

(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2013-539786

(P2013-539786A)

(43) 公表日 平成25年10月28日(2013.10.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12 C S P	4 C 0 5 5
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 5 6
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 179 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2013-533917 (P2013-533917)	(71) 出願人	503115205
(86) (22) 出願日	平成23年10月10日 (2011.10.10)		ザ ボード オブ トラスティーズ オブ
(85) 翻訳文提出日	平成25年6月3日 (2013.6.3)		ザ レランド スタンフォード ジュニ
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/055624		ア ユニバーシティー
(87) 国際公開番号	W02012/051117		アメリカ合衆国 カリフォルニア 943
(87) 国際公開日	平成24年4月19日 (2012.4.19)		06-1850, パロ アルト, エル カ
(31) 優先権主張番号	61/475, 549		ミーノ レアル 1705
(32) 優先日	平成23年4月14日 (2011.4.14)	(71) 出願人	513089512
(33) 優先権主張国	米国 (US)		オークランド ユニサービシズ リミテッ
(31) 優先権主張番号	61/391, 958		ド
(32) 優先日	平成22年10月11日 (2010.10.11)		AUCKLAND UNISERVICE
(33) 優先権主張国	米国 (US)		S LIMITED
(31) 優先権主張番号	61/434, 976		ニュージーランド国 オークランド シモ
(32) 優先日	平成23年1月21日 (2011.1.21)		ンズ ストリート レベル 10
(33) 優先権主張国	米国 (US)		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換ベンズアミドおよびその使用法

(57) 【要約】

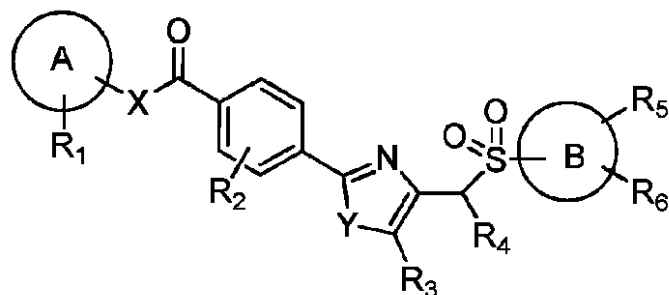
置換ベンズアミド、組成物、ならびにその製造方法および使用方法が本明細書で提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物またはその薬剂的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマーもしくは立体異性体。

【化 1】



式 I

(式中、

A は、ピリジニル、ピラジニル、およびイミダゾリルから選択される窒素含有ヘテロアリール環であり、各々が任意に置換されており；

X は、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}$ 、 CH_2NR 、または NR であり、ここで、各 R は、独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択され、水素以外は各々が任意に置換されており；

R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は、各々独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択され、水素以外は各々が任意に置換されており；

Y は、O、S、NR から選択され；ここで、各 R は、独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択され、水素以外は各々が任意に置換されており；

B は、任意に置換されたアリール環であり；

ただし、A が 3-ピリジニルであるとき、X は、 CH_2NH であり、 R_1 、 R_2 、および R_4 は、各々水素であり、 R_3 は、メチルであり、そして Y は、O であり、そのとき B は、フェニルまたは 4-メチルフェニルではない)

【請求項 2】

A が、2-ピラジニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、2-イミダゾリル、および 5-イミダゾリルから選択され、各々が任意に置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

A が、2-ピラジニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、(1-メチル)-2-イミダゾリル、および (1-メチル)-5-イミダゾリルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

A が、2-ピリジニル、3-ピリジニル、および 4-ピリジニルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

A が、3-ピリジニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R_1 が、水素および任意に置換されたアルキルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

10

20

30

40

50

R 1 が、水素および低級アルキルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

R 1 が、水素またはメチルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

R 1 が、水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

R 2, R 3 および R 4 が、各々独立して水素、および任意に置換されたアルキルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

R 2 が、水素である、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 12】

R 3 が、水素および低級アルキルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

R 3 が、水素またはメチルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

R 4 が、水素および低級アルキルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 15】

R 4 が、水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】

X が、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}$ 、 CH_2NR 、または NR から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 17】

R が、水素および低級アルキルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

R が、水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 19】

Y が、O, S, または NR から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 20】

R が、水素および低級アルキルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 21】

R が、水素である、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 22】

R が、O である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 23】

R が、S である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 24】

B が、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、 NO_2 , 任意に置換されたアミノ、および CN から選択された 1 以上の基で任意に置換されたフェニルであり、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、およびアリールオキシ基の各々が、独立してハロ、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ヘテロシクロアルキル、および任意に置換されたアミノから選択された 1 以上の基で任意に置換されていてもよい、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 25】

B が、任意に置換されたアミノ、ハロ、および、低級アルキルから選択された 1 以上の基で任意に置換されたフェニルであって、前記低級アルキルが、任意に置換されたアミノ、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、またはヒドロキシルで任意に置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

50

【請求項 26】

Bが、ハロ、任意に置換されたアミノ、および、低級アルキルから選択された1以上の基で任意に置換されたフェニルであって、前記低級アルキルが、任意に置換されたアミノ、またはヘテロシクロアルキルで任意に置換されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項 27】

Bが、フェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-クロロフェニル、4-tert-ブチルフェニル、4-ブロモフェニル、4-フルオロフェニル、4-メトキシフェニル、4-(4-メチルピペラジニル)フェニル、4-モルフォリニルフェニル、3,5-ジメチルフェニル、2,4-ジメチルフェニル、3,4-ジメトキシフェニルから選択される、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項 28】

4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニル)ベンズアミド；

4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(4-ピリジニル)ベンズアミド；

N-メチル-4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニル)ベンズアミド；

4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(2-ピリジニルメチル)ベンズアミド；

4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド；

4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(4-ピリジニルメチル)ベンズアミド；

N-メチル-4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド；

4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-[2-(3-ピリジニル)エチル]ベンズアミド；

4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(2-ピラジニルメチル)ベンズアミド；

N-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]-4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)ベンズアミド；

N-[(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)ベンズアミド；

4-{5-メチル-4-[(フェニルスルホニル)メチル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド；

4-(4-{[(4-クロロフェニル)スルホニル]メチル}-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド；

4-(4-{[(4-tert-ブチルフェニル)スルホニル]メチル}-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド；

4-(4-{[(3,5-ジメチルフェニル)スルホニル]メチル}-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド；

4-(4-{[(4-ブロモフェニル)スルホニル]メチル}-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド；

4-(5-メチル-4-{[(3-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド；

4-(4-{[(4-メトキシフェニル)スルホニル]メチル}-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド；

4-(5-メチル-4-{[(3-メトキシフェニル)スルホニル]メチル}-1,3

20

30

40

50

-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド；
 4-(4-{[(3,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]メチル}-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド；
 4-(5-メチル-4-{[(2,4-ジメチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド；
 4-(4-{[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル}-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド；
 4-[5-メチル-4-(4-{[(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]スルホニル}メチル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド；
 4-[5-メチル-4-(4-{[(4-モルフォリニル)フェニル]スルホニル}メチル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド；
 4-(4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-チアゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド；またはその薬剂的に許容可能な塩、からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物。

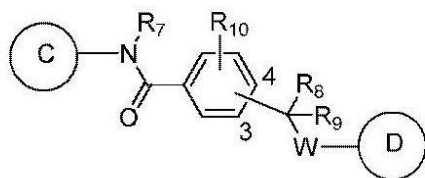
10

【請求項29】

式Iの化合物またはその薬剂的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマーもしくは立体異性体。

【化2】

20



II

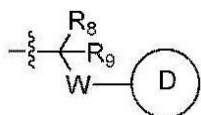
(式中、

30

Cは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリニル、ピラゾリル、イミダゾリル、およびチアゾリルから選択される窒素含有ヘテロアリール環であり、各々が、任意に置換されており；

下記基が、3位または4位のいずれかで前記フェニル環に結合しており；

【化3】



40

R₇, R₈, および R₉ は、各々、独立して水素、任意に置換されたアルキル、および任意に置換されたアルケニルから選択され；

R₁₀ は、水素、ヒドロキシ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、ハロ、カルボキシ、ニトロ、スルホニル、スルフィニル、および任意に置換されたアミノから選択され；

Wは、-NRSO₂-, -SO₂NR-, および-NRCO-から選択され、ここで、各Rは、独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択され、水素以外は各々が任

50

意に置換されており；かつ

Dは、ヘテロアリアルである)

【請求項30】

Cが、2-チアゾリル、3-ピラゾリル、3-キノリニル、5-キノリニル、2-ピラジニル、2-ピリミジニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、および4-ピリジニルから選択され、各々が、任意に置換されている、請求項29に記載の化合物。

【請求項31】

Cが、2-ピリジニル、3-ピリジニル、および4-ピリジニルから選択される、請求項30に記載の化合物。

【請求項32】

Cが、3-ピリジニルである、請求項31に記載の化合物。

【請求項33】

Wが、-NRSO₂-である、請求項29に記載の化合物。

【請求項34】

Rが、水素および低級アルキルから選択される、請求項33に記載の化合物。

【請求項35】

Rが、水素である、請求項34に記載の化合物。

【請求項36】

Dが、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピラゾリニル、チアゾリニル、イミダゾリニル、イソオキサゾリニル、オキサゾリニル、チアゾリニル、チアジアゾリニル、テトラゾリル、チエニル、ベンゾチオフェニル、フラニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリニル、インドリニル、ピリジジニル、トリアゾリル、キノリニル、およびピラゾリルから選択される、請求項29に記載の化合物。

【請求項37】

Dが、ピリジル、チアゾリル、イミダゾリニル、チエニル、フラニル、トリアゾリル、およびピラゾリルから選択される、請求項36に記載の化合物。

【請求項38】

前記化合物が、

N-(3-ピリジニル)-4-{[(3-ピリジルスルホニル)アミノ]メチル}ベンズアミド I I-1；

4-{[(6-クロロ-3-ピリジニル)スルホニル]アミノ}メチル)-N-(3-ピリジニル)ベンズアミド I I-2；

4-{[(6-フェノキシ-3-ピリジニル)スルホニル]アミノ}メチル)-N-(3-ピリジニル)ベンズアミド I I-3；

N-(3-ピリジニル)-4-{[(2-チエニルスルホニル)アミノ]メチル}ベンズアミド I I-4；

N-(3-ピリジニル)-4-{[(3-チエニルスルホニル)アミノ]メチル}ベンズアミド I I-5；

4-{[(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)スルホニル]アミノ}メチル)-N-(3-ピリジニル)ベンズアミド I I-6；

N-(3-ピリジニル)-4-{[(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルホニル)アミノ]メチル}ベンズアミド I I-7；および

N-(3-ピリジニル)-4-{[(2-フラニルスルホニル)アミノ]メチル}ベンズアミド I I-8；またはその薬剂的に許容可能な塩、から選択される、請求項29に記載の化合物。

【請求項39】

式I I Iの化合物またはその薬剂的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマーもしくは立体異性体。

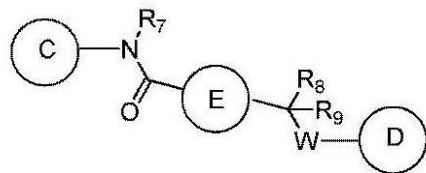
10

20

30

40

【化 4】



III

(式中、

10

Cは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリニル、ピラゾリル、イミダゾリル、およびチアゾリルから選択される窒素含有ヘテロアリール環であり、各々が、任意に置換されており；

R₇、R₈、およびR₉は、各々独立して、水素、任意に置換されたアルキル、および任意に置換されたアルケニルから選択され；

Wは、-N(R)SO₂R_x-、-SO₂N(R)R_x-、および-N(R)CO R_x-から選択され、ここで、各Rは、独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択され、水素以外は各々が任意に置換されており；かつR_xは、二価のC₀~C₆アルキレン、二価のC₃~C₆シクロアルキル、またはフェニルであり、各々が任意に置換されており；

20

Eは、C₅~C₆シクロアルキル、C₅~C₆ヘテロ環、フェニルから選択され、ここで、Cは、任意に置換された水素、ヒドロキシ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、ハロ、カルボキシ、ニトロ、スルホニル、スルフィニル、および任意に置換されたアミノであり、；

Dは、任意に置換されたヘテロ環である)

【請求項 40】

Cが、2-チアゾリル、3-ピラゾリル、3-キノリニル、5-キノリニル、2-ピラジニル、2-ピリミジニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、および4-ピリジニルから選択され、各々が、任意に置換されている、請求項 39に記載の化合物。

30

【請求項 41】

Cが、2-ピリジニル、3-ピリジニル、および4-ピリジニルから選択される、請求項 40に記載の化合物。

【請求項 42】

Cが、3-ピリジニルである、請求項 41に記載の化合物。

【請求項 43】

Wが、-N(R)SO₂R_x-である、請求項 39に記載の化合物。

【請求項 44】

Rが、水素および低級アルキルから選択される、請求項 43に記載の化合物。

40

【請求項 45】

Rが、水素である、請求項 44に記載の化合物。

【請求項 46】

R_xが、任意に置換された二価のC₀~C₆アルキレンである、請求項 43に記載の化合物。

【請求項 47】

R_xが、C₄アルキルである、請求項 46に記載の化合物。

【請求項 48】

R_xが、二価のC₃~C₆シクロアルキルである、請求項 43に記載の化合物。

50

【請求項 49】

R_x が、 C_6 シクロアルキルである、請求項 48 に記載の化合物。

【請求項 50】

R_x が、フェニルである、請求項 43 に記載の化合物。

【請求項 51】

D が、 $C_5 \sim C_6$ シクロアルキルである、請求項 39 に記載の化合物。

【請求項 52】

D が、フェニルである、請求項 39 に記載の化合物。

【請求項 53】

D が、2-ピロリニル、2,4-イミダゾリジニル、2,3-ピラゾリジニル、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、2,5-ピペリジニル、2-モルフォリニルおよび3-モルフォリニルからなる群より選択される、請求項 39 に記載の化合物。 10

【請求項 54】

D が、2,5-ピペリジニルからなる群より選択される、請求項 53 に記載の化合物。

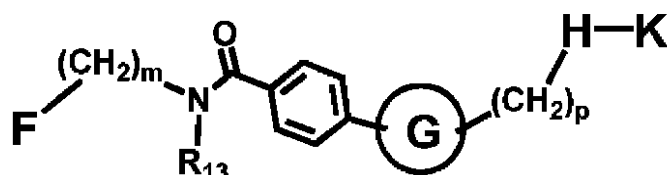
【請求項 55】

前記化合物が、4-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキサンスルホンアミド)メチル)-N-(ピリジン-3-イル)ベンズアミド III-1 である、請求項 39 に記載の化合物。

【請求項 56】

式 IV の化合物またはその薬剂的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマーもしくは立体異性体が、提供される。 20

【化 5】



式 IV

30

(式中、

F は、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、1,2,4-トリアジンまたは1,3,5-トリアジンから選択されるヘテロアリールであって、ハロゲン、ヒドロキシル基、 $-CF_3$ 基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖アルキル、 $C_3 \sim C_6$ 分岐鎖アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基で任意に置換されており、ここで、置換基の数は、前記ヘテロアリールの利用可能な $C-H$ 結合の数を超えず；複数の置換では、前記ヘテロアリール上の各置換基は、他の置換基から独立して選択され； 40

G は、チオフエン、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、トリアゾール、オキサジアゾール、およびチアジアゾールから選択される 5 員ヘテロアリールであり；

m は、0～3 の整数であり、

p は、1～5 の整数であり、

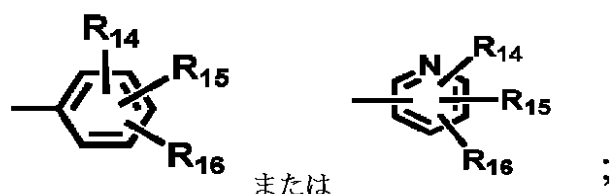
H は、 $-S(O)_n-(CH_2)_q-$ 、 $-O-(CH_2)_q-$ 、または $-C(O)-(CH_2)_q-$ であり；

n は、0～2 の整数であり；

q は、0～5 の整数であり；

K は、下記式から選択され； 50

【化 6】

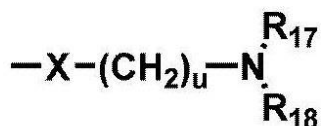


R 1 3 は、H、C 1 ～ C 6 直鎖アルキル、C 3 ～ C 6 分岐鎖アルキルまたは C 3 ～ C 6 シクロアルキルであり； 10

R 2 0 は、H、 $-\text{CF}_3$ 、C 1 ～ C 6 直鎖アルキル、C 3 ～ C 6 分岐鎖アルキルまたは C 3 ～ C 6 シクロアルキルであり；

R 1 4、R 1 5 および R 1 6 は、各々独立して H、C 1 ～ C 6 直鎖アルキル、C 3 ～ C 6 分岐鎖アルキル、C 1 ～ C 6 ヒドロキシアリル、C 1 ～ C 6 アルコキシ、アルコキシ部分とアルキル部分が各々独立して 1 ～ 6 個の炭素原子を有するアルコキシアリル、アルコキシ部分が各々独立して 1 ～ 6 個の炭素原子を有するアルコキシアリル、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、C 1 ～ C 6 モノアルキルアミノ、C 1 ～ C 6 ジアルキルアミノ；ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルフォリン、チオモルフォリン、アゼパン、1, 4-ジアゼパン、1, 4-オキサゼパンおよび 1, 4-チアゼパンから 20
選択される任意に置換された窒素含有ヘテロ環；または下記式であり；

【化 7】



式中、X は、結合、O、S または NR_9 であってもよく；

R 1 7、R 1 8 および R 1 9 は、各々独立して H、C 1 ～ C 6 直鎖アルキル、C 3 ～ C 6 分岐鎖アルキル、C 1 ～ C 6 ヒドロキシアリル、アルコキシ部分とアルキル部分が各々独立して 1 ～ 6 個の炭素原子を有するアルコキシアリル、 $-\text{CF}_3$ ；または R 1 7 および R 1 8 は、N、O または S から選択される 0 ～ 4 個のヘテロ原子を有する任意に 30
置換された 4 ～ 7 員環を一緒に形成してもよく；

r は、0 ～ 3 の整数であり；

t は、1 ～ 2 の整数であり；

u は、1 ～ 6 の整数である）

【請求項 57】

F が、2-チアゾリル、3-ピラゾリル、2-ピラジニル、2-ピリミジニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、および 4-ピリジニルから選択され、各々が、任意に置換されている、請求項 56 に記載の化合物。 40

【請求項 58】

F が、2-ピリジニル、3-ピリジニル、および 4-ピリジニルから選択される、請求項 57 に記載の化合物。

【請求項 59】

F が、3-ピリジニルである、請求項 58 に記載の化合物。

【請求項 60】

G が、オキサゾールである、請求項 56 に記載の化合物。

【請求項 61】

H が、 $-\text{SO}_2-$ である、請求項 56 に記載の化合物。

【請求項 62】

R₁が、水素および低級アルキルから選択される、請求項61に記載の化合物。

【請求項63】

R₁が、水素である、請求項62に記載の化合物。

【請求項64】

Kが、フェニルである、請求項56に記載の化合物。

【請求項65】

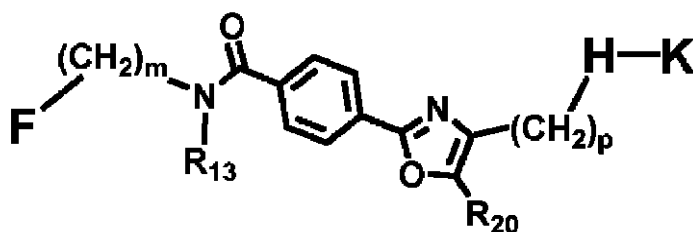
Kが、ピリジルである、請求項64に記載の化合物。

【請求項66】

式Vaの化合物またはその薬剂的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマーもしくは立体異性体。

10

【化8】



式Va

20

(式中、

Fは、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、1, 2, 4-トリアジンまたは1, 3, 5-トリアジンから選択されるヘテロアリアルであって、ハロゲン、ヒドロキシル基、-CF₃基、C₁~C₆アルコキシ基、C₁~C₆直鎖アルキル、C₃~C₆分岐鎖アルキルまたはC₃~C₆シクロアルキル基で任意に置換されており、ここで、置換基の数は、前記ヘテロアリアルの利用可能なC-H結合の数を超えず；複数の置換では、前記ヘテロアリアル上の各置換基は、他の置換基から独立して選択され；

mは、0~3の整数であり、

pは、1~5の整数であり、

30

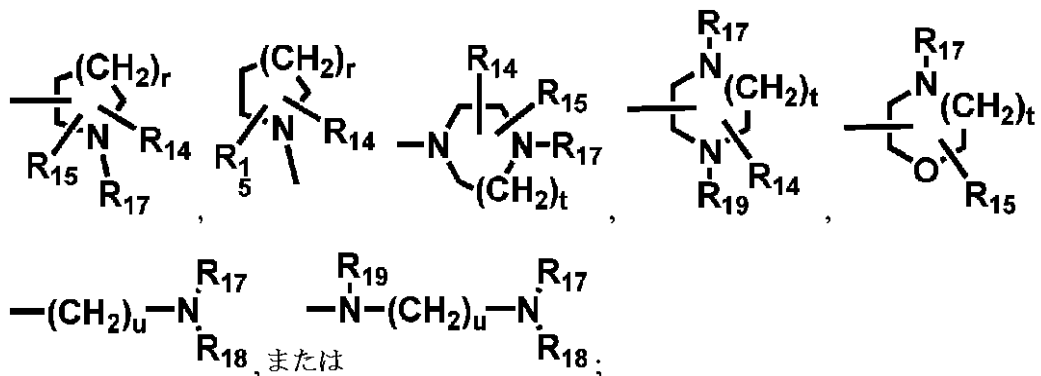
Hは、-S(O)_n-(CH₂)_q-, -O-(CH₂)_q-, または-C(O)-(CH₂)_q-であり；

nは、0~2の整数であり；

qは、0~5の整数であり；

Kは、2以上のR₄, R₅, およびR₆で任意に置換されたC₃~C₇のシクロアルキル、任意に置換されたC₁~C₆直鎖または分岐鎖アルキル、下記式から選択され；

【化9】



40

R₁は、H、C₁~C₆直鎖アルキル、C₃~C₆分岐鎖アルキルまたはC₃~C

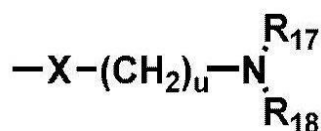
50

6 シクロアルキルから選択され；

R 2 は、H、 $-CF_3$ 、C 1～C 6 直鎖アルキル、C 3～C 6 分岐鎖アルキルまたは C 3～C 6 シクロアルキルから選択され；

R 4、R 5 および R 6 は、独立して H、C 1～C 6 直鎖アルキル、C 3～C 6 分岐鎖アルキル、C 1～C 6 ヒドロキシアルキル、C 1～C 6 アルコキシ、アルコキシ部分とアルキル部分が各々独立して 1～6 個の炭素原子を有するアルコキシアルキル、アルコキシ部分が各々独立して 1～6 個の炭素原子を有するアルコキシアルコキシ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、C 1～C 6 モノアルキルアミノ、C 1～C 6 ジアルキルアミノ；ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルフォリン、チオモルフォリン、アゼパン、1, 4-ジアゼパン、1, 4-オキサゼパンおよび 1, 4-チアゼパン等の任意に置換された窒素含有ヘテロ環；または下記式であり；

10



式中、X は、結合、O、S または NR 9 であってもよく；

R 1 7、R 1 8 および R 1 9 は、独立して H、C 1～C 6 直鎖アルキル、C 3～C 6 分岐鎖アルキル、C 3～C 6 シクロアルキル、C 1～C 6 ヒドロキシアルキル、アルコキシ部分とアルキル部分が各々独立して 1～6 個の炭素原子を有するアルコキシアルキル、 $-CF_3$ 、もしくは $-C(O)O-$ 、または R 7 および R 8 は、各々 N、O または S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を任意に有する 4～7 員の任意に置換されたモノシクロアルキル環もしくは 8～14 ビシクロアルキル環と一緒に形成してもよく；

20

r は、0～3 の整数であり；

t は、1～2 の整数であり；

u は、1～6 の整数である）

【請求項 6 7】

F が、2-チアゾリル、3-ピラゾリル、2-ピラジニル、2-ピリミジニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、および 4-ピリジニルから選択され、各々が、任意に置換されている、請求項 6 6 に記載の化合物。

30

【請求項 6 8】

F が、2-ピリジニル、3-ピリジニル、および 4-ピリジニルから選択される、請求項 6 7 に記載の化合物。

【請求項 6 9】

F が、3-ピリジニルである、請求項 6 8 に記載の化合物。

【請求項 7 0】

G が、オキサゾールである、請求項 6 6 に記載の化合物。

【請求項 7 1】

H が、 $-SO_2-$ である、請求項 6 6 に記載の化合物。

40

【請求項 7 2】

R 1 が、水素および低級アルキルから選択される、請求項 6 6 に記載の化合物。

【請求項 7 3】

R 1 が、水素である、請求項 7 2 に記載の化合物。

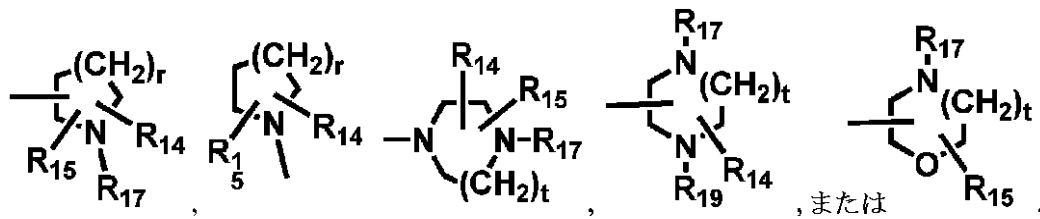
【請求項 7 4】

K が、2 以上の R 1 4、R 1 5、および R 1 6 で任意に置換された C 3～C 7 シクロアルキルである、請求項 6 6 に記載の化合物。

【請求項 7 5】

K が、以下の基のいずれかである、請求項 6 6 に記載の化合物。

【化 1 1】

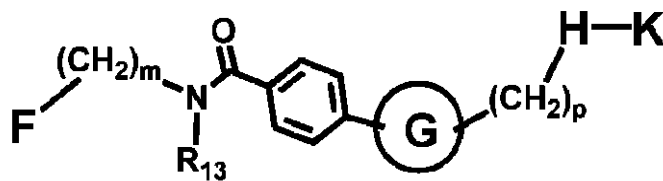


10

【請求項 7 6】

式 V I の化合物またはその薬剂的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマーもしくは立体異性体。

【化 1 2】



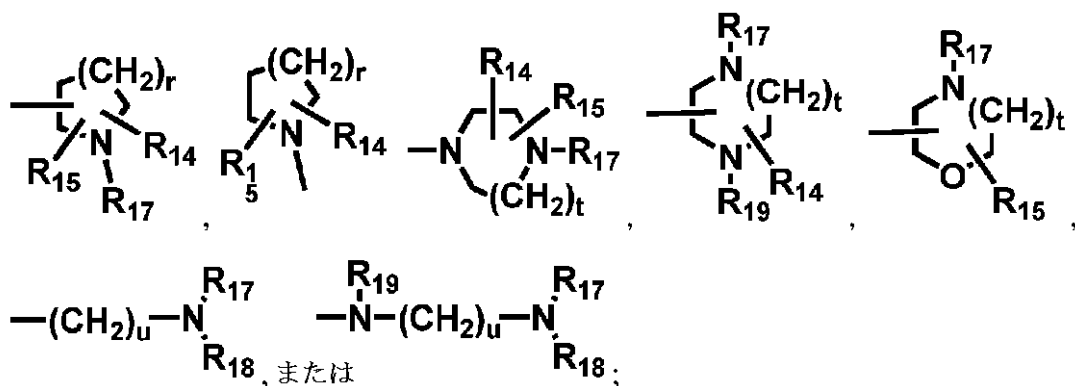
式 VI

20

(式中、

F は、2 以上の R 1 4、R 1 5、および R 1 6 で任意に置換された C 3 ~ C 7 シクロアルキル、または任意に置換された C 1 ~ C 6 直鎖または分岐鎖アルキル、下記式からなる群より選択され、

【化 1 3】



40

G は、チオフエン、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、トリアゾール、オキサジアゾール、およびチアジアゾールから選択される 5 員ヘテロアリールであり；

m は、0 ~ 3 の整数であり、

p は、1 ~ 5 の整数であり、

H は、- S (O) n - (C H 2) q -、- O - (C H 2) q -、または - C (O) - (C H 2) q - であり；

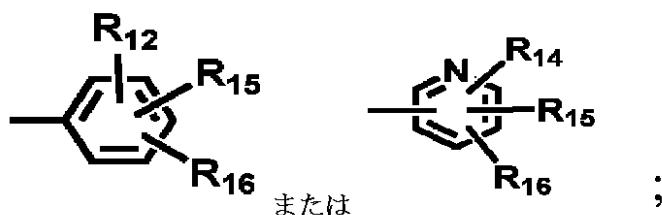
50

n は、0 ～ 2 の整数であり；

q は、0 ～ 5 の整数であり；

K は、下記式から選択され；

【化 1 4】



10

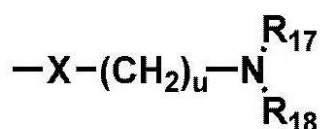
R 1 3 は、H，C 1 ～ C 6 直鎖アルキル、C 3 ～ C 6 分岐鎖アルキルまたは C 3 ～ C 6 シクロアルキルであり；

R 2 0 は、H， $-CF_3$ 、C 1 ～ C 6 直鎖アルキル、C 3 ～ C 6 分岐鎖アルキルまたは C 3 ～ C 6 シクロアルキルであり；

R 1 4、R 1 5 および R 1 6 は、独立して H、C 1 ～ C 6 直鎖アルキル、C 3 ～ C 6 分岐鎖アルキル、C 1 ～ C 6 ヒドロキシアルキル、C 1 ～ C 6 アルコキシ、アルコキシ部分とアルキル部分が各々独立して 1 ～ 6 個の炭素原子を有するアルコキシアルキル、アルコキシ部分が各々独立して 1 ～ 6 個の炭素原子を有するアルコキシアルコキシ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、C 1 ～ C 6 モノアルキルアミノ、C 1 ～ C 6 ジアルキルアミノ；ピロリジン、ペペリジン、ペペラジン、モルフォリン、チオモルフォリン、アゼパン、1，4-ジアゼパン、1，4-オキサゼパンおよび 1，4-チアゼパン等の任意に置換された窒素含有ヘテロ環；または下記式であり；

20

【化 1 5】



30

式中、X は、結合、O，S または NR 1 9 であってもよく；

R 1 7，R 1 8 および R 1 9 は、各々独立して H、C 1 ～ C 6 直鎖アルキル、C 3 ～ C 6 分岐鎖アルキル、C 1 ～ C 6 ヒドロキシアルキル、アルコキシ部分とアルキル部分が各々独立して 1 ～ 6 個の炭素原子を有するアルコキシアルキル、 $-CF_3$ ；または R 1 7 および R 1 8 は、N，O または S 等の追加のヘテロ原子を有していてもよい任意に置換された 4 ～ 7 員環を一緒に形成してもよく；

r は、0 ～ 3 の整数であり；

t は、1 ～ 2 の整数であり；

u は、1 ～ 6 の整数である）

40

【請求項 7 7】

F が、2 以上の R 1 4，R 1 5，および R 1 6 で任意に置換された C 3 ～ C 7 シクロアルキルである、請求項 7 6 に記載の化合物。

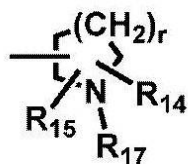
【請求項 7 8】

F が、任意に置換された C 1 ～ C 6 直鎖または分岐鎖アルキルである、請求項 7 6 に記載の化合物。

【請求項 7 9】

F が、以下の基である、請求項 7 6 に記載の化合物。

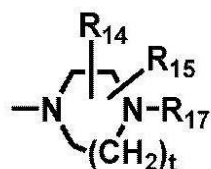
【化 1 6】



【請求項 8 0】

F が、以下の基である、請求項 7 6 に記載の化合物。

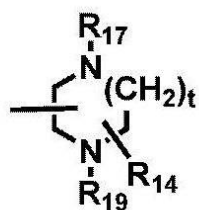
【化 1 7】



【請求項 8 1】

F が、以下の基である、請求項 7 6 に記載の化合物。

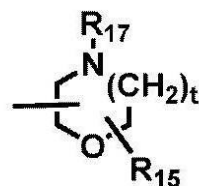
【化 1 8】



【請求項 8 2】

F が、以下の基である、請求項 7 6 に記載の化合物。

【化 1 9】



【請求項 8 3】

G が、オキサゾールである、請求項 7 6 に記載の化合物。

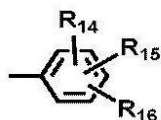
【請求項 8 4】

H が、 $-SO_2$ である、請求項 7 6 に記載の化合物。

【請求項 8 5】

K が、以下の基である、請求項 7 6 に記載の化合物。

【化 2 0】



【請求項 8 6】

式 I, I I, I I I, I V, V, または V I の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 87】

H I F-1 α および／または H I F-2 α により媒介される疾患の治療方法であって、当該方法が、対象に、式 I, I I, I I I, I V, V, または V I の化合物を投与する工程を含む、方法。

【請求項 88】

前記疾患が、がんまたはフォン・ヒッペル・リンドウ症候群である、請求項 87 に記載の方法。

【請求項 89】

H I F-1 α および／または H I F-2 α を発現する細胞を標的とする方法であって、当該方法が、対象に、式 I, I I, I I I, I V, V, または V I の化合物を投与する工程を含む、方法。

10

【請求項 90】

欠損 p V H L たんぱく質により媒介される疾患の治療方法であって、当該方法が、対象に、式 I, I I, I I I, I V, V, または V I の化合物を投与する工程を含む、方法。

【請求項 91】

欠損 p V H L たんぱく質により媒介される疾患の治療方法であって、当該方法が、対象に、式 I, I I, I I I, I V, V, または V I の化合物を投与する工程を含み、前記化合物またはその薬剤的に許容可能な塩が、それらの高い割合およびグルコース吸収と解糖への依存度のために、高い H I F レベルを有する細胞に対して特に細胞障害性である、方法。

20

【請求項 92】

少なくとも 1 つの前記化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩が、前記対象内でのグルコース吸収と利用を選択的に妨害する、請求項 91 に記載の方法。

【請求項 93】

少なくとも 1 つの前記化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩が、P D K 1 の H I F 媒介誘導を阻害する、請求項 91 または 92 に記載の方法。

【請求項 94】

欠損 p V H L たんぱく質を有する細胞を標的とする方法であって、当該方法が、対象に、式 I, I I, I I I, I V, V, または V I の化合物を投与する工程を含む、方法。

30

【請求項 95】

少なくとも 1 つの前記化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩が、前記細胞内でのグルコース吸収と利用を選択的に妨害する、請求項 94 に記載の方法。

【請求項 96】

少なくとも 1 つの前記化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩が、P D K 1 の H I F 媒介誘導を阻害する、請求項 94 または 95 に記載の方法。

【請求項 97】

欠損 p V H L たんぱく質を有する細胞を選択的に殺す方法であって、当該方法が、対象に、式 I, I I, I I I, I V, V, または V I の化合物を投与する工程を含み、少なくとも 1 つの前記化合物またはその薬剤的に許容可能な塩が、欠損 p V H L たんぱく質を有する細胞を標的とすることができ、かつ、前記選択された細胞を殺すことができる、方法。

40

【請求項 98】

少なくとも 1 つの前記化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩が、前記細胞内でのグルコース吸収と利用を選択的に妨害する、請求項 97 に記載の方法。

【請求項 99】

少なくとも 1 つの前記化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩が、P D K 1 の H I F 媒介誘導を阻害する、請求項 97 に記載の方法。

【請求項 100】

H I F-1 α および／または H I F-2 α により媒介される疾患の治療方法であって、

50

当該方法が、対象に、式 I, I I, I I I, I V, V, または V I の化合物を投与する工程を含み、少なくとも 1 つの前記化合物またはその薬剂的に許容可能な塩が、それらの高い割合およびグルコース吸収と解糖への依存度のために、高い H I F レベルを有する細胞に対して特に細胞障害性である、方法。

【請求項 1 0 1】

少なくとも 1 つの前記化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩が、前記対象内でのグルコース吸収と利用を選択的に妨害する、請求項 1 0 0 に記載の方法。

【請求項 1 0 2】

少なくとも 1 つの前記化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩が、P D K 1 の H I F 媒介誘導を阻害する、請求項 1 0 0 に記載の方法。

10

【請求項 1 0 3】

細胞をエネルギー生産のために好気性解糖に大きく依存させる遺伝子変化または後成的変化を含む細胞によって媒介される疾患の治療方法であって、当該方法は、対象に、式 I, I I, I I I, I V, V, または V I の化合物を投与する工程を含み、少なくとも 1 つの前記化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩が、細胞をエネルギー生産のために好気性解糖に大きく依存させる遺伝子変化または後成的変化を含む細胞に対して特に細胞障害性である、方法。

【請求項 1 0 4】

細胞をエネルギー生産のために好気性解糖に大きく依存させる遺伝子変化または後成的変化を含む細胞を選択的に殺す方法であって、当該方法は、対象に、式 I, I I, I I I, I V, V, または V I の化合物を投与する工程を含み、少なくとも 1 つの前記化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩が、細胞をエネルギー生産のために好気性解糖に大きく依存させる遺伝子変化または後成的変化を含む細胞に対して特に細胞障害性である、方法。

20

【請求項 1 0 5】

少なくとも 1 つの前記化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩が、細胞をエネルギー生産のために好気性解糖に大きく依存させる遺伝子変化または後成的変化を含む細胞におけるグルコース吸収と利用を選択的に妨害する、請求項 1 0 4 に記載の方法。

【請求項 1 0 6】

G L U T 1 により媒介される疾患を治療する方法であって、当該方法が、対象に、式 I, I I, I I I, I V, V, または V I の化合物を投与する工程を含む、方法。

30

【請求項 1 0 7】

少なくとも 1 つの前記化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩が、前記対象内でのグルコース吸収と利用を選択的に妨害する、請求項 1 0 6 に記載の方法。

【請求項 1 0 8】

少なくとも 1 つの前記化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩が、G L U T 1 によるグルコース輸送を阻害する、請求項 1 0 6 に記載の方法。

【請求項 1 0 9】

H I F - 1 α および／または H I F - 2 α により媒介される疾患の治療方法であって、当該方法が、その治療を必要とする患者に、式 I, I I, I I I, I V, V, または V I の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマーもしくは立体異性体を投与する工程を含む、方法。

40

【請求項 1 1 0】

細胞をエネルギー生産のために好気性解糖に大きく依存させる遺伝子変化または後成的変化を含む細胞により媒介される疾患の治療方法であって、当該方法は、その治療を必要とする対象に、少なくとも 1 つの式 I, I I, I I I, I V, V, または V I の化合物、または V I の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマーもしくは立体異性体を投与する工程を含む、方法。

【請求項 1 1 1】

がん治療候補としての化合物を特定する方法であって、当該方法は、細胞の第 1 集団を

50

暴露する工程であって、当該細胞が試験化合物に対してG L U T 2ではなくG L U T 1の高い発現を有し、前記試験化合物の細胞毒性を検定する、工程、細胞の第2集団を暴露する工程であって、当該細胞が試験化合物に対してG L U T 1ではなくG L U T 2の高い発現を有し、前記試験化合物が細胞の前記第2集団よりも細胞の前記第1集団において有意に高い細胞毒性を誘起する場合に、がん治療候補として前記試験化合物の細胞毒性を検定する、工程、を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この発明は、国立がん研究所により与えられた受託番号C A - 0 8 2 5 6 6の下で米国政府の支援によりなされたものである。政府は、本発明に一定の権利を有することがある。

【0002】

優先権

本願は、2010年10月11日に提出された米国仮出願第61/391,958号、2011年1月21日に提出された米国仮出願第61/434,976号、および2011年4月14日に提出された米国仮出願第61/475,549号の利益を主張する。これらの出願の開示全体が、全ての目的のために信頼され、参照により本願に援用される。

【0003】

技術分野

本発明は、様々な疾患の治療に有用な新規なG L U T 1阻害剤および修飾化合物に関する。より具体的には、本発明は、斯かる化合物、方法または疾患の治療法および前記化合物の合成方法に関する。

【背景技術】

【0004】

合成致死性または条件遺伝学の概念は、細胞過程に関する2つの遺伝子の遺伝的相互作用を表す。一方の遺伝子が単独で突然変異した場合、その細胞は、生存できる。しかしながら、これらの2つの遺伝子での突然変異の組み合わせは、細胞死をもたらす(Hartwell, et al., Science, 278:1064-1068(1997))。化学的合成致死性の場合では、第1の突然変異はがんの発生に必須である一方、第2の遺伝子は、小さな分子によって阻害され、細胞障害性細胞死をもたらす(Kaelin, W. G., Jr., Nat Rev Cancer, 5:689-698 (2005); Sutphin, et al., Cancer Res., 67:5896-5905 (2007))。この手法は、それが正常な、非がん組織には影響しないはずなので、特に魅力的である。さらに、合成致死性は、創薬に対する治療的に有利な手法であり、がん治療に対する治療学の発展に特に適している。それは、2つの遺伝子の突然変異および／または阻害の組み合わせによる腫瘍細胞死に至る遺伝的相互作用を表す。これら2つの遺伝子の1つのみが変化した場合、悪影響はない。例えば、腎がんの大部分では、V H L腫瘍抑制遺伝子が不活性であり、成長と拡大に至る。

【0005】

従来の化学療法剤は、それらが増殖細胞を迅速に殺す能力のみによって同定されていたため、斯かる療法剤は、正常で健康な分裂細胞と、腫瘍細胞とを区別することができない。このため、標準的な薬剤は、治療指数が低く、正常組織に対するそれらの強い毒性によりしばしば制限されている。多くの固形腫瘍が細胞障害性化学療法の異なる組み合わせに反応するが、腎臓がんは、特に難病である。腎臓がんの最も一般的な種類の腎細胞がん(R C C)は、特に困難であり、放射線治療と標準的な全身化学療法の両方に難治であることが証明されている(Atkins, et al., Clin Cancer Res., 10:6277S-6281 S.(2004); Motzer, R. J., Russo, P., J Urol., 163:408-417 (2000))。これまで、インターフェロンまたはインターロイキン-2を用いた免疫療法は、転移性R C Cがある患者の10%未満に穏やかな成功を収めた(Rosenberg, et al., Ann Surg., 228:307-309 (1998))。抗脈管形成療法剤であるスニチニブ(Sutent)およびソラフェニブ(Nexavar)の近年の発

10

20

30

40

50

達を促進しているが、これらの薬剤は治癒的なものではない (Ahmad, T., Eisen, T., Clin Cancer Res., 10:6388S-6392S (2004); Motzer, et al., J Clin Oncol., 24:16-24 (2006))。RCCの発達に特異的ではない受容体チロシンキナーゼのターゲティングは、進行RCCの治療の標準となった (Rathmell, et al., Curr Opin Oncol., 19:234-240 (2007))。RCCの特徴を見分ける一つの鍵は、RCCの発達に必須で頻回突然変異のVHL腫瘍抑制遺伝子の機能の喪失である。正常細胞への毒性無く、RCC細胞を特に標的とするため、我々は、合成致死性手法を採用し、機能性VHLを喪失した細胞に対して選択的に毒性を示す化合物を同定しようとした。

【0006】

腫瘍低酸素症は、腫瘍進行と腫瘍転移の促進、および、治療への抵抗において明確に定義された役割を有する。低酸素ストレスの鍵となるメディエーターは、HIF α である。HIFは、酸素不安定性サブユニット (HIF α) と構造的サブユニット (HIF β) で構成されているbHLHヘテロ二量体性転写因子である。酸素存在下では、プロリルヒドロキシラーゼ (PHDs) によるプロリル残基564と402の水酸化は、フォン・ヒッペル・リンドウたんぱく質 (pVHL) を認識および結合するためにHIF α を標識し、HIF α の分解に至る。低酸素条件下では、PHDsの活動が減少し、pVHLによるHIF α の認識を阻害する。VHLを欠く細胞では、安定化したHIF α が、HIF β と結合して、いくつかの過程に関連する遺伝子の転写を活性化する。HIFは、解糖、血管形成、組織の再構築、上皮透過性および血管拡張を媒介する遺伝子を転写する。これらの遺伝子、およびこれらの遺伝子によって引き起こされるプロセスは、腫瘍の成長と低酸素条件下での生存を促進するように作用する。

【0007】

機能性研究は、VHLのたんぱく質産物であるpVHLが、酸素正常状態でプロテアソーム分解用の低酸素誘導因子 (HIF) の α -サブユニットを標的とするE3ユビキチンリガーゼであることを示している。HIF調節性におけるその役割に加えて、pVHLは、細胞外マトリクス集合、微小管の安定性の調節性、非定型PKCファミリーメンバーのポリユビキチン化、フィブロネクチンの調節性、およびRNAポリメラーゼIIサブユニットを含む様々なプロセスに関わっている。溶質担体ファミリー2 (SLCA2) または促進性グルコース輸送体メンバー1 (SLC2A1) としても知られるグルコース輸送体1 (GLUT1) は、492アミノ酸たんぱく質である (NCBI受入番号NP_006507.2またはP11166.2)。GLUT1は、45-55kDaヘキソース輸送たんぱく質小家族のメンバーであり、哺乳類細胞の細胞膜に亘るグルコースの輸送促進に関与している (例えば、Doege et al., Biochem J., 15:(359):443-449 (2001); Mueckler, et al., Science 229(4717):941-945 (1985); およびOlsen et al., Annual Review of Nutrition, 16:235-256 (1996) 参照)。

