~4 M Ω 、Axopatch 200B増幅器 (Axon Instruments) 使用)。全細胞配置を樹立した後、約15分間を設けて溶液をピペティングすることにより細胞内部を平衡化した後に記録を開始した。電気は2~5 kHzの間でローパスフィルタリングし、10 kHzでデジタルサンプリングした。シリーズ抵抗を60~70%補償し、そして実験全体を通じて継続してモニタリングした。細胞内ピペット溶液と外部の記録溶液との間の液体接合部の電位 (-7 mV) は

データの分析において考慮しなかった。被験溶液は重力駆動高速灌流システム (SF-7; Warner Instruments) により細胞に適用した。

【1086】

用量応答関係は60秒に1回実験特異的な保持電位から+10mVの試験電位まで細胞を反復して脱分極させることにより電圧クランプモードにおいて測定した。ブロッキング作用を平衡状態に達させた後に次の試験濃度に進んだ。

【1087】

溶液

細胞内溶液 (mM単位) : Cs-F (130)、NaCl (10)、MgCl₂ (1)、EGTA (1.5)、CaCl₂ (0.1)、HEPES (10)、グルコース (2)、pH = 7.42、290mOsm。

10

【1088】

細胞外溶液 (mM単位) : NaCl (138)、CaCl₂ (1.26)、KCl (5.33)、KH₂PO₄ (0.44)、MgCl₂ (0.5)、MgSO₄ (0.41)、NaHCO₃ (4)、Na₂HPO₄ (0.3)、グルコース (5.6)、HEPES (10)、CdCl₂ (0.4)、NiCl₂ (0.1)、TTX (0.25×10^{-3})。

【1089】

化合物のNaVチャネル抑制活性に関する電流クランプ試験

マルチプランプ700A増幅器 (Axon Inst) を用いながら全細胞配置において細胞を電圧クランプに付した。ハウケイ酸塩ピペット (4~5Mohm) に (mM単位で) 150K-グルコネート、10NaCl、0.1EGTA、10Hepes、2MgCl₂ (KOHでpH7.34に緩衝) を充填した。細胞のバスは (mM単位で) 140NaCl、3KCl、1MgCl、1CaCl及び10Hepesとした。ピペット電位をゼロとした後にシール形成し; 液体接合部の電位は獲得中補正しなかった。記録は室温で行った。

20

【1090】

本明細書の表2の例示される化合物は上記試験を用いて計測した場合にナトリウムチャネル1つ以上に対して活性である。

【1091】

本明細書に記載した実施形態の多くの改変及び変更は、当業者の知る通り、範囲から外れることなく行えるものである。本明細書に記載した特定の実施形態は例示としてのみ提示している。

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2006/048802		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D239/42 C07D401/12 C07D405/12 C07D417/12 C07D417/14 C07D471/10 C07D491/10 A61K31/506 A61P25/04		
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, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/013914 A2 (VERTEX PHARMA [US]; GONZALES JESUS E III [US]; TERMIN ANDREAS P [US];) 17 February 2005 (2005-02-17) example 553	1-5,7,9, 10,48, 49,60, 69-72
X	HASSAN, HAMMED H. A. M. ET AL: "Synthesis and GC-EIMS analyses of optically pure 3-hydroxy-2-azetidinones having N-sulfonamide drugs side chain" SYNTHETIC COMMUNICATIONS, 30(14), 2465-2478 CODEN: SYNCV; ISSN: 0039-7911, 2000, XP008079397 compounds 3(1)a-e and 3(2)a-e ----- -/-	1-6, 8-10,48, 49
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 19 September 2007		Date of mailing of the International search report 28/09/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Diederien, Jeroen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/048802

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HASSAN, KHAIRY M. ET AL: "Synthesis and biological activity of new .beta.-lactam and thiazolidinones containing a sulfanilamide moiety" JOURNAL OF CHEMICAL TECHNOLOGY AND BIOTECHNOLOGY (1979-1982) , 32(2), 416-20 CODEN: JCTBDC; ISSN: 0142-0356, 1982, XP008079574 Compounds III	1-5,7,9, 10,60
X	US 3 574 194 A (PFIRRMANN ROLF WILHELM) 6 April 1971 (1971-04-06) examples 2,17	1-8,60
X	JUNASEVIC-HOLJEVAC A. ET AL.: "N4-Acylamides. II. Derivatives of 4-(.alpha.-methyl-.alpha.-ethylsuccinimid o)- and 4-(.alpha.-ethyl-.alpha.-phenylgluaramido) benzenesulfamide" CROATICA CHEMICA ACTA, vol. 39, 1967, pages 49-54, XP008079420 Compounds I-XI Compounds XXVII-XXXII	1-8
X	WO 99/02502 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB]; BROMIDGE STEVEN MARK [GB]; MOSS STEPHEN F) 21 January 1999 (1999-01-21) page 6, line 9 - line 10	1-5
X	HIRAPARA K V ET AL: "Synthesis of 2-azetidinones as potential antimicrobial agents" ORIENTAL JOURNAL OF CHEMISTRY, IQBAL, BHOPAL,, IN, vol. 19, no. 2, 2003, pages 411-416, XP008083578 ISSN: 0970-020X compounds 3a-3h, 3j,3k	1-3,5,7, 9,10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/048802**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 69-72 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
1-50, 69
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2006 /048802