【0008】

HIFとGLUT1等のその下流遺伝子、の阻害剤の同定に多くの関心が集まっている。様々な薬理的HIF阻害剤が同定されたが、これらの薬剤の相互作用は、HIFに直接的なものではなく、HIFが不可欠な細胞プロセスの変調を介するものである。

【0009】

この治療が拡大すれば、フォン・ヒッペル・リンドウ遺伝子の細胞欠損および斯かる欠損またはGLUT1活性の阻害等の下流経路の阻害に関連した疾患の治療となる。

【0010】

正常な組織を損傷せずに、腫瘍細胞を特異的に殺す治療を目標とした新しい分子の同定は、がん研究の次の主な課題である。VHL欠損細胞の特徴、すなわち、GLUT1および好気性解糖への依存は、急速に分裂する細胞に関連した疾患の治療に現在利用され得る。高スループットの化学的合成致死性スクリーンは、腎がんの約80%で発生するフォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 腫瘍抑制遺伝子の喪失を利用する小さな分子を同定するのに利用されている。これらの小さな分子は、突然変異VHLを有する細胞を特異的に殺すが、VHL欠損腫瘍におけるGLUT1を経た特異的なグルコース吸収ターゲティング

により、A T P生産用の解糖に依存する野生型V H Lを有する細胞は殺さない。本願は、V H L欠損細胞におけるグルコース輸送を損なうが、野生型V H Lを有する細胞は殺さず、結果として腎がん細胞を特異的に殺す小さな分子を記述する。小さな分子を治療的に用いてV H L欠損腫瘍におけるグルコース吸収を標的とするものの可能性は、G L U T 1の高度発現により媒介される他の種類の疾患の中でも、転移性の腎がんの治療に新しい方法を提供する。これらの小さな分子を用いた治療は、G L U T 1に直接結合することと、正常組織に毒性なくインビボでグルコース吸収を妨げることにより、V H L欠損腫瘍の成長を阻害する。

【発明の概要】

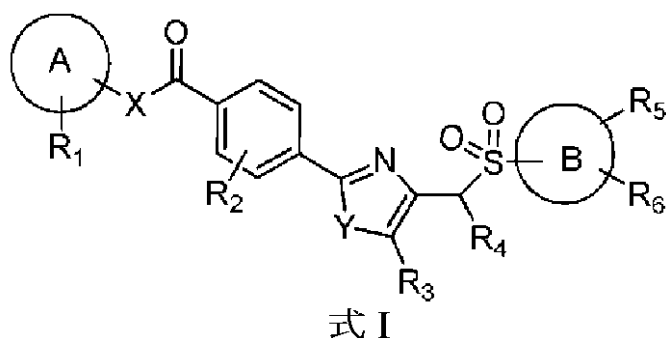
【課題を解決するための手段】

10

【0011】

本明細書では、下記式 I の化合物ならびにその薬剂的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマーおよび立体異性体が、提供される：

【化1】



20

式中、

Aは、ピリジニル、ピラジニル、およびイミダゾリルから選択される窒素含有ヘテロアリール環であり、各々が任意に置換されており；

Xは、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}$ 、 CH_2NR 、または NR であり、ここで、各Rは、独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択され、水素以外は各々が任意に置換されており；

30

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、および R_6 は、それぞれ独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択され、水素以外は各々が任意に置換されており；

Yは、O、S、NRから選択され、ここで、各Rは、独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択され、水素以外は各々が任意に置換されており；

Bは、任意に置換されたアリール環であり；

40

ただし、Aが3-ピリジニルであるとき、Xは、 CH_2NH であり、 R_1 、 R_2 、および R_4 は、各々水素であり、 R_3 は、メチルであり、そしてYは、Oであり、そのときBは、フェニルまたは4-メチルフェニルではない。

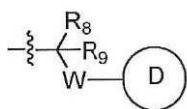
【0012】

一の態様では、下記式 I I の化合物ならびにその薬剂的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマーおよび立体異性体が、提供される：

式中、

10

【化 3】

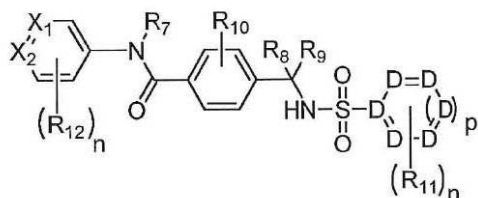


20

30

【 0 0 1 3 】

【化 4】



式中、

50

択され；

R_7 、 R_8 、および R_9 は、各々独立して、水素、任意に置換されたアルキル、および任意に置換されたアルケニルから選択され；

R_{10} および R_{11} は、独立して、水素、ヒドロキシ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、ハロ、カルボキシ、ニトロ、スルホニル、スルフィニル、および任意に置換されたアミノから選択され；

各々の存在に対して、 R_{12} は、独立して任意に1以上のハロで置換されたアルキル、アルコキシ、ハロ、ニトロ、ヘテロシクロアルキル、および $C(O)R_a$ で任意に置換されたアミノから選択され、ここで、 R_a は、アルキルおよび任意に置換されたアルコキシから選択される；

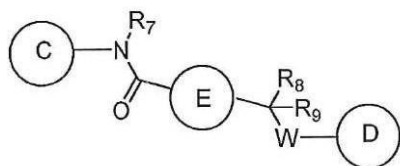
各 n は、0、1または2であり；かつ

p は、0または1である。

【0014】

別の態様では、下記式IIIの化合物ならびにその薬剂的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマーおよび立体異性体が、提供される；

【化5】



III

式中、

Cは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリニル、ピラゾリル、イミダゾリル、およびチアゾリルから選択される窒素含有ヘテロアリール環であり、各々が、任意に置換されており；

R_7 、 R_8 、および R_9 は、各々独立して、水素、任意に置換されたアルキル、および任意に置換されたアルケニルから選択され；

Wは、 $-N(R)SO_2R_x-$ 、 $-SO_2N(R)R_x-$ 、および $-N(R)COR_x-$ から選択され、ここで、各Rは、独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択され、水素以外は各々が任意に置換されており；かつ R_x は、二価の $C_0 \sim C_6$ アルキレン、二価の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、またはフェニルであり、各々が任意に置換されており；

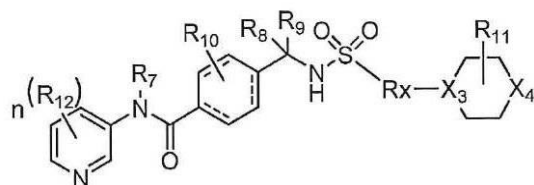
Eは、 $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_5 \sim C_6$ ヘテロ環、フェニルから選択され、ここで、Cは、任意に置換された水素、ヒドロキシ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、ハロ、カルボキシ、ニトロ、スルホニル、スルフィニル、および任意に置換されたアミノであり、；

Dは、任意に置換されたヘテロ環である。

【0015】

一の実施形態では、前記式IIIの化合物は、下記式IIIAの化合物である；

【化 6】



IIIA

式中、

X_3 は、CHまたはNから選択され；

X_4 は、O、NH、またはNR₇から選択され；

以下の結合は、単結合または二重結合を表し；

【化 7】

各R₇、R₈、およびR₉は、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、および任意に置換されたアルケニルから選択され；

R₁₀およびR₁₁は、独立して、水素、ヒドロキシ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、ハロ、カルボキシ、ニトロ、スルホニル、スルフィニル、および任意に置換されたアミノであり、；

各々の存在に対して、R₁₂は、独立して任意に1以上のハロで置換されたアルキル、アルコキシ、ハロ、ニトロ、ヘテロシクロアルキル、およびC(O)R_aで任意に置換されたアミノから選択され、ここで、R_aは、アルキルおよび任意に置換されたアルコキシから選択される；

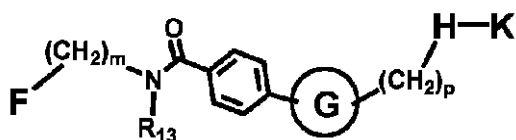
R_xは、二価のC₄アルキレン、二価のC₆シクロアルキル、またはフェニルであり、各々は、任意に置換されており；

nは、0、1、または2である。

【0016】

一の態様では、下記式IVの化合物ならびにその薬剂的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマーおよび立体異性体が、提供される；

【化 8】



式 IV

式中、

Fは、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、1, 2, 4-トリアジンまたは1, 3, 5-トリアジンから選択されるヘテロアリールであって、ハロゲン、ヒドロキシル基、-CF₃基、C₁~C₆アルコキシ基、C₁~C₆直鎖アルキル、C₃~C₆分岐鎖アルキルまたはC₃~C₆シクロアルキル基で任意に置換されており、ここで、置換基の数は、ヘテロアリールの利用可能なC-H結合の数を超えず；複数の置換では、ヘテロアリール上の各置換基は、他の置換基から独立して選択され；

Gは、チオフエン、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソ

オキサゾール、イソチアゾール、トリアゾール、オキサジアゾール、およびチアジアゾールから選択される5員ヘテロアリールであり；

mは、0～3の整数であり、

pは、1～5の整数であり、

Hは、 $-S(O)_n-(CH_2)_q-$ 、 $-O-(CH_2)_q-$ 、または $-C(O)-(CH_2)_q-$ であり；

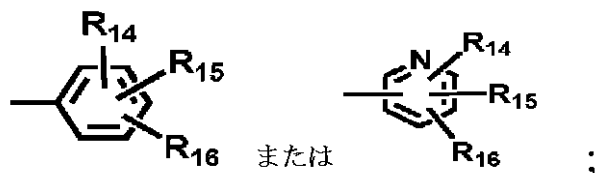
nは、0～2の整数であり；

qは、0～5の整数であり；

Kは、下記式から選択され；

【化9】

10



R13は、H、C1～C6直鎖アルキル、C3～C6分岐鎖アルキルまたはC3～C6シクロアルキルであり；

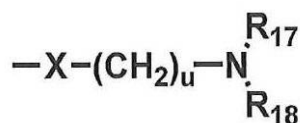
R20は、H、 $-CF_3$ 、C1～C6直鎖アルキル、C3～C6分岐鎖アルキルまたはC3～C6シクロアルキルであり；

20

R14、R15およびR16は、各々独立してH、C1～C6直鎖アルキル、C3～C6分岐鎖アルキル、C1～C6ヒドロキシアリル、C1～C6アルコキシ、アルコキシ部分とアルキル部分が各々独立して1～6個の炭素原子を有するアルコキシアリル、アルコキシ部分が各々独立して1～6個の炭素原子を有するアルコキシアリルコキシ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、C1～C6モノアルキルアミノ、C1～C6ジアルキルアミノ；ピロリジン、ペペリジン、ペペラジン、モルフォリン、チオモルフォリン、アゼパン、1,4-ジアゼパン、1,4-オキサゼパンおよび1,4-チアゼパンから選択される任意に置換された窒素含有ヘテロ環；または下記式であり；

【化10】

30



式中、Xは、結合、O、SまたはNR₉であってもよく；

R17、R18およびR19は、各々独立してH、C1～C6直鎖アルキル、C3～C6分岐鎖アルキル、C1～C6ヒドロキシアリル、アルコキシ部分とアルキル部分が各々独立して1～6個の炭素原子を有するアルコキシアリル、 $-CF_3$ ；またはR17およびR18は、N、OまたはSから選択される0～4個のヘテロ原子を有する任意に置換された4～7員環を一緒に形成してもよく；

40

rは、0～3の整数であり；

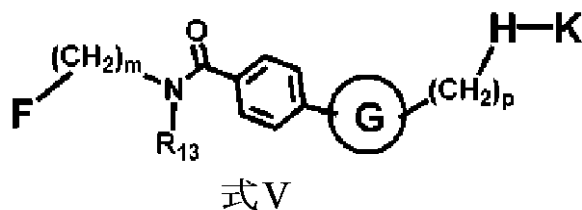
tは、1～2の整数であり；

uは、1～6の整数である。

【0017】

別の態様では、下記式Vで表される化合物ならびにその薬剂的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマーおよび立体異性体が、記述される：

【化 1 1】



式中、

Fは、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、1, 2, 4-トリアジンまたは1, 3, 5-トリアジンから選択されるヘテロアリアルであって、ハロゲン、ヒドロキシ基、-CF₃基、C1～C6アルコキシ基、C1～C6直鎖アルキル、C3～C6分岐鎖アルキルまたはC3～C6シクロアルキル基で任意に置換されており、ここで、置換基の数は、ヘテロアリアルの利用可能なC-H結合の数を超えず；複数の置換では、ヘテロアリアル上の各置換基は、他の置換基から独立して選択され；

Gは、チオフエン、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、トリアゾール、オキサジアゾール、およびチアジアゾールから選択される5員ヘテロアリアルであり；

mは、0～3の整数であり、

pは、1～5の整数であり、

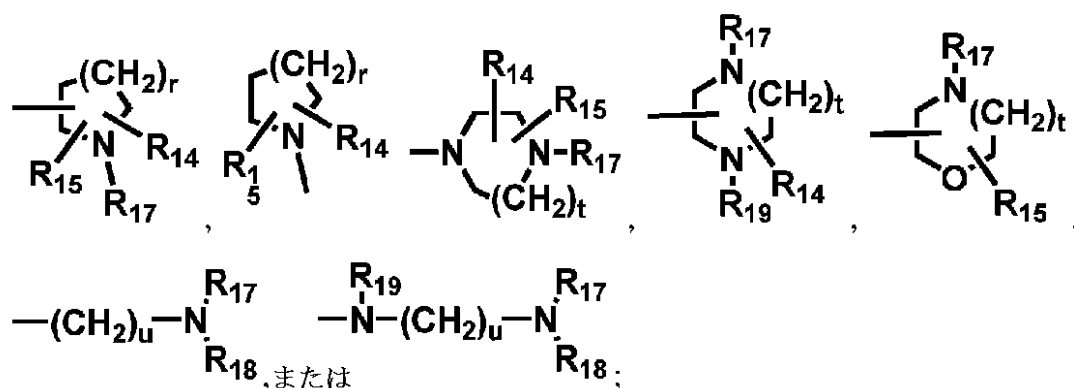
Hは、-S(O)_n-(CH₂)_q-, -O-(CH₂)_q-, または-C(O)-(CH₂)_q-であり；

nは、0～2の整数であり；

qは、0～5の整数であり；

Kは、2以上のR₄, R₅, およびR₆で任意に置換されたC3～C7のシクロアルキル、任意に置換されたC1～C6直鎖または分岐鎖アルキル、下記式から選択され；

【化 1 2】



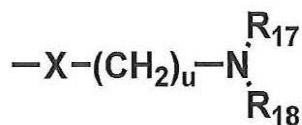
R₁₃は、H、C1～C6直鎖アルキル、C3～C6分岐鎖アルキルまたはC3～C6シクロアルキルから選択され；

R₂₀は、H、-CF₃、C1～C6直鎖アルキル、C3～C6分岐鎖アルキルまたはC3～C6シクロアルキルから選択され；

R₁₄, R₁₅およびR₁₆は、独立してH、C1～C6直鎖アルキル、C3～C6分岐鎖アルキル、C1～C6ヒドロキシアルキル、C1～C6アルコキシ、アルコキシ部分とアルキル部分が各々独立して1～6個の炭素原子を有するアルコキシアルキル、アルコキシ部分が各々独立して1～6個の炭素原子を有するアルコキシアルコキシ、ハロゲ

ン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}1\sim\text{C}6$ モノアルキルアミノ、 $\text{C}1\sim\text{C}6$ ジアルキルアミノ、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルフォリン、チオモルフォリン、アゼパン、 $1,4$ -ジアゼパン、 $1,4$ -オキサゼパンおよび $1,4$ -チアゼパン等の任意に置換された窒素含有ヘテロ環；または下記式であり；

【化13】



式中、 X は、結合、 O 、 S または NR_9 であってもよく；

R_{17} 、 R_{18} および R_{19} は、独立して H 、 $\text{C}1\sim\text{C}6$ 直鎖アルキル、 $\text{C}3\sim\text{C}6$ 分岐鎖アルキル、 $\text{C}3\sim\text{C}6$ シクロアルキル、 $\text{C}1\sim\text{C}6$ ヒドロキシアアルキル、アルコキシ部分とアルキル部分が各々独立して $1\sim6$ 個の炭素原子を有するアルコキシアルキル、 $-\text{CF}_3$ 、もしくは $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、または R_{17} および R_{18} は、各々 N 、 O または S から選択される $1\sim3$ 個のヘテロ原子を任意に有する $4\sim7$ 員の任意に置換されたモノシクロアルキル環もしくは $8\sim14$ ビシクロアルキル環と一緒に形成してもよく；

r は、 $0\sim3$ の整数であり；

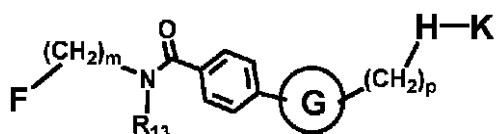
t は、 $1\sim2$ の整数であり；

u は、 $1\sim6$ の整数である。

【0018】

一の態様では、下記式VIの化合物ならびにその薬剂的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマーおよび立体異性体が、提供される；

【化14】

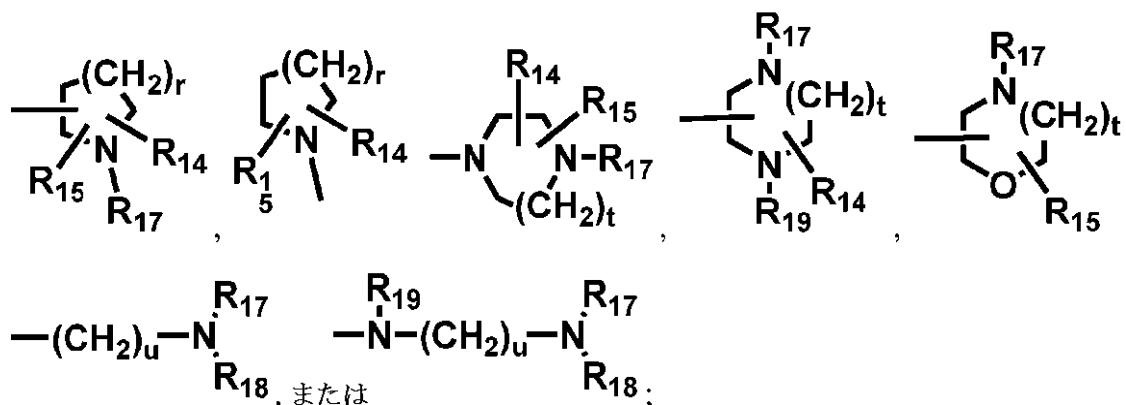


式VI

式中、

F は、 2 以上の R_{14} 、 R_{15} 、および R_{16} で任意に置換された $\text{C}3\sim\text{C}7$ シクロアルキル、任意に置換された $\text{C}1\sim\text{C}6$ 直鎖または分岐鎖アルキル、下記式からなる群より選択され、

【化15】



G は、チオフエン、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソ

オキサゾール、イソチアゾール、トリアゾール、オキサジアゾール、およびチアジアゾールから選択される5員ヘテロアリアルであり；

mは、0～3の整数であり、

pは、1～5の整数であり、

Hは、 $-S(O)_n-(CH_2)_q-$ 、 $-O-(CH_2)_q-$ 、または $-C(O)-(CH_2)_q-$ であり；

nは、0～2の整数であり；

qは、0～5の整数であり；

Kは、下記式から選択され；

【化16】

10



R1は、H、C1～C6直鎖アルキル、C3～C6分岐鎖アルキルまたはC3～C6シクロアルキルであり；

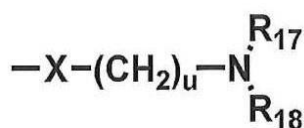
20

R2は、H、 $-CF_3$ 、C1～C6直鎖アルキル、C3～C6分岐鎖アルキルまたはC3～C6シクロアルキルであり；

R14、R15およびR16は、独立してH、C1～C6直鎖アルキル、C3～C6分岐鎖アルキル、C1～C6ヒドロキシアルキル、C1～C6アルコキシ、アルコキシ部分とアルキル部分が各々独立して1～6個の炭素原子を有するアルコキシアルキル、アルコキシ部分が各々独立して1～6個の炭素原子を有するアルコキシアルコキシ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、C1～C6モノアルキルアミノ、C1～C6ジアルキルアミノ；ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルフォリン、チオモルフォリン、アゼパン、1,4-ジアゼパン、1,4-オキサゼパンおよび1,4-チアゼパン等の任意に置換された窒素含有ヘテロ環；または下記式であり；

30

【化17】



式中、Xは、結合、O、SまたはNR19であってもよく；

R17、R18およびR19は、各々独立してH、C1～C6直鎖アルキル、C3～C6分岐鎖アルキル、C1～C6ヒドロキシアルキル、アルコキシ部分とアルキル部分が各々独立して1～6個の炭素原子を有するアルコキシアルキル、 $-CF_3$ ；またはR17およびR18は、N、OまたはS等の追加のヘテロ原子を有していてもよい任意に置換された4～7員環を一緒に形成してもよく；

40

rは、0～3の整数であり；

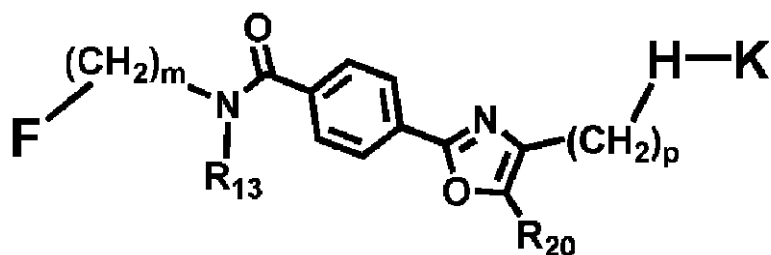
tは、1～2の整数であり；

uは、1～6の整数である。

【0019】

いくつかの実施形態では、前記式IVの化合物は、下記式IVaの化合物ならびにその薬剤的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマーおよび立体異性体である；

【化 1 8】



式 IVa

10

式中、

Fは、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、1, 2, 4-トリアジンまたは1, 3, 5-トリアジンから選択されるヘテロアリールであって、ハロゲン、ヒドロキシル基、 $-\text{CF}_3$ 基、C1～C6アルコキシ基、C1～C6直鎖アルキル、C3～C6分岐鎖アルキルまたはC3～C6シクロアルキル基で任意に置換されており、ここで、置換基の数は、ヘテロアリールの利用可能なC-H結合の数を超えず；複数の置換では、ヘテロアリール上の各置換基は、他の置換基から独立して選択され；

mは、0～3の整数であり、

20

pは、1～5の整数であり、

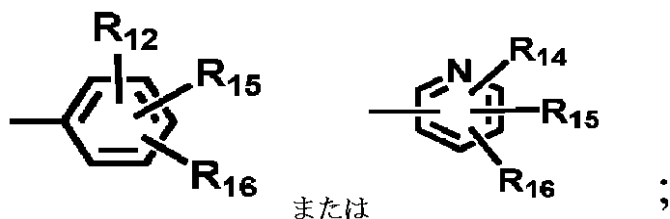
Hは、 $-\text{S}(\text{O})_n-(\text{CH}_2)_q-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_q-$ 、または $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-$ であり；

nは、0～2の整数であり；

qは、0～5の整数であり；

Kは、下記式から選択され；

【化 1 9】



30

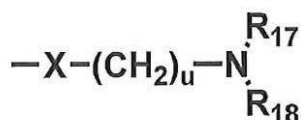
R13は、H、C1～C6直鎖アルキル、C3～C6分岐鎖アルキルまたはC3～C6シクロアルキルであり；

R20は、H、 $-\text{CF}_3$ 、C1～C6直鎖アルキル、C3～C6分岐鎖アルキルまたはC3～C6シクロアルキルであり；

R14、R15およびR16は、各々独立してH、C1～C6直鎖アルキル、C3～C6分岐鎖アルキル、C1～C6ヒドロキシアルキル、C1～C6アルコキシ、アルコキシ部分とアルキル部分が各々独立して1～6個の炭素原子を有するアルコキシアルキル、アルコキシ部分が各々独立して1～6個の炭素原子を有するアルコキシアルコキシ、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、C1～C6モノアルキルアミノ、C1～C6ジアルキルアミノ；ピロリジン、ペペリジン、ペペラジン、モルフォリン、チオモルフォリン、アゼパン、1, 4-ジアゼパン、1, 4-オキサゼパンおよび1, 4-チアゼパンから選択される任意に置換された窒素含有ヘテロ環；または下記式であり；

40

【化 20】



式中、Xは、結合、O、SまたはNR₁₉であってもよく；

R₁₇、R₁₈およびR₁₉は、各々独立してH、C₁～C₆直鎖アルキル、C₃～C₆分岐鎖アルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、アルコキシ部分とアルキル部分が各々独立して1～6個の炭素原子を有するアルコキシアルキル、-CF₃；またはR₁₇およびR₁₈は、N、OまたはSから選択される0～4個のヘテロ原子を有する任意に置換された4～7員環を一緒に形成してもよく；

10

rは、0～3の整数であり；

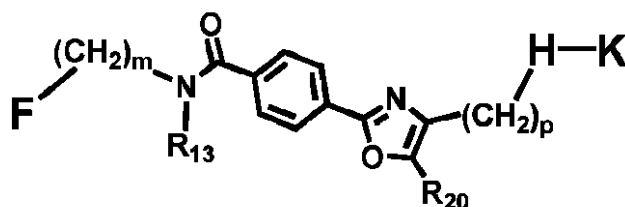
tは、1～2の整数であり；

uは、1～6の整数である。

【0020】

いくつかの実施形態では、前記式Vの化合物は、下記式Vaの化合物ならびにその薬剂的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマーおよび立体異性体である；

【化 21】



式Va

20

式中、

Fは、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、1, 2, 4-トリアジンまたは1, 3, 5-トリアジンから選択されるヘテロアリールであって、ハロゲン、ヒドロキシル基、-CF₃基、C₁～C₆アルコキシ基、C₁～C₆直鎖アルキル、C₃～C₆分岐鎖アルキルまたはC₃～C₆シクロアルキル基で任意に置換されており、ここで、置換基の数は、ヘテロアリールの利用可能なC-H結合の数を超えず；複数の置換では、ヘテロアリール上の各置換基は、他の置換基から独立して選択され；

30

mは、0～3の整数であり、

pは、1～5の整数であり、

Hは、-S(O)_n-(CH₂)_q-, -O-(CH₂)_q-, または-C(O)-(CH₂)_q-であり；

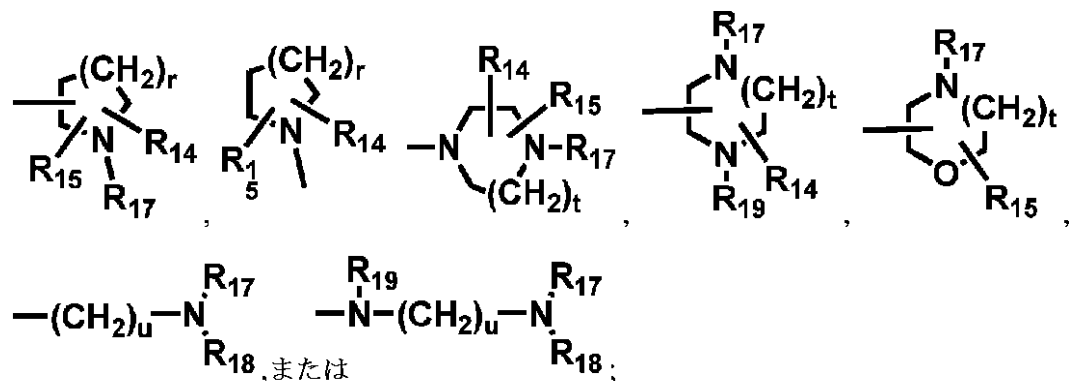
nは、0～2の整数であり；

qは、0～5の整数であり；

40

Kは、2以上のR₄、R₅、およびR₆で任意に置換されたC₃～C₇のシクロアルキル、任意に置換されたC₁～C₆直鎖または分岐鎖アルキル、下記式から選択され；

【化 2 2】



10

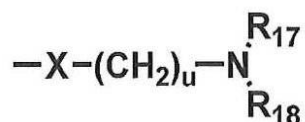
R 1 は、H、C 1 ～ C 6 直鎖アルキル、C 3 ～ C 6 分岐鎖アルキルまたは C 3 ～ C 6 シクロアルキルから選択され；

R 2 は、H、 $-\text{CF}_3$ 、C 1 ～ C 6 直鎖アルキル、C 3 ～ C 6 分岐鎖アルキルまたは C 3 ～ C 6 シクロアルキルから選択され；

R 4、R 5 および R 6 は、独立して H、C 1 ～ C 6 直鎖アルキル、C 3 ～ C 6 分岐鎖アルキル、C 1 ～ C 6 ヒドロキシアルキル、C 1 ～ C 6 アルコキシ、アルコキシ部分とアルキル部分が各々独立して 1 ～ 6 個の炭素原子を有するアルコキシアルキル、アルコキシ部分が各々独立して 1 ～ 6 個の炭素原子を有するアルコキシアルコキシ、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、C 1 ～ C 6 モノアルキルアミノ、C 1 ～ C 6 ジアルキルアミノ；ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルフォリン、チオモルフォリン、アゼパン、1, 4-ジアゼパン、1, 4-オキサゼパンおよび 1, 4-チアゼパン等の任意に置換された窒素含有ヘテロ環；または下記式であり；

20

【化 2 3】



30

式中、X は、結合、O、S または NR 9 であってもよく；

R 1 7、R 1 8 および R 1 9 は、独立して H、C 1 ～ C 6 直鎖アルキル、C 3 ～ C 6 分岐鎖アルキル、C 3 ～ C 6 シクロアルキル、C 1 ～ C 6 ヒドロキシアルキル、アルコキシ部分とアルキル部分が各々独立して 1 ～ 6 個の炭素原子を有するアルコキシアルキル、 $-\text{CF}_3$ 、もしくは $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、または R 7 および R 8 は、各々 N、O または S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を任意に有する 4 ～ 7 員の任意に置換されたモノシクロアルキル環もしくは 8 ～ 1 4 ビシクロアルキル環を一緒に形成してもよく；

r は、0 ～ 3 の整数であり；

t は、1 ～ 2 の整数であり；

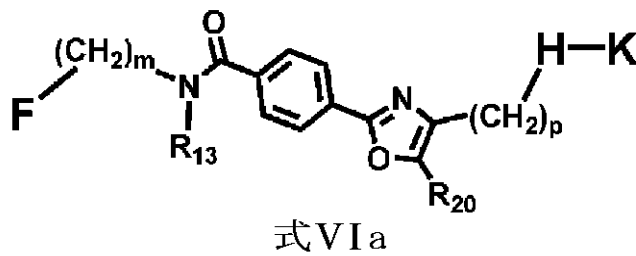
u は、1 ～ 6 の整数である。

40

【0 0 2 1】

いくつかの実施形態では、前記式 V I の化合物は、下記式 V I a の化合物ならびにその薬剤的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマーおよび立体異性体である；

【化 2 4】

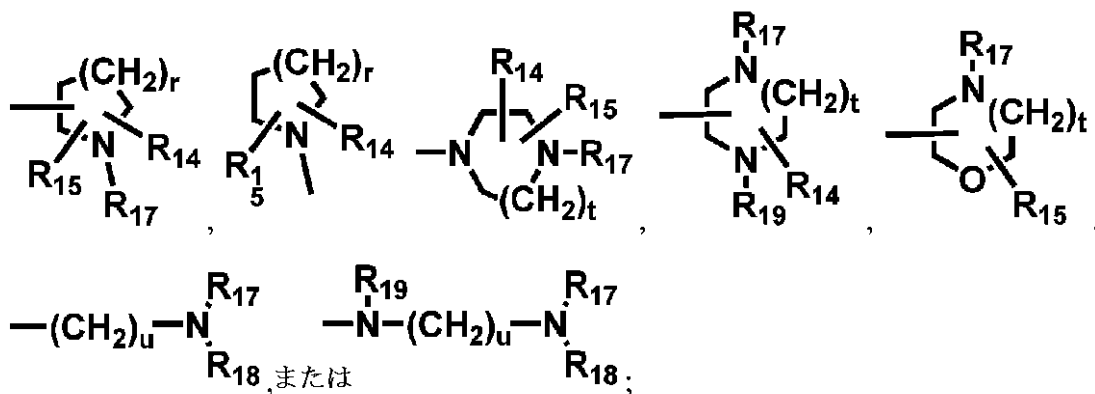


式中、

10

F は、2 以上の R 4、R 5、および R 6 で任意に置換された C 3～C 7 シクロアルキルまたは任意に置換された C 1～C 6 直鎖もしくは分岐鎖アルキル、下記式からなる群より選択され、

【化 2 5】



20

m は、0～3 の整数であり、
 p は、1～5 の整数であり、
 H は、 $-S(O)_n-(CH_2)_q-$ 、 $-O-(CH_2)_q-$ 、または $-C(O)-$
 $-(CH_2)_q-$ であり；
 n は、0～2 の整数であり；
 q は、0～5 の整数であり；
 K は、下記式から選択され；

30

【化 2 6】



40

R 1 3 は、H、C 1～C 6 直鎖アルキル、C 3～C 6 分岐鎖アルキルまたは C 3～C 6 シクロアルキルであり；

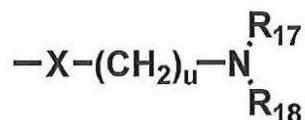
R 2 0 は、H、 $-CF_3$ 、C 1～C 6 直鎖アルキル、C 3～C 6 分岐鎖アルキルまたは C 3～C 6 シクロアルキルであり；

R 1 4、R 1 5 および R 1 6 は、独立して H、C 1～C 6 直鎖アルキル、C 3～C 6 分岐鎖アルキル、C 1～C 6 ヒドロキシアルキル、C 1～C 6 アルコキシ、アルコキシ部分とアルキル部分が各々独立して 1～6 個の炭素原子を有するアルコキシアルキル、アルコキシ部分が各々独立して 1～6 個の炭素原子を有するアルコキシアルコキシ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、C 1～C 6 モノアルキルアミノ、C 1～C 6 ジアルキ

50

ルアミノ；ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルフォリン、チオモルフォリン、アゼパン、1，4－ジアゼパン、1，4－オキサゼパンおよび1，4－チアゼパン等の任意に置換された窒素含有ヘテロ環；または下記式であってもよく；

【化27】



式中、Xは、結合、O、SまたはNR₉であってもよく；

10

R₁₇、R₁₈およびR₁₉は、各々独立してH、C₁～C₆直鎖アルキル、C₃～C₆分岐鎖アルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、アルコキシ部分とアルキル部分が各々独立して1～6個の炭素原子を有するアルコキシアルキル、—CF₃；またはR₁₇およびR₁₈は、N、OまたはS等の追加のヘテロ原子を有していてもよい任意に置換された4～7員環を一緒に形成してもよく；

rは、0～3の整数であり；

tは、1～2の整数であり；

uは、1～6の整数である。

【0022】

また、式I、II、III、IV、V、またはVIの少なくとも1つの化合物および薬剤的に許容可能な担体を含む医薬組成物が提供される。

20

【0023】

また、HIF-1αおよび／またはHIF-2αにより媒介される疾患の治療方法が提供される。

【0024】

また、HIF-1αおよび／またはHIF-2αを発現する細胞をターゲティングする方法が提供される。

【0025】

また、欠損pVHLたんぱく質により媒介される疾患の治療方法が提供される。

【0026】

30

また、欠損pVHLたんぱく質を有する細胞のターゲティング方法が提供される。

【0027】

本発明の詳細は、以下で説明される。本明細書に記載の方法と材料に類似したまたは等価な方法と材料を、本発明の実行と試験において用いてもよいが、例示の方法と材料をここに記載する。本発明の他の特徴、目的、および利点が、その記載と特許請求の範囲から明らかとなる。明細書と添付の特許請求の範囲では、その文脈が明らかに他のものを決定しているのでなければ、単数形は、複数を含む。別段の定めが無い限り、本明細書で用いられる全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者により一般に理解されるものと同じ意味を有する。この明細書で引用される全ての特許および刊行物は、その全体を参照して本明細書に援用される。

40

【発明を実施するための形態】

【0028】

(定義)

次の語句、用語、および符号は、本明細書では、それらが用いられている文脈がほかのものを示している場合を除き、以下に記載の意味を有することが一般的に意図されている。以下の略記および用語は、全体を通してその示された意味を有する：

「対象」は、治療、観察、または実験の対象だったまたは対象となる哺乳類等の動物をいう。本明細書に記載の化合物および方法は、ヒトの治療および獣医用途の両方に有用である。いくつかの実施形態では、前記対象は、ヒトである。

【0029】

50

「治療」は、疾患もしくは病気の改善、または少なくとも1つのその認識できる兆候をいう。別の実施形態では、「治療」は、少なくとも1つの測定可能な物理的パラメーターの改善をいい、必ずしも患者によって認識できることを必要はない。さらに別の実施形態では、「治療」は、身体的な、例えば、認識可能な兆候の安定、生理学的な、例えば、物理的パラメーターの安定、のいずれかまたは両方の疾患または病気の進行の減少をいう。さらに別の実施形態では、「治療」は、疾患または病気の発症を遅らせることをいう。

【0030】

本明細書では、「予防」は、所定の疾患または病気にかかるリスクの低減をいう。

【0031】

本明細書では、「薬剤的に許容可能」は、穏当な医学的判断の範囲内において、妥当な利益／リスク比に相応な、過剰な毒性、炎症、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症なく、ヒトおよび動物の組織との接触に適したそれらの化合物、材料、組成物、および／または用量の形態をいう。

【0032】

本明細書では、「非経口投与」および「非経口的に投与される」は、腸内投与および局所投与以外の、通常は、注射による投与の形態をいい、これらに限定されないが、静脈の、筋肉内の、動脈内の、髄腔内の、囊内の、眼窩内の、心臓内の、皮内の、腹腔内の、経気管の、皮下の、表皮下の、関節内の、被膜下の、くも膜下の、髄腔内の、および胸骨下の注射ならびに点滴を含む。

【0033】

2つの文字または符号間がないダッシュ（「—」）は、置換基の接続点を示すために用いられる。例えば、—CONH₂は、炭素原子を通じて接続される。

【0034】

用語「アルキル」は、1～20個、1～8個もしくは1～6個の炭素原子の直鎖もしくは分岐の基等の飽和の直鎖または分岐の炭化水素をいい、本明細書ではそれぞれ、C₁～C₂₀アルキル、C₁～C₈アルキル、およびC₁～C₆アルキルと称される。典型的なアルキル基は、これらに限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-3-ブチル、2, 2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2, 2-ジメチル-1-ブチル、3, 3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等を含む。

【0035】

用語「アルケニル」は、(C₂～C₂₀)アルケニル、(C₂～C₈)アルケニル、および(C₂～C₆)アルケニルとそれぞれ称される2～20個、2～8個もしくは2～6個の炭素原子の直鎖もしくは分岐の基等の少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する不飽和の直鎖または分岐の炭化水素をいう。典型的なアルケニル基は、これらに限定されないが、ビニル、アリル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、2-エチルヘキセニル、2-プロピル-2-ブテニル、および4-(2-メチル-3-ブテン)-ペンテニルを含む。

【0036】

用語「アルキニル」は、C₂～C₂₀アルキニル、C₂～C₈アルキニル、およびC₂～C₆アルキニルとそれぞれ称される2～20個、2～8個もしくは2～6個の炭素原子の直鎖もしくは分岐の基等の少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する不飽和の直鎖または分岐の炭化水素をいう。典型的なアルキニル基は、これらに限定されないが、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、メチルプロピニル、4-メチル-1-ブチニル、4-プロピル-2-ペンチニル、および4-ブチル-2-ヘキシニルを含む。

10

20

30

40

50

【0037】

用語「シクロアルキル」は、例えば、3～7個の炭素原子の環など、特定の炭素原子数を有する飽和の炭化水素環の基をいう。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルならびに例えば、アダマンタンなどの橋かけおよびケージ化飽和環の基を含む。

【0038】

本明細書では、用語「アルコキシ」は、酸素に接続したアルキル基（－O－アルキル）をいう。また、「アルコキシ」基は、酸素に接続したアルケニル基（「アルケニルオキシ」）または酸素に接続したアルキニル基（「アルキニルオキシ」）を含む。典型的なアルコキシ基は、これらに限定されないが、（C₁～C₂₀）アルコキシ、（C₁～C₈）アルコキシ、および（C₁～C₆）アルコキシと本明細書ではそれぞれ称される1～20個、1～8個もしくは1～6個の炭素原子のアルキル、アルケニルまたはアルキニル基を有する基を含む。典型的なアルコキシ基は、これらに限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n－ブトキシ、sec－ブトキシ、tert－ブトキシ、ペントキシ、2－ペンチルオキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、ヘキソキシ、2－ヘキソキシ、3－ヘキソキシ、3－メチルペントキシ等を含む。

【0039】

「アシル」は、（アルキル）－C（O）－、（シクロアルキル）－C（O）－、（アリーール）－C（O）－、（ヘテロアリーール）－C（O）－、および（ヘテロシクロアルキル）－C（O）－の基をいい、そのカルボニル官能基を通じてその親構造に接続した基ならびにアルキル、シクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、およびヘテロシクロアルキルは、本明細書に記載したとおりである。アシル基は、その番号が付けられた炭素原子に含まれるケト基の炭素と共に、その示された炭素原子数を有する。例えば、C₂アシル基は、式CH₃（C＝O）－を有するアセチル基である。

【0040】

「アルコキシカルボニル」は、カルボニル炭素を通じて接続された式（アルコキシ）（C＝O）－のエステル基をいい、ここで、アルコキシ基は、その示された炭素原子数を有する。したがって、C₁～C₆アルコキシカルボニル基は、その酸素を通じてカルボニル連結基に接続された1～6個の炭素原子を有するアルコキシ基である。

【0041】

「アミノ」は、－NH₂基を意味する。

【0042】

「アリーール」は、ベンゼン等の5員および6員の炭素環式芳香環；二環式の環構造、ここで、ナフタレン、インダン、およびテトラリン等、少なくとも1つの環が炭素環および芳香族であり；ならびに、三環系、ここで、フルオレン等、少なくとも1つの環が炭素環および芳香族であるものを含む。

【0043】

例えば、アリーールは、N，O，およびSから選択される1以上のヘテロ原子を含む5～7員のヘテロシクロアルキル環に結合した5員および6員の炭素環式芳香環を含む。斯かる結合した、環の1つだけが炭素環式芳香環である二環式環構造では、前記接合点は、炭素環式芳香環またはヘテロシクロアルキル環にあってもよい。置換ベンゼン誘導体から形成され、環原子に自由原子価を有する二価のラジカルは、置換フェニレンラジカルと命名される。その名前が「－イル」で終わる1価の多環式炭化水素ラジカルから、その自由原子価を有する炭素原子から1個の水素原子を除去することによって誘導される二価のラジカルは、対応する1価のラジカルの名前に「－イデン」を付加することによって命名され、例えば、2つの接続点を有するナフチル基は、ナフチリデンと命名される。しかしながら、アリーールは、以下に別に定義されるヘテロアリーールを何ら含まずまたはヘテロアリーールと重複しない。したがって、1以上の炭素環式芳香環が、ヘテロシクロアルキル芳香環に結合した場合、得られる環構造は、本明細書で定義されるように、アリーールではなく、ヘテロアリーールである。

【0044】

用語「アリアルオキシ」は、 $-O-$ アリアル基をいう。

【0045】

用語「ハロ」は、フッ化、塩化、臭化、およびヨウ化を含み、そして用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を含む。

【0046】

「ヘテロアリアル」は、例えば、1～4個、またはいくつかの実施形態では1～3個等の1以上のN、O、およびSから選択されるヘテロ原子を有し、残りの環原子は炭素である5～7員の芳香族単環；および例えば、1～4個、またはいくつかの実施形態では1～3個等の1以上のN、O、およびSから選択されるヘテロ原子を有し、残りの環原子は炭素であり、少なくとも1つのヘテロ原子が芳香環に存在する二環式ヘテロシクロアルキル環を含む。例えば、ヘテロアリアルは、5～7員シクロアルキル環に結合した5～7員ヘテロシクロアルキル芳香環を含む。斯かる結合した、環の1つだけが1以上のヘテロ原子を有する二環式ヘテロアリアル環構造では、前記接合点は、ヘテロ芳香環またはシクロアルキル環にあってもよい。前記ヘテロアリアル基中のSおよびO原子の総数が1を超えるとき、そのヘテロ原子は、互いに隣接しない。いくつかの実施形態では、前記ヘテロアリアル基中のSおよびO原子の総数は、2以下である。いくつかの実施形態では、前記芳香族ヘテロ環中のSおよびO原子の総数は、1以下である。ヘテロアリアル基の例は、これらに限定されないが、（優先順位1が割り当てられた結合位置から番号付けしたとして）、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピラゾリニル、2-チアゾリニル、イミダゾリニル、イソオキサゾリニル、オキサゾリニル、チアゾリニル、チアジアゾリニル、テトラゾリニル、チエニル、ベンゾチオフェニル、フラニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリニル、インドリニル、ピラジジニル、トリアゾリニル、キノリニル、およびピラゾリニルを含む。その名前が「-イル」で終わる1価のヘテロアリアルラジカルから、その自由原子価を有する原子から1個の水素原子を除去することによって誘導される二価のラジカルは、対応する1価のラジカルの名前に「-イデン」を付加することによって命名され、例えば、2つの接続点を有するピリジル基は、ピリジリデンである。ヘテロアリアルは、本明細書で定義されるように、アリアルを含まずまたはアリアルと重複しない。また、置換ヘテロアリアルは、ピリジニル N-オキシド等の1以上のオキシド ($-O^-$) 置換基で置換された環構造を含む。

【0047】

「ヘテロ環」は、独立して酸素、硫黄、および窒素から選択される1～3個のヘテロ原子ならびに少なくとも1つの前述のヘテロ原子の組み合わせに加えて、少なくとも2個の炭素原子を有する単一の脂肪族環をいう。好ましいヘテロシクロアルキルは、例えば、（優先順位1が割り当てられた結合位置から番号付けしたとして）、2-ピロリニル、2, 4-イミダゾリジニル、2, 3-ピラゾリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、および2, 5-ピペリジニルを含む。また、2-モルフォリニルおよび3-モルフォリニル（優先順位1が割り当てられた酸素から番号付けしたとして）を含めて、モルフォリン基も意図される。また、置換ヘテロシクロアルキルは、ピペリジニル N-オキシド、モルフォリニル N-オキシド、1-オキシ-1-チオモルフォリニルおよび1, 1-ジオキシ-1-チオモルフォリニル等の1以上のオキシ部分で置換された環構造を含む。

【0048】

本明細書では、用語「シアノ」は、 $-CN$ をいう。

【0049】

本明細書では、用語「カルボキシ」は、 $-COOH$ またはその対応するカルボン酸塩（例えば、 $-COONa$ ）をいう。また、前記用語カルボキシは、カルボニル基に接続したカルボキシ基等の「カルボキシカルボニル」を含み、例えば、 $-C(O)-COOH$ または、 $-C(O)-COONa$ 等の塩を含む。

【0050】

用語「ニトロ」は、 $-\text{NO}_2$ をいう。

【0051】

用語「ヒドロキシ」および「ヒドロキシル」は、 $-\text{OH}$ をいう。

【0052】

用語「スルフィニル」は、以下の基を含む： $-\text{S}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ （任意に置換された $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル）、 $-\text{S}(\text{O})-$ （任意に置換されたアリール）、 $-\text{S}(\text{O})-$ （任意に置換されたヘテロアリール）、 $-\text{S}(\text{O})-$ （任意に置換されたヘテロシクロアルキル）；および $-\text{S}(\text{O})-$ （任意に置換されたアミノ）。

【0053】

用語「スルホニル」は、以下の基を含む： $-\text{S}(\text{O}_2)-\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ （任意に置換された $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル）、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ （任意に置換されたアリール）、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ （任意に置換されたヘテロアリール）、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ （任意に置換されたヘテロシクロアルキル）、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ （任意に置換されたアルコキシ）、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ （任意に置換されたアリールオキシ）、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ （任意に置換されたヘテロアリールオキシ）、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ （任意に置換されたヘテロシクロオキシ）；および $-\text{S}(\text{O}_2)-$ （任意に置換されたアミノ）。

【0054】

「任意の」または「任意に」は、後に記載された事象または出来事が生じてよいし、生じなくてもよいことを意味し、そして、当該記載が当該事象または出来事が生じた場合と生じなかった場合とを含むことを意味する。例えば、「任意に置換されたアルキル」は、「アルキル」と以下に定義されるような「置換されたアルキル」との両方を含む。1以上の置換基を含む任意の基について、斯かる基が、立体的に非現実的な、合成的に実現可能でない、および／または本質的に不安定ないずれの置換基または置換パターンを導入することを意図していないことを当業者は理解する。

【0055】

本明細書では、用語「置換された」は、指定された原子または基における任意の1以上の水素が、その指定された原子の通常の水素数を超えないという条件で、示された基からの選択で置き換えられることを意味する。置換基がオキソ（すなわち、 $=\text{O}$ ）であるとき、そのときは、その原子上の2つの水素が置き換えられる。置換基および／または変量の組み合わせは、斯かる組み合わせが安定な化合物または有用な合成中間体をもたらす場合のみ、許容される。安定な化合物または安定な構造は、化合物が、反応混合物からの単離とそれに続く、少なくとも実用性を有する薬剤としての製剤に耐え得るのに十分に強固であることを意味する。他に特に規定がなければ、置換基は、そのコア構造で命名される。例えば、（シクロアルキル）アルキルが可能な置換基として列挙されている場合、そのコア構造に対するこの置換基の接続点は、アルキル部分にあると理解される。

【0056】

用語「置換された」アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリール（「置換された」ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリニル、ピラゾリル、およびチアゾリルを含む）は、他に特に定めがなければ、それぞれ、以下から独立して選択される置換基により1以上（例えば、3以下、5以下など）の水素原子が置き換えられたアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールをいう。

$-\text{R}^a$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1 \sim \text{C}_2 \text{アルキル})\text{O}-$ （例えば、メチレンジオキシ-）、 $-\text{SR}^b$ 、グアニジン、グアニジンの1以上の水素が低級アルキル基で置き換えられたグアニジン、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、ハロ、シアノ、オキソ（ヘテロシクロアルキルの置換基として）、ニトロ、 $-\text{COR}^b$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{CONR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OCOR}^b$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OCONR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^c\text{COR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{CONR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SOR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、および $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{R}^a$ 、

ここで、 R^a は、任意に置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、任意に置換された $\text{C}_2 \sim$

C₆ アルケニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、および任意に置換されたヘテロアリールから選択される；

R^b は、水素、任意に置換された C₁ ~ C₆ アルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、および任意に置換されたヘテロアリールから選択される；

R^c は、水素および任意に置換された C₁ ~ C₄ アルキルから選択され；または

R^b および R^c ならびにそれらが結合している窒素は、任意に置換されたヘテロシクロアルキル基を形成し；

ここで、各任意に置換された基は、未置換または以下から選択される 1, 2、または 3 等の 1 以上の置換基で独立して置換されている；C₁ ~ C₄ アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール-C₁ ~ C₄ アルキル、ヘテロアリール-C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ ハロアルキル、-OC₁ ~ C₄ アルキル、-OC₁ ~ C₄ アルキルフェニル、-C₁ ~ C₄ アルキル-OH、-OC₁ ~ C₄ ハロアルキル、ハロ、-OH、-NH₂、-C₁ ~ C₄ アルキル-NH₂、-N(C₁ ~ C₄ アルキル)(C₁ ~ C₄ アルキル)、-NH(C₁ ~ C₄ アルキル)、-N(C₁ ~ C₄ アルキル)(C₁ ~ C₄ アルキルフェニル)、-NH(C₁ ~ C₄ アルキルフェニル)、シアノ、ニトロ、オキソ(ヘテロアリールの置換基として)、-CO₂H、-C(O)OC₁ ~ C₄ アルキル、-CON(C₁ ~ C₄ アルキル)(C₁ ~ C₄ アルキル)、-CONH(C₁ ~ C₄ アルキル)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁ ~ C₄ アルキル)、-NHC(O)(フェニル)、-N(C₁ ~ C₄ アルキル)C(O)(C₁ ~ C₄ アルキル)、-N(C₁ ~ C₄ アルキル)C(O)(フェニル)、-C(O)C₁ ~ C₄ アルキル、-C(O)C₁ ~ C₄ フェニル、-C(O)C₁ ~ C₄ ハロアルキル、-OC(O)C₁ ~ C₄ アルキル、-SO₂(C₁ ~ C₄ アルキル)、-SO₂(フェニル)、-SO₂(C₁ ~ C₄ ハロアルキル)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁ ~ C₄ アルキル)、-SO₂NH(フェニル)、-NH₂SO₂(C₁ ~ C₄ アルキル)、-NH₂SO₂(フェニル)、および-NH₂SO₂(C₁ ~ C₄ ハロアルキル)。

【0057】

いくつかの実施形態では、用語「置換された」アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリール(「置換された」ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリニル、ピラゾリル、およびチアゾリルを含む)は、他に特に定めがなければ、それぞれ、以下から独立して選択される置換基により 1 以上(例えば、3 以下、5 以下など)の水素原子が置き換えられたアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールをいう；-R^a、-OR^b、-COR^b、-CO₂R^b、NO₂、-NR^bR^c、-NR^cCOR^b、-NR^cCO₂R^a、-NR^cCONR^bR^c、-NR^cSO₂R^a および CN、ここで、R^a、R^b、および R^c は、上述したとおりである。

【0058】

用語「置換されたアシル」は、以下の基をいう：(置換されたアルキル)-C(O)-、(置換されたシクロアルキル)-C(O)-、(置換されたアリール)-C(O)-、(置換されたヘテロアリール)-C(O)-、および(置換されたヘテロシクロアルキル)-C(O)-、ここで、置換されたアルキル、置換されたシクロアルキル、置換されたアリール、置換されたヘテロアリール、および置換されたヘテロシクロアルキルは、上述したとおりである。いくつかの実施形態では、用語「置換されたアシル」は、以下の基をいう：(置換されたアルキル)-C(O)-、(置換されたアリール)-C(O)-、および(置換されたヘテロアリール)-C(O)-、ここで、置換されたアルキル、置換されたアリール、および置換されたヘテロアリールは、上述したとおりである。

【0059】

用語「置換されたアルコキシカルボニル」は、カルボニル官能基を通じて親構造に接続している(置換されたアルキル)O-C(O)-基をいい、ここで、「置換されたアルキ

ル」は、上述したとおりである。

【0060】

用語「置換されたシクロアルキルオキシ」は、シクロアルキル成分が置換されているシクロアルキルオキシ（すなわち、 $-O-$ （置換されたシクロアルキル））をいい、ここで、「置換されたシクロアルキル」は、上述したとおりである。

【0061】

用語「置換されたアミノ」は、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^cCOR^b$ 、 $-NR^cCO_2R^a$ 、 $-NR^cCONR^bR^c$ 、および $-NR^cSO_2R^a$ をいい、ここで、 R^b および R^c は、上述したとおりである。また、用語「置換されたアミノ」は、 $-NHR^d$ 、および NR^dR^d 基のN-オキシドをいい、各々は、上述したとおりである。N-オキシドは、対応するアミノ基を、例えば、過酸化水素またはm-クロロ過安息香酸で処理することにより、調製することができる。当業者は、そのN-オキシド化を行うための反応条件に精通している。

10

【0062】

用語「置換されたアリールオキシ」は、アリール成分が置換されているアリールオキシ（すなわち、 $-O-$ （置換されたアリール））をいい、ここで、「置換されたアリール」は、上述したとおりである。

【0063】

本明細書に記載される化合物は、これらに限定されないが、任意の立体異性体、互変異性体、回転異性体、重水素化類似体、および／または本明細書で規定するような薬剂的に許容可能な塩を含む。

20

【0064】

本明細書に記載される化合物は、非対称であってもよい（例えば、1以上の立体中心を有する）。他に特に記載がなければ、エナンチオマーおよびジアステレオマー等の全ての立体異性体が意図される。

【0065】

非対称的に置換された炭素原子を有する化合物は、光学的に活性な形体またはラセミ体で単離されてもよい。光学活性な開始物質から光学活性体を調製する方法は、ラセミ混合物の分割または立体選択的合成等、当業者に既知である。本明細書に記載の方法は、一方の立体異性体が豊富な1以上のキラル試薬を用いた任意の所定の反応開始が、一方の立体異性体が豊富な生成物を形成するように立体選択的なものであってもよい。その反応は、その反応の生成物が実質的にその開始物質中に存在する1以上のキラル中心を保持するように、行われてもよい。また、その反応は、その反応の生成物が開始物質中に存在する対応するキラル中心に対して実質的に反転されたキラル中心を有するように、行われてもよい。

30

【0066】

化合物のラセミ混合物の分割は、当技術分野で公知の多数の方法のいずれにより行われてもよい。方法の一例は、光学活性な、塩形成有機酸である「キラル分割酸」を用いた分別結晶を含む。分別結晶法に好ましい分割剤は、例えば、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸または、 β -カンファースルホン酸等の種々の光学活性なカンファースルホン酸、のDおよびL体等の光学活性な酸である。また、ラセミ混合物の分割は、光学活性分割剤（例えば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン）を充填したカラムでの溶離によって行われてもよい。好ましい溶離溶媒組成物は、当業者によって決定され得る。

40

【0067】

また、本明細書に記載される化合物は、中間体または最終化合物で発生する原子の全ての同位体を含んでいてもよい。同位体は、原子番号が同じだが、質量数が異なる原子を含む。例えば、水素の同位体は、三重水素および重水素を含む。

【0068】

本明細書で開示される化合物は、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、および／また

50

は¹⁸Fの含有量を増やす等、異なる増大した同位形体で用いてもよい。一の特の実施形態では、前記化合物は、重水素化されている。斯かる重水素化形体は、米国特許第5,846,514号および6,334,997号に記載の手法で製造することができる。米国特許第5,846,514号および6,334,997号に記載されているように、重水素化は、薬の効能を高め、持続時間を増すこともできる。

【0069】

重水素置換された化合物は、Dean, Dennis C.;編集者. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 pp.; Kabalka, George W. and Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21, Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(12), 9-32に記載された様々な方法を用いて合成することができる。

10

【0070】

本明細書に記載の化合物は、ケト-エノール互変異性体等の互変異性体を含んでいてもよい。互変異性体は、平衡状態にあってもよいし、または、適当な置換によって一方の形態に立体的に固定されていてもよい。

【0071】

また、本明細書に記載の化合物は、多形体、疑似多形体、溶媒和物、水和物、非溶媒和多形体（無水物を含む）、立体配座多形体、および非晶質形態の化合物、ならびにこれらの混合物等を含む化合物の結晶形態および非晶質形態を含む。「結晶形態」、「多形体」、および「新規な形態」は、特定の結晶形態または多形体について言及しない限り、本明細書では同じ意味で用いられ、多形体、疑似多形体、溶媒和物、水和物、非溶媒和多形体（無水物を含む）、立体配座多形体、および非晶質形態、ならびにこれらの混合物等を含む前記化合物の全ての結晶形態および非晶質形態を含むことを意味する。また、本明細書に記載の化合物は、キレート、非共有結合錯体、薬剂的に許容可能なプロドラッグ、およびこれらの混合物を含む列挙した前記化合物の薬剂的に許容可能な形態を含む。

20

【0072】

「溶媒和物」は、溶媒と化合物との相互作用により形成される。用語「化合物」は、化合物の溶媒和物を含むことを意図している。同様に、「塩」は、塩の溶媒和物を含む。同様に、「塩」は、塩の溶媒和物を含む。好ましい溶媒和物は、一水和物およびヘミ水和物を含む水和物等の薬剂的に許容可能な溶媒和物である。

30

【0073】

「キレート」は、2（またはそれ以上の）点での化合物の金属イオンに対する配位により形成される。用語「化合物」は、化合物のキレートを含むことを意図している。同様に、「塩」は、塩のキレートを含む。

【0074】

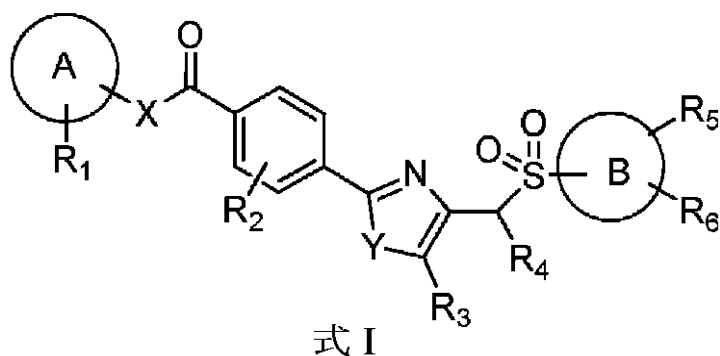
「非共有結合錯体」は、化合物と別の分子との相互作用により形成され、そこで共有結合は当該化合物と当該分子との間に形成されない。例えば、錯体形成は、ファンデルワールス相互作用、水素結合、および静電相互作用（イオン結合とも呼ばれる）を通じて起こり得る。斯かる非共有結合錯体は、用語「化合物」に含まれる。

40

【0075】

本明細書では、下記式 I の化合物ならびにその薬剂的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマーおよび立体異性体が、提供される：

【化 28】



10

式中、

A, B, X, B, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, および R₆ は、式 I について上述したとおりである；ただし、A が 3-ピリジニルである場合、X は、CH₂NH であり、R₁, R₂, および R₄ は、各々水素であり、R₃ は、メチルであり、そして、Y は、O であり、そのとき B は、フェニルまたは 4-メチルフェニルではない。

【0076】

いくつかの実施形態では、A は、2-ピラジニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、2-イミダゾリル、および 5-イミダゾリルから選択され、各々が任意に置換されている。

20

【0077】

いくつかの実施形態では、A は、2-ピラジニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、(1-メチル)-2-イミダゾリル、および (1-メチル)-5-イミダゾリルから選択される。

【0078】

いくつかの実施形態では、A は、2-ピリジニル、3-ピリジニル、および 4-ピリジニルから選択される。

【0079】

いくつかの実施形態では、A は、3-ピリジニルである。

30

【0080】

いくつかの実施形態では、R₁ は、水素および任意に置換されたアルキルから選択される。

【0081】

いくつかの実施形態では、R₁ は、水素および低級アルキルから選択される。

【0082】

いくつかの実施形態では、R₁ は、水素またはメチルである。

【0083】

いくつかの実施形態では、R₁ は、水素である。

【0084】

いくつかの実施形態では、R₂, R₃ および R₄ は、各々独立して水素、および任意に置換されたアルキルから選択される。

40

【0085】

いくつかの実施形態では、R₂ は、水素である。

【0086】

いくつかの実施形態では、R₃ は、水素および低級アルキルから選択される。

【0087】

いくつかの実施形態では、R₃ は、水素またはメチルである。

【0088】

いくつかの実施形態では、R₄ は、水素および低級アルキルから選択される。

50

【0089】

いくつかの実施形態では、 R_4 は、水素である。

【0090】

いくつかの実施形態では、 X は、 CH_2CH_2NR 、 CH_2NR 、または NR から選択される。

【0091】

いくつかの実施形態では、 R は、水素および低級アルキルから選択される。

【0092】

いくつかの実施形態では、 R は、水素である。

【0093】

いくつかの実施形態では、 Y は、 O 、 S 、または NR から選択される。

【0094】

いくつかの実施形態では、 R は、水素および低級アルキルから選択される。

【0095】

いくつかの実施形態では、 R は、水素である。

【0096】

いくつかの実施形態では、 R は、 O である。

【0097】

いくつかの実施形態では、 R は、 S である。

【0098】

いくつかの実施形態では、 B は、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、 NO_2 、任意に置換されたアミノ、および CN から選択された 1 以上の基で任意に置換されたフェニルであり、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、およびアリールオキシ基の各々は、独立してハロ、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ヘテロシクロアルキル、および任意に置換されたアミノから選択された 1 以上の基で任意に置換されていてもよい。

【0099】

いくつかの実施形態では、 B は、任意に置換されたアミノ、ハロ、および、低級アルキルから選択された 1 以上の基で任意に置換されたフェニルであって、前記低級アルキルは、任意に置換されたアミノ、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、またはヒドロキシルで任意に置換されている。

【0100】

いくつかの実施形態では、 B は、ハロ、任意に置換されたアミノ、および、低級アルキルから選択された 1 以上の基で任意に置換されたフェニルであって、前記低級アルキルは、任意に置換されたアミノ、またはヘテロシクロアルキルで任意に置換されている。

【0101】

いくつかの実施形態では、 B は、フェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-クロロフェニル、4-tert-ブチルフェニル、4-ブロモフェニル、4-フルオロフェニル、4-メトキシフェニル、4-(4-メチルピペラジニル)フェニル、4-モルフォリニルフェニル、3,5-ジメチルフェニル、2,4-ジメチルフェニル、3,4-ジメトキシフェニルから選択される。

【0102】

他の態様では、式 I の化合物は、以下に記載されるような化合物またはその薬剂的に許容可能な塩である：

4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニル)ベンズアミド；

4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-

10

20

30

40

50

オキサゾール-2-イル)-N-(4-ピリジニル)ベンズアミド;

N-メチル-4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1, 3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニル)ベンズアミド;

4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1, 3-オキサゾール-2-イル)-N-(2-ピリジニルメチル)ベンズアミド;

4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1, 3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド;

4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1, 3-オキサゾール-2-イル)-N-(4-ピリジニルメチル)ベンズアミド;

N-メチル-4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1, 3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド;

4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1, 3-オキサゾール-2-イル)-N-[2-(3-ピリジニル)エチル]ベンズアミド;

4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1, 3-オキサゾール-2-イル)-N-(2-ピラジニルメチル)ベンズアミド;

N-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]-4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1, 3-オキサゾール-2-イル)ベンズアミド;

N-[(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1, 3-オキサゾール-2-イル)ベンズアミド;

4-{5-メチル-4-[(フェニルスルホニル)メチル]-1, 3-オキサゾール-2-イル}-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド;

4-(4-{[(4-クロロフェニル)スルホニル]メチル}-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド;

4-(4-{[(4-tert-ブチルフェニル)スルホニル]メチル}-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド;

4-(4-{[(3, 5-ジメチルフェニル)スルホニル]メチル}-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド;

4-(4-{[(4-ブromoフェニル)スルホニル]メチル}-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド;

4-(5-メチル-4-{[(3-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1, 3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド;

4-(4-{[(4-メトキシフェニル)スルホニル]メチル}-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド;

4-(5-メチル-4-{[(3-メトキシフェニル)スルホニル]メチル}-1, 3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド;

4-(4-{[(3, 4-ジメトキシフェニル)スルホニル]メチル}-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド;

4-(5-メチル-4-{[(2, 4-ジメチルフェニル)スルホニル]メチル}-1, 3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド;

4-(4-{[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル}-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド;

4-[5-メチル-4-(4-{[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]スルホニル}メチル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド;

4-[5-メチル-4-(4-{[4-(4-モルフォリニル)フェニル]スルホニル}メチル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド;

4-(4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1, 3-チアゾール-

10

20

30

40

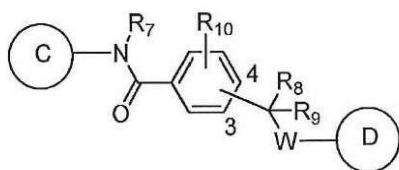
50

2-イル) - N - (3-ピリジニルメチル) ベンズアミド。

【0103】

本明細書では、下記式 I I の化合物ならびにその薬剂的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマーおよび立体異性体が、記載される：

【化29】



10

II

式中、C、R₇、R₈、R₉、R₁₀、W、およびDは、式 I I について上述したとおりである；

【0104】

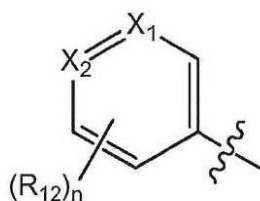
いくつかの実施形態では、Cは、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピラゾリニル、イミダゾリニル、イソオキサゾリニル、オキサゾリニル、チアジアゾリニル、チアゾール、テトラゾリル、ベンゾイミダゾリニル、インドリニル、ピリジジニル、トリアゾリル、キノリニル、およびピラゾリルから選択され、各々は任意に置換される。いくつかの実施形態では、Aは、3-ピラゾリル、3-キノリニル、5-キノリニル、2-ピラジニル、2-ピリミジニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、および4-ピリジニルから選択される。いくつかの実施形態では、Aは、2-ピリジニル、3-ピリジニル、および4-ピリジニルから選択される。いくつかの実施形態では、Aは、3-ピリジニルである。

20

【0105】

いくつかの実施形態では、Cは、下記式である：

【化30】



30

式中、

nは、0、1または2であり；

各々の存在に対して、R₁₂は、独立して1以上のハロで任意に置換されたアルキル、アルコキシ、ハロ、ニトロ、ヘテロシクロアルキル、およびC(O)R_aで任意に置換されたアミノから選択され、ここで、R_aは、アルキルおよび任意に置換されたアルコキシから選択され；

40

X₁およびX₂は、各々独立してN、NO、およびCHから選択され、ただし、X₁およびX₂のうち少なくとも1つはCHではない。

【0106】

いくつかの実施形態では、X₁はNであり、X₂はCHである。

【0107】

いくつかの実施形態では、各々の存在に対して、R₁₂は、独立してメチル、メトキシ、ハロ、ニトロ、モルフォリノ、トリフルオロメチル、およびNHC(O)Meから選択される。

【0108】

50

いくつかの実施形態では、 n は、0 である。

【0109】

いくつかの実施形態では、 R_7 は、水素および任意に置換されたアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R_7 は、水素および低級アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R_7 は、水素またはメチルである。いくつかの実施形態では、 R_7 は、水素である。

【0110】

いくつかの実施形態では、 R_8 および R_9 は、各々独立して水素および任意に置換されたアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R_8 は、水素である。

【0111】

いくつかの実施形態では、 R_9 は、水素および低級アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R_9 は、水素である。

【0112】

いくつかの実施形態では、 R_{10} は、水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ、カルボキシ、およびニトロから選択される。いくつかの実施形態では、 R_{10} は、水素、メチル、ハロ、およびニトロから選択される。いくつかの実施形態では、 R_{10} は、水素および低級アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R_{10} は、水素である。

【0113】

いくつかの実施形態では、 W は、 $-NRSO_2-$ である。いくつかの実施形態では、 W は、 $-NRCO-$ である。いくつかの実施形態では、 W は、 SO_2NR- である。

【0114】

いくつかの実施形態では、 R は、水素および低級アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R は、水素である。

【0115】

いくつかの実施形態では、 D は、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピラゾリニル、チアゾリル、イミダゾリニル、イソオキサゾリニル、オキサゾリニル、チアゾリニル、チアジアゾリニル、テトラゾリル、チエニル、ベンゾチオフェニル、フラニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリニル、インドリニル、ピリジジニル、トリアゾリル、キノリニル、およびピラゾリルである。

【0116】

いくつかの実施形態では、 D は、任意に置換されたピリジル環である。

【0117】

いくつかの実施形態では、 D は、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、 NO_2 、任意に置換されたアミノ、および CN から選択される 1 以上の基で任意に置換されたピリジルであり、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、およびアリールオキシ基の各々は、独立してハロ、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ヘテロシクロアルキル、および任意に置換されたアミノから選択される 1 以上の基で任意に置換されていてもよい。

【0118】

いくつかの実施形態では、 D は、任意に置換されたアミノ、ハロ、および、低級アルキルから選択された 1 以上の基で任意に置換されたピリジルであって、前記低級アルキルは、任意に置換されたアミノ、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、またはヒドロキシルで任意に置換されている。

【0119】

いくつかの実施形態では、 D は、ハロ、任意に置換されたアミノ、および、低級アルキルから選択された 1 以上の基で任意に置換されたピリジルであって、前記低級アルキルは

10

20

30

40

50

、任意に置換されたアミノ、またはヘテロシクロアルキルで任意に置換されている。

【0120】

いくつかの実施形態では、Dは、ピリジル、2-メチルピリジル、2-フルオロピリジル、2-クロロピリジル、2-ブロモピリジル、2-メトキシカルボニルピリジル、2-トリフルオロメチルピリジル、2-シアノピリジル、3-アミノピリジル、3-メトキシピリジル、3-メチルピリジル、3-フルオロピリジル、3-クロロピリジル、3-ブロモピリジル、3-トリフルオロメチルピリジル、tert-ブチルピリジル、4-エチニルピリジル、3-シアノピリジル、3-ニトロピリジル、3-ピリジルピリジル、3-(2-ピリミジニル)ピリジル、3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジル、3-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジル、3-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジル、3-(2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル)ピリジル、4-アミノピリジル、4-メトキシピリジル、4-ブトキシピリジル、4-フェノキシピリジル、4-メチルピリジル、4-プロピルピリジル、4-tert-ブチルピリジル、4-(1-アダマンチル)ピリジル、4-(3-クロロ-1-アダマンチル)ピリジル、4-メトキシカルボニルエチルピリジル、4-アセトアミドピリジル、4-フルオロピリジル、4-クロロピリジル、4-ブロモピリジル、4-ヨードピリジル、4-トリフルオロメトキシピリジル、4-メトキシカルボニルピリジル、4-アセチルピリジル、4-トリフルオロメチルピリジル、4-シアノピリジル、4-ニトロピリジル、4'-メトキシ[1, 1'-ビピリジル]-4-イル、4'-メチル[1, 1'-ビピリジル]-4-イル、4'-ピリジルピリジル、4'-フルオロ[1, 1'-ビピリジル]-4-イル、4'-クロロ[1, 1'-ビピリジル]-4-イル、4-(2-ピリミジニル)ピリジル、4-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジル、4-(2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル)ピリジル、4-(1, 3-オキサゾール-5-イル)ピリジル、3, 4-ジメトキシピリジル、3-tert-ブチル-4-メトキシピリジル、2, 3, 4, 5, 6-ペンタメチルピリジル、2, 4-ジメチルピリジル、3, 4-ジメチルピリジル、3, 5-ジメチルピリジル、3-フルオロ-4-メチルピリジル、3-クロロ-2-メチルピリジル、3-クロロ-4-メチルピリジル、3, 4-ジクロロピリジル、3-シアノ-4-フルオロピリジル、2-ナフタレニル、5-(ジメチルアミノ)-2-ナフタレニル、2, 3-ジヒドロ-5-インデネイル、2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-5-インデネイル、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジル、4-(ジメチルアミノ)メチルフェニル、4-(ジエチルアミノ)メチルフェニル、4-(ジプロピルアミノ)メチルフェニル、4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル、4-(1-ピペリジニルメチル)フェニル、4-(1-アゼパニルメチル)フェニル、4-(4-モルフォリニルメチル)フェニル、4-(4-メトキシ-1-ピペリジニル)メチルフェニル、4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチルフェニル、4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル、3-モルフォリノフェニル、4-モルフォリノフェニル、4-(1-ピペリジニル)ピリジル、(4-メトキシ-1-ピペリジニル)ピリジル、(21-アミノ-4, 7, 10, 13, 16, 19-ヘキサオキサヘニコス-1-イル)ピリジル、{[3-(4-モルフォリニル)プロピル]アミノ}ピリジル、3-(4-メチル-1-ピペラジニル)ピリジル、4-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}ピリジル、3'-(トリフルオロメチル)[1, 1'-ビピリジル]、4-ベンジルピリジル、4-[3-(4-モルフォリニル)-1-プロピニル]ピリジル、4-[3-(ジメチルアミノ)-1-プロピニル]ピリジル、4-[3-(4-モルフォリニル)プロピル]ピリジル、4-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]ピリジル、3-(プロピオニルアミノ)ピリジル、および3-(アシロイルアミノ)ピリジルから選択される。

【0121】

いくつかの実施形態では、Dは、3-フルオロピリジル、3-クロロピリジル、3-ブロモピリジル、3-(2-ピリミジニル)ピリジル、3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジル、3-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジル、3-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジル、

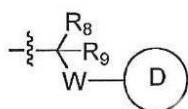
4-ブトキシピリジル、4-tert-ブチルピリジル、4-(2-ピリミジニル)ピリジル、3,4-ジメトキシピリジル、3-tert-ブチル-4-メトキシピリジル、3,4-ジメチルピリジル、3,5-ジメチルピリジル、3-フルオロ-4-メチルピリジル、3-クロロ-4-メチルピリジル、2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-5-インデネイル、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジル、4-(ジメチルアミノ)メチルピリジル、4-(ジエチルアミノ)メチルピリジル、4-(ジプロピルアミノ)メチルピリジル、4-(1-ピロリジニルメチル)ピリジル、4-(1-ピペリジニルメチル)ピリジル、4-(1-アゼパニルメチル)ピリジル、4-(4-モルフォリニルメチル)ピリジル、4-(4-メトキシ-1-ピペリジニル)メチルピリジル、4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチルピリジル、および4-(3-ヒドロキシプロピル)ピリジルから選択される。

10

【0122】

いくつかの実施形態では、下記基が、フェニル環に3位で結合している。

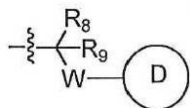
【化31】



いくつかの実施形態では、下記基が、フェニル環に4位で結合している。

【化32】

20



【0123】

他の態様では、式IIおよび式IIAの化合物は、以下に記載のものである：

N-(3-ピリジニル)-4-{[(3-ピリジルスルホニル)アミノ]メチル}ベンズアミド II-1；

4-{[(6-クロロ-3-ピリジニル)スルホニル]アミノ}メチル-N-(3-ピリジニル)ベンズアミド II-2；

30

4-{[(6-フェノキシ-3-ピリジニル)スルホニル]アミノ}メチル-N-(3-ピリジニル)ベンズアミド II-3；

N-(3-ピリジニル)-4-{[(2-チエニルスルホニル)アミノ]メチル}ベンズアミド II-4；

N-(3-ピリジニル)-4-{[(3-チエニルスルホニル)アミノ]メチル}ベンズアミド II-5；

4-{[(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)スルホニル]アミノ}メチル-N-(3-ピリジニル)ベンズアミド II-6；

N-(3-ピリジニル)-4-{[(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルホニル)アミノ]メチル}ベンズアミド II-7；および

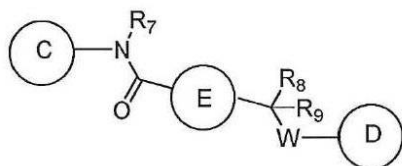
40

N-(3-ピリジニル)-4-{[(2-フラニルスルホニル)アミノ]メチル}ベンズアミド II-8。

【0124】

また、本明細書では、下記式IIIの化合物ならびにその薬剂的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマーおよび立体異性体が、記載される：

【化 3 3】



III

10

式中、A、C、D、 R_1 、 R_2 、 R_3 、およびWは、式 I I について上述したとおりである。

【0 1 2 5】

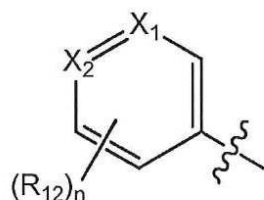
いくつかの実施形態では、Aは、2-チアゾリル、3-ピラゾリル、3-キノリニル、5-キノリニル、2-ピラジニル、2-ピリミジニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、および4-ピリジニルから選択され、各々が、任意に置換されている。いくつかの実施形態では、Aは、2-チアゾリル、3-ピラゾリル、3-キノリニル、5-キノリニル、2-ピラジニル、2-ピリミジニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、および4-ピリジニルから選択される。いくつかの実施形態では、Aは、2-ピリジニル、3-ピリジニル、および4-ピリジニルから選択される。いくつかの実施形態では、Aは、3-ピリジニルである。

20

【0 1 2 6】

いくつかの実施形態では、Aは、下記式である：

【化 3 4】



30

式中、

n は、0、1または2であり；

各々の存在に対して、 R_{12} は、独立して1以上のハロで任意に置換されたアルキル、アルコキシ、ハロ、ニトロ、ヘテロシクロアルキル、および、 $C(O)R_a$ で任意に置換されたアミノから選択され、ここで、 R_a は、アルキルおよび任意に置換されたアルコキシから選択され；

X_1 および X_2 は、各々独立してN、NO、およびCHから選択され、ただし、 X_1 および X_2 のうち少なくとも1つは、CHではない。

【0 1 2 7】

40

いくつかの実施形態では、 X_1 はNであり、 X_2 はCHである。

【0 1 2 8】

いくつかの実施形態では、各々の存在に対して、 R_5 は、独立してメチル、メトキシ、ハロ、ニトロ、モルフォリノ、トリフルオロメチル、およびNHC(O)Meから選択される。

【0 1 2 9】

いくつかの実施形態では、 n は、0である。

【0 1 3 0】

いくつかの実施形態では、 R_7 は、水素および任意に置換されたアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R_7 は、水素および低級アルキルから選択される。いくつ

50

かの実施形態では、 R_7 は、水素またはメチルである。いくつかの実施形態では、 R_7 は、水素である。

【0131】

いくつかの実施形態では、 R_8 および R_9 は、各々独立して水素および任意に置換されたアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R_8 は水素である。

【0132】

いくつかの実施形態では、 R_9 は、水素および低級アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R_9 は水素である。

【0133】

いくつかの実施形態では、 W は、 $-N(R)SO_2R_x-$ である。いくつかの実施形態では、 W は、 $-SO_2N(R)R_x-$ である。いくつかの実施形態では、 W は、 $-N(R)COR_x-$ である。

10

【0134】

いくつかの実施形態では、 R は、水素および低級アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R は水素である。

【0135】

いくつかの実施形態では、 R_x は、任意に置換された二価の $C_0 \sim C_6$ アルキレンである。所定の実施形態では、前記二価の $C_0 \sim C_6$ アルキレンは、 C_4 アルキレンである。他の実施形態では、 R_x は、任意に置換された二価の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。所定の実施形態では、前記二価の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルは、 C_6 シクロアルキルである。他の実施形態では、 R_x は、任意に置換されたフェニルである。

20

【0136】

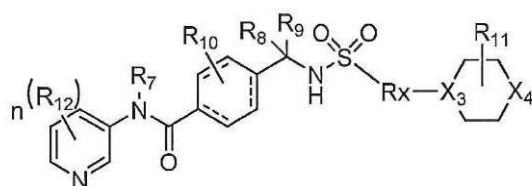
いくつかの実施形態では、 C は、 $C_5 \sim C_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、前記 $C_5 \sim C_6$ シクロアルキルは、 C_6 シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 C は、 $C_5 \sim C_6$ ヘテロ環である。いくつかの実施形態では、 C は、フェニルである。

【0137】

別の態様では、下記式 IIIA の化合物が提供される：

【化35】

30



IIIA

式中、 X_3 、 X_4 、下記式、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、および R_x は、式 IIIA について上述したとおりである。

【化36】

40

【0138】

いくつかの実施形態では、 X_3 は、 CH である。いくつかの実施形態では、 X_3 は、 N である。

【0139】

いくつかの実施形態では、 X_4 は、 NH である。いくつかの実施形態では、 X_4 は N_{R_7} であり、 R_7 は、 C_1 アルキルである。

【0140】

いくつかの実施形態では、 R_x は、二価の C_4 アルキレンである。いくつかの実施形態では、 R_x は、二価の C_6 シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R_x は、フ

50

ェニルである。

【0141】

いくつかの実施形態では、全ての3つの下記式の結合は、単結合を表している。

【化37】

いくつかの実施形態では、全ての3つの下記式の結合は、二重結合を表している。

【化38】

10

【0142】

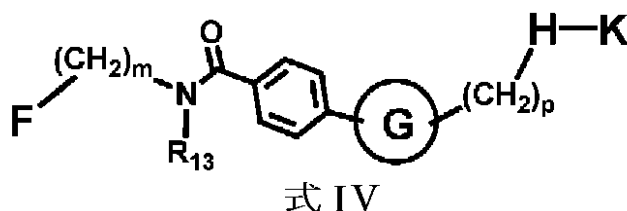
別の態様では、式IIIおよび式IIIAの化合物は、以下に記載のものである：

4-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキサンスルホンアミド)メチル)-N-(ピリジン-3-イル)ベンズアミド III-1。

【0143】

本明細書では、下記式IVの化合物ならびにその薬剂的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマーおよび立体異性体が、記載される：

【化39】



20

式中、F、G、H、K、R₁₃、mおよびpは、式IVについて上述したとおりである。

。

【0144】

いくつかの実施形態では、Fは、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピラゾリニル、イミダゾリニル、トリアゾリニル、およびピラゾリニルから選択され、各々が、任意に置換されている。いくつかの実施形態では、Aは、3-ピラゾリニル、2-ピラジニル、2-ピリミジニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、および4-ピリジニルから選択される。いくつかの実施形態では、Aは、2-ピリジニル、3-ピリジニル、および4-ピリジニルから選択される。いくつかの実施形態では、Aは、3-ピリジニルである。

30

【0145】

いくつかの実施形態では、Gは、イミダゾール、ピラゾール、およびトリアゾールから選択される。

【0146】

いくつかの実施形態では、Gは、オキサゾール、イソオキサゾール、およびオキサジアゾールから選択される。

40

【0147】

いくつかの実施形態では、Gは、チオフェン、トリアゾール、イソチアゾール、およびチアジアゾールから選択される。

【0148】

いくつかの実施形態では、Hは、-S(O)_n-(CH₂)_q-である。

【0149】

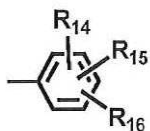
いくつかの実施形態では、Hは、-S(O)₂-である。

【0150】

50

いくつかの実施形態では、Kは、以下の基である。

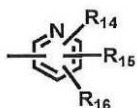
【化40】



【0151】

いくつかの実施形態では、Kは、以下の基である。

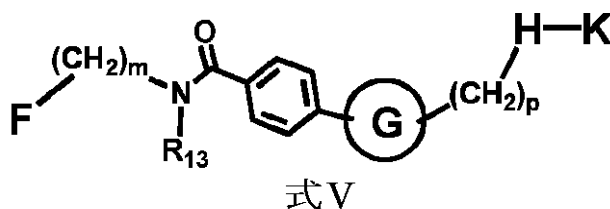
【化41】



【0152】

別の態様では、式Vの化合物ならびにその薬剂的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマーおよび立体異性体が、記載される：

【化42】



式中、F、G、H、K、R₁₃、mおよびpは、式Vについて上述したとおりである。

【0153】

いくつかの実施形態では、Fは、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピラゾリニル、イミダゾリニル、トリアゾリニル、およびピラゾリニルから選択され、各々が、任意に置換されている。いくつかの実施形態では、Fは、3-ピラゾリニル、2-ピラジニル、2-ピリミジニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、および4-ピリジニルから選択される。いくつかの実施形態では、Fは、2-ピリジニル、3-ピリジニル、および4-ピリジニルから選択される。いくつかの実施形態では、Fは、3-ピリジニルである。

【0154】

いくつかの実施形態では、Gは、イミダゾール、ピラゾール、およびトリアゾールから選択される。

【0155】

いくつかの実施形態では、Gは、オキサゾール、イソオキサゾール、およびオキサジアゾールから選択される。

【0156】

いくつかの実施形態では、Gは、チオフエン、トリアゾール、イソチアゾール、およびチアジアゾールから選択される。

【0157】

いくつかの実施形態では、Hは、-S(O)_n-(CH₂)_q-である。

【0158】

いくつかの実施形態では、Hは、-S(O)₂-である。

【0159】

いくつかの実施形態では、Kは、2以上のR₁₄、R₁₅、およびR₁₆で任意に置換

10

20

30

40

50

された C 3 ～ C 7 シクロアルキルである。

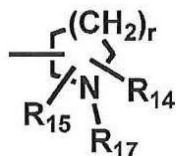
【 0 1 6 0 】

いくつかの実施形態では、K は、任意に置換された直鎖または分岐の C 1 ～ C 6 アルキルである。

【 0 1 6 1 】

いくつかの実施形態では、K は、以下の基である。

【化 4 3】

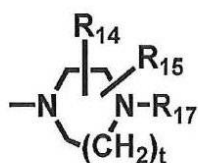


10

【 0 1 6 2 】

いくつかの実施形態では、K は、以下の基である。

【化 4 4】

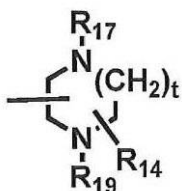


20

【 0 1 6 3 】

いくつかの実施形態では、K は、以下の基である。

【化 4 5】

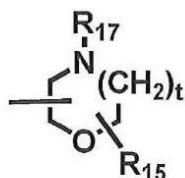


30

【 0 1 6 4 】

いくつかの実施形態では、K は、以下の基である。

【化 4 6】

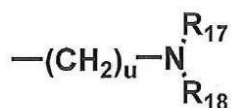


40

【 0 1 6 5 】

いくつかの実施形態では、K は、以下の基である。

【化 4 7】

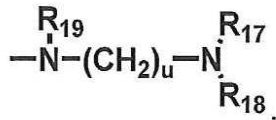


【 0 1 6 6 】

いくつかの実施形態では、K は、以下の基である。

50

【化 4 8】

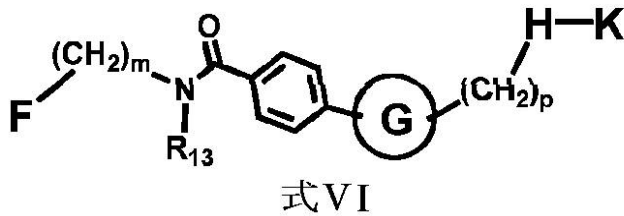


【0 1 6 7】

一の態様では、式 V I の化合物ならびにその薬剂的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマーおよび立体異性体が、提供される：

【化 4 9】

10



式中、F、G、H、K、R₁₃、mおよびpは、式 V I について上述したとおりである。

20

【0 1 6 8】

いくつかの実施形態では、Fは、2以上のR₁₄、R₁₅、およびR₁₆で任意に置換されたC₃～C₇シクロアルキルである。

【0 1 6 9】

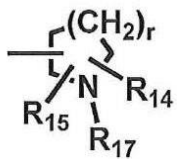
いくつかの実施形態では、Fは、任意に置換された直鎖または分岐のC₁～C₆アルキルである。