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-12(part), 47, 50-58,59(part),60(part),69-72(part)

Compounds of Formula I wherein $x=2$ and $y=1$ (or $x=1$, $y=2$)

2. claims: 1-12(part), 13-32, 40-46, 59(part),60(part),69-72(part)

Compounds of Formula I wherein $x=y=2$ (or $x=1$, $y=3$ or $x=3$, $y=1$)

3. claims: 61-65

Compounds of Formula N-1

4. claim: 66

Compounds of Formula N-2

5. claim: 67

Compounds of Formula N-3

6. claims: 1-12 (part), 33-39, 48,49, 59(part),
60(part),69-72(part)

Compounds of Formula I wherein $x=1$ and $y=1$

7. claim: 68

Compounds of Formula N-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/048802

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005013914 A2	17-02-2005	AU 2004263179 A1	17-02-2005
		CA 2539227 A1	17-02-2005
		EP 1673357 A2	28-06-2006
		KR 20060073930 A	29-06-2006
US 3574194 A	06-04-1971	BE 688462 A	19-04-1967
		CH 489492 A	30-04-1970
		DE 1695092 A1	10-12-1970
		DK 134157 B	20-09-1976
		FI 48833 B	30-09-1974
		FR 6238 M	12-08-1968
		FR 1504657 A	08-12-1967
		GB 1161062 A	13-08-1969
		NL 130753 C	
		NL 6614740 A	20-04-1967
		NO 123999 B	14-02-1972
		SE 314073 B	01-09-1969
WO 9902502 A	21-01-1999	AT 296811 T	15-06-2005
		AU 736256 B2	26-07-2001
		AU 9257898 A	08-02-1999
		BR 9810991 A	08-08-2000
		CA 2296033 A1	21-01-1999
		CN 1261883 A	02-08-2000
		DE 69830405 D1	07-07-2005
		DE 69830405 T2	26-01-2006
		EP 0994862 A2	26-04-2000
		ES 2244082 T3	01-12-2005
		HU 0003073 A2	29-01-2001
		JP 2002511097 T	09-04-2002
		NO 20000108 A	10-01-2000
		NZ 501258 A	27-07-2001
		PL 338016 A1	25-09-2000
		TR 200000073 T2	21-06-2000
		TW 470743 B	01-01-2002
		US 6316450 B1	13-11-2001

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

4 H 0 4 9

C 0 7 D 409/12 (2006.01)
 C 0 7 D 403/14 (2006.01)
 C 0 7 D 401/12 (2006.01)
 C 0 7 D 403/12 (2006.01)
 C 0 7 D 413/14 (2006.01)
 C 0 7 D 285/08 (2006.01)
 C 0 7 D 401/14 (2006.01)
 C 0 7 D 405/12 (2006.01)
 C 0 7 D 413/12 (2006.01)
 C 0 7 D 471/10 (2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)
 C 0 7 D 405/14 (2006.01)
 C 0 7 D 285/12 (2006.01)
 C 0 7 D 285/135 (2006.01)
 C 0 7 D 491/107 (2006.01)
 A 6 1 K 31/454 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4545 (2006.01)
 A 6 1 K 31/635 (2006.01)
 A 6 1 K 31/427 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4709 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/06 (2006.01)
 A 6 1 P 25/04 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/18 (2006.01)
 A 6 1 P 25/22 (2006.01)
 A 6 1 P 25/24 (2006.01)
 A 6 1 P 9/06 (2006.01)
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)
 A 6 1 P 5/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/00 (2006.01)
 A 6 1 P 13/10 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 P 15/00 (2006.01)
 A 6 1 P 7/06 (2006.01)
 A 6 1 P 1/18 (2006.01)
 A 6 1 P 13/08 (2006.01)
 A 6 1 P 25/08 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 C 0 7 F 7/18 (2006.01)