【0 1 7 0】

いくつかの実施形態では、Fは、以下の基である。

【化 5 0】

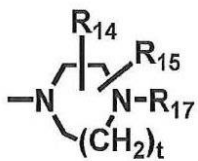
30



【0 1 7 1】

いくつかの実施形態では、Fは、以下の基である。

【化 5 1】

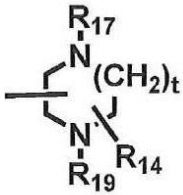


40

【0 1 7 2】

いくつかの実施形態では、Fは、以下の基である。

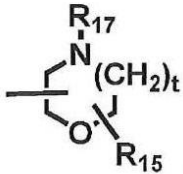
【化 5 2】



【0 1 7 3】

いくつかの実施形態では、F は、以下の基である。

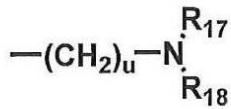
【化 5 3】



【0 1 7 4】

いくつかの実施形態では、F は、以下の基である。

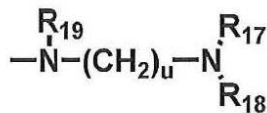
【化 5 4】



【0 1 7 5】

いくつかの実施形態では、F は、以下の基である。

【化 5 5】



【0 1 7 6】

いくつかの実施形態では、G は、イミダゾール、ピラゾール、およびトリアゾールから選択される。

【0 1 7 7】

いくつかの実施形態では、G は、オキサゾール、イソオキサゾール、およびオキサジアゾールから選択される。

【0 1 7 8】

いくつかの実施形態では、G は、チオフェン、トリアゾール、イソチアゾール、およびチアジアゾールから選択される。

【0 1 7 9】

いくつかの実施形態では、H は、 $-S(O)_n-(CH_2)_q-$ である。

【0 1 8 0】

いくつかの実施形態では、H は、 $-S(O)_2$ である。

【0 1 8 1】

いくつかの実施形態では、K は、以下の基である。

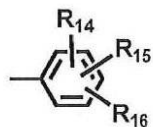
10

20

30

40

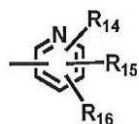
【化 5 6】



【0182】

いくつかの実施形態では、Kは、以下の基である。

【化 5 7】



10

【0183】

他の態様では、式 I V、V、および V I の化合物は、以下に記載されるような化合物である：

5-メチル-4-((ピペリジン-4-イルスルホニル)メチル)オキサゾール-2-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミド；

(4-(5-メチル-4-((1-メチルピペリジン-4-イルスルホニル)メチル)オキサゾール-2-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミド)；

20

4-(4-((1-イソブチルピペリジン-4-イルスルホニル)メチル)-5-メチルオキサゾール-2-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミド)；

4-[5-メチル-4-([4-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキサン]スルホニル)メチル]-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミド；

4-[5-メチル-4-([4-(ピペリジン-1-イル)シクロヘキサン]スルホニル)メチル]-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミド；

4-(4-[4-(4-アミノシクロヘキサン)スルホニル]メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミド；

30

4-[5-メチル-4-([4-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキサン]スルホニル)メチル]-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミド；

4-[5-メチル-4-([4-(ピペリジン-1-イル)シクロヘキサン]スルホニル)メチル]-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミド；

4-[4-([4-(1S,3S)-3-アミノシクロペンタン]スルホニル)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミド；

40

4-[5-メチル-4-([4-(1S,3S)-3-(ピロリジン-1-イル)シクロペンタン]スルホニル)メチル]-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミド；

4-[5-メチル-4-([4-(1S,3S)-3-(ピペリジン-1-イル)シクロペンタン]スルホニル)メチル]-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミド；

4-[4-([4-(1R,3S)-3-アミノシクロペンタン]スルホニル)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミド；

4-[5-メチル-4-([4-(1R,3S)-3-(ピロリジン-1-イル)シクロ

50

ペンタン] スルホニル] メチル) - 1, 3-オキサゾール-2-イル] - N-(ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミド;

4-[5-メチル-4-([[(1R, 3S)-3-(ピペリジン-1-イル)シクロペンタン] スルホニル] メチル)-1, 3-オキサゾール-2-イル] - N-(ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミド;

4-(4-(1-tert-ブチルピペリジン-4-イルスルホニル) メチル)-5-メチルオキサゾール-2-イル) - N-(ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミド;

4-(5-メチル-4-(1-ネオペンチルピペリジン-4-イルスルホニル) メチル) オキサゾール-2-イル) - N-(ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミド;

4-(4-(1-イソブチルピペリジン-4-イルスルホニル) メチル)-5-メチルオキサゾール-2-イル) - N-(ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミド;

4-(4-(2S, 6R)-1-イソブチル-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イルスルホニル) メチル)-5-メチルオキサゾール-2-イル) - N-(ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミド;

4-(4-(2S, 6R)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イルスルホニル) メチル)-5-メチルオキサゾール-2-イル) - N-(ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミド;

4-(5-メチル-4-(1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピペリジン-4-イルスルホニル) メチル) オキサゾール-2-イル) - N-(ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミド;

4-(4-(1-イソブチル-2-オキソピペリジン-4-イルスルホニル) メチル)-5-メチルオキサゾール-2-イル) - N-(ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミド;

4-(4-(1-イソブチル-2, 6-ジオキソピペリジン-4-イルスルホニル) メチル)-5-メチルオキサゾール-2-イル) - N-(ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミド; および

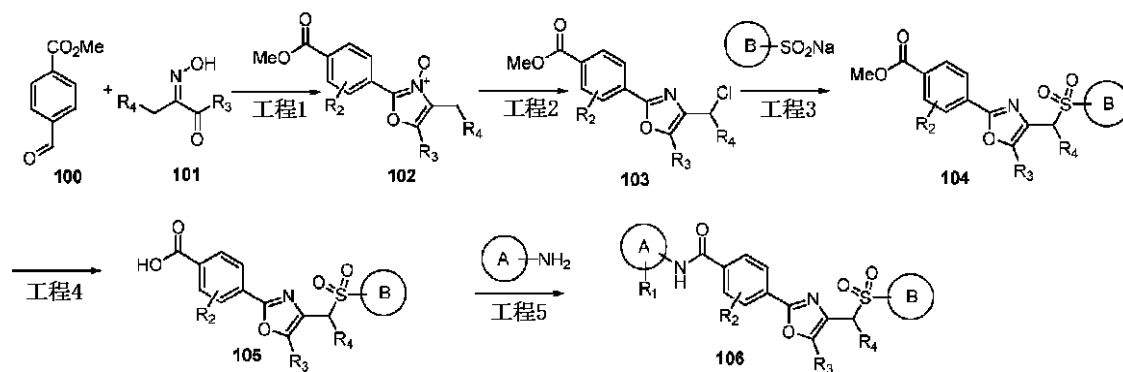
4-(4-(4-イソブチルピペリジン-1-イルスルホニル) メチル)-5-メチルオキサゾール-2-イル) - N-(ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミド。

【0184】

本明細書に記載の前記化合物およびその薬剂的に許容可能な塩を得るための方法は、当業者に明らかとなり、好ましい手順は、例えば、以下の反応スキーム、例、および本明細書で引用される文献である。

【化58】

反応スキーム 1



【0185】

反応スキーム 1 の工程 1 に関して、式 101 の化合物が、酸（例えば、気体の HCl）の存在下、化合物 100 と混合され、式 102 の化合物を与え、単離され、そして任意に精製される。

10

20

30

40

50

【0186】

反応スキーム1の工程2に関して、式102の化合物の混合物が、有機溶媒中で、塩素化剤（ POCl_3 等）と混合され、生成物である式103の化合物を与え、単離され、そして任意に精製される。

【0187】

反応スキーム1の工程3に関して、式103の化合物の混合物が、極性有機溶媒（DMFおよび／またはTHF等）中で、アリールスルフィン酸および塩基、または当該アリールスルフィン酸の塩と混合され、生成物である式104の化合物を与え、単離され、そして任意に精製される。

【0188】

反応スキーム1の工程3に関して、代わりの調製は、化合物103の混合物を、極性有機溶媒（DMF等）中で、アリールチオールおよび無機塩基（ K_2CO_3 等）と処理することにより達成されてもよい。この混合物は、次いで酸化剤（メタクロロ過安息香酸等）で処理され、生成物である式104の化合物を与え、単離され、そして任意に精製される。

【0189】

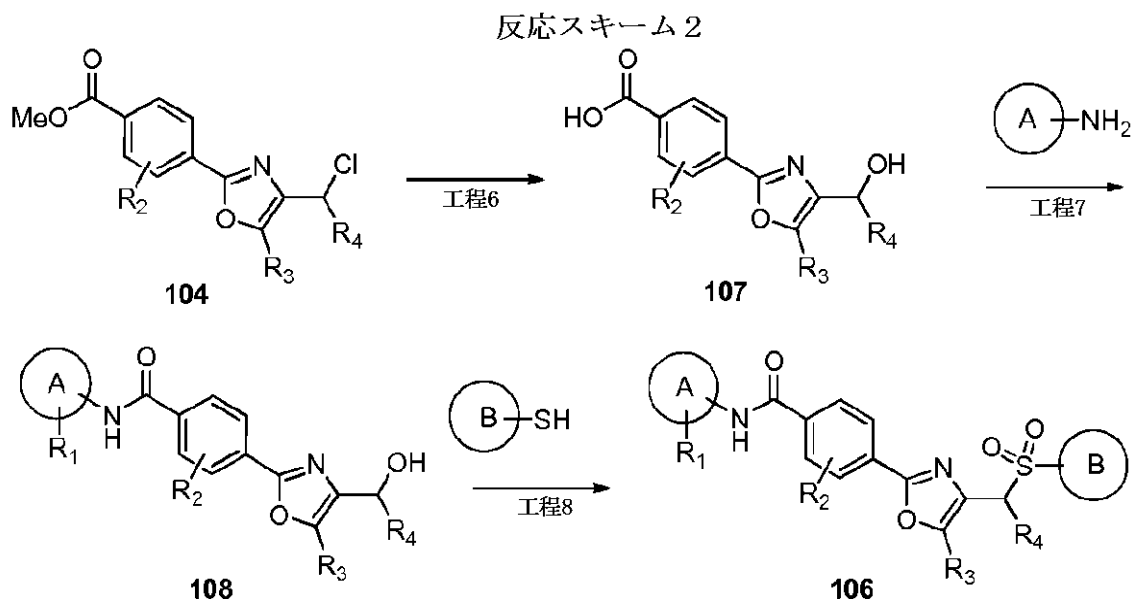
反応スキーム1の工程4に関して、式104の化合物が、酸性溶液（塩酸等）で処理され、あるいは、塩基性溶液（水酸化ナトリウム溶液等）で処理され、生成物である式105の化合物を与え、単離され、そして任意に精製される。

【0190】

反応スキーム1の工程5に関して、式105の化合物の混合物が、ハロゲン化剤（塩化オキサリル等）と混合され、酸クロリドを与え、または他の試薬と反応して他の好ましい脱離基を付加する。この中間体は、極性有機溶媒（DMFおよび／またはTHF等）中で、有機塩基（ピリジン等）と混合される。次いで、アミンが加えられ、生成物である式106の化合物を与え、単離され、そして任意に精製される。

【0191】

【化59】



反応スキーム2の工程6に関して、式104の化合物の混合物は、酸性溶液（塩酸等）で処理され、あるいは、塩基性溶液（水酸化ナトリウム溶液等）で処理され、式107の化合物を与え、単離され、そして任意に精製される。

【0192】

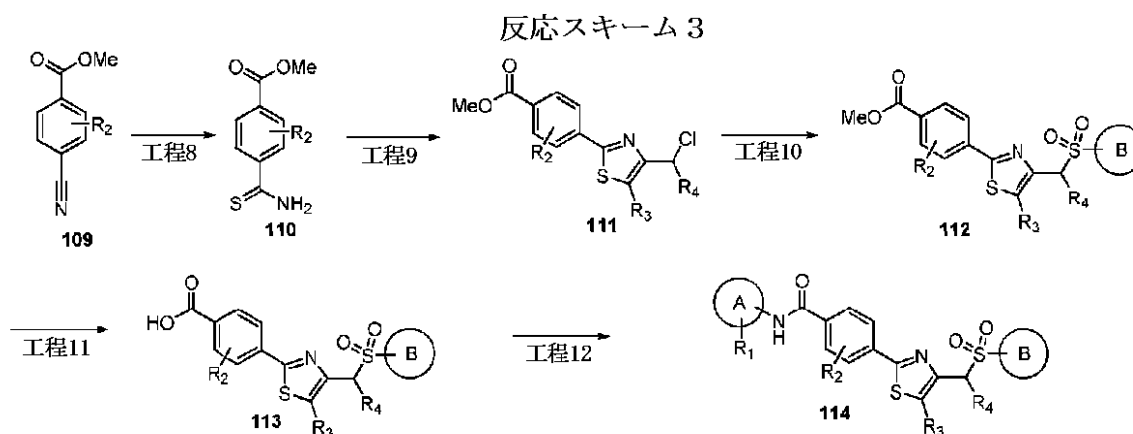
反応スキーム2の工程7に関して、式107の化合物の混合物が、HBTU等のカップ

リング剤と混合され、そして、D I E A等の塩基の存在下、極性有機溶媒（D M Fおよび／またはT H F等）中で、適当なアミンで処理され、生成物である式108の化合物が単離され、そして任意に精製される。次いで、生成物108は、第一に、極性有機溶媒（D M Fおよび／またはT H F等）中で、N E t₃等の塩基の存在下、M s C lと反応し、次いで、K₂ C O₃等の塩基の存在下、アリールチオールで処理される。その中間体のスルフィドは、単離され、そしてその粗生成物は、M e O H中のキサオンで処理され、生成物である式106の化合物を与え、単離され、そして任意に精製される。

【0193】

【化60】

10



20

反応スキーム3の工程8に関して、式109の化合物の混合物は、硫化剤（O，Oージエチル水素ジチオホスフェート等）で処理され、式110の化合物を与え、単離され、そして任意に精製される。

【0194】

反応スキーム3の工程9に関して、式110の化合物の混合物は、極性有機溶媒（D M F等）中で、ジクロロケトン（ジクロロアセトン等）で処理され、式111の化合物を与え、単離され、そして任意に精製される。

30

【0195】

反応スキーム3の工程10に関して、式111の化合物の混合物は、極性有機溶媒（D M Fおよび／またはT H F等）中で、アリールスルフィン酸および塩基、または当該アリールスルフィン酸の塩と混合され、生成物である式112の化合物を与え、単離され、そして任意に精製される。

【0196】

反応スキーム3の工程10に関して、代わりの調製は、化合物111の混合物を、極性有機溶媒（D M F等）中で、アリールチオールおよび無機塩基（K₂ C O₃等）で処理することにより達成されてもよい。この混合物は、次いで酸化剤（メタクロロ過安息香酸等）で処理され、生成物である式112の化合物を与え、単離され、そして任意に精製される。

40

【0197】

反応スキーム3の工程11に関して、式112の化合物の混合物は、酸性溶液（塩酸等）で処理され、あるいは、塩基性溶液（水酸化ナトリウム溶液等）で処理され、式113の化合物を与え、単離され、そして任意に精製される。

【0198】

反応スキーム3の工程12に関して、式113の化合物の混合物が、ハロゲン化剤（塩化オキサリル等）と混合され、酸クロリドを与え、または他の試薬と混合され、他の好ましい脱離基（H B T U等）を付加する。この中間体は、極性有機溶媒（D M Fおよび／ま

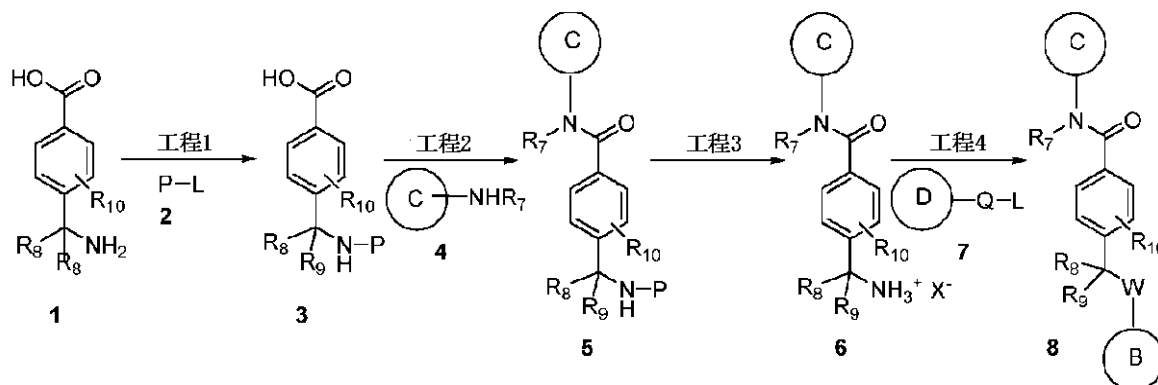
50

たはTHF等)中で、有機塩基(ピリジン等)と混合される。次いで、アミンが加えられ、生成物である式114の化合物を与え、単離され、そして任意に精製される。

【0199】

【化61】

反応スキーム4



10

式中、C、D、R、R₇、R₈、R₉、R₁₀、およびWは、式IIIについて上述したとおりである。

20

【0200】

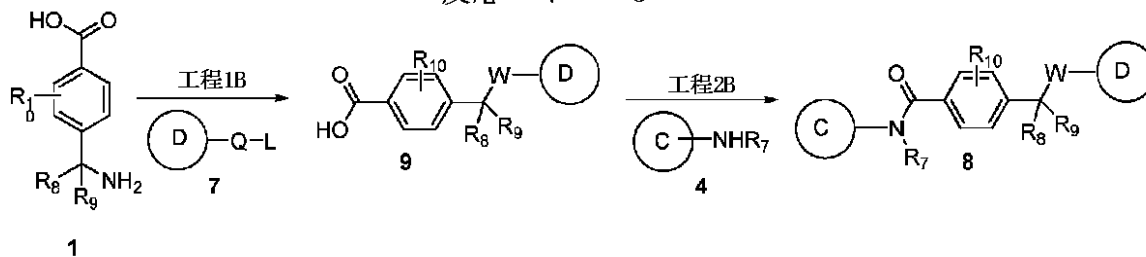
反応スキーム4の工程1に関して、式1の化合物は、塩基の水溶液(水中のNaOH等)と混合され、そして、式2の化合物で処理され、ここで、Pは、窒素保護基(ベンゼンスルホニル等)であり、そして、Lは、脱離基(臭素等)であり、式3の化合物を与え、単離され、そして任意に精製される。式3の化合物の混合物は、極性有機溶媒(DMFおよび/またはTHF等)中で、ハロゲン化剤(塩化オキサリル等)、有機塩基(ピリジン等)と混合される。次いで、式4の化合物が加えられ、生成物である式5の化合物を与え、単離され、そして任意に精製される。式5の化合物は、酸性混合物(臭化水素酸および酢酸等)で処理され、式6の化合物を与え、ここで、Xは、ハロゲン(臭素等)であり、生成物である式7の化合物は、単離され、そして任意に精製される。式6の化合物の混合物は、式7の化合物(ここで、Lは、脱離基(クロリド等)であり、Qは、置換基(カルボニルまたはSO₂等)である)および有機塩基(ピリジン等)と混合され、生成物である式8の化合物を与え、単離され、そして任意に精製される。

30

【0201】

【化62】

反応スキーム5



40

式中、C、D、R₇、R₈、R₉、R₁₀、およびWは、式IIIについて上述したとおりである。

50

【0202】

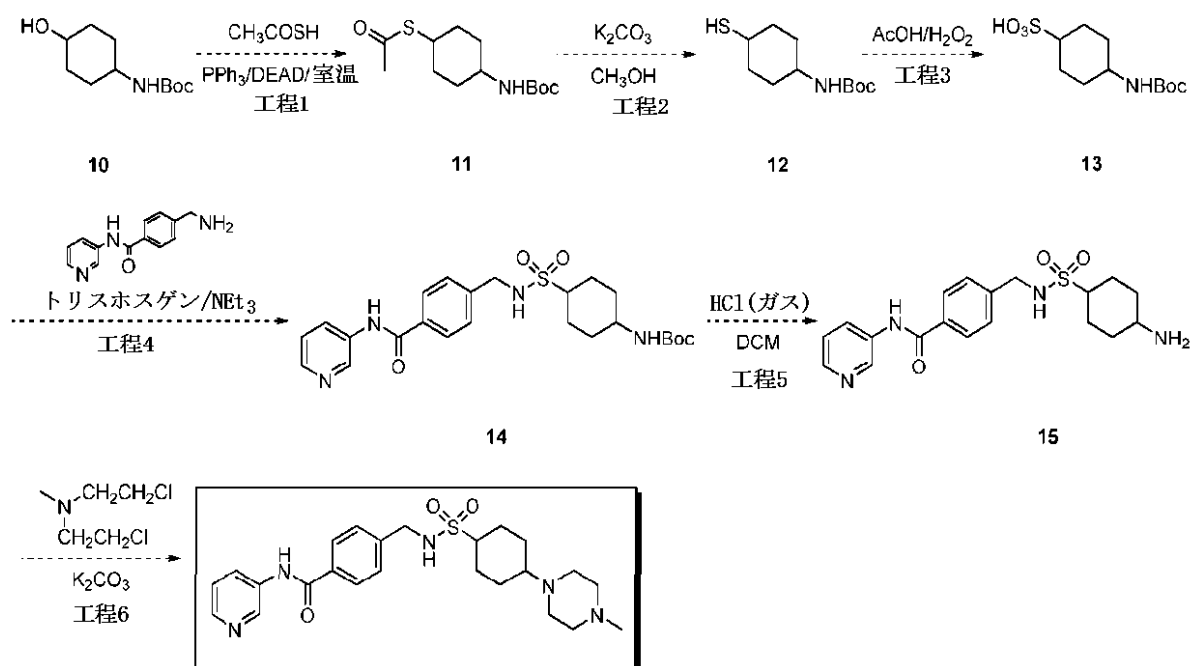
反応スキーム5の工程1Bに関して、式1の化合物の混合物は、式7の化合物（ここで、Lは、脱離基（クロリド等）であり、Qは、置換基（カルボニルまたはSO₂等）である）および有機塩基（ピリジン等）と混合され、生成物である式9の化合物を与え、単離され、そして任意に精製される。式9の化合物の混合物は、極性有機溶媒（DMFおよび／またはTHF等）中で、ハロゲン化剤（塩化オキサリル等）、有機塩基（ピリジン等）と混合される。次いで、式4の化合物が加えられ、生成物である式8の化合物を与え、単離され、そして任意に精製される。

【0203】

【化63】

10

反応スキーム6



20

30

III-1

【0204】

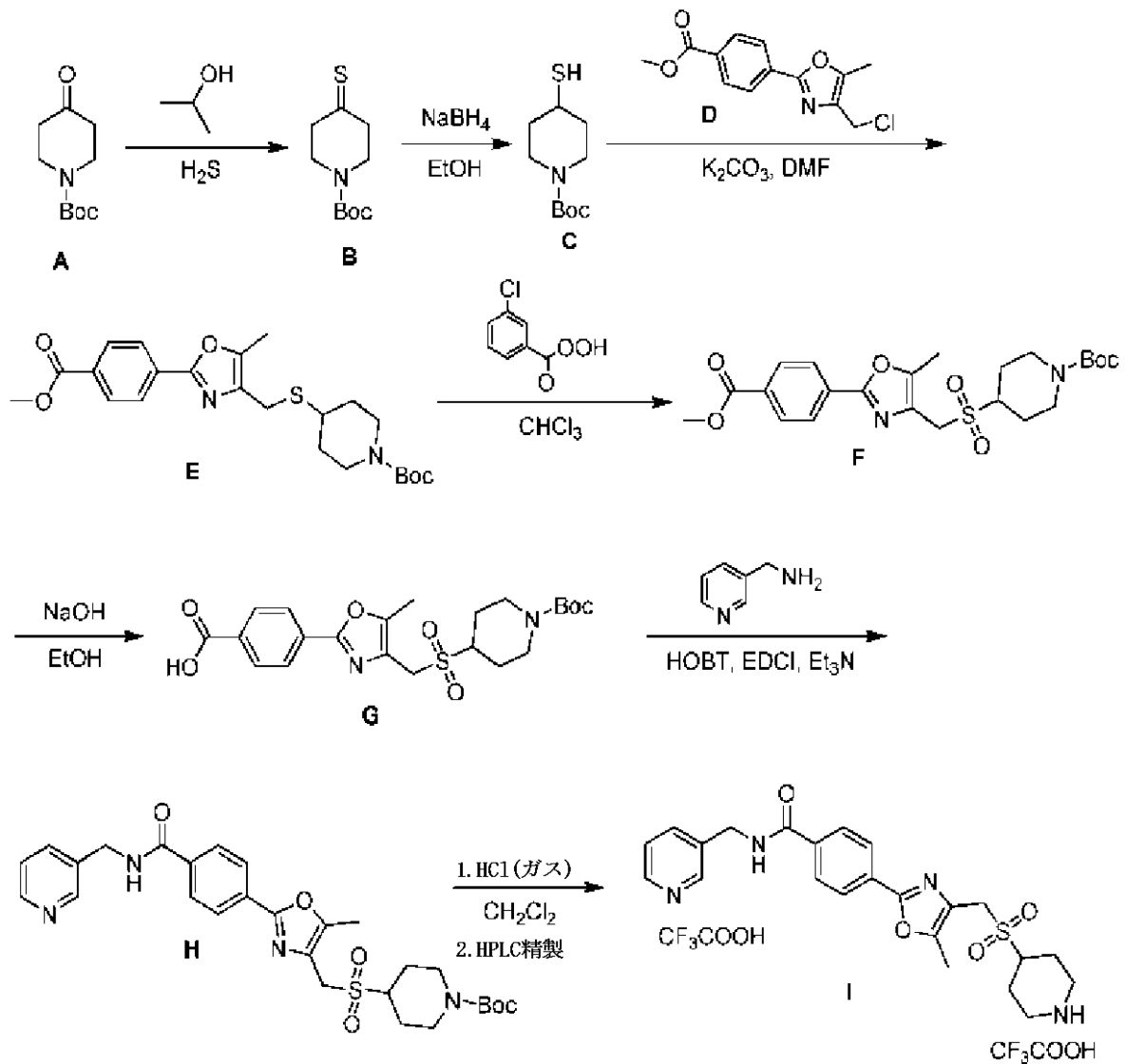
反応スキーム6の工程1に関して、アルコール10のアルコールは、ミツノブ条件下でチオ酢酸と反応し、チオアセテート11を与える。チオアセテート11と炭酸カリウムの混合物は、水性メタノール中で攪拌され、チオール化合物12を与える。チオール12は、酢酸中で過酸化水素により酸化され、スルホン酸13を与える。スルホン酸13は、トリホスゲンで処理され、次いで、化合物5のアミンと反応し、スルホンアミド14を与える。カルバミン酸塩14のBoc保護基が、塩化水素との反応により除去され、水性塩基（炭酸ナトリウム等）処理後にアミン15を形成する。アミン15は、塩基（炭酸カリウム等）の存在下、2-クロロ-N-(2-クロロエチル)-N-メチルエタンアミンと反応し、生成物である化合物III-1を与え、単離され、そして任意に精製される。

40

【0205】

【化 6 4】

反応スキーム 7



【0206】

ケトンAは、硫化水素ガスを用いてチオケトンBに変換され、続いて、水素化ホウ素ナトリウム還元によりチオールCに変換される。チオールCは、N，N-ジメチルホルムアミド中で化合物Dと結合される。チオエーテルEは、m-クロロ過安息香酸を用いて氷／水浴中で0℃で1時間攪拌することにより酸化され、化合物Fを与える。その後、エステルFは、50℃で終夜、エタノール中で水酸化ナトリウムを用いて加水分解され、酸Gを与える。ピリジン-3-イルメタンアミンが、N，N-ジメチルホルムアミド中で、EDCIおよびHOBTを用いて、その遊離酸Gに結合される。最後に、化合物Hが、0℃でジクロロメタン中で、塩化水素ガスを用いて、脱保護され、標準的な後処理後に化合物Iを与える。

【0207】

また、少なくとも1つの本明細書に記載される化合物および／または薬剂的に許容可能な塩ならびに少なくとも1つの薬剂的に許容可能な担体を含む医薬組成物が提供される。

【0208】

用語「薬剂的に許容可能な担体」は、医薬投与と適合する任意の、全ての溶媒、分散媒体、コーティング、等張剤および吸収遅延剤等をいう。薬剂的な活性物質に関する斯かる

媒体および薬剤の使用は、例えば、水性溶液（水または生理学的緩衝食塩水等）または他の溶媒またはビヒクル（グリコール、グリセロール、オリーブオイル等のオイルまたは注射可能な有機エステル）等、当業者に周知である。また、前記組成物は、補助的な、追加の、または改良された治療機能をもたらす他の活性化合物を含んでいてもよい。

【0209】

薬剤的に許容可能な担体は、例えば、化合物またはその薬剤的に許容可能な塩の吸収を安定化するまたは高めるように機能する生理的に許容可能な薬剤を含んでいてもよい。斯かる生理的に許容可能な薬剤は、例えば、グルコース、スクロースまたはデキストラン等の炭水化物、アスコルビン酸またはグルタチオン等の抗酸化剤、キレート剤、低分子量たんぱく質または他の安定化剤または添加剤を含む。生理的に許容可能な薬剤を含む薬剤的に許容可能な担体の選択は、例えば、前記組成物の薬の投与方法によることがある。また、前記医薬組成物は、本明細書に記載されるような化合物等をその中に含んでいてもよいリポソームまたは他のポリマーマトリクスを含んでいてもよい。例えば、リン脂質または他の脂質からなる、リポソームは、毒性がなく、比較的簡単に製造および投与できる生理的に許容可能で、代謝可能な担体である。

【0210】

いくつかの実施形態では、本明細書で使用される「薬剤的に許容可能な担体」は、対象化合物を、体の一の器官、または部分から、体の別の器官、または部分へ、輸送または運搬するのに関わる液体または固形充填剤、希釈剤、添加剤、溶媒、またはカプセル化剤等の薬剤的に許容可能な材料、組成物、またはビヒクルを意味する。各担体は、配合処方その他の成分と適合するという意味で、通常「許容可能」であり、患者に対して、有害ではない。薬剤的に許容可能な担体として役立つことがある材料のいくつかの例は、以下のものを含む：（１）ラクトース、グルコースおよびスクロース等の糖、；（２）トウモロコシでんぷんおよびジャガイモでんぷん等のでんぷん；（３）カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよびセルロースアセテート等のセルロース、およびその誘導体；（４）粉末化トラガカント；（５）麦芽；（６）ゼラチン；（７）タルク；（８）ココアバターおよび坐薬ワックス等の添加剤；（９）ピーナッツオイル油、綿実油、サフラワー油、ごま油、オリーブオイル、コーンオイルおよび大豆油等のオイル；（１０）プロピレングリコール等のグリコール；（１１）グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコール等のポリオール；（１２）オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル等のエステル；（１３）寒天；（１４）水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム等の緩衝剤；（１５）アルギン酸；（１６）無発熱物質水；（１７）等張食塩水；（１８）リンガー溶液；（１９）エタノール；（２０）リン酸緩衝液；および（２１）医薬製剤において用いられる他の毒性のない相溶性のある物質。Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th, ed. (Alfonso R. Gennaro ed.), 2000を参照。

【0211】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つの本明細書に記載されるような化合物および／または塩を含む医薬組成物は、対象に、任意の多数の投与方法によって投与されてもよく、当該方法は、例えば、経口の（例えば、水溶液または非水溶液または懸濁液、錠剤、大丸薬、粉末、顆粒、舌用途のペースト等の飲薬、）；舌下の；肛門からの、直腸的な、または経膣的な（例えば、ペッサリー、クリーム、または泡）；非経口的な（例えば、滅菌溶液または懸濁液として、筋肉注射で、静脈内で、皮下で、または髄腔内で）；経鼻的な；腹腔内で；皮下で；経皮で（例えば、皮ふに貼り付けられるパッチとして）；局所的な（例えば、皮ふに適用されるクリーム、軟膏またはスプレーとして）投与を含む。また、少なくとも１つの本明細書に記載されるような化合物および／または塩は、吸入用に配合されてもよい。

【0212】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つの式 I, I I, I I I, I V, V, または V I の化合物またはその薬剤的に許容可能な塩は、滅菌水に単純に溶解または懸濁されてもよい。適切な投与方法および当該投与方法に適した組成物は、例えば、米国特許第6,110,

973号；5,763,493号；5,731,000号；5,541,231号；5,427,798号；5,358,970号；および4,172,896号と、それらで引用されている特許に見出すことができる。

【0213】

本明細書に記載の医薬組成物は、適宜、単位投与量形態で提供されてもよく、そして、薬理学の分野で周知の任意の方法により調製されてもよい。単一の投与形態を製造するために担体材料と組み合わせられてもよい活性成分の量は、治療される対象および投与の特定の形態によって変わる。単一の投与形態を製造するために担体材料と組み合わせられてもよい活性成分の量は、通常、治療効果を生ずる化合物の量となる。

【0214】

いくつかの実施形態では、この量は、活性成分の約1～約99%に及ぶ。

10

【0215】

別の実施形態では、この量は、約5～約70%、さらに別の実施形態では、約10～約30%に及ぶ。

【0216】

これらの組成物を調製する方法は、少なくとも1つの本明細書に記載の化合物および／または薬剤的に許容可能な塩を、少なくとも1つの担体および任意に1以上の添加剤と混合する工程を含む。

【0217】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、少なくとも1つの本明細書に記載の化合物および／または薬剤的に許容可能な塩を、液体担体、または微粉化した固形担体、またはその両方と、均一に混合することにより、必要であれば、生成物を成形することにより調製される。

20

【0218】

経口投与に適した医薬組成物は、カプセル、カシェ剤、ビル、錠剤、トローチ剤（通常、スクロースおよびアカシアまたはトラガカントである矯味ベースを用いて）、粉末、顆粒、または水性のまたは非水性の溶液または懸濁液、または水中油型または油中水型液体エマルション、またはエリキシル剤またはシロップ、またはトローチ（ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシア等の不活性ベースを用いて）および／または洗口液等の形態であってもよく、各々が、活性成分として、少なくとも1つの本明細書に記載の化合物および／または塩の所定量を含む。また、本明細書に記載の医薬組成物は、大丸薬、舐剤、またはペーストとして投与されてもよい。

30

【0219】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物および／または薬剤的に許容可能な塩は、クエン酸ナトリウムまたは第二リン酸カルシウム、および／または以下のいずれか等の1以上の薬剤的に許容可能な添加剤と混合されてもよい：（1）でんぶん、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、および／またはケイ酸等の充填剤または増量剤；（2）カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび／またはアカシア等のバインダー；（3）グリセロール等の保湿剤；（4）寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモでんぶんまたはタピオカでんぶん、アルギン酸、所定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウム等の崩壊剤；（5）パラフィン等の溶液緩染剤；（6）4級アンモニウム化合物等の吸収促進剤；（7）セチルアルコールおよびグリセロールモノステアレート等の湿潤剤；（8）カオリンおよびベントナイト粘土等の吸収剤；（9）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、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびそれらの混合物等の潤滑剤；（10）着色剤。カプセル、錠剤およびビルの場合、前記医薬組成物は、緩衝剤を含んでいてもよい。同様の種類の固形組成物は、ラクトースまたは乳糖と同様に高分子量ポリエチレングリコール等の添加剤を使用して、軟カプセルおよび硬ゼラチンカプセル中の充填剤として用いられてもよい。

40

【0220】

いくつかの実施形態では、錠剤、および糖衣錠、カプセル、ビルおよび顆粒等の他の固

50

形投与形態の医薬組成物は、腸溶コーティングおよび医薬製剤分野で周知の他のコーティング等の塗膜および殻と共に入手または調製されてもよい。それらは、所望の放出特性を与えるように、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリクス、リポソームおよび／またはミクロスフェアを用いて、それらの中の活性成分の放出を遅くまたは制御するように配合されてもよい。それらは、例えば、細菌保持フィルターを通したろ過により、または滅菌水または他の何らかの使用前にすぐに滅菌注射可能な媒体に溶解し得る滅菌固形組成物の形態の滅菌剤を組み込むことにより、滅菌されてもよい。また、これらの組成物は、任意に乳白剤を含んでいてもよく、消化管の所定部位で、任意にまたは遅発性の方法で、選択的に活性成分のみを放出する組成物であってもよい。用いてもよい埋封組成物の例は、ポリマー物質およびワックスを含む。前記活性成分は、適切であれば、上述した1以上の添加剤を有するマイクロカプセル化形態であってもよい。

10

【0221】

いくつかの実施形態では、経口投与の液体投与形態は、薬剂的に許容可能なエマルション、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシル剤を含む。活性成分に加えて、前記液体投与形態は、当技術分野で一般的に用いられている不活性希釈剤を含んでいてもよく、当該不活性希釈剤としては、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、オイル、綿の実、ラッカセイ、トウモロコシ、バクテリア、オリーブ、ひまし油、ごま油、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにこれらの混合物等の水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤等が挙げられる。

20

【0222】

いくつかの実施形態では、前記乳化剤は、綿の実、ラッカセイ、トウモロコシ、バクテリア、オリーブ、ひまし、およびごま油から選択される。

【0223】

また、不活性希釈剤に加えて、前記経口組成物は、湿潤剤、乳化および懸濁化剤、甘味料、香味料、着色剤、賦香、および防腐剤等のアジュバントを含んでいてもよい。

【0224】

前記活性化合物に加えて、懸濁液は、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天、およびトラガカント、ならびにこれらの混合物等の懸濁化剤を含んでいてもよい。

30

【0225】

直腸、膣、または尿道投与用の本明細書に記載の医薬組成物は、坐薬として提供されてもよく、当該医薬組成物は、本明細書に記載の1以上の化合物または塩を、ココアバター、ポリエチレングリコール、坐薬ワックスまたはサリチル酸塩等を含む1以上の好ましい刺激の少ない添加剤または担体と、混合することにより調製されてもよく、当該医薬組成物は、室温では固体だが、体温では液体であり、したがって、直腸または膣腔内で溶解し、そして前記活性化合物を放出する。

【0226】

代わりにまたは付加的に、本明細書に記載の医薬組成物は、カテーテル、ステント、ワイヤ、または他の腔内装置を経て送達されるための配合処方を含んでもよい。斯かる装置を経た送達は、嚢、尿道、尿管、直腸、または腸への送達に特に有用となり得る。

40

【0227】

また、膣投与に好ましい剤形は、ペッサリー、タンポン、クリーム、ジェル、ペースト、泡、またはスプレー剤形を含み、当技術分野で公知の斯かる担体を含む剤形が適切である。

【0228】

局所または経皮的投与用の投与形態は、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ジェル、溶液、パッチ、および吸入剤を含む。前記活性化合物は、滅菌状態

50

で、薬剂的に許容可能な担体、および任意の防腐剤、バッファー、または必要な場合は噴射剤と混合されてもよい。

【0229】

前記軟膏、ペースト、クリーム、およびジェルは、動物性油および植物性油、オイル、ワックス、パラフィン、でんぷん、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび亜鉛酸化物、またはこれらの混合物等の添加剤を含んでいてもよい。

【0230】

本明細書に記載の化合物に加えて、粉末およびスプレーは、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム、およびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物等の添加剤を含んでいてもよい。スプレーは、さらに、クロロフルオロ炭化水素、ならびにブタンおよびプロパン等の揮発性未置換炭化水素等の慣習的な噴射剤を含んでいてもよい。

10

【0231】

経皮パッチは、身体に対する制御された送達をもたらすという追加の利点を有する。斯かる投与形態は、前記化合物を適当な媒体に溶解または分散させることにより製造される。また、皮ふ上の流動を増大させるために、吸収促進剤を用いてもよい。斯かる流動の速さは、速度制御膜を備えるか、または前記化合物をポリマーマトリクスまたはジェル中に分散させるかのいずれかにより制御されてもよい。

【0232】

眼の剤形、眼軟膏剤、粉末、溶液等は、少なくとも1つの本明細書に記載の化合物または塩を含んでいてもよい。

20

【0233】

いくつかの実施形態では、非経口投与に好ましい本明細書に記載の医薬組成物は、少なくとも1つの式Iの化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩と、1以上の薬剂的に許容可能な滅菌等張水性または非水性溶液、分散液、懸濁液、またはエマルション、または滅菌粉末との組み合わせを含み、当該滅菌粉末は、使用直前に滅菌注射溶液または分散液内で再構成されてもよく、当該医薬組成物は、抗酸化物質、バッファー、静菌剤、溶質（処方物を所定の受け手の血液と等張にする）、懸濁化剤または増粘剤を含んでいてもよい。

【0234】

前記医薬組成物で採用してもよい好ましい水性および非水性担体の例は、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等）およびこれらの好ましい混合物、オリーブオイル等の植物性油、オレイン酸エチル等の注射可能な有機エステルを含む。

30

【0235】

適当な流動性は、例えば、レシチン等のコーティング材料の使用によって、分散液の場合は必要な粒径の維持によって、そして、界面活性剤の使用によって、保たれてもよい。

【0236】

また、これらの組成物は、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、および分散剤等のアジュバントを含んでいてもよい。微生物の活動の阻止は、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸、キレート剤等の種々の抗菌剤および抗真菌剤により確保されてもよい。

40

【0237】

いくつかの実施形態では、糖、塩化ナトリウム等の等張剤が、前記組成物に含まれていてもよい。加えて、前記注射可能な製剤形態の長期の吸収は、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチン等の吸収を遅くする薬剤を包含することによりもたらされてもよい。

【0238】

いくつかの場合では、薬の効果を延ばすために、皮下注射または筋肉注射からの前記薬の吸収を遅くすることが有利なこともある。これは、水への溶解性が乏しい結晶性または非晶質材料の液体懸濁液の使用により、達成することができる。そして、薬の吸収速度は、その溶解速度に依存し、それは今度は結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。あるいは

50

は、非経口投与された薬剤形態の遅い吸収は、オイルビヒクル中への前記薬剤の溶解または懸濁によって達成される。

【0239】

注射可能なデポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリド等の生分解性のポリマー中への対象化合物のマイクロカプセル化マトリクスの形成により製造される。ポリマーに対する薬剤の比、および採用する特定のポリマーの性質によって、薬剤放出の速度は、制御され得る。他の生分解性ポリマーの例は、ポリ（オルソエステル）およびポリ（無水物）を含む。また、注射可能なデポー剤形は、体組織に適合するリポソームまたはマイクロエマルジョン内に前記薬剤を封入することにより調製される。

【0240】

また、導入方法は、充電可能な手段または生分解性の手段によりもたらされ得る。様々なポリマーの遅い放出手段が、薬剤の制御された送達のために、近年、インビボで開発され、試験されてきた。生分解性および非生分解性ポリマーの両方を含め、様々な生体適合性ポリマー（ヒドロゲルを含む）が、特定の標的部位で化合物の持続した放出用のインプラントを形成するために用いられてもよい。

【0241】

以下にさらに詳細に説明されるように、本明細書に記載の医薬組成物は、1以上の公知の細胞障害性の血管標的剤または化学療法剤を含んでいてもよく、またはこれらと組み合わせて用いてもよく、これらは、以下に限定されないが、Xeloda（商標）（カペシタビン）、Paclitaxel（商標）、FUDR（フルオロウリジン）、Fludara（商標）（リン酸フルダラビン）、Gemzar（商標）（ゲムシタビン）、メトトレキサート、シスプラチン、カルボプラチン、アドリアマイシン、アバスチン、タルセバ、タクソール、タモキシフェン、Femora、テメゾラミド、シクロホスファミド、Erbix、Sutentを含む。

【0242】

いくつかの実施形態では、薬剤的に許容可能な組成物がヒト投与用である場合、前記水溶液は、発熱物質を含まないか、または実質的に発熱物質を含まない。前記添加剤は、例えば、薬剤を遅く放出させるために、または1以上の細胞、組織、または器官を選択的に標的とするために選択されてもよい。前記医薬組成物は、錠剤、カプセル、撒布カプセル、顆粒、粉末、シロップ、坐薬、注射等の投与単位形態であってもよい。また、前記組成物は、皮ふパッチ等の経皮的な送達システム中に存在していてもよい。

【0243】

本明細書では、用語「薬剤的に許容可能なプロドラッグ」は、式Iの化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩のプロドラッグを表し、それは、妥当な利益／リスク比に相応な、過剰な毒性、炎症、アレルギー反応なく、ヒトおよび下等動物の組織に接触するのに適しており、それらの意図した使用について効果的であり、また、可能であれば、本明細書に記載の化合物および薬剤的に許容可能な塩の両性イオン形態である。詳解は、ヒグチらの「Prodrugs as Novel Delivery Systems,」ACS Symposium Series, vol.14とRoche, E. B., ed. Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987において提供され、この両方が参照により本明細書に援用される。

【0244】

用語「薬剤的に許容可能な塩」は、本発明の組成物で用いられる化合物中に存在していてもよい酸性または塩基性の基の塩をいう。本質的に塩基性である本発明の組成物中に含まれる化合物は、様々な無機および有機酸との種々の塩を形成することができる。斯かる塩基性化合物の薬剤的に許容可能な酸付加塩を調製するのに用いることができる酸は、非毒性の酸付加塩を形成することができるものであり、すなわち、薬理学的に許容可能なアニオンを含み、これらに限定されないが、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸、そして、パラトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、パラブロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸および酢酸、ならびに関連した無機および有機酸を含む。したがって、斯かる薬剤的に許容可能な塩は、硫酸塩、ピロ硫酸塩

、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、一水素リン酸塩、二水素リン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプリン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1, 4-二酸、ヘキシン-1, 6-二酸、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、テレフタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 β -ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、マンデル酸塩、馬尿酸塩、グルコン酸塩、ラクトビオン酸塩等を含む。

10

【0245】

いくつかの実施形態では、薬剂的に許容可能な酸付加塩は、塩酸および臭化水素酸等の鉱酸で形成されたものと、フマル酸およびマレイン酸等の有機酸で形成されたものを含む。

【0246】

本質的に酸性である本発明の組成物中に含まれる化合物は、どのような無機塩基および有機塩基と反応して、薬剂的に許容可能な塩基塩を形成してもよい。塩基は、例えば、NaOHおよびKOH等の鉱塩基を含んでいてもよいが、当業者は、他の塩基も用いることができることを理解する。Ando et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th ed. 700-720 (Alfonso R. Gennaro ed.), 2000を参照。

20

【0247】

加えて、本明細書に記載の化合物が酸付加塩として得られる場合、その遊離塩基は、前記酸塩の溶液を塩基性化することにより得ることができる。逆に、前記生成物が遊離塩基である場合、付加塩、特に薬剂的に許容可能な付加塩は、塩基化合物から酸付加塩を調製する従来の方法に従って、当該遊離塩基を適切な有機溶媒に溶解し、その溶液を酸で処理することによって、製造することができる。当業者は、毒性のない薬剂的に許容可能な付加塩を調製するのに用いてもよい種々の合成方法を理解する。

【0248】

また、いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物の薬剂的に許容可能な付加塩は、水、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド等を有する種々の溶媒和物として存在していてもよい。また、斯かる溶媒和物の混合物が調製されてもよい。斯かる溶媒和物の源は、結晶化の溶媒、調製または結晶化の溶媒に内在するもの、または斯かる溶媒に付随するものであってもよい。

30

【0249】

(ヘテロアリーールアルキルベンズアミドの使用方法)

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物およびその薬剂的に許容可能な塩は、HIF-1 α および／またはHIF-2 α を発現する細胞を標的とする。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物およびその薬剂的に許容可能な塩は、HIF-1 α を発現する細胞を標的とする。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物およびその薬剂的に許容可能な塩は、HIF-2 α を発現する細胞を標的とする。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物およびその薬剂的に許容可能な塩は、HIF-1 α および／またはHIF-2 α を発現する細胞を標的とする。

40

【0250】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物およびその薬剂的に許容可能な塩は、機能性VHLを有さない細胞を標的とする。

【0251】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物およびその薬剂的に許容可能な塩は、細胞、特に、HIF-1 α および／またはHIF-2 α を発現するがん性細胞を治療するために用いられてもよい。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物およびそ

50

の薬剤的に許容可能な塩は、細胞、特に、H I F - 1 α を発現するがん性細胞を治療するために用いられてもよい。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物およびその薬剤的に許容可能な塩は、細胞、特に、H I F - 2 α を発現するがん性細胞を治療するために用いられてもよい。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物およびその薬剤的に許容可能な塩は、細胞、特に、H I F - 1 α および／またはH I F - 2 α を発現するがん性細胞を治療するために用いられてもよい。

【0252】

いくつかの実施形態では、前記化合物およびその薬剤的に許容可能な塩は、解糖を妨げる。

【0253】

所定の実施形態では、治療または予防される疾患は、がんである。

【0254】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物およびその薬剤的に許容可能な塩は、フォン・ヒッペル・リンドウ疾患（これは、網膜血管腫症、小脳網膜血管母斑症、家族性小脳網膜血管腫症、小脳網膜血管芽細胞腫症、ヒッペル病、ヒッペル・リンドウ症候群、H L S、V H L、リンドウ疾患または網膜小脳性血管腫症ともいわれる）等の欠損p V H Lたんぱく質により媒介される疾患を治療するために用いてもよい。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物およびその薬剤的に許容可能な塩は、眼、脳、脊髄、腎臓、膵臓、および／または副腎の様々な悪性および／または良性の腫瘍を治療するために用いられてもよく、V H Lを発症する個体は、斯かる腫瘍を処置されてもよい。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物およびその薬剤的に許容可能な塩は、血管腫症、血管芽細胞腫症、クローム親和細胞腫、腎がん、膵嚢胞症およびカフェオーレ斑等の欠損p V H Lたんぱく質により媒介される疾患を治療するために用いられてもよい。

【0255】

また、欠損p V H Lたんぱく質により媒介される疾患を治療する方法が提供され、当該方法は、対象に、少なくとも1つの式Iの化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩を投与する工程を含み、それは、それらの高い割合およびグルコース吸収と解糖への依存度のために、高いH I Fレベルを有する細胞に対して特に細胞障害性である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの式Iの化合物が、前記対象内でのグルコース吸収と利用を選択的に妨害する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの式Iの化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩が、P D K 1のH I F媒介誘導を阻害する。

【0256】

また、欠損p V H Lたんぱく質を有する細胞を標的とする方法が提供される。いくつかの実施形態では、前記細胞が、少なくとも1つの式Iの化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩に接触し、それは、当該細胞内でのグルコース吸収と利用を選択的に妨害する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの式Iの化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩が、P D K 1のH I F媒介誘導を阻害する。

【0257】

また、欠損p V H Lたんぱく質を有する細胞を選択的に殺す方法が提供される。いくつかの実施形態では、前記細胞が、少なくとも1つの式Iの化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩に接触し、それは、当該細胞内でのグルコース吸収と利用を選択的に阻害する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの式Iの化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩が、P D K 1のH I F媒介誘導を阻害する。

【0258】

H I F - 1 α および／またはH I F - 2 α により媒介される疾患を治療する方法が提供され、当該方法は、対象に、少なくとも1つの式Iの化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩を投与する工程を含み、それは、それらの高い割合およびグルコース吸収と解糖への依存度のために、高いH I Fレベルを有する細胞に対して特に細胞障害性である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの式I、I I、I I I、I V、V、またはV Iの化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩が、前記対象内でのグルコース吸収と利用を選択

10

20

30

40

50

的に妨害する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの式 I, I I, I I I, I V, V, または V I の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩が、P D K 1 の H I F 媒介誘導を阻害する。

【0259】

また、細胞をエネルギー生産のために好気性解糖に大きく依存させる遺伝子変化または後成的変化を含む細胞によって媒介される疾患の治療方法が提供され、当該方法は、対象に、少なくとも1つの式 I, I I, I I I, I V, V, または V I の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩を投与する工程を含み、それは、細胞をエネルギー生産のために好気性解糖に大きく依存させる遺伝子変化または後成的変化を含む細胞に対して特に細胞障害性である。

10

【0260】

また、細胞をエネルギー生産のために好気性解糖に大きく依存させる遺伝子変化または後成的変化を含む細胞を選択的に殺す方法が提供され、当該方法は、前記細胞に、少なくとも1つの式 I, I I, I I I, I V, V, または V I の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩を投与する工程を含み、それは、細胞をエネルギー生産のために好気性解糖に大きく依存させる遺伝子変化または後成的変化を含む細胞に対して特に細胞障害性である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの式 I, I I, I I I, I V, V, または V I の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩が、細胞をエネルギー生産のために好気性解糖に大きく依存させる遺伝子変化または後成的変化を含む細胞におけるグルコース吸収と利用を選択的に妨害する。

20

【0261】

また、G L U T 1 により媒介される疾患を治療する方法が提供され、当該方法は、その治療を必要とする対象に、少なくとも1つの式 I, I I, I I I, I V, V, または V I の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩を投与する工程を含む。また、G L U T 1 により媒介される疾患を治療する方法が提供され、当該方法は、対象に、少なくとも1つの式 I, I I, I I I, I V, V, または V I の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩を投与する工程を含み、それは、それらの高い割合およびグルコース吸収と解糖への依存度のために、高い G L U T 1 レベルを有する細胞に対して特に細胞障害性である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの式 I, I I, I I I, I V, V, または V I の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩が、前記対象内でのグルコース吸収と利用を選択的に妨害する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの式 I, I I, I I I, I V, V, または V I の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩が、G L U T 1 によるグルコース輸送を阻害する。

30

【0262】

また、がん治療候補としての化合物を特定する方法が提供され、当該方法は、細胞の第1集団を暴露する工程であって、当該細胞が試験化合物に対して G L U T 2 ではなく G L U T 1 の高い発現を有し、前記試験化合物の細胞毒性を検定する、工程、細胞の第2集団を暴露する工程であって、当該細胞が試験化合物に対して G L U T 1 ではなく G L U T 2 の高い発現を有し、前記試験化合物の細胞毒性を検定する、工程、および前記試験化合物が細胞の前記第2集団よりも細胞の前記第1集団において有意に高い細胞毒性を誘起する場合に、がん治療候補としての前記試験化合物を特定する工程、を含む。また、斯かる方法により特定された、少なくとも1つの化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩が提供される。

40

【0263】

治療を受ける対象は、斯かる治療を必要とする任意の哺乳類であってよい。斯かる哺乳動物は、ヒト、ヒツジ、ウシ、ウマ、ブタ、イヌ、ネコ、非ヒト霊長類、マウス、およびラット等を含む。いくつかの実施形態では、前記対象は、ヒトである。いくつかの実施形態では、前記対象は、非ヒト哺乳類である。

【0264】

「治療有効量」は、所望の治療効果（例えば、疾患の治療または予防）を生じさせるた

50

めに十分な化合物の濃度をいう。前記化合物の治療有効量は、対象の重量、性別、年齢、および病歴によって変動することが一般的に理解される。前記有効量に影響する他の要素は、これらに限定されないが、患者の状態の重症度、治療される疾患、前記化合物の安定性を含むことがあり、そして必要に応じて、本明細書に記載の化合物およびその薬剤的に許容可能な塩と共に、別の種類の治療剤が投与される。前記薬剤の複数投与によって、多量の合計投与量が送達されてもよい。効能および投与量を決定する方法は、当業者に公知である。例えば、Roden, Harrison's Principles of Internal Medicine, Ch. 3, McGraw-Hill, 2004を参照。

【0265】

本明細書に記載の少なくとも1つの化合物およびその薬剤的に許容可能な塩を含む医薬組成物中の活性成分の実際の投与レベルは、患者に対して毒性なく、特定の患者、組成物、および投与形態について所望の治療反応を達成するために有効な前記活性成分の量を得るために、変動することがある。

10

【0266】

当技術分野の通常の知識を有する医師または獣医師は、必要とされる医薬組成物の前記有効量を容易に決定および処方することができる。

例えば、前記医師または獣医師は、前記医薬組成物において用いられている本明細書に記載の化合物の用量を、所望の治療効果を達成するために必要とされる用量よりも低いレベルで開始することができ、そして、所望の効果が達成されるまで徐々にその用量を増やすことができる。

20

【0267】

一般的に、少なくとも1つの式 I, II, III, IV, V, または VI の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩の好ましい1日の用量は、治療効果を生じるために効果的な最も低い用量である前記化合物の量となる。斯かる有効用量は、通常、本明細書に記載の要素に依存する。

【0268】

必要に応じて、前記活性化合物の効果的な1日の容量は、任意の投与形態で、1日を通じて、適度な間隔で、別々に投与される1, 2, 3, 4, 5, 6、またはそれ以上の副投与として投与されてもよい。

【0269】

いくつかの実施形態では、前記活性化合物は、1日に2または3回投与されてもよい。別の実施形態では、前記活性化合物は、1日に一度投与される。

30

【0270】

投与の最適な頻度と有効用量は、個体によって異なり、治療される特定の疾患に依存し、当業者によって決定され得る。

【0271】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの式 I, II, III, IV, V, または VI の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩の有効用量は、1日に約1mgと低い量から1日に約1000mgと高い量まで及ぶ（これらの間の全ての中間の用量を含む）。

【0272】

別の実施形態では、有効容量は、1日に約10mgから1日に約100mgまで及ぶ（これらの間の全ての中間の用量を含む）。前記組成物は、単一の用量または複数の分割された用量で投与されてもよい。

40

【0273】

本明細書に記載のように、少なくとも1つの式 I, II, III, IV, V, または VI の化合物は、がんの治療または予防に用いられてもよい。いくつかの実施形態では、斯かる方法は、さらに、化学療法剤の投与をさらに含んでもよい。

【0274】

式 I, II, III, IV, V, または VI の化合物および医薬組成物と同時投与されてもよい化学療法剤は、以下のものを含む：アレムツズマブ、アミノグルテチミド、アム

50

サクリン、アナストロゾール、アスパラギナーゼ、カルメット・グラン菌、ベバシズマブ、ビカルタミド、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブセレリン、ブスルファン、カンボテシン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、C e a V a c、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、コルヒチン、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクリズマブ、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエネストロール、ジエチルスチルベストロール、ドセタキセル、ドキソルビシン、エドレコロマブ、エピルビシン、エブラツズマブ、エルロチニブ、エストラジオール、エストラムスチン、エトポシド、エキセメスタン、フィルグラスチム、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオロウラシル、フルオキシメステロン、フルタミド、ゲムシタビン、ゲムツズマブ、ゲニステイン、ゴセレリン、h u j 5 9 1、ヒドロキシウレア、イブリツモマブ、イダルビシン、イホスファミド、I G N-1 0 1、イマチニブ、インターフェロン、インターロイキン-2、イリノテカン、イロノテカン、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミゾール、リンツズマブ、ロムスチン、MDX-2 1 0、メタロレタミン、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ミツモマブ、ニルタミド、ノコダゾール、オクトレオチド、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、ペントスタチン、ペルツズマブ、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ソラフィニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、スラミン、タモキシフェン、テモゾロマイド、テムシロリムス、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、二塩化チタノセン、トポテカン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン、バタラニブ、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、およびビノレルビン。

10

20

【0275】

本明細書に記載の化合物との組み合わせについて他の有用な化学療法剤は、MDX-0 1 0 ; M A b、A M E ; A B X-E G F ; E M D 7 2 0 0 0 ; アボリズマブ ; ラベツズマブ ; i o r-t 1 ; M D X-2 2 0 ; M R A ; H-1 1 s c F v ; オレゴボマブ ; h u j 5 9 1 M A b, B Z L ; ビジリズマブ ; T r i G e m ; T r i A b ; R 3 ; M T-2 0 1 ; G-2 5 0 ; 1 C 1 1 ; G l i o M A b-H ; I N G-1 ; A n t i-L C G M A b s ; M T-1 0 3 ; K S B-3 0 3 ; T h e r e x ; K W-2 8 7 1 ; A n t i-H M I. 2 4 ; A n t i-P T H r P ; 2 C 4 抗体 ; S G N-3 0 ; T R A I L-R I M A b, C A T ; 前立腺がん抗体 ; H 2 2 x K i-4 ; A B X-M A I ; I m u t e r a n ; および M o n o p h a r m-C を含む。

30

【0276】

これらの化学療法剤は、その作用メカニズムによって分類されてもよく、例えば、以下のグループがある：ピリミジン類似体（例えば、5-フルオロウラシル、フロキシウリジン、カペシタビン、ゲムシタビンおよびシタラビン）およびプリン類似体、葉酸拮抗薬および関連する阻害剤（例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチンおよび2-クロロデオキシシアデノシン（クラドリビン））等の代謝拮抗物質／抗がん剤；ビンカ・アルカロイド（例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン、およびビノレルビン）、タキサン（パクリタキセル、ドセタキセル）ビンクリスチン、ビンブラスチン、ノコダゾール、エポチロン、ナベルピン、エピジポドフィロトキシシン（テニポシド）等の微小管攪乱物質、DNA損傷剤（例えば、アクチノマイシン、アムサクリン、アントラサイクリン、ブレオマイシン、ブスルファン、カンプトセシン、カルボプラチン、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、シトキサン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドセタキセル、ドキソルビシン、エピルビシン、ヘキサメチルメラミンオキサリプラチン、イホスファミド、メルファラン、メクロレタミン、マイトマイシン、ミトキサントロン、ニトロソウレア、パクリタキセル、プリカマイシン、プロカルバジン、テニポシド、トリエチレンチオホスホルアミドおよびエトポシド（V P 1 6））等の天然産物を含む抗増殖剤／抗有糸分裂剤；ダクチノマイシン（アクチノマイシンD）、ダウノルビシン、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、イダルビシン、アントラサイクリン、ミトキサントロン

40

50

、ブレオマイシン、プリカマイシン（ミトラマイシン）およびマイトマイシン等の抗生物質；酵素（例えば、L-アスパラギナーゼ、これは全身にL-アスパラギンを代謝し、その細胞独自のアスパラギンを合成する能力がない細胞を取り除く）；抗血小板剤；ナイトロジェン・マスタード（例えば、メクロレタミン、シクロホスファミドおよび類似体、メルファラン、クロラムブシル）、エチレンイミンおよびメチルメラミン（例えば、ヘキサメチルメラミンおよびチオテパ）、アルキルスルホン酸塩-ブスルファン、ニトロソウレア（例えば、カルムスチン（BCNU）および類似体、ストレプトゾシン）、トラゼン-ダカルバジニン（DTIC）等の抗増殖剤／抗有糸分裂アルキル化剤；葉酸類似体（例えば、メトトレキサート）等の抗増殖剤／抗有糸分裂代謝拮抗剤；白金配位錯体（例えば、シスプラチン、カルボプラチン）、プロカルバジン、ヒドロキシウレア、ミトタン、アミノグルテチミド；ホルモン、ホルモン類似体（例えば、エストロゲン、タモキシフェン、ゴセレリン、ピカルタミド、ニルタミド）およびアロマターゼ阻害剤（例えば、レトロゾール、アナストロゾール）；抗凝血剤（例えば、ヘパリン、合成ヘパリン塩およびトロンビンの他の阻害剤）；線維素溶解剤（例えば、組織プラスミノゲン活性化因子、ストレプトキナーゼおよびウロキナーゼ）、アスピリン、COX-2阻害剤、ジピリダモール、チクロピジン、クロピドグレル、アブシキシマブ；抗転位剤；抗分泌剤（例えば、グレベリン）；免疫抑制剤（例えば、シクロスポリン、タクロリムス（FK-506）、シロリムス（ラパマイシン）、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル）；血管新生阻害化合物（例えば、TNF-470、ゲニステイン）および増殖因子阻害剤（例えば、血管内皮増殖因子（VEGF）阻害剤、繊維芽細胞増殖因子（FGF）阻害剤、表皮増殖因子（EGF）阻害剤）；アンジオテンシン受容体ブロッカー；酸化窒素供与体；アンチセンス・オリゴヌクレオチド；抗体（例えば、トラスツズマブおよび上に挙げた他のもの）；細胞周期阻害剤および分化誘導剤（例えば、トレチノイン）；mTOR阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、アムサクリン、カンプトセシン、ダウノルビシン、ダクチノマイシン、エニボシド、エピルビシン、エトポシド、イダルビシン、イリノテカン（CPT-11）、ミトキサントロン、トポテカン、イリノテカン）、コルチコステロイド（例えば、コルチゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルペドニゾロン、プレドニゾンおよびプレニゾロン）；増殖因子シグナル変換キナーゼ阻害剤；ミトコンドリア機能障害誘導因子およびカスパーゼ活性化因子；クロマチン攪乱物質。

10

20

30

【0277】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの式I，II，III，IV，V，またはVIの化合物を含む医薬組成物は、化学療法剤と単独または組み合わせのいずれかで同時投与されてもよい。

【0278】

その組み合わせが従来の化学療法剤により少ない用量でより大きな効果を発揮させるため、少なくとも1つの式I，II，III，IV，V，またはVIの化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩と、従来の化学療法剤とを含む併用療法は、当技術分野で既知の併用療法に対して有利となり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の式I，II，III，IV，V，またはVIの化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩との組み合わせを用いた場合、化学療法剤または従来の化学療法剤の組み合わせについての有効用量（ED₅₀）は、従来の化学療法剤単独の場合のED₅₀よりも少なくとも2倍以上少ない。別の実施形態では、前記ED₅₀は、約5倍、約10倍、そしてさらに約25倍少ない。逆に、本明細書に記載の化合物、または薬剤的に許容可能な塩との組み合わせを用いた場合、斯かる化学療法剤または斯かる化学療法剤の組み合わせについての治療指数（TI）は、従来の化学療法剤単独の場合のTIよりも少なくとも2倍以上大きいことがある。別の実施形態では、前記TIは、約5倍、約10倍、そしてさらに約25倍大きい。

40

【0279】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の前記化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩は、放射線治療と組み合わせて投与されてもよい。

50

【実施例】

【0280】

本開示を以下の例を用いてさらに説明するが、以下の例は、本明細書に記載の特定の方法に本開示の範囲または精神を限定するためのものと解釈されるべきではない。以下の例は、所定の実施形態を説明するために提供されるものであり、それによって意図される本開示の範囲を限定するものではないことが理解される。さらに、本開示の精神および／または添付の請求の範囲から逸脱することなく当業者に示唆され得る様々な他の実施形態、変更、およびその等価物が行われてもよいことが理解される。

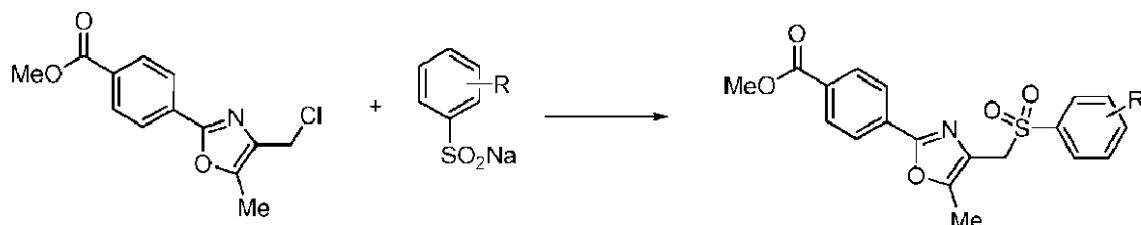
【0281】

分析は、Campbell Microanalytical Laboratory, University of Otago, Dunedin, NZ において行った。融点は、Electrothermal 2300 Melting Point Apparatusで測定した。NMRスペクトルは、 ^1H スペクトルについては400 MHzおよび ^{13}C スペクトルについては100 MHzで、Bruker Avance 400分光計で得た。特に明記しない限り、スペクトルは、 $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ 中で測定し、 Me_4Si を参照した。化学シフトおよび結合定数は、それぞれppmおよびHzの単位で記録した。帰属は、COSY、HSQCおよびHMB Cの二次元実験を使用して決定した。低分解能質量スペクトルは、50 Vのコロナ電圧および400 °Cの供給源温度で大気圧化学イオン化（APCI）モードを使用してSurveyor MSQ質量分析計へのメタノール溶液の直接注入によって収集した。有機溶媒中の溶液は無水 MgSO_4 で乾燥した。溶媒は、減圧下でロータリーエバポレーターで蒸発させた。薄層クロマトグラフィーは、アルミニウムで裏打ちされたシリカゲルプレート（Merck 60 F_{254} ）を用いて、UV光（254nm）または I_2 への暴露によって成分を視覚化して行った。カラムクロマトグラフィーは、シリカゲル（Merck 230-400メッシュ）で行った。DCMは、ジクロロメタンを指す；DIEAは、ジイソプロピルエチルアミンを指す；DMEは、ジメトキシエタンを指し、DMFは、N，N-ジメチルホルムアミドを指す；エーテルは、ジエチルエーテルを指す；EtOAcは酢酸エチルを指す；EtOHはエタノールを指す；HBTUは、O-ベンゾトリアゾール-N，N，N'，N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートを指す；MeOHは、メタノールを指す；pet. etherは石油エーテルを指し、沸点範囲は40～60 °Cである；THFは、ナトリウムベンゾフェノンケチルで乾燥したテトラヒドロフランを指す。

【0282】

【化65】

方法A



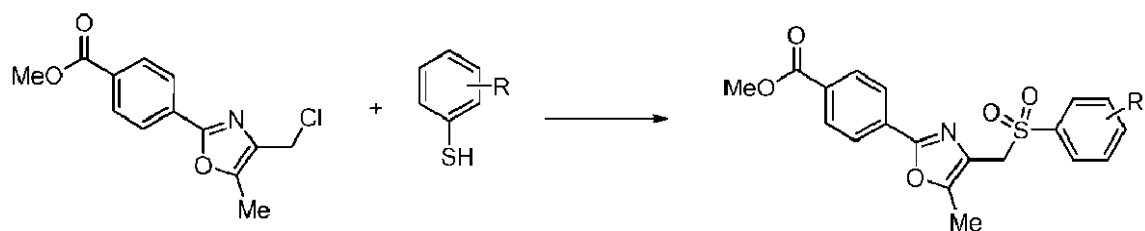
【0283】

乾燥DMF（20 mL）中で、クロリド（1.0 mmol）とアリールスルフィン酸ナトリウム（1.1 mmol）との混合物を70 °Cで3時間攪拌した。その溶媒を蒸発させ、その残渣をEtOAc（100 mL）中に懸濁させ、水（2×20 mL）で洗浄し、食塩水（20 mL）で洗浄し、乾燥した。その溶媒を蒸発させ、その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、安息香酸塩を得た。

【0284】

【化 6 6】

方法B



10

【0 2 8 5】

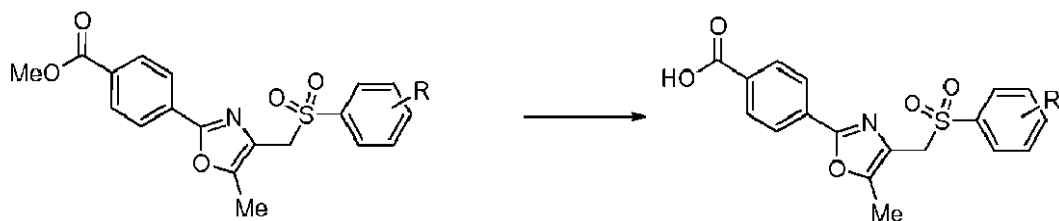
乾燥DMF (20 mL) 中で、クロリド (1.0 mmol) と、アリールチオール (1.1 mmol) と、 K_2CO_3 (1.1 mmol) との混合物を70℃で16時間撹拌した。その混合物を5℃まで冷却し、mCPBA (2.5 mmol) を加え、その混合物を5℃で1時間撹拌した。その混合物を水 (100 mL) 中に注ぎ、30分間撹拌した。その沈殿物をろ過し、水で洗浄し、次いでEtOAc (100 mL) と希釈水性 NH_3 (2 × 50 mL) で分配した。その有機留分を水 (50 mL) で洗浄し、食塩水 (30 mL) で洗浄し、乾燥した。その溶媒を蒸発させ、その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、安息香酸塩を得た。

【0 2 8 6】

20

【化 6 7】

方法C



30

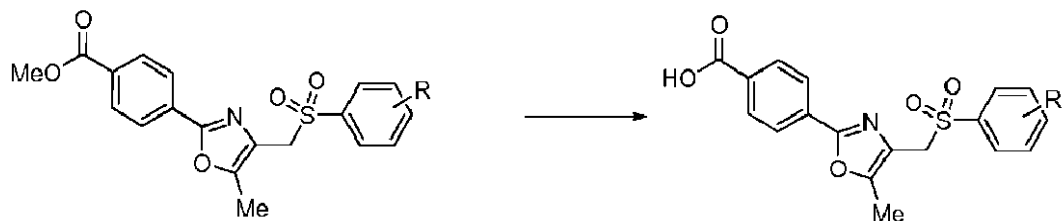
【0 2 8 7】

安息香酸塩 (1.0 mmol) と6M HCl (10 mL) との混合物を還流温度で16時間撹拌した。その混合物を冷却し、水/水 (40 mL) で希釈し、30分間撹拌した。その沈殿物をろ過し、水 (20 mL) で洗浄し、乾燥して、その酸を得た。

【0 2 8 8】

【化 6 8】

方法D



40

【0 2 8 9】

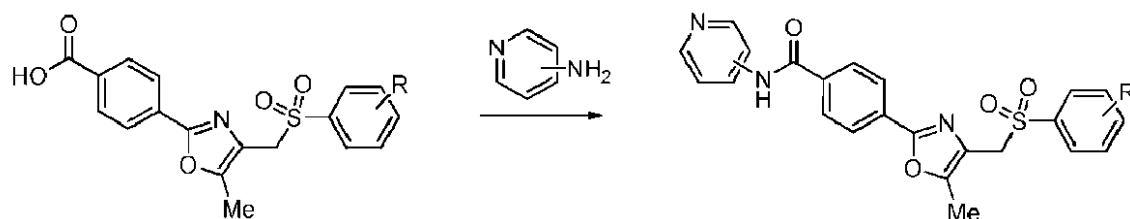
ジオキサン (10 mL) 中で、安息香酸塩 (1.0 mmol) と2M NaOH (10 mL) との混合物を還流温度で2時間撹拌した。その混合物を冷却し、その有機溶媒を蒸発させた。その残った混合物を水 (40 mL) で希釈し、 Et_2O (10 mL) で洗浄した。その水相のpHを6M HCl (10 mL) で2に調節し、その混合物を5℃で1時間撹拌した。その沈殿物をろ過し、水 (10 mL) で洗浄し、乾燥して、酸を得た。

50

【0290】

【化69】

方法E



10

【0291】

乾燥THF（20 mL）中の安息香酸（1.0 mmol）とDMF（2滴）との攪拌した懸濁液に、塩化オキサリル（1.5 mmol）を滴下し、その溶液を20℃で2時間攪拌し、次いで、66℃で1時間攪拌した。その溶液を20℃まで冷却し、その溶媒を蒸発させた。その残渣を乾燥ピリジン（10 mL）に溶解させ、アミン（1.1 mmol）を加えて、その溶液を20℃で16時間攪拌した。その溶媒を蒸発させ、その残渣を氷／水（50 mL）中に1時間懸濁させた。その沈殿物をろ過し、水（5 mL）で洗浄し、乾燥した。その粗固体をカラムクロマトグラフィーで精製し、ベンズアミドを得た。

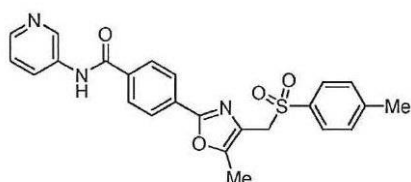
【0292】

20

例1

4-（5-メチル-4-〔〔（4-メチルフェニル）スルホニル〕メチル〕-1,3-オキサゾール-2-イル）-N-（3-ピリジニル）ベンズアミド（5）

【化70】



30

【0293】

メチル 4-（4,5-ジメチル-3-オキシド-1,3-オキサゾール-2-イル）安息香酸塩（1）

HOAc（25 mL）中のメチル 4-ホルミルベンゾエート（8.20 g、50.0 mmol）と、2,3-ブタンジオン 2-オキシム（5.05 g、50 mmol）との溶液に、0℃でHClガスを通して泡立たせ、その混合物を0℃で30分間攪拌した。その混合物をEt₂O（300 mL）で希釈し、その沈殿物をろ過し、Et₂O（50 mL）で洗浄し、真空中で乾燥し、白色粉末のN-オキシド1（12.05 g、97%）を得た：mp（Et₂O）127-128℃；¹H NMR（CDCl₃）δ 8.44（br d, J=8.8 Hz, 2H, H-2, H-6）, 8.23（br d, J=8.8 Hz, 2H, H-3, H-5）, 3.98（s, 3H, OCH₃）, 2.50（s, 2H, CH₃）, 2.47（s, 3H, CH₃）；MS m/z 248.6（MH⁺, 100%）。

40

【0294】

メチル 4-〔4-（クロロメチル）-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル〕安息香酸塩（2）

乾燥DCM（100 mL）中のN-オキシド1（5.0 g、20.2 mmol）の攪拌した溶液に、POCl₃（2.23 mL、24.3 mmol）を滴下し、その混合物を40℃で16時間攪拌した。その溶液を、氷／1M NaOHの溶液（100 mL）のスラリーに注ぎ、その混合物を10分間攪拌した。その混合物をDCM（3×50 mL）で抽

50

出し、その混合有機抽出物を乾燥し、その溶媒を蒸発させた。その残渣を20% EtOAc/pet. etherで溶離したカラムクロマトグラフィーで精製し、白色粉末の安息香酸塩2 (4.12 g、77%)を得た：mp (EtOAc) 127–128°C；¹H NMR (CDCl₃) δ 8.06–8.12 (m, 4H, H-2, H-3, H-5, H-6), 4.56 (s, 2H, CH₂Cl), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 2.45 (s, 3H, CH₃)；MS m/z 266.6 (MH⁺, 100%)。C₁₃H₁₂ClNO₃の計算値：C, 58.77；H, 4.55；N, 5.27。実測値：C, 58.82；H, 4.43；N, 5.18%。

【0295】

メチル 4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)安息香酸塩(3)方法A

クロリド2 (1.54 g、5.8 mmol)と4-メチルベンゼンスルフィオン酸ナトリウム (1.08 g、6.1 mmol)との混合物が、白色粉末の安息香酸塩3 (1.96 g、88%)を与えた：mp (EtOAc) 177–178°C；¹H NMR (CDCl₃) δ 8.08 (ddd, J=8.7, 2.0, 1.6 Hz, 2H, H-2, H-6), 7.92 (ddd, J=8.7, 2.0, 1.6 Hz, 2H, H-3, H-5), 7.69 (ddd, J=8.3, 1.9, 1.7 Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.30 (br d, J=8.3 Hz, 2H, H-3', H-5'), 4.29 (s, 2H, CH₂SO₂), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 2.43 (s, 3H, CH₃), 2.31 (s, 3H, CH₃)；MS m/z 386.5 (MH⁺, 100%)。C₂₀H₁₉NO₅Sの計算値：C, 62.32；H, 4.97；N, 3.63。実測値：C, 62.59；H, 4.96；N, 3.71%。

【0296】

4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)安息香酸(4)方法C

安息香酸塩3 (1.96 g、5.1 mmol)と6M HCl (50 mL)との反応により白色固体の酸4 (1.83 g、97%)を得た：mp (H₂O) 242–245°C；¹H NMR δ 13.16 (br s, 1H, CO₂H), 8.05 (ddd, J=8.6, 1.9, 1.5 Hz, 2H, H-2, H-6), 7.92 (ddd, J=8.6, 1.9, 1.5 Hz, 2H, H-3, H-5), 7.67 (br d, J=8.3 Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.42 (br d, J=8.3 Hz, 2H, H-3', H-5'), 4.63 (s, 2H, CH₂SO₂), 2.40 (s, 3H, CH₃), 2.13 (s, 3H, CH₃)；MS m/z 372.8 (MH⁺, 100%)。C₁₉H₁₇NO₅Sの計算値：C, 61.44；H, 4.61；N, 3.77。実測値：C, 61.67；H, 4.57；N, 3.79%。

【0297】

4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニル)ベンズアミド(5)方法E

塩化オキサリル (100 μL、1.1 mmol)と安息香酸4 (207 mg、0.6 mmol)とを反応させ、続いて3-アミノピリジン (58 mg、0.6 mmol)に結合させ、白色粉末のベンズアミド5 (148 mg、59%)を得た：mp (EtOAc) 248–250°C；¹H NMR δ 10.56 (s, 1H, CONH), 8.94 (d, J=2.2 Hz, 1H, H-2'), 8.33 (dd, J=4.7, 1.5 Hz, 1H, H-6'), 8.20 (ddd, J=8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1H, H-4'), 8.10 (br d, J=8.6 Hz, 2H, H-2, H-6), 7.97 (br d, J=8.6 Hz, 2H, H-3, H-5), 7.69 (br d, J=8.3 Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7.38–7.45 (m, 3H, H-5', H-3'', H-5''), 4.65 (s, 2H, CH₂SO₂), 2.41 (s, 3H, CH₃), 2.16 (s, 3H, CH₃)；¹³C NMR δ 165.0, 157.9, 150.1, 144.7 (2), 144.5, 142.1, 135.6, 135.5, 129.7 (2)

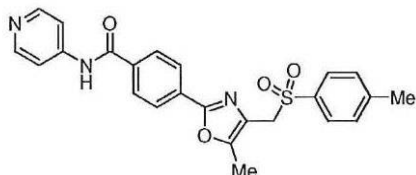
), 129.3, 128.6 (2), 128.3 (2), 127.4, 126.1, 125.5 (2), 123.5, 53.0, 21.1, 9.7; MS m/z 448.7 (MH^+ , 100%). $C_{24}H_{21}N_3O_4S$ の計算値: C, 64.41; H, 4.73; N, 9.39。実測値: C, 64.18; H, 4.74; N, 9.39%。

【0298】

例 2

4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(4-ピリジニル)ベンズアミド(6)

【化71】



【0299】

4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(4-ピリジニル)ベンズアミド(6) 方法 E

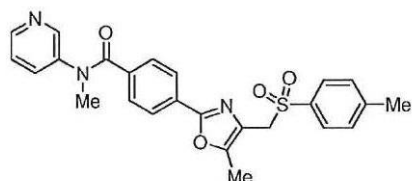
塩化オキサリル(70λL、0.8mmol)と安息香酸4(200mg、0.5mmol)とを反応させ、続いて4-アミノピリジン(56mg、0.6mmol)に結合させ、開始物質(52mg、26%)と白色粉末のベンズアミド6(157mg、65%)を得た: mp (EtOAc) 229-231°C; ^1H NMR δ 10.69 (s, 1H, CONH), 8.50 (dd, $J=6.3, 1.5$ Hz, 2H, H-2', H-6'), 8.10 (dd, $J=8.6, 1.8$ Hz, 2H, H-2, H-6), 7.97 (dd, $J=8.6, 1.8$ Hz, 2H, H-3, H-5), 7.80 (dd, $J=6.3, 1.5$ Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.68 (br d, $J=8.3$ Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7.43 (br d, $J=8.3$ Hz, 2H, H-3'', H-5''), 4.65 (s, 2H, CH_2SO_2), 2.41 (s, 3H, CH_3), 2.16 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR δ 165.6, 157.9, 150.3 (2), 150.1, 145.8, 144.5, 135.6, 135.4, 129.7 (2), 129.5, 128.7 (2), 128.3 (2), 126.1, 125.5 (2), 114.1 (2), 53.0, 21.1, 9.7; MS m/z 448.7 (MH^+ , 100%). $C_{24}H_{21}N_3O_4S \cdot 1/4 CH_3OH$ の計算値: C, 63.94; H, 4.87; N, 9.23。実測値: C, 63.89; H, 4.86; N, 9.02%。

【0300】

例 3

N-メチル-4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニル)ベンズアミド(7)

【化72】



【0301】

N-メチル-4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニル)ベンズアミド(7) 方

法 E

塩化オキサリル (100 λ L、1.1 mmol) と安息香酸 4 (275 mg、0.7 mmol) とを反応させ、続いて N-メチル-N-(3-ピリジニル) アミン (88 mg、0.8 mmol) に結合させ、白色粉末のベンズアミド 7 (237 mg、69%) を得た：mp (MeOH) 195–197 °C；¹H NMR δ 8.37 (d, J=2.4 Hz, 1H, H-2'), 8.35 (dd, J=4.7, 1.5 Hz, 1H, H-6'), 7.72 (ddd, J=8.2, 2.4, 1.5 Hz, 1H, H-4'), 7.67 (br d, J=8.5 Hz, 2H, H-2, H-6), 7.63 (br d, J=8.2 Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7.37–7.42 (m, J=8.2 Hz, 4H, H-3, H-5, H-3'', H-5''), 7.34 (ddd, J=8.2, 4.7 Hz, 1H, H-5'), 4.58 (s, 2H, CH₂SO₂), 3.42 (s, 3H, NCH₃), 2.34 (s, 3H, CH₃), 2.06 (s, 3H, CH₃)；¹³C NMR δ 168.8, 157.8, 149.8, 148.1, 147.3, 144.4, 140.7, 137.4, 135.5, 134.2, 129.6 (2), 129.0 (2), 128.2 (2), 127.2, 125.9, 125.0 (2), 123.8, 52.9, 37.6, 21.0, 9.6；MS m/z 462.6 (MH⁺, 100%)。C₂₅H₂₃N₃O₄S の計算値：C, 65.06；H, 5.02；N, 9.10。実測値：C, 64.90；H, 4.92；N, 8.83%。

10

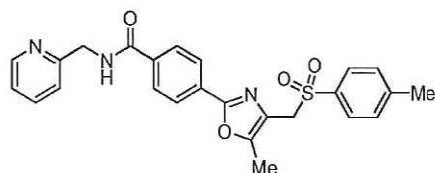
【0302】

例 4

4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(2-ピリジニルメチル)ベンズアミド (8)

20

【化 7 3】



【0303】

4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(2-ピリジニルメチル)ベンズアミド (8) 方法 E

30

塩化オキサリル (75 λ L、0.9 mmol) と安息香酸 4 (215 mg、0.6 mmol) とを反応させ、続いて 2-ピリジニルメチルアミン (68 λ L、0.6 mmol) に結合させ、白色粉末のベンズアミド 8 (221 mg、83%) を得た：mp (EtOAc) 154–155 °C；¹H NMR δ 9.21 (t, J=6.0 Hz, 1H, CONH), 8.52 (dd, J=4.8, 1.5 Hz, 1H, H-6'), 8.04 (d, J=8.6 Hz, 2H, H-2, H-6), 7.91 (d, J=8.6 Hz, 2H, H-3, H-5), 7.77 (dt, J=7.8, 1.8 Hz, 1H, H-4'), 7.67 (d, J=8.3 Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7.42 (d, J=8.3 Hz, 2H, H-3'', H-5''), 7.35 (d, J=7.8 Hz, 1H, H-3'), 7.27 (dd, J=7.7, 4.8 Hz, 1H, H-5'), 4.63 (s, 2H, CH₂SO₂), 4.59 (d, J=6.0 Hz, 2H, CH₂N), 2.41 (s, 3H, CH₃), 2.14 (s, 3H, CH₃)；¹³C NMR δ 165.6, 158.6, 158.0, 149.9, 148.8, 144.5, 136.7, 135.6, 135.5, 129.6 (2), 128.8, 128.3 (2), 128.1 (2), 126.0, 125.4 (2), 122.1, 121.0, 53.0, 44.8, 21.0, 9.7；MS m/z 462.6 (MH⁺, 100%)。C₂₅H₂₃N₃O₄S の計算値：C, 65.06；H, 5.02；N, 9.10。実測値：C, 65.03；H, 5.00；N, 9.11%。

40

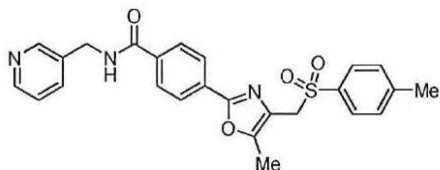
50

【0304】

例 5

4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド(9)

【化74】



10

【0305】

4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド(9) 方法 E

塩化オキサリル(195λL、2.2mmol)と安息香酸4(415mg、1.1mmol)とを反応させ、続いて3-ピリジニルメチルアミン(125λL、1.2mmol)に結合させ、白色粉末のベンズアミド9(406mg、79%)を得た:mp(EtOAc)190-191℃; ¹H NMR δ 9.20(t, J=5.8Hz, 1H, CONH), 8.57(d, J=1.7Hz, 1H, H-2'), 8.47(dd, J=4.8, 1.5Hz, 1H, H-6'), 8.00(d, J=8.5Hz, 2H, H-2, H-6), 7.90(d, J=8.4Hz, 2H, H-3, H-5), 7.74(d t, J=7.8, 1.8Hz, 1H, H-4'), 7.67(d, J=8.2Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7.42(d, J=8.2Hz, 2H, H-3'', H-5''), 7.36(dd, J=7.8, 4.8Hz, 1H, H-5'), 4.63(s, 2H, CH₂SO₂), 4.51(d, J=5.8Hz, 2H, CH₂N), 2.40(s, 3H, CH₃), 2.13(s, 3H, CH₃); ¹³C NMR δ 165.5, 158.0, 149.9, 148.9, 148.1, 144.5, 135.6, 135.4, 135.2, 134.9, 129.6(2), 128.8, 128.3(2), 128.1(2), 126.0, 125.4(2), 123.5, 53.0, 40.6, 21.0, 9.7; MS m/z 462.7(MH⁺, 100%). C₂₅H₂₃N₃O₄Sの計算値: C, 65.06; H, 5.02; N, 9.10。実測値: C, 64.79; H, 5.03; N, 9.15%.