C 0 7 D 403/14
 C 0 7 D 401/12
 C 0 7 D 403/12
 C 0 7 D 413/14
 C 0 7 D 285/08
 C 0 7 D 401/14
 C 0 7 D 405/12
 C 0 7 D 413/12
 C 0 7 D 471/10 1 0 1
 C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z
 C 0 7 D 405/14
 C 0 7 D 285/12 E
 C 0 7 D 471/04 1 0 2
 C 0 7 D 491/107
 A 6 1 K 31/454
 A 6 1 K 31/4545
 A 6 1 K 31/635
 A 6 1 K 31/427
 A 6 1 K 31/4709
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 25/06
 A 6 1 P 25/04
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 25/18
 A 6 1 P 25/22
 A 6 1 P 25/24
 A 6 1 P 9/06
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 5/00
 A 6 1 P 1/00
 A 6 1 P 13/10
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 15/00
 A 6 1 P 7/06
 A 6 1 P 1/18
 A 6 1 P 13/08
 A 6 1 P 25/08
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 C 0 7 F 7/18 A
 C 0 7 F 7/18 U

(31)優先権主張番号 60/839,444
 (32)優先日 平成18年8月23日(2006.8.23)
 (33)優先権主張国 米国(US)

(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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100062409
 弁理士 安村 高明

(74)代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 ウィルソン, ディーン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 9, サン ディエゴ, ピピロ ストリート 9 3 1 7

(72)発明者 ファニング, レブ ティー・ディー・
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 7 8, サン マルコス, ドール ウェイ 1 1 5

(72)発明者 シェス, ウルビ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 6, サン ディエゴ, ニュー セーレム ストリート 8 6 8 4, ナンバー 1 6 5

(72)発明者 マーティンボロー, エスター
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 4, サン ディエゴ, ポートベロ ドライブ 1 1 1 2 8

(72)発明者 ターミン, アンドレアス
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 2 4, エンシニタス, ワンダリング ロード 2 0 8 0

(72)発明者 ノイバート, ティモシー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 1, サン ディエゴ, バリーストック コート 1 0 7 2 1

(72)発明者 ジンマーマン, ニコール
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 6, サン ディエゴ, コンパス ポイント ドライブ ノース 1 1 5 6 8, アpartment 5 4

(72)発明者 ノール, タラ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 3 7, ラ ホーヤ, ビア ソノマ 8 3 7 0 エー

(72)発明者 ホイットニー, タラ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 2, サン ディエゴ, パルミラ ドライブ 7 6 9 9

(72)発明者 カワトカル, アールティ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 6, サン ディエゴ, カミニト アルバレス 1 0 6 9 4

(72)発明者 レーステン, ダニエル
 アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 5 2 3 2, ピッツバーグ, ウォールナット ストリート 5 9 1 4 ナンバー 3 0 3

(72)発明者 スタモス, ディーン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 0 9, カールズバッド, カミノ サーバル 2 8 8 3

- (72)発明者 チョウ, チンラン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 0 2 1 3 0, サン ディエゴ, ショアポイント ウェイ
 4 4 6 6
- (72)発明者 アルムガム, ビジャヤラクスミ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 7 8, サン マルコ, カミノ デ ラ パス 5 0
 6
- (72)発明者 グティエレス, コリー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 0 7, カーディフ - バイ - ザ - シー, マンチェスタ
 ー アベニュー 2 2 1 5

F ターム(参考) 4C036 AD08 AD21 AD27 AD30
 4C050 AA04 AA07 BB07 CC16 EE01 FF01 FF02 GG01 GG02 GG03
 HH04
 4C063 AA01 AA03 BB03 BB04 BB09 CC14 CC28 CC34 CC42 CC51
 CC62 CC67 CC76 CC81 CC94 DD02 DD03 DD04 DD06 DD07
 DD10 DD12 DD14 DD29 DD31 DD34 EE01
 4C065 AA04 AA16 AA18 BB04 CC01 CC09 DD02 EE02 HH01 HH09
 JJ01 JJ02 KK01 KK09 LL01 LL02 LL04 PP03 PP10 PP13
 PP17
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC82 BC86 DA20 DA44 GA07 GA10 MA02
 MA05 NA14 ZA02 ZA05 ZA08 ZA12 ZA18 ZA36 ZA42 ZA55
 ZA66 ZA75 ZA81 ZA94 ZA96 ZB15 ZC01 ZC41
 4H049 VN01 VP01 VQ02 VQ20 VQ55 VQ59 VQ60 VQ64 VR23 VR41
 VU06