20

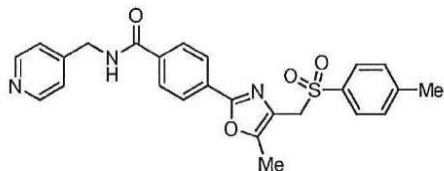
30

【0306】

例 6

4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(4-ピリジニルメチル)ベンズアミド(10)

【化75】



40

【0307】

4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(4-ピリジニルメチル)ベンズアミド(10) 方法 E

塩化オキサリル(178λL、2.0mmol)と安息香酸4(379mg、1.0mmol)とを反応させ、続いて4-ピリジニルメチルアミン(114λL、1.1mmol)に結合させ、白色粉末のベンズアミド10(336mg、71%)を得た:mp(EtOAc)169-172℃; ¹H NMR δ 9.24(t, J=5.9Hz, 1H

50

, CONH), 8.50 (dd, $J=4.4$, 1.6 Hz, 2H, H-2', H-6'), 8.03 (dd, $J=8.6$, 1.8 Hz, 2H, H-2, H-6), 7.92 (dd, $J=8.6$, 1.8 Hz, 2H, H-3, H-5), 7.67 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7.42 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, H-3'', H-5''), 7.32 (dd, $J=4.4$, 1.6 Hz, 2H, H-3', H-5'), 4.63 (s, 2H, CH₂SO₂), 4.51 (d, $J=5.9$ Hz, 2H, CH₂N), 2.41 (s, 3H, CH₃), 2.14 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR δ 165.7, 158.0, 150.0, 148.9 (2), 148.4, 144.5, 135.6, 135.3, 129.7 (2), 128.9, 128.3 (2), 128.1 (2), 126.0, 125.5 (2), 122.2 (2), 53.0, 41.8, 21.1, 9.7; MS m/z 462.8 (MH⁺, 100%) C₂₅H₂₃N₃O₄S の計算値: C, 65.06; H, 5.02; N, 9.10。実測値: C, 65.10; H, 4.96; N, 9.10%。

10

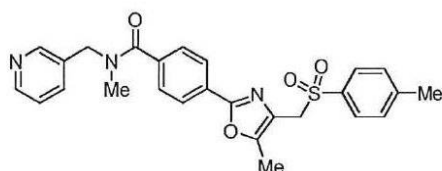
【0308】

例 7

N-メチル-4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド (11)

【化76】

20



【0309】

N-メチル-4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド (11) 方法 E

塩化オキサリル (132 μL, 1.5 mmol) と安息香酸 4 (376 mg, 1.0 mmol) とを反応させ、続いて N-メチル-N-(3-ピリジニルメチル)アミン (51 mg, 1.1 mmol) に結合させ、白色粉末のベンズアミド 11 (322 mg, 67%) を得た: mp (EtOAc) 77-80°C; ¹H NMR δ 8.59 (br s, 1H, H-2'), 8.52 (br d, $J=4.5$ Hz, 1H, H-6'), 7.87 (br d, $J=7.6$ Hz, 2H, H-2, H-6), 7.77 (br s, 1H, H-4'), 7.66 (br d, $J=8.2$ Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7.58 (br s, 2H, H-3, H-5), 7.38-7.44 (m, 3H, H-5', H-3'', H-5''), 4.71 (br s, 2H, CH₂N), 4.62 (s, 2H, CH₂SO₂), 2.90 (s, 3H, NCH₃), 2.39 (s, 3H, CH₃), 2.11 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR δ 169.7, 158.0, 149.7, 149.1, 148.6, 144.5, 137.6, 135.6, 135.5, 132.9, 129.6 (2), 128.2 (2), 127.8 (2), 127.4, 125.9, 125.5 (2), 123.7, 52.9, 47.8, 37.0, 21.0, 9.6; MS m/z 476.7 (MH⁺, 100%)。C₂₆H₂₅N₃O₄S の計算値: C, 65.67; H, 5.30; N, 8.84。実測値: C, 65.46; H, 5.37; N, 8.67%。

30

40

【0310】

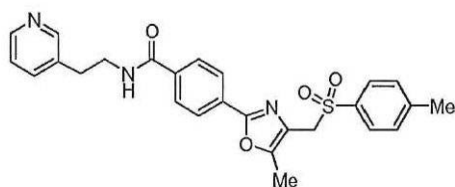
例 8

4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-[2-(3-ピリジニル)エチル]ベンズアミド (12

50

)

【化 7 7】



【0 3 1 1】

4-(5-メチル-4-{{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル})-N-[2-(3-ピリジニル)エチル]ベンズアミド(12) 方法E

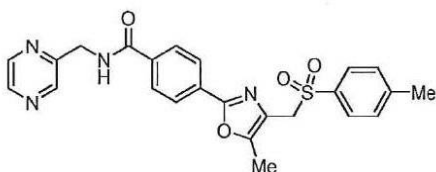
塩化オキサリル(71λL、0.82mmol)と安息香酸4(202mg、0.54mmol)とを反応させ、続いて2-(3-ピリジニル)エチルアミン(71λL、1.059mmol)と反応させ、白色粉末のベンズアミド12(208mg、81%)を得た:mp(EtOAc)207-208℃; ¹H NMR δ 8.68(t, J=5.6Hz, 1H, CONH), 8.46(d, J=1.7Hz, 1H, H-2'), 8.41(dd, J=4.7, 1.6Hz, 1H, H-6'), 7.93(dd, J=8.6, 2.0Hz, 2H, H-2, H-6), 7.87(dd, J=8.6, 2.0Hz, 2H, H-3, H-5), 7.65-7.69(m, 3H, H-4', H-2'', H-6''), 7.42(d, J=8.3Hz, 2H, H-3'', H-5''), 7.31(ddd, J=7.8, 4.7, 0.7Hz, 1H, H-5'), 4.62(s, 2H, CH₂SO₂), 3.54(dt, J=7.0, 5.8Hz, 2H, CH₂N), 2.89(t, J=7.1Hz, 2H, CH₂), 2.40(s, 3H, CH₃), 2.13(s, 3H, CH₃); ¹³C NMR δ 165.4, 158.0, 149.9, 149.8, 147.4, 144.5, 136.2, 135.8, 135.6, 134.9, 129.6(2), 128.7, 128.3(2), 127.9(2), 126.0, 125.4(2), 123.4, 53.0, 40.4, 32.0, 21.0, 9.7; MS m/z 476.6(MH⁺, 100%)。C₂₆H₂₅N₃O₄Sの計算値:C, 65.67; H, 5.30; N, 8.84。実測値:C, 65.53; H, 5.18; N, 8.75%。

【0 3 1 2】

例 9

4-(5-メチル-4-{{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル})-N-(2-ピラジニルメチル)ベンズアミド(13)

【化 7 8】



【0 3 1 3】

4-(5-メチル-4-{{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル})-N-(2-ピラジニルメチル)ベンズアミド(13) 方法E

塩化オキサリル(74λL、0.8mmol)と安息香酸4(209mg、0.6mmol)とを反応させ、続いて2-ピラジニルメチルアミン(90mg、0.6mmol)に結合させ、白色粉末のベンズアミド13(192mg、74%)を得た:mp(EtOAc)204-206℃; ¹H NMR δ 9.30(t, J=5.8Hz, 1H, CONH), 8.66(d, J=1.5Hz, 1H, H-3'), 8.59(dd, J=2

. 6, 1. 5 Hz, 1H, H-5'), 8. 54 (d, J=2. 6 Hz, 1H, H-6'), 8. 02 (d, J=8. 6 Hz, 2H, H-2, H-6), 7. 90 (d, J=8. 6 Hz, 2H, H-3, H-5), 7. 67 (d, J=8. 3 Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7. 42 (d, J=8. 3 Hz, 2H, H-3'', H-5''), 4. 62-4. 66 (m, 4H, CH₂SO₂, CH₂N), 2. 41 (s, 3H, CH₃), 2. 14 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR δ 165. 7, 158. 0, 154. 1, 149. 9, 144. 5, 143. 9, 143. 5, 143. 2, 135. 6, 135. 3, 129. 7 (2), 128. 9, 128. 3 (2), 128. 1 (2), 126. 0, 125. 4 (2), 53. 0, 42. 9, 21. 0, 9. 7; MS m/z 433. 6 (MH⁺, 100%). C₂₄H₂₂N₄O₄Sの計算値: C, 62. 32; H, 4. 79; N, 12. 11。実測値: C, 62. 36; H, 4. 67; N, 12. 09%。

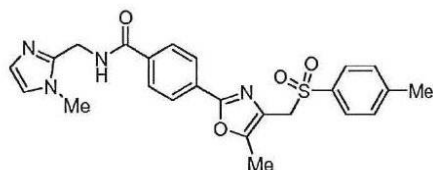
10

【0314】

例 10

N-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]-4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1, 3-オキサゾール-2-イル)ベンズアミド (14)

【化79】



20

【0315】

N-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]-4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1, 3-オキサゾール-2-イル)ベンズアミド (14) 方法 E

塩化オキサリル (75 μL、0. 86 mmol) と安息香酸 4 (212 mg、0. 57 mmol) とを反応させ、続いて (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミン (70 mg、0. 63 mmol) に結合させ、白色粉末のベンズアミド 14 (185 mg、70%) を得た: mp (EtOAc) 190-192°C; ¹H NMR δ 9. 05 (t, J=5. 5 Hz, 1H, CONH), 8. 00 (dd, J=8. 6, 1. 8 Hz, 2H, H-2, H-6), 7. 87 (dd, J=8. 6, 1. 8 Hz, 2H, H-3, H-5), 7. 67 (d, J=8. 3 Hz, 2H, H-2', H-6'), 7. 42 (d, J=8. 3 Hz, 2H, H-3', H-5'), 7. 08 (d, J=1. 1 Hz, 1H, H-5''), 6. 80 (d, J=1. 1 Hz, 1H, H-4''), 4. 62 (s, 2H, CH₂SO₂), 4. 54 (d, J=5. 5 Hz, 2H, CH₂N), 3. 66 (s, 3H, NCH₃), 2. 40 (s, 3H, CH₃), 2. 13 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR δ 165. 2, 158. 0, 149. 9, 144. 5 (2), 135. 6, 135. 3, 129. 6 (2), 128. 8, 128. 3 (2), 128. 2 (2), 126. 4, 126. 0, 125. 3 (2), 121. 8, 53. 0, 35. 5, 32. 4, 21. 0, 9. 6; MS m/z 462. 5 (MH⁺, 100%). C₂₄H₂₄N₄O₄Sの計算値: C, 62. 05; H, 5. 21; N, 12. 06。実測値: C, 61. 76; H, 5. 09; N, 11. 76%。

30

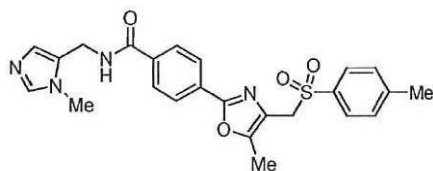
40

【0316】

例 11

N-[(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1, 3-オキサゾール-2-イル)ベンズアミド (15)

【化 8 0】



【 0 3 1 7】

N-[(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)ベンズアミド(15)方法E

塩化オキサリル(111λL、1.27mmol)と安息香酸4(318mg、0.85mmol)とを反応させ、続いて(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチルアミン(104mg、0.94mmol)に結合させ、白色粉末のベンズアミド15(325mg、82%)を得た：mp(EtOAc)240-242℃；¹H NMR δ

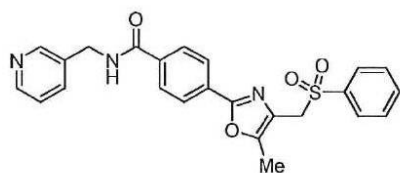
8.93(t, J=5.3Hz, 1H, CONH), 7.97(br d, J=8.5Hz, 2H, H-2, H-6), 7.87(br d, J=8.5Hz, 2H, H-3, H-5), 7.67(br d, J=8.3Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.54(s, 1H, H-2''), 7.42(br d, J=8.3Hz, 2H, H-3', H-5'), 6.84(s, 1H, H-4''), 4.62(s, 2H, CH₂SO₂), 4.48(d, J=5.3Hz, 2H, CH₂N), 3.62(s, 3H, NCH₃), 2.40(s, 3H, CH₃), 2.13(s, 3H, CH₃); ¹³C NMR δ 165.1, 157.9, 149.8, 144.4, 138.1, 135.5, 135.4, 129.5(2), 128.7, 128.6, 128.1(2), 128.0(2), 127.7, 125.9, 125.2(2), 52.8, 32.5, 30.9, 20.9, 9.5; MS m/z 465.5(MH⁺, 100%)。C₂₄H₂₄N₄O₄Sの計算値：C, 62.05; H, 5.21; N, 12.06。実測値：C, 62.42; H, 5.24; N, 12.12%。

【 0 3 1 8】

例 1 2

4-{5-メチル-4-[(フェニルスルホニル)メチル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド(18)

【化 8 1】



【 0 3 1 9】

メチル 4-{5-メチル-4-[(フェニルスルホニル)メチル]-1,3-オキサゾール-2-イル}安息香酸塩(16)方法A

クロリド2(267mg、1.0mmol)とベンゼンスルフィオン酸ナトリウム(173mg、1.1mmol)とを反応させ、白色粉末の安息香酸塩16(311mg、84%)を得た：mp(EtOAc)159-161℃；¹H NMR(CDCl₃) δ 8.07(ddd, J=8.7, 1.9, 1.5Hz, 2H, H-2, H-6), 7.91(ddd, J=8.7, 1.9, 1.5Hz, 2H, H-3, H-5), 7.82(ddd, J=8.2, 2.0, 1.2Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.64(t, J=7.5, 1.2Hz, 1H, H-4'), 7.52(br dd, J=8.2, 7.5Hz, 2H, H-3', H-5'), 4.32(s, 2H, CH₂SO₂), 3.9

4 (s, 3H, OCH₃), 2.32 (s, 3H, CH₃); MS m/z 372.3 (MH⁺, 100%). C₁₉H₁₇NO₅Sの計算値: C, 61.44; H, 4.61; N, 3.77。実測値: C, 61.75; H, 4.62; N, 3.75%。

【0320】

4-〔5-メチル-4-〔(フェニルスルホニル)メチル]-1,3-オキサゾール-2-イル〕安息香酸(17)方法C

安息香酸塩16(290mg、0.78mmol)と6M HCl(5mL)との反応により白色固体の酸17(278mg、100%)を得た: mp (H₂O) 284-287°C; ¹H NMR δ 12.68 (br s, 1H, CO₂H), 8.04 (br d, J=8.4Hz, 2H, H-2, H-6), 7.90 (br d, J=8.4Hz, 2H, H-3, H-5), 7.80 (br ddd, J=8.1, 1.9, 1.2Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.75 (tt, J=7.5, 1.2Hz, 1H, H-4'), 7.62 (br dd, J=8.1, 7.4Hz, 2H, H-3', H-5'), 4.68 (s, 2H, CH₂SO₂), 2.13 (s, 3H, CH₃); MS m/z 358.8 (MH⁺, 100%)。

【0321】

4-〔5-メチル-4-〔(フェニルスルホニル)メチル]-1,3-オキサゾール-2-イル〕-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド(18)方法E

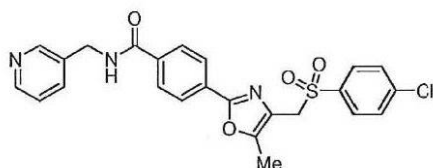
塩化オキサリル(102λL、1.17mmol)と安息香酸17(280mg、0.78mmol)とを反応させ、続いて3-ピリジニルメチルアミン(87λL、0.86mmol)に結合させ、白色粉末のベンズアミド18(169mg、48%)を得た: mp (EtOAc) 196-198°C; ¹H NMR δ 9.20 (t, J=5.9Hz, 1H, CONH), 8.57 (br s, 1H, H-2'), 8.46 (br s, 1H, H-6'), 8.00 (br dd, J=8.6, 1.8Hz, 2H, H-2, H-6), 7.89 (br dd, J=8.6, 1.8Hz, 2H, H-3, H-5), 7.80 (br d, J=8.5Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7.71-7.76 (m, 2H, H-4', H-4''), 7.62 (br dd, J=8.2, 7.5Hz, 2H, H-3'', H-5''), 7.36 (dd, J=7.8, 4.8Hz, 1H, H-5'), 4.68 (s, 2H, CH₂SO₂), 4.50 (d, J=5.8Hz, 2H, CH₂N), 2.13 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR δ 165.4, 157.9, 149.9, 148.8, 148.0, 138.3, 135.3, 135.0, 134.8, 133.8, 129.1(2), 128.7, 128.1(2), 128.0(2), 125.8, 125.3(2), 123.4, 52.7, 40.4, 9.5; MS m/z 448.5 (MH⁺, 100%)。C₂₄H₂₁N₃O₄Sの計算値: C, 64.41; H, 4.73; N, 9.39。実測値: C, 64.23; H, 4.71; N, 9.37%。

【0322】

例13

4-(4-〔〔(4-クロロフェニル)スルホニル〕メチル〕-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド(21)

【化82】



【0323】

メチル 4-(4-〔〔(4-クロロフェニル)スルホニル〕メチル〕-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)安息香酸塩(19)方法A

クロリド 2 (268 mg、1.0 mmol) と 4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (198 mg、1.0 mmol) とを反応させ、白色粉末の安息香酸塩 19 (273 mg、67%) を得た: mp (EtOAc) 186–188 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.08 (ddd, J=8.7, 1.9, 1.6 Hz, 2H, H-2, H-6), 7.90 (ddd, J=8.7, 1.9, 1.6 Hz, 2H, H-3, H-5), 7.74 (ddd, J=8.7, 2.4, 2.0 Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.49 (ddd, J=8.7, 2.4, 2.0 Hz, 2H, H-3', H-5'), 4.32 (s, 2H, CH₂SO₂), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 2.37 (s, 3H, CH₃); MS m/z 407.0 (MH⁺, 100%), 409.0 (MH⁺, 35%) C₁₉H₁₆ClNO₅S の計算値: C, 56.23; H, 3.97; N, 3.45。実測値: C, 56.11; H, 3.80; N, 3.35%。

10

【0324】

4-(4-{[(4-クロロフェニル)スルホニル]メチル}-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)安息香酸(20)方法C

安息香酸塩 19 (217 mg、0.53 mmol) と 6M HCl (5 mL) との反応により白色固体の酸 20 (208 mg、100%) を得た: mp (H₂O) 268–271 °C; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 13.18 (br s, 1H, CO₂H), 8.04 (dd, J=8.6, 1.8 Hz, 2H, H-2, H-6), 7.90 (br dd, J=8.6, 1.8 Hz, 2H, H-3, H-5), 7.81 (ddd, J=8.7, 2.4, 2.0 Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.70 (ddd, J=8.7, 2.4, 2.0 Hz, 2H, H-3', H-5'), 4.74 (s, 2H, CH₂SO₂), 2.21 (s, 3H, CH₃); MS m/z 393.2 (MH⁺, 100%), 393.0 (MH⁺, 35%)。C₁₈H₁₄ClNO₅S の計算値: C, 55.18; H, 3.60; N, 3.57。実測値: C, 55.22; H, 3.41; N, 3.47%。

20

【0325】

4-(4-{[(4-クロロフェニル)スルホニル]メチル}-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド(21)方法E

塩化オキサリル (60 μL、0.69 mmol) と安息香酸 20 (179 mg、0.46 mmol) とを反応させ、続いて 3-ピリジニルメチルアミン (51 μL、0.50 mmol) に結合させ、白色粉末のベンズアミド 21 (183 mg、85%) を得た: mp (EtOAc) 220–222 °C; ¹H NMR δ 9.20 (t, J=5.8 Hz, 1H, CONH), 8.56 (d, J=1.6 Hz, 1H, H-2'), 8.51 (dd, J=4.7, 1.6 Hz, 1H, H-6'), 8.00 (d, J=8.6 Hz, 2H, H-2, H-6), 7.88 (d, J=8.6 Hz, 2H, H-3, H-5), 7.81 (ddd, J=8.7, 2.4, 1.9 Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7.74 (br dt, J=7.9, 1.8 Hz, 1H, H-4'), 7.70 (ddd, J=8.7, 2.4, 1.9 Hz, 2H, H-3'', H-5''), 7.36 (dd, J=7.9, 4.7 Hz, 1H, H-5'), 4.73 (s, 2H, CH₂SO₂), 4.51 (d, J=5.8 Hz, 2H, CH₂N), 2.21 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR δ 165.4, 158.0, 150.0, 148.8, 148.0, 139.0, 137.3, 135.4, 135.1, 134.8, 130.2 (2), 129.2 (2), 128.7, 128.0 (2), 125.6, 125.3 (2), 123.4, 52.7, 40.4, 9.7; MS m/z 483.3 (MH⁺, 100%)。C₂₄H₂₀ClN₃O₄S の計算値: C, 59.81; H, 4.18; N, 8.72。実測値: C, 60.12; H, 4.09; N, 8.82%。

30

40

【0326】

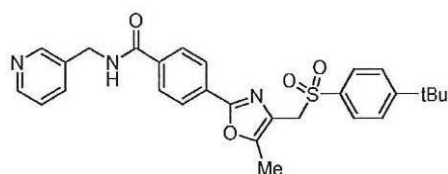
例 14

4-(4-{[(4-tert-ブチルフェニル)スルホニル]メチル}-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド(2

50

4)

【化 8 3】



【0327】

メチル 4- (4- { [(4-tert-ブチルフェニル) スルホニル] メチル} -5-10
-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル) 安息香酸塩 (22)

水 (2 mL) 中の Na_2SO_3 (126 mg、1.0 mmol) と Na_2CO_3 (106 mg、1.0 mmol) との溶液を、水 (5 mL) 中の 4-tert-ブチルベンゼン
スルホニルクロリド (233 mg、1.0 mmol) の懸濁液に加え、その混合物を 10
0 °C で 2 時間撹拌した。EtOH (5 mL) 中のクロリド 2 (268 mg、1.0 mmol)
の溶液を加え、その混合物を 100 °C で 16 時間撹拌した。その混合物を冷却し、水
(40 mL) で希釈し、15 分間撹拌した。その沈殿物をろ過し、水 (5 mL) で洗浄し
た。その残渣を 20 ~ 50 % の濃度勾配の EtOAc / pet. ether で溶離したカ
ラムクロマトグラフィーで精製し、白色粉末の安息香酸塩 22 (112 mg、26 %) を
得た：mp (EtOAc) 190-192 °C； ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.0
5 (ddd, $J=8.6, 1.8, 1.5$ Hz, 2H, H-2, H-6), 7.89 (ddd, $J=8.6, 1.8, 1.5$ Hz, 2H, H-3, H-5), 7.71 (ddd, $J=8.6, 2.2, 1.8$ Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.51 (ddd, $J=8.6, 2.2, 1.8$ Hz, 2H, H-3', H-5'), 4.30 (s, 2H, CH_2SO_2), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 2.32 (s, 3H, CH_3), 1.33 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$]；MS m/z 428.5 (MH^+ , 100%)。
 $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}$ の計算値：C, 64.62；H, 5.89；N, 3.28。実測値
：C, 64.70；H, 5.94；N, 3.25%。

【0328】

4- (4- { [(4-tert-ブチルフェニル) スルホニル] メチル} -5-メチル 30
-1, 3-オキサゾール-2-イル) 安息香酸 (23) 方法 C

安息香酸塩 22 (97 mg、0.23 mmol) と 6M HCl (5 mL) との反応に
より白色固体の酸 23 (85 mg、89 %) を得た：mp (H_2O) 220-222 °C；
 ^1H NMR δ 13.15 (br s, 1H, CO_2H), 8.02 (dd, $J=8.7, 1.9$ Hz, 2H, H-2, H-6), 7.88 (ddd, $J=8.7, 1.9, 1.5$ Hz, 2H, H-3, H-5), 7.70 (ddd, $J=8.6, 2.0, 1.9$ Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.63 (ddd, $J=8.6, 2.0, 1.9$ Hz, 2H, H-3', H-5'), 4.64 (s, 2H, CH_2SO_2), 2.14 (s, 3H, CH_3), 1.29 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$]；MS m/z 415.5 (MH^+ , 100%)。
 $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ の計算値：C, 61.24；H, 5.84；N, 3.25。実測値：C, 61.32；H, 5.50；N, 3.14%。

【0329】

4- (4- { [(4-tert-ブチルフェニル) スルホニル] メチル} -5-メチル
-1, 3-オキサゾール-2-イル) -N- (3-ピリジニルメチル) ベンズアミド (2
4) 方法 E

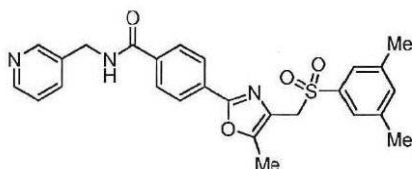
塩化オキサリル (27 μL 、0.31 mmol) と安息香酸 23 (85 mg、0.21
mmol) とを反応させ、続いて 3-ピリジニルメチルアミン (23 μL 、0.23 mmol) に結合させ、白色粉末のベンズアミド 24 (49 mg、46 %) を得た：mp (EtOAc) 177-180 °C； ^1H NMR δ 9.20 (t, $J=5.8$ Hz, 1H, CONH), 8.57 (d, $J=1.8$ Hz, 1H, H-2'), 8.46 (dd, J 50

= 4.7, 1.5 Hz, 1H, H-6'), 7.98 (br d, J = 8.5 Hz, 2H, H-2, H-6), 7.86 (br d, J = 8.5 Hz, 2H, H-3, H-5), 7.73 (br dt, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H, H-4'), 7.70 (br dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7.63 (br dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 2H, H-3'', H-5''), 7.36 (ddd, J = 7.89, 4.7, 0.6 Hz, 1H, H-5'), 4.60 (s, 2H, CH₂SO₂), 4.51 (d, J = 5.8 Hz, 2H, CH₂N), 2.14 (s, 3H, CH₃), 1.30 [s, 9H, C(CH₃)₃]; ¹³C NMR δ 165.4, 157.8, 157.0, 149.8, 148.7, 148.0, 135.4, 135.3, 135.0, 134.8, 128.7, 128.1 (2), 127.9 (2), 125.9 (2), 125.3 (2), 123.3, 52.9, 40.4, 34.8, 30.6 (3), 9.5, 1の共鳴が観察されなかった; MS m/z 504.5 (MH⁺, 100%). C₂₈H₂₉N₃O₄S・CH₃OHの計算値: C, 65.03; H, 6.21; N, 7.84。実測値: C, 65.03; H, 5.94; N, 7.99%。

【0330】

例 15

4-(4-{[(3,5-ジメチルフェニル)スルホニル]メチル}-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド(27)
【化84】



【0331】

メチル 4-(4-{[(3,5-ジメチルフェニル)スルホニル]メチル}-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)安息香酸塩(25)

水(5 mL)中のNa₂SO₃(308 mg、2.4 mmol)とNa₂CO₃(259 mg、2.4 mmol)との溶液を、水(5 mL)中の3,5-ジメチルベンゼンスルホニルクロリド(500 mg、2.4 mmol)の懸濁液に加え、その混合物を100℃で2時間攪拌した。その混合物を冷却し、ろ過し、そのろ液を1 M HClで酸性とし、0℃で2時間冷却した。その沈殿物をろ過し、水(1 mL)で洗浄し、乾燥した。乾燥DMF(10 mL)中のクロリド2(289 mg、1.08 mmol)と粗スルフィン酸(184 mg、1.08 mmol)との混合物を100℃で16時間攪拌した。その混合物を冷却し、氷/水(50 mL)で希釈し、15分間攪拌した。その沈殿物をろ過し、水(5 mL)で洗浄した。その残渣を50~100%の濃度勾配のEtOAc/pet. etherで溶離したカラムクロマトグラフィーで精製し、白色粉末の安息香酸塩25(388 mg、90%)を得た: mp (EtOAc) 141~143℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.03 (ddd, J = 8.6, 1.8, 1.5 Hz, 2H, H-2, H-6), 7.94 (ddd, J = 8.6, 1.8, 1.5 Hz, 2H, H-3, H-5), 7.42 (br s, 2H, H-2', H-6'), 7.25 (br s, 1H, H-4'), 4.28 (s, 2H, CH₂SO₂), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 2.35 (s, 3H, CH₃), 2.33 (s, 6H, 2×CH₃); MS m/z 400.5 (MH⁺, 100%)。C₂₁H₂₁NO₅Sの計算値: C, 63.14; H, 5.30; N, 3.51。実測値: C, 63.23; H, 5.28; N, 3.46%。

【0332】

4-(4-{[(3,5-ジメチルフェニル)スルホニル]メチル}-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)安息香酸(26)方法C

安息香酸塩25(346 mg、0.87 mmol)と6 M HCl(10 mL)との反

応により白色固体の酸 26 (335 mg、100%) を得た: mp (H₂O) 265–268 °C; ¹H NMR δ 13.16 (br s, 1H, CO₂H), 8.05 (d, J=8.5, 1.8 Hz, 2H, H-2, H-6), 7.93 (ddd, J=8.5, 1.8 Hz, 2H, H-3, H-5), 7.41 (br s, 2H, H-2', H-6'), 7.37 (br s, 1H, H-4'), 4.62 (s, 2H, CH₂SO₂), 2.32 (s, 6H, 2×CH₃), 2.19 (s, 3H, CH₃); MS m/z 386.5 (MH⁺, 100%). C₂₀H₁₉NO₅S の計算値: C, 62.32; H, 4.97; N, 3.63。実測値: C, 62.59; H, 4.84; N, 3.58%。

【0333】

4-(4-{[(3,5-ジメチルフェニル)スルホニル]メチル}-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド (27) 方法 E

塩化オキサリル (106 μL、1.21 mmol) と安息香酸 26 (311 mg、0.81 mmol) とを反応させ、続いて 3-ピリジニルメチルアミン (91 μL、0.89 mmol) に結合させ、白色粉末のベンズアミド 27 (302 mg、78%) を得た: mp (EtOAc) 188–190 °C; ¹H NMR δ 9.20 (t, J=5.8 Hz, 1H, CONH), 8.57 (d, J=1.6 Hz, 1H, H-2'), 8.47 (d, J=4.7, 1.5 Hz, 1H, H-6'), 8.00 (d, J=8.5 Hz, 2H, H-2, H-6), 7.91 (d, J=8.5 Hz, 2H, H-3, H-5), 7.74 (br d, J=7.8 Hz, 1H, H-4'), 7.41 (br s, 2H, H-2", H-6"), 7.33–7.38 (m, 2H, H-5', H-4"), 4.61 (s, 2H, CH₂SO₂), 4.51 (d, J=5.8 Hz, 2H, CH₂N), 2.32 (s, 6H, 2×CH₃), 2.19 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR δ 165.6, 157.9, 150.0, 148.9, 148.1, 138.8, 138.5 (2), 135.4, 135.3, 135.2, 135.0, 134.9, 128.9, 128.1 (2), 125.6 (2), 125.4 (2), 123.4, 52.9, 40.5, 20.6 (2), 9.7; MS m/z 476.5 (MH⁺, 100%). C₂₆H₂₅N₃O₄S の計算値: C, 65.67; H, 5.30; N, 8.84。実測値: C, 65.91; H, 5.38; N, 8.89%。

【0334】

例 16

4-(4-{[(4-ブロモフェニル)スルホニル]メチル}-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド (30)

【化 85】



【0335】

メチル 4-(4-{[(4-ブロモフェニル)スルホニル]メチル}-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)安息香酸塩 (28) 方法 B

乾燥 DMF (40 mL) 中で、クロリド 2 (404 mg、1.52 mmol) と、4-ブロモベンゼンチオール (317 mg、1.60 mmol) と、K₂CO₃ (202 mg、1.60 mmol) とを反応させ、続いて mCPBA (1.31 g、3.8 mmol) で酸化して、白色粉末の安息香酸塩 28 (353 mg、52%) を得た: mp (EtOAc) 186–188 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.09 (ddd, J=8.6, 1.8, 1.5 Hz, 2H, H-2, H-6), 7.89 (ddd, J=8.6, 1.8, 1.5 Hz, 2H, H-3, H-5), 7.63–7.68 (m, 4H, H-2')

, H-3', H-5', H-6'), 4.31 (s, 2H, CH₂SO₂), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 2.38 (s, 3H, CH₃); MS m/z 450.0 (MH⁺, 100%), 452.0 (MH⁺, 100%). C₁₉H₁₆BrNO₅S: C, 50.68; H, 3.58; N, 3.11。実測値: C, 51.02; H, 3.62; N, 3.24%。

【0336】

4-(4-{[(4-ブロモフェニル)スルホニル]メチル}-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)安息香酸(29)方法D

ジオキサン(10mL)中で、安息香酸塩28(320mg、0.71mmol)と、2M NaOH(10mL)とを反応させ、白色固体の酸29(216mg、70%)を得た: mp (DCM) > 310 °C; ¹H NMR δ 13.15 (br s, 1H, CO₂H), 7.93 (br d, J=8.3Hz, 2H, H-2, H-6), 7.84 (ddd, J=8.6, 2.3, 1.7Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.68-7.73 (m, 4H, H-3, H-5, H-3', H-5'), 4.70 (s, 2H, CH₂SO₂), 2.19 (s, 3H, CH₃); MS m/z 437.0 (MH⁺, 100%), 439.0 (MH⁺, 100%)。C₁₈H₁₄BrNO₅S·1/2CH₂Cl₂の計算値: C, 47.08; H, 3.12; N, 2.89。実測値: C, 47.09; H, 2.80; N, 2.99%。

10

【0337】

4-(4-{[(4-ブロモフェニル)スルホニル]メチル}-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド(30)方法E

塩化オキサリル(61μL、0.70mmol)と安息香酸29(204mg、0.47mmol)とを反応させ、続いて3-ピリジニルメチルアミン(53μL、0.52mmol)に結合させ、白色粉末のベンズアミド30(123mg、50%)を得た: mp (EtOAc) 224-227 °C; ¹H NMR δ 9.20 (t, J=5.9Hz, 1H, CONH), 8.57 (d, J=1.7Hz, 1H, H-2'), 8.47 (dd, J=4.7, 1.6Hz, 1H, H-6'), 8.00 (d, J=8.6Hz, 2H, H-2, H-6), 7.88 (d, J=8.6Hz, 2H, H-3, H-5), 7.85 (ddd, J=8.6, 2.3, 1.9Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7.70-7.76 (m, 3H, H-4', H-3'', H-5''), 7.36 (ddd, J=7.8, 4.7, 0.6Hz, 1H, H-5'), 4.73 (s, 2H, CH₂SO₂), 4.51 (d, J=5.9Hz, 2H, CH₂N), 2.22 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR δ 165.5, 158.1, 150.0, 148.9, 148.1, 137.8, 135.5, 135.2, 134.9, 132.3(2), 130.4(2), 128.8, 128.2, 128.1(2), 125.7, 125.4(2), 123.5, 52.8, 40.5, 9.7; MS m/z 526.1 (MH⁺, 100%), 528.1 (MH⁺, 100%)。C₂₄H₂₀BrN₃O₄S·1/2H₂Oの計算値: C, 52.95; H, 4.07; N, 7.72。実測値: C, 52.74; H, 3.67; N, 7.60%。

20

30

【0338】

4-(4-{[(4-ブロモフェニル)スルホニル]メチル}-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド(30)の他の調製

安息香酸29(150mg、0.34mmol)を無水DMF(5mL)に溶解させ、DIEA(0.12mL、0.69mmol)とHBTU(171mg、0.45mmol)を引き続いて加え、その反応混合物を20°Cで10分間攪拌した。続いて3-ピリジニルメタンアミン(0.14mL、1.4mmol)を加え、その反応混合物を20°Cで1時間攪拌した。その反応混合物をEtOAc(150mL)で希釈し、水(3×50mL)で洗浄し、食塩水(50mL)で洗浄し、乾燥した。その溶媒を蒸発させ、その残渣を0~10%の濃度勾配のMeOH/EtOAcで溶離したカラムクロマトグラフィーで

40

50

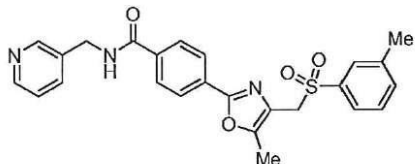
精製し、白色粉末のベンズアミド 30 (170 mg、94%) を得た：mp (EtOAc) 225–226 °C；そのサンプルの分光学的同定は、上記のとおりである。

【0339】

例 17

4-(5-メチル-4-{[(3-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド (33)

【化 86】



10

【0340】

メチル 4-(5-メチル-4-{[(3-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)安息香酸塩 (31) 方法 B

乾燥 DMF (10 mL) 中で、クロリド 2 (267 mg、1.00 mmol) と、3-メチルベンゼンチオール (130 mg、1.05 mmol) と、 K_2CO_3 (133 mg、2.5 mmol) とを反応させ、続いて mCPBA (0.86 g、2.83 mmol) で酸化して、白色粉末の安息香酸塩 31 (231 mg、60%) を得た：mp (EtOAc) 161–163 °C； ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.08 (ddd, $J=8.6, 1.9, 1.5$ Hz, 2H, H-2, H-6), 7.92 (ddd, $J=8.6, 1.9, 1.5$ Hz, 2H, H-3, H-5), 7.59–7.64 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.37–7.45 (m, 2H, H-3', H-4'), 4.30 (s, 2H, CH_2SO_2), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 2.38 (s, 3H, CH_3), 2.33 (s, 3H, CH_3)；MS m/z 386.6 (MH^+ , 100%)。 $C_{20}H_{19}NO_5S$ の計算値：C, 62.33；H, 4.97；N, 3.63。実測値：C, 62.77；H, 4.94；N, 3.71%。

20

【0341】

4-(5-メチル-4-{[(3-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)安息香酸 (32) 方法 C

安息香酸塩 31 (217 mg、0.56 mmol) と 6M HCl (10 mL) との反応により白色固体の酸 32 (173 mg、83%) を得た：mp (H_2O) 287–290 °C； ^1H NMR δ 13.16 (br s, 1H, CO_2H), 8.05 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H, H-2, H-6), 7.92 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H, H-3, H-5), 7.63 (br s, 1H, H-2'), 7.54–7.59 (m, 2H, H-4', H-6'), 7.50 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, H-5'), 4.65 (s, 2H, CH_2SO_2), 2.37 (s, 3H, CH_3), 2.16 (s, 3H, CH_3)；MS m/z 372.6 (MH^+ , 100%)。 $C_{19}H_{17}NO_5S$ の計算値：C, 61.74；H, 4.61；N, 3.77。実測値：C, 61.51；H, 4.56；N, 3.80%。

40

【0342】

4-(5-メチル-4-{[(3-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド (33) 方法 E

塩化オキサリル (56 μ L、0.64 mmol) と安息香酸 32 (158 mg、0.43 mmol) とを反応させ、続いて 3-ピリジニルメチルアミン (48 μ L、0.47 mmol) に結合させ、白色粉末のベンズアミド 33 (79 mg、40%) を得た：mp (EtOAc) 179–181 °C； ^1H NMR δ 9.20 (t, $J=5.8$ Hz, 1H, CONH), 8.57 (d, $J=1.8$ Hz, 1H, H-2'), 8.47 (dd, $J=4.7, 1.6$ Hz, 1H, H-6'), 8.00 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, H

50

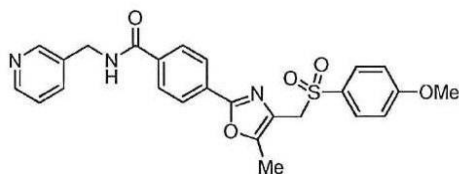
−2, H−6), 7.90 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H, H−3, H−5), 7.74 (dt, $J=7.9, 1.9$ Hz, 1H, H−4'), 7.63 (br s, 1H, H, H−2'') 7.53–7.60 (m, 2H, H−4'', H−6''), 7.50 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, H−5''), 7.36 (ddd, $J=7.9, 4.7, 0.5$ Hz, 1H, H−5'), 4.65 (s, 2H, CH₂SO₂), 4.51 (d, $J=5.8$ Hz, 2H, CH₂N), 2.37 (s, 3H, CH₃), 2.16 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR δ 165.4, 157.9, 149.9, 148.8, 148.0, 139.0, 138.3, 135.3, 135.1, 134.8, 134.3, 128.9, 128.7, 128.3, 128.0 (2), 125.8, 125.3 (2), 125.2, 123.3, 52.8, 40.4, 20.6, 9.67; MS m/z 462.8 (MH⁺, 100%). C₂₅H₂₃N₃O₄Sの計算値: C, 64.06, 5.02; N, 9.10。実測値: C, 64.76; H, 5.06; N, 9.05%。

【0343】

例18

4-(4-{[(4-メトキシフェニル)スルホニル]メチル}-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド(36)

【化87】



【0344】

メチル 4-(4-{[(4-メトキシフェニル)スルホニル]メチル}-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)安息香酸塩(34)方法B

乾燥DMF(10mL)中で、クロリド2(320mg、1.20mmol)と、4-メトキシベンゼンチオール(187mg、1.32mmol)と、K₂CO₃(182mg、1.44mmol)とを反応させ、続いてmCPBA(1.04g、3.0mmol)で酸化して、白色粉末の安息香酸塩34(383mg、80%)を得た: mp (EtOAc) 197–199°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.08 (ddd, $J=8.6, 1.9, 1.5$ Hz, 2H, H−2, H−6), 7.93 (ddd, $J=8.6, 1.9, 1.5$ Hz, 2H, H−3, H−5), 7.72 (ddd, $J=9.0, 2.9, 2.1$ Hz, 2H, H−2', H−6'), 6.96 (ddd, $J=9.0, 2.9, 2.0$ Hz, 2H, H−3', H−5'), 4.29 (s, 2H, CH₂SO₂), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 2.33 (s, 3H, CH₃); MS m/z 402.5 (MH⁺, 100%)。C₂₀H₁₉NO₆Sの計算値: C, 59.84; H, 4.77; N, 3.49。実測値: C, 59.83; H, 4.71; N, 3.45%。

【0345】

4-(4-{[(4-メトキシフェニル)スルホニル]メチル}-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)安息香酸(35)方法D

ジオキサン(10mL)中で、安息香酸塩34(285mg、0.71mmol)と、2M NaOH(10mL)とを反応させ、白色固体の酸35(246mg、89%)を得た: mp (H₂O) 245–248°C; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 13.16 (br s, 1H, CO₂H), 8.05 (dd, $J=8.6, 1.8$ Hz, 2H, H−2, H−6), 7.93 (dd, $J=8.6, 1.8$ Hz, 2H, H−3, H−5), 7.70 (ddd, $J=9.0, 2.9, 2.0$ Hz, 2H, H−2', H−6'), 7.13 (ddd, $J=9.0, 2.9, 2.0$ Hz, 2H, H−3', H−5'), 4.61 (s, 2H, CH₂SO₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 2.14 (

s, 3H, CH₃) ; MS m/z 388.5 (MH⁺, 100%). C₁₉H₁₇NO₆Sの計算値 : C, 58.91 ; H, 4.42 ; N, 3.62。実測値 : C, 58.86 ; H, 4.22 ; N, 3.54%。

【0346】

4-(4-{[(4-メトキシフェニル)スルホニル]メチル}-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド(36)方法E

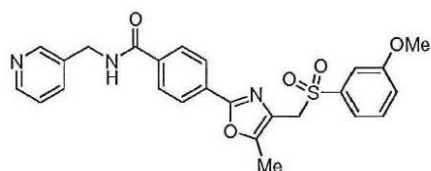
塩化オキサリル(76λL、0.88mmol)と安息香酸35(226mg、0.58mmol)とを反応させ、続いて3-ピリジニルメチルアミン(65λL、0.64mmol)に結合させ、白色粉末のベンズアミド36(142mg、51%)を得た : mp (MeOH/EtOAc) 189-191℃ ; ¹H NMR δ 9.22 (t, J=5.8Hz, 1H, CONH), 8.57 (d, J=1.7Hz, 1H, H-2'), 8.47 (dd, J=4.7, 1.6Hz, 1H, H-6'), 8.00 (dd, J=8.6, 1.8Hz, 2H, H-2, H-6), 7.91 (dd, J=8.6, 1.8Hz, 2H, H-3, H-5), 7.74 (ddd, J=8.0, 2.1, 1.4Hz, 1H, H-4'), 7.70 (ddd, J=8.9, 3.0, 2.0Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7.36 (ddd, J=7.9, 4.7, 0.7Hz, 1H, H-5'), 7.13 (ddd, J=8.9, 3.0, 2.0Hz, 2H, H-3'', H-5''), 4.60 (s, 2H, CH₂SO₂), 4.51 (d, J=5.8Hz, 2H, CH₂N), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 2.13 (s, 3H, CH₃) ; ¹³C NMR δ 165.5, 163.3, 157.9, 149.8, 148.9, 148.0, 135.3, 135.1, 134.8, 130.4 (2), 129.8, 128.8, 128.0 (2), 126.1, 125.3 (2), 123.4, 114.3 (2), 55.7, 53.0, 40.4, 9.6 ; MS m/z 411.6 (MH⁺, 100%)。C₂₅H₂₃N₃O₅S・1/2CH₃OHの計算値 : C, 62.06 ; H, 5.11 ; N, 8.51。実測値 : C, 61.85 ; H, 4.88 ; N, 8.62%。

【0347】

例19

4-(5-メチル-4-{[(3-メトキシフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド(39)

【化88】



【0348】

メチル 4-(5-メチル-4-{[(3-メトキシフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)安息香酸塩(37)方法B

乾燥DMF(10mL)中で、クロリド2(300mg、1.13mmol)と、3-メトキシベンゼンチオール(174mg、1.24mmol)と、K₂CO₃(171mg、1.36mmol)とを反応させ、続いてmCPBA(0.98g、2.83mmol)で酸化して、白色粉末の安息香酸塩37(240mg、53%)を得た : mp (EtOAc) 156-159℃ ; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.08 (ddd, J=8.6, 1.9, 1.5Hz, 2H, H-2, H-6), 7.94 (ddd, J=8.6, 1.9, 1.5Hz, 2H, H-3, H-5), 7.40-7.43 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.29-7.32 (m, 1H, H-4'), 7.14-7.18 (m, 1H, H-5'), 4.32 (s, 2H, CH₂SO₂), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 2.34 (s, 3H, CH₃) ; MS

m/z 402.6 (MH^+ , 100%)。 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_6\text{S} \cdot 1/4\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ の計算値：C, 59.56; H, 5.00; N, 3.31。実測値：C, 59.64; H, 4.70; N, 3.44%。

【0349】

4-(5-メチル-4-{[(3-メトキシフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)安息香酸(38)方法D

ジオキサン(10 mL)中で、安息香酸塩37(213 mg、0.53 mmol)と、2M NaOH(10 mL)とを反応させ、白色固体の酸38(160 mg、78%)を得た：mp (H_2O) 280–283°C; ^1H NMR δ 13.12 (br s, 1H, CO_2H), 8.05 (dd, $J=8.6, 1.8\text{ Hz}$, 2H, H-2, H-6), 7.93 (dd, $J=8.6, 1.8\text{ Hz}$, 2H, H-3, H-5), 7.53 (dd, $J=8.9, 7.7\text{ Hz}$, 1H, H-5'), 7.35 (dt, $J=7.7, 1.2\text{ Hz}$, 1H, H-6'), 7.27–7.33 (m, 2H, H-2', H-4'), 4.70 (s, 2H, CH_2SO_2), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 2.18 (s, 3H, CH_3); MS m/z 388.5 (MH^+ , 100%)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_6\text{S} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ の計算値：C, 58.23; H, 4.50; N, 3.57。実測値：C, 57.89; H, 4.37; N, 3.43%。

10

【0350】

4-(5-メチル-4-{[(3-メトキシフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド(39)方法E

20

塩化オキサリル(50 μL 、0.57 mmol)と安息香酸38(146 mg、0.38 mmol)とを反応させ、続いて3-ピリジニルメチルアミン(43 μL 、0.42 mmol)に結合させ、白色粉末のベンズアミド39(47 mg、26%)を得た：mp (EtOAc) 143–145°C; ^1H NMR δ 9.23 (t, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H, CONH), 8.56 (d, $J=1.6\text{ Hz}$, 1H, H-2'), 8.46 (dd, $J=4.7, 1.4\text{ Hz}$, 1H, H-6'), 8.00 (br d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H, H-2, H-6), 7.91 (br d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H, H-3, H-5), 7.74 (br d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H, H-4'), 7.53 (br dd, $J=8.9, 7.6\text{ Hz}$, 1H, H-5''), 7.34–7.39 (m, 2H, H-5', H-2''), 7.25–7.29 (m, 2H, H-4'', H-6''), 4.70 (s, 2H, CH_2SO_2), 4.51 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 2H, CH_2N), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 2.17 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR δ 165.5, 159.4, 158.0, 150.1, 148.9, 148.1, 139.7, 135.4, 135.2, 134.9, 130.4, 128.8, 128.1(2), 125.9, 125.4(2), 123.5, 120.3, 120.1, 112.8, 55.6, 52.7, 40.5, 9.7; MS m/z 478.6 (MH^+ , 100%)。 $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 1/2\text{CH}_3\text{OH}$: C, 62.06, 5.11; N, 8.51。実測値：C, 62.23; H, 4.90; N, 8.66%。

30

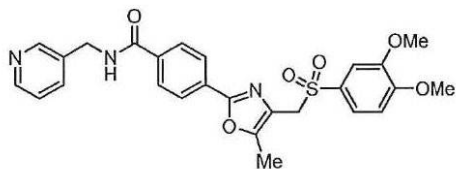
【0351】

40

例20

4-(4-{[(3,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]メチル}-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド(42)

【化 89】



【0352】

メチル 4- (4- { [(3, 4-ジメトキシフェニル) スルホニル] メチル} -5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル) 安息香酸塩 (40) 方法 B

10

乾燥 DMF (10 mL) 中で、クロリド 2 (331 mg、1.24 mmol) と、3, 4-ジメトキシベンゼンチオール (232 mg、1.36 mmol) と、 K_2CO_3 (205 mg、1.48 mmol) とを反応させ、続いて mCPBA (1.07 g、3.10 mmol) で酸化して、白色粉末の安息香酸塩 40 (375 mg、70%) を得た：mp (EtOAc) 168–170 °C； ^1H NMR (CDCl₃) δ 8.09 (dd, J = 8.6, 1.9, 1.5 Hz, 2H, H-2, H-6), 7.95 (ddd, J = 8.6, 1.9, 1.5 Hz, 2H, H-3, H-5), 7.43 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H, H-6'), 7.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-2'), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H-5'), 4.30 (s, 2H, CH_2SO_2), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 2.36 (s, 3H, CH_3)；MS m/z 432.5 (MH^+ , 100%)。C₂₁H₂₁NO₇S の計算値：C, 58.46；H, 4.91；N, 3.25。実測値：C, 58.33；H, 4.93；N, 3.20%。

20

【0353】

4- (4- { [(3, 4-ジメトキシフェニル) スルホニル] メチル} -5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル) 安息香酸 (41) 方法 D

ジオキサン (10 mL) 中で、安息香酸塩 40 (355 mg、0.82 mmol) と、2M NaOH (10 mL) とを反応させ、白色固体の酸 41 (329 mg、96%) を得た：mp (H₂O) 221–223 °C； ^1H NMR δ 13.16 (br s, 1H, CO_2H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-2, H-6), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-3, H-5), 7.33 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H, H-6'), 7.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H-5'), 4.63 (s, 2H, CH_2SO_2), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 2.16 (s, 3H, CH_3)；MS m/z 418.6 (MH^+ , 100%)。C₂₀H₁₉NO₇S · 1/2 H₂O の計算値：C, 56.33；H, 4.73；N, 3.29。実測値：C, 56.02；H, 4.59；N, 3.36%。

30

【0354】

4- (4- { [(3, 4-ジメトキシフェニル) スルホニル] メチル} -5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル) -N- (3-ピリジニルメチル) ベンズアミド (42) 方法 E

40

塩化オキサリル (92 μ L、1.06 mmol) と安息香酸 41 (294 mg、0.70 mmol) とを反応させ、続いて 3-ピリジニルメチルアミン (78 μ L、0.77 mmol) に結合させ、白色粉末のベンズアミド 42 (263 mg、74%) を得た：mp (EtOAc) 104–108 °C； ^1H NMR δ 9.23 (t, J = 5.9 Hz, 1H, CONH), 8.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H, H-2'), 8.46 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H, H-6'), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-2, H-6), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-3, H-5), 7.74 (br d, J = 7.5 Hz, 1H, H-4'), 7.37 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H, H-5'), 7.33 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H, H-6'')

50

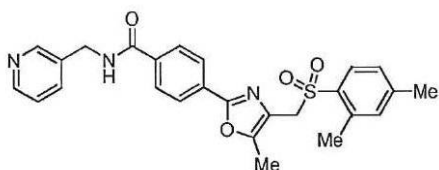
, 7.25 (d, $J=2.1$ Hz, 1H, H-2'), 7.14 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, H-5'), 4.63 (s, 2H, CH_2SO_2), 4.51 (d, $J=5.8$ Hz, 2H, CH_2N), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 2.15 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR δ 165.5, 157.9, 153.1, 149.9, 148.8, 148.6, 148.0, 135.3, 135.1, 134.8, 129.7, 128.8, 128.0 (2), 126.2, 125.3 (2), 123.4, 122.2, 111.2, 110.6, 55.9, 55.7, 52.9, 40.4, 9.6; MS m/z 508.7 (MH^+ , 100%). $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6\text{S} \cdot 3/4\text{CH}_3\text{OH}$ の計算値: C, 60.44, 5.31; N, 7.90。実測値: C, 60.58; H, 5.17; N, 7.63%。

10

【0355】

例21

4-(5-メチル-4-{[(2,4-ジメチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド(45)
【化90】



20

【0356】

メチル 4-(5-メチル-4-{[(2,4-ジメチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)安息香酸塩(43) 方法B

乾燥DMF(10mL)中で、クロリド2(304mg、1.14mmol)と、2,4-ジメチルベンゼンチオール(174mg、1.26mmol)と、 K_2CO_3 (173mg、1.37mmol)とを反応させ、続いてmCPBA(984mg、2.85mmol)で酸化して、白色粉末の安息香酸塩43(136mg、30%)を得た: mp (EtOAc) 141-143°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.06 (br d, $J=8.6$ Hz, 2H, H-2, H-6), 7.89 (br dd, $J=8.6$, 1.8 Hz, 2H, H-3, H-5), 7.70 (br d, $J=8.1$ Hz, 1H, H-6'), 7.13 (br s, 1H, H-3'), 7.06 (br d, $J=8.1$ Hz, 1H, H-5'), 4.32 (s, 2H, CH_2SO_2), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 2.63 (s, 3H, CH_3), 2.35 (s, 3H, CH_3); MS m/z 400.6 (MH^+ , 100%). $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S} \cdot 1/4\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ の計算値: C, 62.69; H, 5.50; N, 3.32。実測値: C, 62.52; H, 5.27; N, 3.48%。

30

【0357】

4-(5-メチル-4-{[(2,4-ジメチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)安息香酸(44) 方法D

ジオキサン(10mL)中で、安息香酸塩43(131mg、0.34mmol)と、1M NaOH(10mL)とを反応させ、白色固体の酸44(109mg、83%)を得た: mp (H_2O) 235-238°C; ^1H NMR δ 13.15 (br s, 1H, CO_2H), 8.06 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H, H-2, H-6), 7.90 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H, H-3, H-5), 7.57 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, H-6'), 7.28 (br s, 1H, H-3'), 7.17 (br d, $J=8.1$ Hz, 1H, H-5'), 4.61 (s, 2H, CH_2SO_2), 2.56 (s, 3H, CH_3), 2.33 (s, 3H, CH_3), 2.16 (s, 3H, CH_3); MS m/z 386.5 (MH^+ , 100%). $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S} \cdot 3/4\text{H}_2\text{O}$ の計算値: C, 62.69; H, 5.50; N, 3.32。実測値: C, 62.52

40

50

; H, 5.27; N, 3.48%。

【0358】

4-(5-メチル-4-{[(2,4-ジメチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド(45)
方法E

塩化オキサリル(31λL、0.35mmol)と安息香酸44(92mg、0.24mmol)とを反応させ、続いて3-ピリジニルメチルアミン(27λL、0.26mmol)に結合させ、透明な粘性物質のベンズアミド45(27mg、24%)を得た：¹H NMR δ 9.22(t, J=5.8Hz, 1H, CONH), 8.57(d, J=1.5Hz, 1H, H-2'), 8.47(dd, J=4.7, 1.5Hz, 1H, H-6'), 8.00(d, J=8.4Hz, 2H, H-2, H-6), 7.88(d, J=8.4Hz, 2H, H-3, H-5), 7.74(br d, J=7.8Hz, 1H, H-4'), 7.57(d, J=8.1Hz, 1H, H-5"), 7.37(dd, J=7.8, 4.7Hz, 1H, H-5'), 7.27(br s, 1H, H-3"), 7.18(d, J=8.1Hz, 1H, H-6"), 4.61(s, 2H, CH₂SO₂), 4.51(d, J=5.8Hz, 2H, CH₂N), 2.55(s, 3H, CH₃), 2.34(s, 3H, CH₃), 2.15(s, 3H, CH₃); MS m/z 476.6(MH⁺, 100%)。C₂₆H₂₅N₃O₄S・1/2CH₃CO₂CH₂CH₃の計算値：C, 64.72, H, 5.63; N, 8.09。実測値：C, 64.72; H, 5.60; N, 7.75%。

10

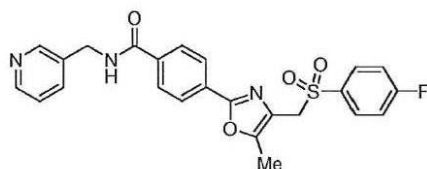
20

【0359】

例22

4-(4-{[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル}-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド(48)

【化91】



30

【0360】

メチル 4-(4-{[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル}-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)安息香酸塩(46)方法B

乾燥DMF(10mL)中で、クロリド2(275mg、1.04mmol)と、4-メトキシベンゼンチオール(146mg、1.14mmol)と、K₂CO₃(158mg、1.25mmol)とを反応させ、続いてmCPBA(0.90g、2.6mmol)で酸化して、白色粉末の安息香酸塩46(249mg、61%)を得た：mp(EtOAc)178-181℃；¹H NMR(CDCl₃) δ 8.07(ddd, J=8.6, 1.9, 1.5Hz, 2H, H-2, H-6), 7.91(ddd, J=8.6, 1.9, 1.5Hz, 2H, H-3, H-5), 7.80-7.85(m, 2H, H-2', H-6'), 7.16-7.21(m, 2H, H-3', H-5'), 4.32(s, 2H, CH₂SO₂), 3.94(s, 3H, OCH₃), 2.33(s, 3H, CH₃); MS m/z 390.6(MH⁺, 100%)。C₁₉H₁₆FN₂O₅Sの計算値：C, 58.60; H, 4.14; N, 3.60。実測値：C, 58.72; H, 4.00; N, 3.54%。

40

【0361】

4-(4-{[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル}-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)安息香酸(47)方法D

ジオキサン(10mL)中で、安息香酸塩46(491mg、1.26mmol)と、

50

1 M NaOH (10 mL) とを反応させ、白色固体の酸 47 (354 mg、75%) を得た: mp (H₂O) 269–272 °C; ¹H NMR δ 13.20 (br s, 1H, CO₂H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-2, H-6), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-3, H-5), 7.84–7.89 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.47 (br t, J = 8.8 Hz, 2H, H-3', H-5'), 4.74 (s, 2H, CH₂SO₂), 2.06 (s, 3H, CH₃); MS m/z 376.5 (MH⁺, 100%). C₁₈H₁₄FN₃O₅S · 1/4 H₂O の計算値: C, 56.91; H, 3.85; N, 3.69。実測値: C, 57.15; H, 3.63; N, 3.59%。

【0362】

4-(4-{[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル}-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド (48) 方法 E

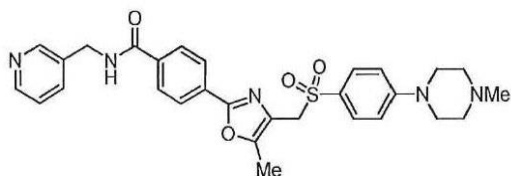
塩化オキサリル (118 μL、1.35 mmol) と安息香酸 47 (337 mg、0.90 mmol) とを反応させ、続いて 3-ピリジニルメチルアミン (101 μL、0.99 mmol) に結合させ、白色粉末のベンズアミド 48 (325 mg、78%) を得た: mp (EtOAc) 218–220 °C; ¹H NMR δ 9.22 (t, J = 5.9 Hz, 1H, CONH), 8.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H, H-2'), 8.47 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H, H-6'), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-2, H-6), 7.83–7.91 (m, 4H, H-3, H-5, H-2'', H-6''), 7.74 (br d, J = 7.8 Hz, 1H, H-4'), 7.47 (br t, J = 8.8 Hz, 2H, H-3'', H-5''), 7.36 (dd, J = 8.8, 4.7 Hz, 1H, H-5'), 4.73 (s, 2H, CH₂SO₂), 4.51 (d, J = 5.9 Hz, 2H, CH₂N), 2.19 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR δ 165.5, 165.2 (d, J = 252.7), 158.1, 150.0, 148.9, 148.1, 135.4, 135.2, 134.9, 134.8 (d, J = 2.9 Hz), 131.6 (2, d, J = 9.9 Hz), 128.8, 128.1 (2), 125.8, 125.4 (2), 123.5, 116.4 (2, J = 22.8 Hz), 52.8, 40.5, 9.7; MS m/z 466.6 (MH⁺, 100%)。C₂₄H₂₀FN₃O₄S の計算値: C, 61.92; H, 4.33; N, 9.03。実測値: C, 62.18; H, 4.38; N, 9.14%。

【0363】

例 23

4-[5-メチル-4-({ [4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]スルホニル}メチル)-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド (49)

【化 92】



【0364】

4-[5-メチル-4-({ [4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]スルホニル}メチル)-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド (49)

DMSO (1 mL) 中で、フルオリド 48 (112 mg、0.24 mmol) と 1-メチルピペラジン (1 mL) との混合物を、封管中で 130 °C で 16 時間攪拌した。その溶媒を蒸発させ、その残渣を水/水 (50 mL) 中で 1 時間懸濁させた。その混合物を CH

C1₃ (200 mL) と水 (50 mL) で分配し、その溶媒を蒸発させた。その混合物を EtOAc (5 mL) に溶解し、その沈殿物をろ過し、白色粉末のベンズアミド 49 (41 mg、31%) を得た：mp (EtOAc) 210–215 °C；¹H NMR δ 9.23 (s, 1H, CONH), 8.56 (br s, 1H, H-2'), 8.46 (dd, J=4.8, 1.6 Hz, 1H, H-6'), 8.00 (d, J=8.6 Hz, 2H, H-2, H-6), 7.91 (d, J=8.6 Hz, 2H, H-3, H-5), 7.73 (dt, J=8.0, 2.0 Hz, 1H, H-4'), 7.50 (d, J=9.1 Hz, 2H, H-3'', H-5''), 7.36 (ddd, J=7.9, 4.7, 0.6 Hz, 1H, H-5'), 7.02 (d, J=9.1 Hz, 2H, H-2'', H-6''), 4.49–4.53 (m, 4H, CH₂SO₂, CH₂N), 3.30 (br t, J=4.9 Hz, 4H, 2×CH₂N), 2.40 (br t, J=4.9 Hz, 4H, 2×CH₂N), 2.20 (s, 3H, CH₃), 2.12 (s, 3H, CH₃)；¹³C NMR δ 165.5, 157.8, 154.0, 149.6, 148.8, 148.1, 135.3, 135.1, 134.9, 129.7 (2), 128.8, 128.0 (2), 126.4, 125.4 (2), 123.4 (2), 113.3 (2), 54.1 (2), 53.2, 46.4 (2), 45.6, 40.4, 9.6；MS m/z 546.8 (MH⁺, 100%)。

10

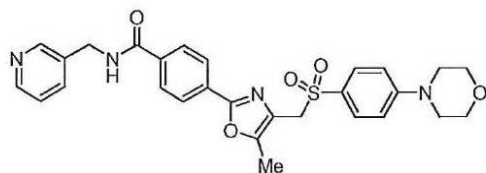
【0365】

例 24

4-[5-メチル-4-({[4-(4-モルフォリニル)フェニル]スルホニル}メチル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド (50)

20

【化93】



■

【0366】

30

4-[5-メチル-4-({[4-(4-モルフォリニル)フェニル]スルホニル}メチル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド (50)

DMSO (1 mL) 中で、フルオリド 48 (103 mg、0.22 mmol) とモルフォリン (2 mL) との混合物を、封管中で 130 °C で 16 時間攪拌した。その溶媒を蒸発させ、その残渣を水/水 (50 mL) 中で 1 時間懸濁させた。その沈殿物をろ過し、水 (5 mL) で洗浄し、乾燥した。その粗固体を 0~10% の濃度勾配の MeOH/EtOAc で溶離したカラムクロマトグラフィーで精製し、白色粉末のベンズアミド 50 (83 mg、71%) を得た：mp (EtOAc) 208–210 °C；¹H NMR δ 9.23 (s, 1H, CONH), 8.57 (br s, 1H, H-2'), 8.47 (br d, J=4.5 Hz, 1H, H-6'), 8.00 (br d, J=8.5 Hz, 2H, H-2, H-6), 7.91 (br d, J=8.5 Hz, 2H, H-3, H-5), 7.74 (br d, J=7.8 Hz, 1H, H-4'), 7.54 (d, J=9.0 Hz, 2H, H-3'', H-5''), 7.37 (dd, J=7.8, 4.7 Hz, 1H, H-5'), 7.05 (d, J=9.0 Hz, 2H, H-2'', H-6''), 4.49–4.54 (m, 4H, CH₂SO₂, CH₂N), 3.72 (br t, J=4.8 Hz, 4H, 2×CH₂O), 3.27 (br t, J=4.8 Hz, 4H, 2×CH₂N), 2.13 (s, 3H, CH₃)；¹³C NMR δ 165.5, 157.8, 154.2, 149.7, 148.8, 148.0, 135.3, 135.1, 134.8, 129.7 (2), 128.8, 128.0 (2), 126.4, 126.0, 125.4 (

40

50

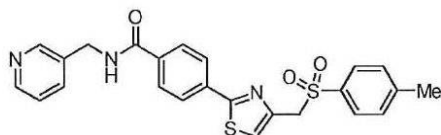
2), 123.4, 113.3 (2), 65.6 (2), 53.2, 46.7 (2), 40.4, 9.6; MS m/z 533.7 (MH^+ , 100%). $C_{28}H_{28}N_4O_5S$ の計算値: C, 63.14; H, 5.30; N, 10.52。実測値: C, 62.94; H, 5.18; N, 10.51%。

【0367】

例 25

4-(4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-チアゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド(54)

【化94】



【0368】

メチル 4-[4-(クロロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]安息香酸塩(51)

水(100 mL)中で、4-シアノ安息香酸メチル(5.0 g、31.0 mmol)と、O,O-ジエチル水素ジチオホスフェート(10.41 g、62 mmol)との混合物を、窒素下、80℃で16時間攪拌した。その混合物を20℃まで冷却し、ろ過した。その沈殿物を水(50 mL)で洗浄し、真空下で乾燥し、黄色い粉末の粗メチル 4-(アミノカルボチオイル)安息香酸塩(5.93 g、98%)を得た: mp (H_2O) 181-184℃; ^1H NMR δ 10.04 (br s, 1H, NH_2), 9.65 (br s, 1H, NH_2), 7.83-8.00 (m, 4H, H-2, H-3, H-5, H-6), 3.88 (s, 3H, OCH_3); MS m/z 196.5 (MH^+ , 100%)。

無水DMF(50 mL)中で、粗安息香酸塩(5.72 g、29.2 mmol)と、ジクロロアセトン(3.72 g、29.3 mmol)との混合物を、窒素下、80℃で16時間攪拌した。その混合物を20℃まで冷却し、氷/水(400 mL)中に注ぎ、30分間攪拌した。その沈殿物をろ過し、水(30 mL)で洗浄し、乾燥した。その残渣を10~20%の濃度勾配のEtOAc/pet. etherで溶離したカラムクロマトグラフィーで精製し、白色粉末の安息香酸塩51(5.40 g、69%)を得た: mp (EtOAc/pet. ether) 110-111℃; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.11 (ddd, $J=8.7, 2.0, 1.6$ Hz, 2H, H-2, H-6), 8.02 (ddd, $J=8.7, 2.0, 1.6$ Hz, 2H, H-3, H-5), 7.38 (s, 1H, H-5'), 4.76 (s, 2H, CH_2Cl), 3.95 (s, 3H, OCH_3); MS m/z 268.6 (MH^+ , 100%)。 $C_{12}H_{10}ClNO_2S$ の計算値: C, 53.83; H, 3.76; N, 5.23。実測値: C, 53.77; H, 3.72; N, 5.03%。

【0369】

メチル 4-(4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-チアゾール-2-イル)安息香酸塩(52) 方法A

乾燥DMF(10 mL)中で、クロリド51(402 mg、1.5 mmol)と、4-メチルベンゼンスルフィン酸ナトリウム(294 mg、1.7 mmol)とを反応させ、白色粉末の安息香酸塩52(446 mg、77%)を得た: mp (EtOAc) 160-161℃; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.05 (ddd, $J=8.6, 1.9, 1.7$ Hz, 2H, H-2, H-6), 7.77 (ddd, $J=8.6, 1.9, 1.7$ Hz, 2H, H-3, H-5), 7.64 (ddd, $J=8.3, 1.9, 1.7$ Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7.42 (s, 1H, H-5'), 7.27 (br d, $J=8.3$ Hz, 2H, H-3'', H-5''), 4.60 (s, 2H, CH_2SO_2)

, 3.94 (s, 3H, OCH₃), 2.41 (s, 3H, CH₃); MS m/z 388.6 (MH⁺, 100%). C₁₉H₁₇NO₄S₂ の計算値: C, 58.90; H, 4.42; N, 3.61。実測値: C, 58.83; H, 4.33; N, 3.55%。

【0370】

4-(4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-チアゾール-2-イル)安息香酸(53)方法C

安息香酸塩52(407mg、1.05mmol)と6M HCl(20mL)との反応により白色固体の酸53(392mg、100%)を得た: mp (H₂O) 270-272°C; ¹H NMR δ 13.15 (br s, 1H, CO₂H), 8.01 (dd d, J=8.6, 1.9, 1.7 Hz, 2H, H-2, H-6), 7.83 (ddd, J=8.6, 1.9, 1.7 Hz, 2H, H-3, H-5), 7.70 (s, 1H, H-5'), 7.65 (br d, J=8.3, 2H, H-2'', H-6''), 7.41 (br d, J=8.3 Hz, 2H, H-3'', H-5''), 4.87 (s, 2H, CH₂SO₂), 2.39 (s, 3H, CH₃); MS m/z 374.6 (MH⁺, 100%)。C₁₈H₁₅NO₄S₂ の計算値: C, 57.89; H, 4.05; N, 3.75。実測値: C, 57.89; H, 4.07; N, 3.63%。

【0371】

4-(4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-チアゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド(54)方法E

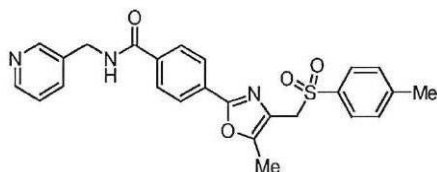
塩化オキサリル(70μL、0.8mmol)と安息香酸53(200mg、0.54mmol)とを反応させ、続いて3-ピリジニルメチルアミン(60μL、0.6mmol)と反応させ、白色粉末のベンズアミド54(171mg、68%)を得た: mp (EtOAc) 178-181°C; ¹H NMR δ 9.19 (t, J=5.9 Hz, 1H, CONH), 8.57 (d, J=1.6 Hz, 1H, H-2''), 8.47 (dd, J=4.8, 1.5 Hz, 1H, H-6''), 7.97 (dd, J=6.7, 1.8 Hz, 2H, H-2, H-6), 7.81 (dd, J=6.7, 1.8 Hz, 2H, H-3, H-5), 7.74 (ddd J=8.1, 2.1, 1.6 Hz, 1H, H-4''), 7.68 (s, 1H, H-5'), 7.65 (dd, J=8.3, 1.7 Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.41 (br d, J=8.3 Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.36 (ddd, J=8.1, 4.8, 0.7 Hz, 1H, H-5''), 4.87 (s, 2H, CH₂SO₂), 4.51 (d, J=5.9 Hz, 2H, CH₂N), 2.40 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR δ 165.7, 165.5, 148.9, 148.1, 145.2, 144.3, 135.9, 135.3, 135.2, 135.0, 134.9, 129.5 (2), 128.2 (2), 128.1 (2), 125.9 (2), 123.4, 122.2, 57.0, 40.5, 21.0; MS m/z 464.8 (MH⁺, 100%)。C₂₄H₂₁N₃O₃S₂ の計算値: C, 62.18; H, 4.57; N, 9.06。実測値: C, 62.30; H, 4.55; N, 9.10%。

【0372】

例26

4-(5-メチル-4-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド(9)の他の調製

【化95】



10

20

30

40

50

【0373】

4-〔4-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル〕安息香酸(55)方法D

クロリド2(500mg、1.88mmol)と、NaOH水溶液(2M、10mL、20mmol)とを反応させ、クリーム色の固体の酸55(313mg、72%)を得た：mp(EtOAc/MeOH)240-242℃；¹H NMR δ 13.18(br s, 1H, CO₂H), 8.00-8.06(m, 4H, H-2, H-3, H-5, H-6), 5.11(br s, 1H, OH), 2.41(s, 3H, CH₃)；MS m/z 234.5(MH⁺, 100%)；HRMS C₁₂H₁₂NO₄の計算値：234.0761。実測値：234.0760。

10

【0374】

4-〔4-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル〕-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド(56)

HBTU(170mg、0.45mmol)を、無水DMF(7mL)中の酸55(80mg、0.34mmol)とジイソプロピルエチルアミン(0.13mL、0.69mmol)との溶液に加えた。その溶液を20℃で10分間攪拌した。次いで、3-ピリジニルメタンアミン(0.14mL、1.4mmol)を加え、その反応混合物を20℃で1時間攪拌した。それをDCM(300mL)で希釈し、水(3×50mL)で洗浄し、次いで食塩水(50mL)で洗浄した。その混合有機相を乾燥し、ろ過し、その溶媒を蒸発させた。その残渣を10%のMeOH/DCMで溶離したカラムクロマトグラフィーで精製し、クリーム色の粉末のアミド56(65mg、59%)を得た：mp(MeOH/DCM)182-184℃；¹H NMR δ 9.19(t, J=5.7Hz, 1H, NH), 8.57(br s, 1H, H-2'), 8.46(br d, J=4.6Hz, 1H, H-6'), 8.00(s, 4H, H-2, H-3, H-5, H-6), 7.74(br d, J=7.8Hz, 1H, H-4'), 7.36(dd, J=7.8, 4.8Hz, 1H, H-5'), 5.06(t, J=5.6Hz, 1H, OH), 4.51(d, J=5.8Hz, 2H, CH₂N), 4.39(d, J=5.6Hz, 2H, CH₂O), 2.41(s, 3H, CH₃)；MS m/z 324.8(MH⁺, 100%)；C₁₈H₁₇N₃O₃・1/2H₂Oの計算値：C, 65.94；H, 5.38；N, 12.82；実測値：C, 66.06；H, 5.20；N, 12.85。

20

30

【0375】

4-(5-メチル-4-{〔(4-メチルフェニル)スルホニル〕メチル}-1, 3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド(9)

無水DMF(7mL)中のアルコール56(163mg、0.5mmol)の溶液を0℃まで冷却した。NEt₃(0.14mL、1mmol)とMsCl(47μL、0.6mmol)とを引き続いて加え、その反応混合物を0℃で1時間攪拌した。K₂CO₃(138mg、1mmol)と4-メチルチオフェノール(68mg、0.55mmol)とを加え、その反応混合物を60℃で1時間攪拌した。次いで、その反応混合物を20℃まで冷却し、EtOAc(200mL)と水(50mL)で分配した。その有機留分を水(2×50mL)で洗浄し、食塩水(50mL)で洗浄し、乾燥した。その溶媒を蒸発させ、粗スルフィド(158mg、0.37mmol)を得て、それをさらに精製することなく使用した：水(3mL)中のOxone(登録商標)(172mg、0.28mmol)の溶液を、0℃で、MeOH(3mL)中の粗スルフィド(88mg、0.2mmol)の攪拌した溶液に加え、その反応混合物を20℃で1時間攪拌した。水(50mL)を加え、その混合物をDCM(3×50mL)で抽出し、その有機相を食塩水(50mL)で洗浄し、乾燥し、その溶媒を蒸発させた。残ったスルフィド(70mg、0.16mmol)を上述したように処理し、その混合粗生成物を5%MeOH/EtOAcで溶離したカラムクロマトグラフィーで精製し、白色粉末のスルホン9(65mg、28%)を得た：そのサンプルの分光学的同定は、上記のとおりである。

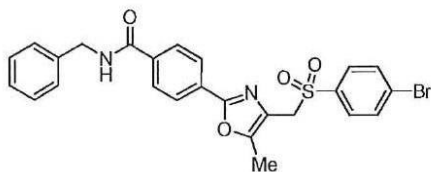
40

【0376】

50

例 27

N-ベンジル-4-(4-{[(4-ブロモフェニル)スルホニル]メチル}-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)ベンズアミド(57)
【化96】



10

【0377】

無水DMF(5mL)中に安息香酸29(150mg、0.34mmol)を溶解し、DIEA(0.12mL、0.69mmol)とHBTU(171mg、0.45mmol)とを引き続いて加え、その反応混合物を20℃で10分間攪拌した。ベンジルアミン(0.16mL、1.4mmol)を加え、その反応混合物を20℃で1時間攪拌した。その混合物をEtOAc(150mL)で希釈し、水(3×50mL)で洗浄し、食塩水(50mL)で洗浄し、乾燥した。その溶媒を蒸発させ、その残渣を50～100%の濃度勾配のEtOAc/pet. etherと、続いて1～4%の濃度勾配のMeOH/DCMで溶離したカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体のアミド57(117mg、66%)を得た：mp(DCM/MeOH)234～237℃；¹H NMR δ(t, J=5.9Hz, 1H, CONH), 8.01(br d, J=8.6Hz, 2H, H-2, H-6), 7.87(br d, J=8.7Hz, 2H, H-3, H-5), 7.85(dt, J=8.8, 2.1Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.72(dt, J=8.7, 2.1Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.34(s, 2H, H-2'', H-6''), 7.33(s, 2H, H-3'', H-5''), 7.22～7.28(m, 1H, H-4''), 4.74(s, 2H, CH₂SO₂), 4.49(d, J=5.9Hz, 2H, CH₂NH), 2.21(s, 3H, CH₃)；¹³C NMR δ 165.3, 158.0, 150.0, 139.4, 137.7, 135.6, 132.2(2), 130.3(2), 128.6, 128.2(2), 128.1, 128.0(2), 127.2(2), 126.7, 125.6, 125.3(2), 52.6, 42.6, 9.7；MS m/z 526.5, 528.5(MH⁺, 100%)。C₂₅H₂₁BrN₂O₄Sの計算値：C, 57.15；H, 4.03；N, 5.33。実測値：C, 57.34；H, 3.74；N, 5.50%。

20

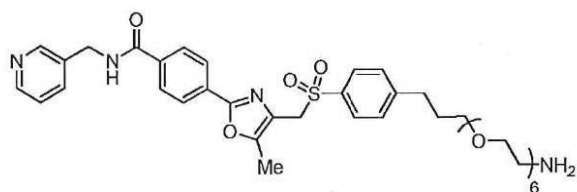
30

【0378】

例 28

4-[4-(4-{[4-(21-アミノ-4,7,10,13,16,19-ヘキサオキサヘニコス-1-イル)フェニル]スルホニル}メチル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド(61)

【化97】



40

【0379】

tert-ブチル 3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサヘニコス-20-イン-1-イルカルバミン酸塩(58)

メシルクロリド(1.78mL、23.0mmol)を、乾燥DCM(50mL)中の

50

ヘキサエチレングリコール（5.42 g、19.2 mmol）と Ag_2O （4.67 g、20.2 mmol）との攪拌した懸濁液に、20℃で滴下し、その混合物を20℃で3日間攪拌した。その混合物を *Celite*（登録商標）を通してろ過し、その溶媒を蒸発させた。その残渣を0～10%の濃度勾配の MeOH/EtOAc で溶離したカラムクロマトグラフィーで精製し、無色のオイルの17-ヒドロキシ-3, 6, 9, 12, 15-ペンタオキサヘプタデカ-1-イルメタンスルホン酸塩（3.52 g、51%）を得た：¹H NMR (CDCl_3) δ 4.36–4.40 (m, 2H, CH_2OSO_2), 3.76–3.78 (m, 2H, CH_2O), 3.70–3.74 (m, 2H, CH_2O), 3.64–3.67 (m, 16H, $8 \times \text{CH}_2\text{O}$), 3.59–3.62 (m, 2H, CH_2O), 3.09 (s, 3H, SO_2CH_3), 2.80 (br s, 1H, OH); MS m/z 361.6 (MH^+ , 100%)。

乾燥DMF（20 mL）中の前記メシル酸塩（3.52 g、9.8 mmol）と NaH （1.27 g、19.5 mmol）との混合物を110℃で2時間攪拌した。その混合物を20℃まで冷却し、その溶媒を蒸発させた。その残渣を10%の MeOH/EtOAc で溶離したカラムクロマトグラフィーで精製し、無色のオイルの17-アジド-3, 6, 9, 12, 15-ペンタオキサヘプタデカン-1-オール（2.98 g、99%）を得た：¹H NMR (CDCl_3) δ 3.71–3.74 (m, 2H, CH_2O), 3.65–3.69 (m, 18H, $9 \times \text{CH}_2\text{O}$), 3.59–3.62 (m, 2H, CH_2O), 3.39 (br t, $J=5.2\text{ Hz}$, 2H, CH_2N_3), 2.82 (br s, 1H, OH); MS m/z 308.5 (MH^+ , 100%)。

EtOH （50 mL）中で、アジド（2.98 g、9.7 mmol）と Pd/C （100 mg）との混合物を、水素下（60 psi）で1時間攪拌した。その混合物を *Celite*（登録商標）を通してろ過し、 EtOH （3×20 mL）で洗浄し、その溶媒を蒸発させた。その粗残渣をDCM（50 mL）に溶解し、DCM（20 mL）中のジ-tert-ブチルジカルボネート（2.56 g、11.7 mmol）を滴下し、その溶液を20℃で16時間攪拌した。その溶媒を蒸発させ、残渣を10%の MeOH/EtOAc で溶離したカラムクロマトグラフィーで精製し、無色のオイルのtert-ブチル 17-ヒドロキシ-3, 6, 9, 12, 15-ペンタオキサヘプタデカ-1-イルカルバミン酸塩（2.97 g、80%）を得た：¹H NMR (CDCl_3) δ 5.17 (br s, 1H, NHCO_2), 3.70–3.74 (m, 2H, CH_2O), 3.60–3.68 (m, 18H, $9 \times \text{CH}_2\text{O}$), 3.54 (br t, $J=5.1\text{ Hz}$, 2H, CH_2O), 3.31 (br q, $J=5.1\text{ Hz}$, 2H, CH_2N), 2.81 (br s, 1H, OH), 1.44 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$]; MS m/z 382.5 (MH^+ , 100%)。

NaH （343 mg、8.56 mmol）を、0℃で、THF（50 mL）中のアルコール（2.97 g、7.8 mmol）の攪拌した溶液に少量ずつ加え、その混合物を0℃で30分間攪拌した。臭化プロパルギル（0.87 mL、7.8 mmol）とその後にヨウ化テトラブチルアンモニウム（29 mg、78 μmol ）を加え、その混合物を20℃で16時間攪拌した。その反応を飽和 NH_4Cl 水溶液を用いて停止し、 EtOAc （4×50 mL）で抽出した。その混合有機相を食塩水（50 mL）で洗浄し、乾燥し、その溶媒を蒸発させた。その残渣を80%の $\text{EtOAc}/\text{pet. ether}$ で溶離したカラムクロマトグラフィーで精製し、無色のオイルのアセチレン58（2.56 g、79%）を得た：¹H NMR (CDCl_3) δ 5.05 (br s, 1H, NHCO_2), 4.20 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 2H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 3.68–3.71 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{O}$), 3.64–3.67 (m, 12H, $6 \times \text{CH}_2\text{O}$), 3.60–3.63 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{O}$), 3.54 (br t, $J=5.2\text{ Hz}$, 2H, CH_2O), 3.31 (br q, $J=5.2\text{ Hz}$, 2H, CH_2N), 2.42 (t, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H, CH), 1.44 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$]; MS m/z 420.7 (MH^+ , 100%); HRMS $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ の計算値 (MH^+): m/z 420.2592, 実測値 m/z 420.2590 (0.4 ppm)。

【0380】

tert-ブチル 21-[4-({[5-メチル-2-(4-{ [(3-ピリジニルメチル) アミノ] カルボニル} フェニル) -1, 3-オキサゾール-4-イル] メチル} スルホニル) フェニル] -3, 6, 9, 12, 15, 18-ヘキサオキサヘニコス-20-イン-1-イルカルバミン酸塩 (59)

PdCl₂ (PPh₃)₂ (14 mg、0.02 mmol) を、NEt₃/DMF の 1 : 1 混合物 (5 mL) 中の臭化物 (100 mg、0.19 mmol) と、アセチレン 58 (105 mg、0.25 mmol) と、CuI (4 mg、0.02 mmol) との攪拌した脱気した溶液に加え、その混合物を、密封した圧力容器内で 70 °C で 16 時間攪拌した。その混合物を 20 °C まで冷却し、EtOAc (200 mL) で希釈し、水 (3 × 50 mL) で洗浄し、食塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥した。その溶媒を蒸発させ、その残渣を 0 ~ 5 % の濃度勾配の MeOH/EtOAc で溶離したカラムクロマトグラフィーで精製し、白色の粘性物質のカルバミン酸塩 59 (115 mg、70 %) を得た：¹H NMR δ 9.22 (t, J = 5.9 Hz, 1H, CONH), 8.57 (br s, 1H, H-2'), 8.47 (dd, J = 4.6, 1.2 Hz, 1H, H-6'), 8.00 (br d, J = 8.6 Hz, 2H, H-2, H-6), 7.89 (br d, J = 8.6 Hz, 2H, H-3, H-5), 7.79 (dd, J = 6.7, 1.9 Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7.74 (br d, J = 7.8 Hz, 1H, H-4'), 7.68 (dd, J = 6.7, 1.8 Hz, 2H, H-3'', H-5''), 7.36 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H, H-5'), 6.73 (br t, J = 5.4 Hz, 1H, NHCO₂), 4.74 (s, 2H, CH₂SO₂), 4.51 (d, J = 5.8 Hz, 2H, CH₂NH), 4.45 (s, 2H, CH₂C≡C), 3.62-3.65 (m, 2H, CH₂O), 3.56-3.59 (m, 2H, CH₂O), 3.46-3.53 (m, 16H, CH₂O), 3.36 (t, J = 6.1 Hz, 2H, H-20'''), 3.05 (q, J = 6.1 Hz, 2H, H-21'''), 2.17 (s, 3H, CH₃), 1.36 [s, 9H, (CH₃)₃]; HRMS C₄₄H₅₇N₄O₁₂S の計算値 (MH⁺): m/z 865.3688, 実測値 m/z 865.3679。

【0381】

tert-ブチル 21-[4-({[5-メチル-2-(4-{ [(3-ピリジニルメチル) アミノ] カルボニル} フェニル) -1, 3-オキサゾール-4-イル] メチル} スルホニル) フェニル] -3, 6, 9, 12, 15, 18-ヘキサオキサヘニコス-1-イルカルバミン酸塩 (60)

MeOH (15 mL) 中で、アルキン 59 (100 mg、0.11 mmol) と 10 % の Pd/C (50 mg、0.04 mmol) との混合物を、水素下 (60 psi)、20 °C で 2.5 時間攪拌した。その混合物を Celite (登録商標) を通してろ過し、MeOH (100 mL) で洗浄し、その溶媒を蒸発させ、その残渣を乾燥し、白色の粘性物質のカルバミン酸塩 60 (85 mg、85 %) を得て、それをさらに精製することなく次の工程で使用した：¹H NMR δ 9.22 (t, J = 5.8 Hz, 1H, CONH), 8.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-2'), 8.46 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H, H-6'), 7.99 (br d, J = 8.6 Hz, 2H, H-2, H-6), 7.89 (br d, J = 8.6 Hz, 2H, H-3, H-5), 7.73 (dt, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H, H-4'), 7.68 (br d, J = 8.3 Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7.44 (br d, J = 8.3 Hz, 2H, H-3'', H-5''), 7.36 (ddd, J = 7.9, 4.8, 0.6 Hz, 1H, H-5'), 6.73 (t, J = 5.5 Hz, 1H, NHCO₂), 4.64 (s, 2H, CH₂SO₂), 4.51 (d, J = 5.8 Hz, 2H, CH₂NH), 3.43-3.50 (m, 20H, CH₂O), 3.36 (br t, J = 6.3 Hz, 4H, H-3''', H-20'''), 3.05 (br q, J = 5.9 Hz, 2H, H-21'''), 2.71 (br t, J = 7.6 Hz, 2H, H-1'''), 2.12 (s, 3H, CH₃), 1.79 (br q, J = 7.1 Hz, 2H, H-2'''), 1.36 [s, 9H, (C

L)で洗浄し、食塩水(50 mL)で洗浄し、乾燥した。その溶媒を蒸発させ、その残渣を2%のMeOH/EtOAcで溶離したカラムクロマトグラフィーで精製し、クリーム色の粘性物質のカルバミン酸塩62(55 mg、35%)を得た：¹H NMR δ 9.17 (t, J=6.0 Hz, 1H, CONH), 8.01 (br d, J=8.5 Hz, 2H, H-2, H-6), 7.89 (br d, J=8.5 Hz, 2H, H-3, H-5), 7.79 (br d, J=8.5 Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7.68 (br d, J=8.5 Hz, 2H, H-3'', H-5''), 7.32-7.34 (m, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 7.22-7.28 (m, 1H, H-4'), 6.73 (br t, J=5.9 Hz, 1H, NHCO₂), 4.74 (s, 2H, CH₂SO₂), 4.49 (d, J=6.0 Hz, 2H, CH₂NH), 4.45 (s, 2H, CH₂C≡C), 3.62-3.65 (m, 2H, CH₂O), 3.56-3.59 (m, 2H, CH₂O), 3.48-3.52 (m, 16H, CH₂O), 3.36 (t, J=6.1 Hz, 2H, H-20''), 3.05 (q, J=6.1 Hz, 2H, H-21''), 2.17 (s, 3H, CH₃), 1.36 [s, 9H, C(CH₃)₃]; HRMS C₄₅H₅₈N₃O₁₂Sの計算値(MH⁺): m/z 864.3736, 実測値 m/z 864.3711。

10

【0385】

4-[4-({ [4-(21-アミノ-4, 7, 10, 13, 16, 19-ヘキサオキサヘニコス-1-イル)フェニル]スルホニル}メチル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル]-N-ベンジルベンズアミド(63)

20

トリフルオロ酢酸(2 mL)と無水DCM(8 mL)との混合物中のカルバミン酸塩62(55 mg、0.064 mmol)の溶液を、20℃で1時間攪拌した。その溶媒を蒸発させ、その残渣を1%のアンモニア水を含む10%のMeOH/DCMで溶離したカラムクロマトグラフィーで精製し、白色の粘性物質のアミン63(38 mg、78%)を得た：¹H NMR δ 9.18 (t, J=5.9 Hz, 1H, CONH), 8.01 (br d, J=8.6 Hz, 2H, H-2, H-6), 7.89 (br d, J=8.6 Hz, 2H, H-3, H-5), 7.79 (br d, J=8.5 Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7.68 (br d, J=8.5 Hz, 2H, H-3'', H-5''), 7.33-7.34 (m, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 7.22-7.28 (m, 1H, H-4'), 4.74 (s, 2H, CH₂SO₂), 4.49 (d, J=5.9 Hz, 2H, CH₂NH), 4.45 (s, 2H, CH₂C≡C), 3.62-3.65 (m, 2H, CH₂O), 3.56-3.59 (m, 2H, CH₂O), 3.50-3.52 (m, 16H, CH₂O), 3.38 (t, J=5.7 Hz, 2H, CH₂O), 2.69 (t, J=5.5 Hz, 2H, H-21''), 2.17 (s, 3H, CH₃), NH₂観察されず;¹³C NMR δ 165.4, 158.1, 150.1, 139.5, 138.2, 135.7, 132.0(2), 128.7, 128.6, 128.3(2), 128.1(2), 127.4, 127.2(2), 126.8(2), 125.7, 125.4(2), 90.1, 84.1, 71.7, 69.8(6), 69.7, 69.6, 69.5, 68.8, 58.0, 52.7, 42.7, 40.8, 9.7; HRMS C₄₀H₅₀N₃O₁₀Sの計算値(MH⁺): m/z 764.3211, 実測値 m/z 769.3227。

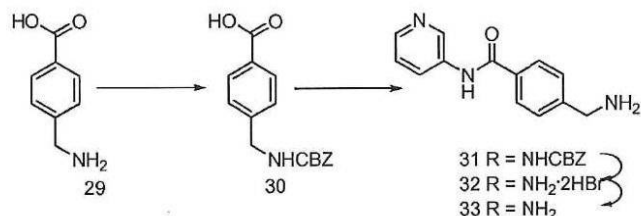
30

40

【0386】

例30

【化 9 9】



【0387】

4-（ベンジルオキシカルボニルアミノ）メチル安息香酸（30）

10

ベンジルククロホルメート（10.3 mL、72.7 mmol）と2 M NaOH溶液（33 mL、66 mmol）とを、2 M NaOH（33 mL）とTHF（30 mL）との溶液中の4-アミノメチル安息香酸（29）（10.0 g、66.2 mmol）の攪拌した溶液に、0℃で同時に滴下した。その混合物を20℃で16時間攪拌し、次いで、その有機溶媒を蒸発させ、その残渣を2 M HClでその混合物のpHが2～3になるまで酸性化した。その沈殿物をろ過し、水（250 mL）で洗浄し、EtOH（50 mL）で洗浄し、最後にEt₂O（100 mL）で洗浄した。その固体を真空下で乾燥し、白色粉末の酸2（16.43 g、87%）を得た：mp 190–192℃〔文献（Loge et al., J. Enzyme Inhibit. Med. Chem. 2002, 17, 381-390） mp（トルエン）194–195℃；¹H NMR δ 7.85（br d, 2H, H-2, H-6）, 7.82（br t, J=6.1 Hz, 1H, NHCO₂）, 7.30–7.40（m, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'）, 7.27（br d, J=8.2 Hz, 2H, H-3, H-5）, 5.05（s, 2H, OCH₂）, 4.24（d, J=6.1 Hz, 2H, CH₂N）。

20

【0388】

ベンジル 4-（ピリジン-3-イルカルバモイル）ベンジルカルバミン酸塩（31）

安息香酸30（10.0 g、35.0 mmol）と塩化オキサリル（4.58 mL、52.5 mmol）とを反応させ、続いて3-アミノピリジン（3.62 g、38.5 mmol）と反応させて、白色固体のカルバミン酸塩31（7.82 g、62%）を得た：¹H NMR δ 10.37（s, 1H, NHCO）, 8.92（d, J=2.3 Hz, 1H, H-2'）, 8.31（dd, J=4.7, 1.5 Hz, 1H, H-6'）, 8.18（ddd, J=8.34, 2.5, 1.5 Hz, 1H, H-4'）, 7.93（br d, J=8.3 Hz, 2H, H-2, H-6）, 7.89（br t, J=6.0 Hz, 1H, NHCO₂）, 7.41（br d, J=8.3 Hz, 2H, H-3, H-5）, 7.31–7.39（m, 6H, H-5', H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6''）, 5.06（s, 2H, CH₂O）, 4.30（d, J=6.2 Hz, 2H, CH₂N）。C₂₁H₁₉N₃O₃の計算値：C, 69.79；H, 5.30；N, 11.63。実測値：C, 69.60；H, 5.40；N, 11.63%。

30

【0389】

4-（アミノメチル）-N-（3-ピリジニル）ベンズアミド ジヒドロブロミド（32）

40

カルバミン酸塩31（2.2 g、6.1 mmol）の反応から、白色固体のベンズアミド32（2.35 g、99%）を得た：mp（EtOAc）292–296℃；¹H NMR δ 11.06（s, 1H, NHCO）, 9.35（d, J=2.2 Hz, 1H, H-2'）, 8.70（ddd, J=8.5, 2.2, 1.1 Hz, 1H, H-4'）, 8.64（br d, J=5.4 Hz, 1H, H-6'）, 8.31（br s, 3H, NH₂·HBr）, 8.09（br d, J=8.2 Hz, 2H, H-2, H-6）, 7.96（dd, J=8.6, 5.4 Hz, 1H, H-5'）, 7.67（d, J=8.4 Hz, 2H, H-3, H-5）, 5.95（br s, 1H, pyrNHBr）, 4.16（q, J=5.8 Hz, 2H, CH₂N）；C₁₃H₁₅Br₂N₃Oの計算値：C

50

, 40.13; H, 3.89; N, 10.80。実測値: C, 39.99; H, 3.94; N, 10.36%。

【0390】

4-(アミノメチル)-N-(3-ピリジニル)ベンズアミド(33)

希釈アンモニア水溶液(50 mL)中のジヒドロプロミド塩32(1 mmol)の懸濁液を、CHCl₃(3×50 mL)中に抽出し、その有機相を乾燥し、その溶媒を蒸発させ、粗ベンズアミド33を得て、それを直接使用した。

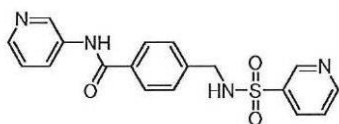
【0391】

例31

N-(3-ピリジニル)-4-{[(3-ピリジルスルホニル)アミノ]メチル}ベンズアミド II-1

10

【化100】



【0392】

乾燥ピリジン(10 mL)中の4-(アミノメチル)-N-(3-ピリジニル)ベンズアミド(33)(217 mg、1.0 mmol)と、2-ピリジルスルホニルクロリド(170 mg、1.0 mmol)との混合物を、20℃で16時間攪拌した。その溶媒を蒸発させ、その残渣を氷/水(20 mL)中で1時間攪拌した。その沈殿物をろ過し、水(5 mL)で洗浄し、乾燥した。その粗固体を0~20%の濃度勾配のMeOH/EtOAcで溶離したカラムクロマトグラフィーで精製し、白色粉末のベンズアミド6(213 mg、60%)を得た: mp (MeOH/EtOAc) 189-191℃; ¹H NMR δ 10.37 (s, 1H, NHCO), 8.95 (br s, 2H, H-2', H-2''), 8.80 (d, J=4.6 Hz, 1H, H-6'), 8.52 (br s, 1H, H-6''), 8.34 (br s, 1H, NHSO₂), 8.14-8.21 (m, 2H, H-4', H-4''), 7.90 (d, J=8.3 Hz, 2H, H-2, H-6), 7.60 (dd, J=7.9, 4.6 Hz, 1H, H-5''), 7.38-7.44 (m, 3H, H-3, H-5, H-5'), 4.18 (s, 2H, CH₂N); ¹³C NMR δ 165.5, 152.9, 147.0, 144.5, 142.0, 141.4, 137.1, 134.4, 133.1, 127.7 (2), 127.5 (2), 127.3, 124.2, 123.6 (2), 45.7; MS m/z 369.6 (MH⁺, 100%)。C₁₈H₁₆N₄O₃S・1/2H₂Oの計算値: C, 57.28; H, 4.54; N, 14.85。実測値: C, 57.50; H, 4.33; N, 14.82%。

20

30

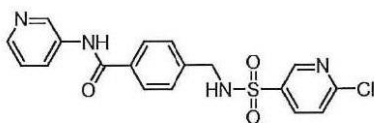
【0393】

例32

4-{[(6-クロロ-3-ピリジニル)スルホニル]アミノ}メチル)-N-(3-ピリジニル)ベンズアミド II-2

40

【化101】



【0394】

乾燥ピリジン(10 mL)中の4-(アミノメチル)-N-(3-ピリジニル)ベンズアミド(33)(250 mg、1.1 mmol)と、6-クロロ-3-ピリジンスルホニルクロリド(233 mg、1.1 mmol)との混合物を、20℃で16時間攪拌した。その溶媒を蒸発させ、その残渣を氷/水(20 mL)中で1時間攪拌した。その沈殿物を

50

ろ過し、水（5 mL）で洗浄し、乾燥した。その粗固体を0～30%の濃度勾配のMeOH/EtOAcで溶離したカラムクロマトグラフィーで精製し、白色粉末のベンズアミド I-2（279 mg、63%）を得た：mp（MeOH/EtOAc）226～228℃；¹H NMR δ 10.36（s, 1H, NHCO），8.93（d, J=2.2 Hz, 1H, H-2'），8.75（dd, J=2.6, 0.6 Hz, 1H, H-2''），8.61（br s, 1H, NHSO₂），8.32（dd, J=4.6, 1.5 Hz, 1H, H-6'），8.10～8.20（m, 2H, H-4', H-6''），7.90（br d, J=8.3 Hz, 2H, H-2, H-6），7.72（dd, J=8.4, 0.6 Hz, 1H, H-5''），7.36～7.42（m, 3H, H-3, H-5, H-5'），4.19（s, 2H, CH₂N）；¹³C NMR δ 165.4, 153.6, 147.7, 144.6, 142.0, 141.2, 137.9, 136.6, 135.8, 133.1, 127.8（2）, 127.6（2）, 127.3, 125.0, 123.5, 45.7；MS m/z 404.0（MH⁺, 100%），406.0（MH⁺, 60%）。C₁₈H₁₅ClN₄O₃Sの計算値：C, 53.67；H, 3.75；N, 13.91。実測値：C, 53.37；H, 3.81；N, 14.03%。

10

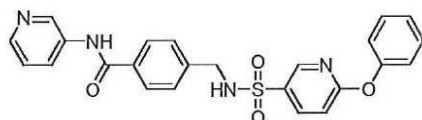
【0395】

例 33

4-（{〔（6-フェノキシ-3-ピリジニル）スルホニル] アミノ} メチル）-N-（3-ピリジニル）ベンズアミド I I-3

【化102】

20



【0396】

乾燥ピリジン（10 mL）中の4-（アミノメチル）-N-（3-ピリジニル）ベンズアミド（33）（464 mg、2.0 mmol）と、6-フェノキシ-3-ピリジンスルホニルクロリド（606 mg、2.2 mmol）との混合物を、20℃で16時間攪拌した。その溶媒を蒸発させ、その残渣を氷/水（20 mL）中で1時間攪拌した。その沈殿物をろ過し、水（5 mL）で洗浄し、乾燥した。その粗固体を0～20%の濃度勾配のMeOH/EtOAcで溶離したカラムクロマトグラフィーで精製し、白色粉末のベンズアミド I-3（405 mg、43%）を得た：mp（MeOH/EtOAc）203～205℃；¹H NMR δ 10.40（s, 1H, CONH），8.95（d, J=2.4 Hz, 1H, H-2'），8.61（t, J=6.4 Hz, 1H, NHSO₂），8.42（dd, J=2.5, 0.4 Hz, 1H, H-2''），8.32（dd, J=4.7, 1.4 Hz, 1H, H-6'），8.21（ddd, J=8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1H, H-4'），8.12（dd, J=8.7, 2.5, 1H, H-6''），7.90（br d, J=8.3 Hz, 2H, H-2, H-6），7.37～7.43（m, 5H, H-3, H-5, H-3'', H-5'', H-5'），7.25（tt, J=7.4, 1.0 Hz, 1H, H-4''），7.12～7.17（m, 3H, H-5'', H-2', H-6'），4.17（d, J=6.4 Hz, 2H, CH₂N）；¹³C NMR δ 165.4, 165.0, 152.9, 146.4, 144.5, 141.9, 141.4, 138.6, 135.8, 132.9, 132.1, 129.8（2）, 127.7（2）, 127.6（2）, 127.3, 125.3, 123.5, 121.5（2）, 111.5, 45.7；MS m/z 461.5（MH⁺, 100%）。C₂₄H₂₀N₄O₄の計算値：C, 62.60；H, 4.38；N, 12.17。実測値：C, 62.48；H, 4.41；N, 12.14%。

30

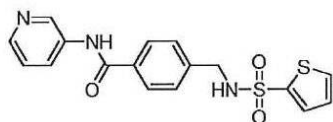
40

【0397】

例 34

50

N-（3-ピリジニル）-4- { [（2-チエニルスルホニル）アミノ] メチル} ベン
ズアミド I I-4
【化103】



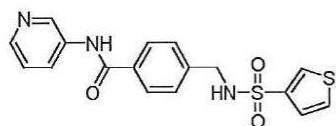
【0398】

乾燥ピリジン（10 mL）中の4-（アミノメチル）-N-（3-ピリジニル）ベンズ
アミド（33）（256 mg、1.1 mmol）と、2-チエニルスルホニルクロリド（
206 mg、1.1 mmol）との混合物を、20℃で16時間攪拌した。その溶媒を蒸
発させ、その残渣を氷／水（20 mL）中で1時間攪拌した。その沈殿物をろ過し、水（
5 mL）で洗浄し、乾燥した。その粗固体をEtOAcで溶離したカラムクロマトグラフ
ィーで精製し、白色粉末のベンズアミドI-4（318 mg、75%）を得た：mp（E
tOAc）185-188℃；¹H NMR δ 10.38（s, 1H, NHCO）, 8.93（d, J=2.2 Hz, 1H, H-2'）, 8.46（br s, 1H, NH
SO₂）, 8.31（dd, J=4.7, 1.5 Hz, 1H, H-6'）, 8.19（d
dd, J=8.2, 2.5, 1.5 Hz, 1H, H-4'）, 7.90-7.95（m,
3H, H-2, H-6, H-5'）, 7.61（dd, J=3.7, 1.3 Hz, 1H,
H-3'）, 7.43（br d, J=8.3 Hz, 2H, H-3, H-5）, 7.39
（ddd, J=8.2, 4.7, 0.5 Hz, 1H, H-5'）, 7.18（dd, J=
5.0, 3.7 Hz, 1H, H-4'）, 4.17（s, 2H, CH₂N）；¹³C N
MR δ 165.4, 144.4, 141.9, 141.5, 141.4, 135.7
, 133.0, 132.4, 131.5, 127.6（2）, 127.5, 127.3（
2）, 127.2, 123.4, 45.8；MS m/z 374.6（MH⁺, 100
%）。C₁₇H₁₅N₃O₃S₂の計算値：C, 54.67；H, 4.05；N, 11.
25。実測値：C, 55.23；H, 4.11；N, 11.32%。

【0399】

例35

N-（3-ピリジニル）-4- { [（3-チエニルスルホニル）アミノ] メチル} ベン
ズアミド I I-5
【化104】



【0400】

乾燥ピリジン（10 mL）中の4-（アミノメチル）-N-（3-ピリジニル）ベンズ
アミド（33）（235 mg、1.0 mmol）と、3-チエニルスルホニルクロリド（
208 mg、1.1 mmol）との混合物を、20℃で16時間攪拌した。その溶媒を蒸
発させ、その残渣を氷／水（20 mL）中で1時間攪拌した。その沈殿物をろ過し、水（
5 mL）で洗浄し、乾燥した。その粗固体を0～10%の濃度勾配のMeOH／EtOAc
で溶離したカラムクロマトグラフィーで精製し、白色粉末のベンズアミドI-5（25
9 mg、67%）を得た：mp（EtOAc）207-210℃；¹H NMR δ
10.40（s, 1H, CONH）, 8.93（d, J=2.2 Hz, 1H, H-2'）
, 8.31（dd, J=4.7, 1.5 Hz, 1H, H-6'）, 8.23（br t,
J=6.3 Hz, 1H, NH SO₂）, 8.17-8.21（m, 2H, H-2', H-
4'）, 7.92（dd, J=8.3, 1.7 Hz, 2H, H-2, H-6）, 7.75
（dd, J=5.1, 1.3 Hz, 1H, H-5'）, 7.42（br d, J=8.4

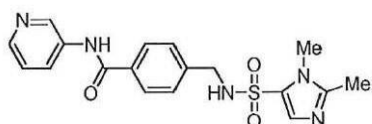
H z, 2 H, H-3, H-5), 7.39 (dd, $J=8.2, 4.7$ Hz, 1 H, H-5"), 7.35 (dd, $J=5.1, 1.3$ Hz, 1 H, H-4'), 4.13 (d, $J=6.3$ Hz, 2 H, CH₂N); ¹³C NMR δ 165.5, 144.5, 141.9, 141.8, 140.5, 135.7, 132.9, 130.4, 129.0, 127.6 (2), 127.3 (2), 127.2, 125.1, 123.4, 45.7; MS m/z 374.6 (MH⁺, 100%). C₁₇H₁₅N₃O₃S₂ の計算値: C, 54.67; H, 4.05; N, 11.25。実測値: C, 54.86; H, 3.95; N, 11.06%。

【0401】

例 36

4-({[(1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)スルホニル]アミノ}メチル)-N-(3-ピリジニル)ベンズアミド II-6

【化105】



【0402】

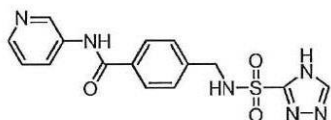
乾燥ピリジン (10 mL) 中の 4-(アミノメチル)-N-(3-ピリジニル)ベンズアミド (33) (341 mg、1.5 mmol) と、1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-スルホニルクロリド (292 mg、1.5 mmol) との混合物を、20℃で16時間攪拌した。その溶媒を蒸発させ、その残渣を氷/水 (20 mL) 中で1時間攪拌した。その沈殿物をろ過し、水 (5 mL) で洗浄し、乾燥した。その粗固体を0~20%の濃度勾配の MeOH/EtOAc で溶離したカラムクロマトグラフィーで精製し、白色粉末のベンズアミド II-6 (201 mg、35%) を得た: mp (MeOH/EtOAc) 238-240℃; ¹H NMR δ 10.37 (s, 1 H, CONH), 8.92 (br s, 1 H, H-2'), 8.31 (dd, $J=4.7, 1.5$ Hz, 1 H, H-6'), 8.18 (ddd, $J=8.3, 2.5, 1.5$ Hz, 1 H, H-4'), 7.97 (br s, 1 H, NHSO₂), 7.91 (br dd, $J=8.3, 1.7$ Hz, 2 H, H-2, H-6), 7.61 (s, 1 H, H-5"), 7.44 (br d, $J=8.3$ Hz, 2 H, H-3, H-5), 7.39 (ddd, $J=8.3, 4.6, 0.6$ Hz, 1 H, H-5'), 4.10 (br d, $J=6.0$ Hz, 2 H, CH₂N), 3.58 (s, 3 H, NCH₃), 2.30 (s, 3 H, CH₃); ¹³C NMR δ 165.7, 146.4, 144.5, 142.5, 142.0, 137.1, 135.8, 132.9, 127.5 (2), 127.4 (2), 127.3, 124.7, 123.5, 45.7, 32.8, 12.4; MS m/z 386.6 (MH⁺, 100%)。C₁₈H₁₉N₅O₃S の計算値: C, 56.09; H, 4.97; N, 18.17。実測値: C, 56.15; H, 5.08; N, 18.00%。

【0403】

例 37

N-(3-ピリジニル)-4-({[(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)スルホニル]アミノ}メチル)ベンズアミド II-7

【化106】



【0404】

10

20

30

40

50

乾燥ピリジン（10 mL）中の4-（アミノメチル）-N-（3-ピリジニル）ベンズアミド（33）（295 mg、1.3 mmol）と、4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-スルホニルクロリド（218 mg、1.3 mmol）との混合物を、20℃で16時間攪拌した。その溶媒を蒸発させ、その残渣を氷／水（20 mL）中で1時間攪拌した。その沈殿物をろ過し、水（5 mL）で洗浄し、乾燥した。その粗固体を0～25%の濃度勾配のMeOH/EtOAcで溶離したカラムクロマトグラフィーで精製し、白色粉末のベンズアミドII-7（176 mg、38%）を得た：mp（MeOH/EtOAc）266～269℃；¹H NMR δ 14.79（s, 1H, NH）, 10.39（s, 1H, CONH）, 8.94（d, J=2.2 Hz, 1H, H-2'）, 8.78（s, 1H, H-5'）, 8.71（br s, 1H, NHSO₂）, 8.31（dd, J=4.7, 1.5 Hz, 1H, H-6'）, 8.19（ddd, J=8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1H, H-4'）, 7.93（d, J=8.3 Hz, 2H, H-2, H-6）, 7.46（br d, J=8.3 Hz, 2H, H-3, H-5）, 7.39（dd, J=8.3, 4.7 Hz, 1H, H-5'）, 4.30（br d, J=4.7 Hz, 2H, CH₂N）；¹³C NMR δ 165.6, 161.8, 145.7, 144.5, 142.0, 135.8, 133.1, 127.7（2）, 127.3（2）, 127.2, 123.5, 45.9, 1の共鳴が観察されなかった；MS m/z 359.6（MH⁺, 100%）。C₁₅H₁₄N₆O₃Sの計算値：C, 50.27；H, 3.94；N, 23.45。実測値：C, 50.35；H, 3.82；N, 23.42%。

10

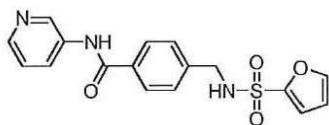
【0405】

20

例38

N-（3-ピリジニル）-4-〔〔（2-フラニルスルホニル）アミノ〕メチル〕ベンズアミド II-8

【化107】



【0406】

30

乾燥ピリジン（10 mL）中の4-（アミノメチル）-N-（3-ピリジニル）ベンズアミド（33）（259 mg、1.1 mmol）と、2-フラニルスルホニルクロリド（209 mg、1.2 mmol）との混合物を、20℃で16時間攪拌した。その溶媒を蒸発させ、その残渣を氷／水（20 mL）中で1時間攪拌した。その沈殿物をろ過し、水（5 mL）で洗浄し、乾燥した。その粗固体を0～10%の濃度勾配のMeOH/EtOAcで溶離したカラムクロマトグラフィーで精製し、白色粉末のベンズアミドII-8（248 mg、61%）を得た：mp（EtOAc）178～180℃；¹H NMR δ 10.40（s, 1H, CONH）, 8.93（d, J=2.2 Hz, 1H, H-2'）, 8.69（t, J=6.2 Hz, 1H, NHSO₂）, 8.31（dd, J=4.7, 1.5 Hz, 1H, H-6'）, 8.19（ddd, J=8.3, 2.5, 1.5 Hz, 1H, H-4'）, 7.94（dd, J=1.8, 0.9 Hz, 1H, H-5'）, 7.92（br dd, J=8.3, 1.6 Hz, 2H, H-2, H-6）, 7.37～7.43（m, 3H, H-3, H-5, H-5'）, 7.08（dd, J=3.4, 0.9 Hz, 1H, H-3'）, 6.65（dd, J=3.4, 1.8 Hz, 1H, H-4'）, 4.20（d, J=6.2 Hz, 2H, CH₂N）；¹³C NMR δ 165.5, 148.8, 146.8, 144.5, 141.9, 141.7, 135.7, 133.0, 127.7（2）, 127.2（3）, 123.4, 115.5, 111.3, 45.4；MS m/z 378.5（MH⁺, 100%）。C₁₇H₁₅N₃O₄Sの計算値：C, 57.13；H, 4.23；N, 11.76。実測値：C, 57.40；H, 4.19；N, 11.74%。

40

50

【0407】

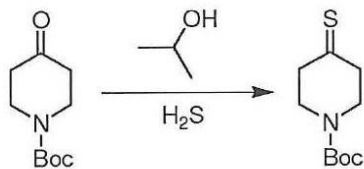
例39

4-(5-メチル-4-((ピペリジン-4-イルスルホニル)メチル)オキサゾール-2-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩の合成

【0408】

工程1: tert-ブチル 4-チオキソピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化108】



10

【0409】

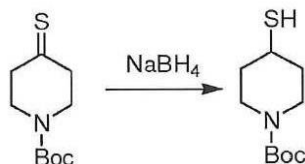
100 mLの3口丸底フラスコ内のイソプロパノール(20 mL)中のtert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(2 g、10.05 mmol、1.00当量)の溶液に、硫化水素ガスを泡立たせた。その溶液を室温で2時間攪拌した。その反応混合物を濃縮し、その粗生成物を精製せずに次の工程で直接使用した。

【0410】

20

工程2: tert-ブチル 4-メルカプトピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化109】



【0411】

窒素下の100 mLの3口丸底フラスコ内のエタノール(20 mL)中の粗tert-ブチル 4-チオキソピペリジン-1-カルボキシレート(2 g、9.30 mmol、1.00当量)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(570 mg、15.00 mmol、1.50当量)を少量ずつ加えた。その溶液を80℃で2時間攪拌した。次いで、その反応混合物を水浴で室温まで冷却した後に、水30 mLを加えて停止させた。その溶液をエーテル3×30 mLで抽出し、その有機層を混合した。その混合した有機層を、食塩水2×50 mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、2.34 gの黄色のオイルの粗tert-ブチル 4-メルカプトピペリジン-1-カルボキシレートを得た。

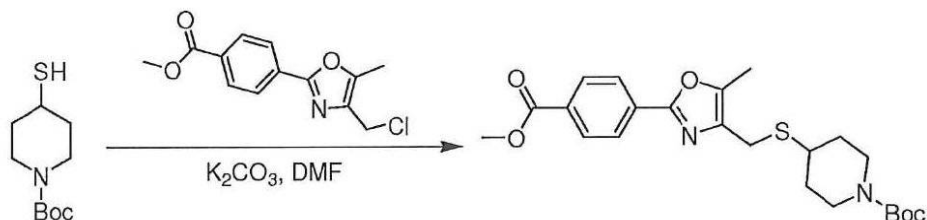
30

【0412】

工程3: tert-ブチル 4-((2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)メチルチオ)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

40

【化 1 1 0】



【0 4 1 3】

10

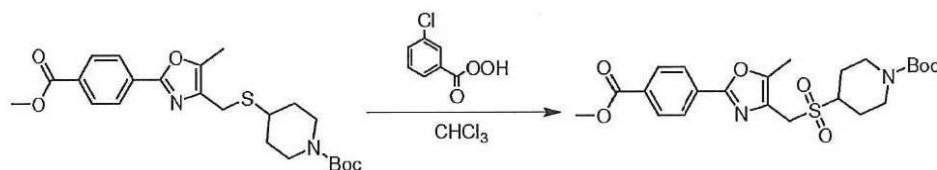
100 mL の丸底フラスコ内で、N, N-ジメチルホルムアミド (23.4 mL) 中の前記粗 tert-ブチル 4-メルカプトピペリジン-1-カルボキシレート (2.34 g、10.78 mmol、1.20 当量) と、メチル 4-(4-(クロロメチル)-5-メチルオキサゾール-2-イル) 安息香酸塩 (2.33 g、8.79 mmol、1.00 当量) と、炭酸カリウム (1.74 g、12.39 mmol、1.50 当量) との混合物を、50℃で終夜撹拌した。次いで、その反応混合物を 30 mL の水を加えて停止させた。その溶液を 3×30 mL の酢酸エチルで抽出し、その有機層を混合した。その有機層を、2×40 mL の食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。その残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (1:30~1:5) を用いたシリカゲルカラムで溶離し、920 mg (23%) の黄色固体の tert-ブチル 4-((2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル) メチルチオ) ピペリジン-1-カルボキシレートを得た。LC-MS: (ES, m/z): 447 [M+H]⁺, 347, 271, 146, 105。

20

【0 4 1 4】

工程 4: tert-ブチル 4-((2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル) メチルスルホニル) ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化 1 1 1】



30

【0 4 1 5】

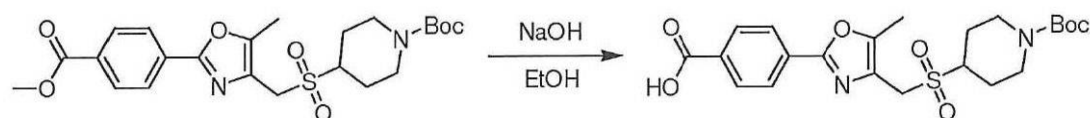
100 mL の丸底フラスコ内のクロロホルム (10 mL) 中の tert-ブチル 4-((2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル) メチルチオ) ピペリジン-1-カルボキシレート (920 mg、2.06 mmol、1.00 当量) の溶液に、0℃で m-クロロ過安息香酸 (1.78 g、10.35 mmol、2.50 当量) を少量ずつ加えた。その溶液を、氷/水浴中で 0℃で 1 時間撹拌した。その混合物を、2×20 mL の亜硫酸水素ナトリウム水溶液と、2×20 mL の飽和重炭酸ナトリウム水溶液と、2×20 mL の食塩水とで洗浄した。その有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮し、0.98 g (99%) の白色固体の tert-ブチル 4-((2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル) メチルスルホニル) ピペリジン-1-カルボキシレートを得た。LC-MS: (ES, m/z): 479 [M+H]⁺, 423, 379。

40

【0 4 1 6】

工程 5: 4-(4-((1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルスルホニル) メチル)-5-メチルオキサゾール-2-イル) 安息香酸の合成

【化 1 1 2】



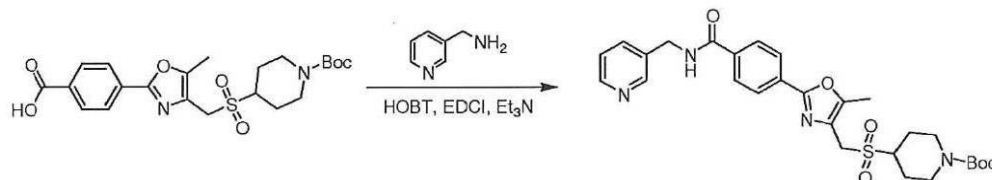
【0 4 1 7】

100 mL の丸底フラスコ内で、エタノール (10 mL) 中の *tert*-ブチル 4-((2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)メチルスルホニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (980 mg、2.05 mmol、1.00 当量) と、水酸化ナトリウム (120 mg、3.00 mmol、1.50 当量) との溶液を、50℃で終夜攪拌した。その反応混合物を、真空中で濃縮し、30 mL の水／氷を加えて停止させた。その溶液の pH を、3 M 塩酸を加えて 3 に調節した。その沈殿物をろ過で回収し、乾燥して、0.76 g (80%) の白色固体の 4-(4-(1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルスルホニル)メチル)-5-メチルオキサゾール-2-イル)安息香酸を得た。LC-MS: (ES, m/z): 409 [M-C₄H₉+H]⁺。

【0 4 1 8】

工程 6: *tert*-ブチル 4-((5-メチル-2-(4-(ピリジン-3-イルメチルカルバモイル)フェニル)オキサゾール-4-イル)メチルスルホニル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化 1 1 3】



【0 4 1 9】

50 mL の丸底フラスコ内で、N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中のピリジン-3-イルメタンアミン (170 mg、1.57 mmol、1.10 当量) と、4-(4-(1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルスルホニル)メチル)-5-メチルオキサゾール-2-イル)安息香酸 (670 mg、1.44 mmol、1.00 当量) と、EDCI (330 mg、1.73 mmol、1.20 当量) と、HOBT (230 mg、1.70 mmol、1.20 当量) との溶液に、攪拌しながら、トリエチルアミン (440 mg、4.36 mmol、3.00 当量) を滴下した。その溶液を室温で終夜攪拌した。その反応を、30 mL の水／氷を加えて停止させた。その沈殿物をろ過で回収し、減圧下、オーブン内で乾燥し、0.74 g (93%) の黄色固体の *tert*-ブチル 4-((2-(4-(4-(ピペリジン-4-イルスルホニル)メチル)オキサゾール-2-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩)を得た。LC-MS: (ES, m/z): 555 [M+H]⁺, 455。

【0 4 2 0】

工程 7: 4-(5-メチル-4-(4-(ピペリジン-4-イルスルホニル)メチル)オキサゾール-2-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩の合成

mmol、1.00当量)と、ポリオキシメチレン(460mg、15.33mmol、20.00当量)とを、メタノール(10mL)と、酢酸(1mL)と、ギ酸(100mL)との混合物を含む100mL丸底フラスコ内に加えた。その溶液を、50℃で終夜撹拌した。ギ酸(100mL)を再び加えて、その反応混合物を110℃でさらに24時間撹拌した。その混合物を真空下で濃縮した。その粗生成物(300mg)を、以下の条件で調製用HPLCで精製した：(1#調製用HPLC-005(waters))：カラム、XbridgeRP19*150；移動相：A相：0.05%TFA水溶液 B相：CH₃CN濃度勾配5%~20%；検出器、UV(254/220nm)。そのトリフルオロ酢酸塩として200mgの生成物を得た。その塩を20mLの水に溶解し、その溶液のpH値を、1M水酸化ナトリウム溶液で10に調節した。その溶液を3×30mLのジクロロメタンで抽出し、その有機層を混合した。その有機層を3×20mLの水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで真空下で濃縮し、100mg(28%)の白色固体の4-(5-メチル-4-((1-メチルピペリジン-4-イルスルホニル)メチル)オキサゾール-2-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミドを得た。LC-MS：(ES, m/z)：469 [M+H]⁺, 256, 235。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 8.59(1H, s), 8.47-8.46(1H, d), 8.11-8.09(2H, d), 8.00-7.98(2H, d), 7.90-7.88(1H, d), 7.46-7.43(1H, t), 4.45(2H, s), 4.41(2H, s), 3.21-3.15(1H, m), 3.06-3.03(2H, d), 2.50(3H, s), 2.30(3H, s), 2.26-2.23(2H, d), 2.12-2.06(2H, m), 1.96-1.87(2H, m)。

10

20

【0425】

例41

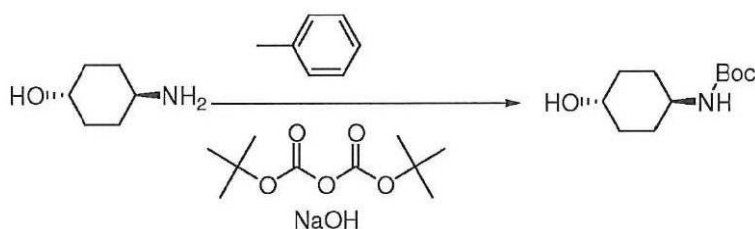
4-[5-メチル-4-([4-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキサン]スルホニル)メチル]-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩の合成

【0426】

工程1：tert-ブチル N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバミン酸塩の合成

【化116】

30



【0427】

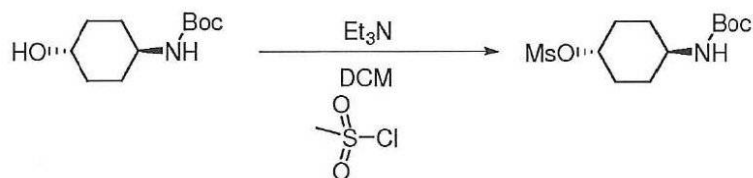
窒素の不活性雰囲気にしたトルエン(250mL)中の4-アミノシクロヘキサン-1-オール(25g、217.06mmol、1.00当量)と、ジ-tert-ブチルジカルボネート(47.39g、217.14mmol、1.00当量)との溶液に、撹拌しながら、水酸化ナトリウム水溶液(10.43g、260.77mmol、1.20当量)を滴下した。その溶液を室温で終夜撹拌した。その固体をろ過で回収し、次いで乾燥し、40g(86%)の白色固体のtert-ブチル N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバミン酸塩を得た。

40

【0428】

工程2：tert-ブチル N-[4-(メタンスルホニルオキシ)シクロヘキシル]カルバミン酸塩の合成

【化 1 1 7】



【0 4 2 9】

ジクロロメタン（150 mL）中の、tert-ブチル N-（4-ヒドロキシシクロヘキシル）カルバミン酸塩（15 g、69.67 mmol、1.00 当量）と、トリエチルアミン（15.5 g、153.18 mmol、2.00 当量）との溶液に、0℃で撹拌しながら、メタンスルホニルクロリド（9.6 g、83.81 mmol、1.21 当量）を滴下した。その溶液を0℃で10分間撹拌し、終夜室温まで温めた。水（100 mL）を加えて、その反応を停止させた。その混合物を3×200 mLのジクロロメタンで抽出した。その混合した有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、7 g（34%）の白色固体のtert-ブチル N-〔4-（メタンスルホニルオキシ）シクロヘキシル〕カルバミン酸塩を得た。

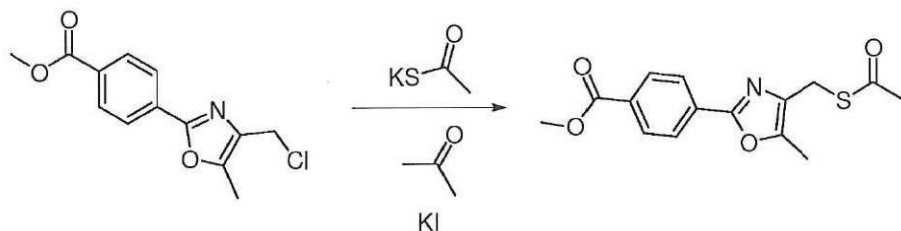
10

【0 4 3 0】

工程3：メチル 4-〔4-〔（アセチルスルファニル）メチル〕-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル〕安息香酸塩の合成

20

【化 1 1 8】



【0 4 3 1】

30

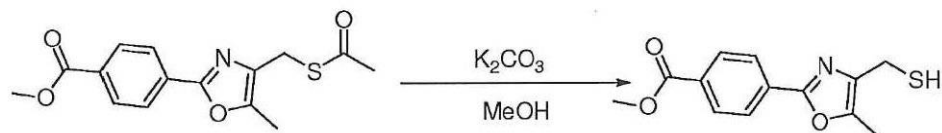
アセトン（40 mL）中のメチル 4-〔4-（クロロメチル）-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル〕安息香酸塩（5 g、18.82 mmol、1.00 当量）と、カリウムエタンチオエート（2.68 g、23.47 mmol、1.25 当量）と、ヨウ化カリウム（120 mg、0.72 mmol、0.04 当量）との溶液を、35℃で30分間撹拌した。水（50 mL）を加えて、その反応を停止させた。その溶液を3×100 mLの酢酸エチルで抽出した。その混合した有機層を2×200 mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、6.03 gの白色固体の粗メチル 4-〔4-〔（アセチルスルファニル）メチル〕-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル〕安息香酸塩を得た。

【0 4 3 2】

40

工程4：4-〔5-メチル-4-（スルファニルメチル）-1,3-オキサゾール-2-イル〕安息香酸塩の合成

【化 1 1 9】



【0 4 3 3】

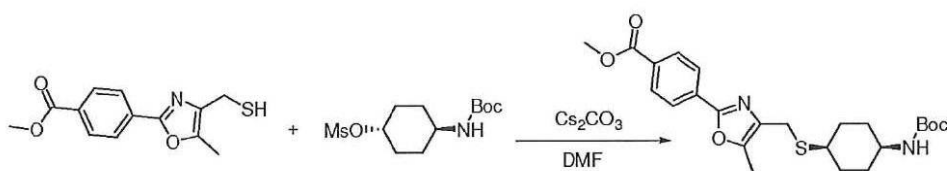
50

メタノール（50 mL）中のメチル 4-〔4-〔（アセチルスルファニル）メチル〕-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル〕安息香酸塩（4.29 g、14.05 mmol、1.00 当量）と、炭酸カリウム（4.85 g、34.84 mmol、3.00 当量）との溶液を、窒素の不活性雰囲気下で35℃で30分間攪拌した。次いで、水（100 mL）を加え、その溶液を3×150 mLのジクロロメタンで抽出した。その混合した有機層を2×300 mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、3.8 gの白色固体の粗4-〔5-メチル-4-（スルファニルメチル）-1, 3-オキサゾール-2-イル〕安息香酸塩を得た。LC-MS：（ES, m/z）：305 [M+CH₃CN+H]⁺, 264 [M+H]⁺, 230。

【0434】

工程5：メチル 4-（4-〔〔（4-〔〔（tert-ブトキシ）カルボニル〕アミノ〕シクロヘキシル）スルファニル〕メチル〕-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル）安息香酸塩

【化120】



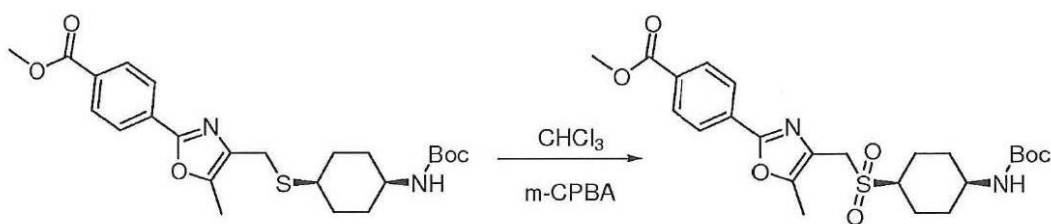
【0435】

窒素の不活性雰囲気中でパージして保持した100 mLの3口丸底フラスコ内に収納したN, N-ジメチルホルムアミド（30 mL）中のメチル 4-〔5-メチル-4-（スルファニルメチル）-1, 3-オキサゾール-2-イル〕安息香酸塩（3 g、11.39 mmol、1.00 当量）と、炭酸セシウム（5.13 g、15.70 mmol、1.39 当量）と、tert-ブチル N-〔4-（メタンスルホニルオキシ）シクロヘキシル〕カルバミン酸塩（3.22 g、10.98 mmol、1.20 当量）との混合物を50℃で3時間攪拌した。50 mLの水を加えて、その反応を停止させ、その溶液を3×60 mLの酢酸エチルで抽出した。その混合した有機層を2×200 mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。その残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（1：15～1：5）で溶離したシリカゲルカラムで精製した。その回収した分留を混合し、真空下で濃縮し、760 mg（14%）の黄色固体のメチル 4-（4-〔〔（4-〔〔（tert-ブトキシ）カルボニル〕アミノ〕シクロヘキシル）スルホニル〕メチル〕-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル）安息香酸塩を得た。LC-MS：（ES, m/z）：461 [M+H]⁺, 405, 361, 271, 230, 115。

【0436】

工程6：メチル 4-（4-〔〔（4-〔〔（tert-ブトキシ）カルボニル〕アミノ〕シクロヘキサン）スルホニル〕メチル〕-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル）安息香酸塩の合成

【化121】



【0437】

クロロホルム（30 mL）中のメチル 4-（4-〔〔（4-〔〔（tert-ブトキシ

10

20

30

40

50

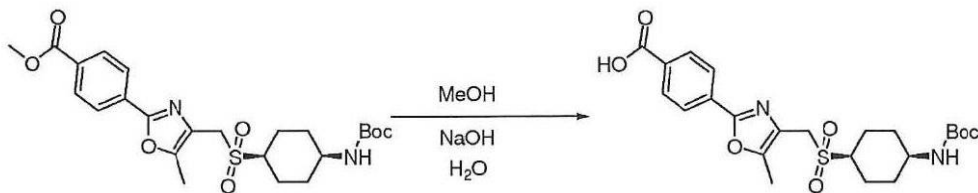
シ) カルボニル] アミノ] シクロヘキシル) スルファニル] メチル] -5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル) 安息香酸塩 (760 mg、1.65 mmol、1.00 当量) と、3-クロロベンゼン-1-カルボペルオキシ酸 (1.42 g、8.23 mmol、2.50 当量) との混合物を、0℃で30分間攪拌した。その混合物を引き続いて2×100 mLの亜硫酸水素ナトリウム水溶液と、2×100 mLの重炭酸ナトリウム水溶液と、2×100 mLの食塩水で洗浄した。その有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、730 mg (90%) の黄色固体のメチル 4-(4-[[(4-[[(tert-ブトキシ) カルボニル] アミノ] シクロヘキサン) スルホニル] メチル] -5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル) 安息香酸塩を得た。LC-MS: (ES, m/z): 437 [M-C₄H₈+H]⁺, 393。

10

【0438】

工程7: 4-(4-[[(4-[[(tert-ブトキシ) カルボニル] アミノ] シクロヘキサン) スルホニル] メチル] -5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル) 安息香酸の合成

【化122】



20

【0439】

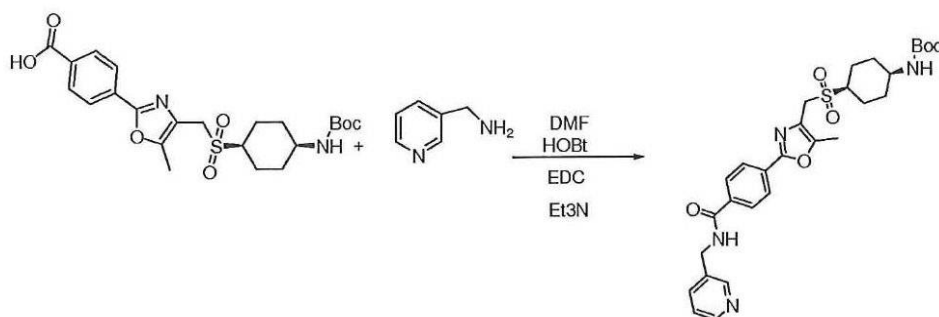
メタノール (20 mL) 中のメチル 4-(4-[[(4-[[(tert-ブトキシ) カルボニル] アミノ] シクロヘキサン) スルホニル] メチル] -5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル) 安息香酸塩 (730 mg、1.48 mmol、1.00 当量) の溶液に、水 (5 mL) 中の水酸化ナトリウム (180 mg、4.50 mmol、3.00 当量) の溶液を加えた。その溶液を50℃で2.5時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。氷/水 (50 mL) の混合物を加え、その溶液のpHを、3M 塩酸で3に調節した。その沈殿物をろ過で回収し、水で洗浄し、真空オーブンで乾燥して、0.43 g (61%) の黄色固体の4-(4-[[(4-[[(tert-ブトキシ) カルボニル] アミノ] シクロヘキサン) スルホニル] メチル] -5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル) 安息香酸を得た。LC-MS: (ES, m/z): 479-56 [M+H]⁺。

30

【0440】

工程8: tert-ブチル N-(4-[[(5-メチル-2-[4-[(ピリジン-3-イルメチル) カルバモイル] フェニル] -1, 3-オキサゾール-4-イル) メタン] スルホニル] シクロヘキシル) カルバミン酸塩の合成

【化123】



40

【0441】

N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の4-(4-[[(4-[[(tert

50

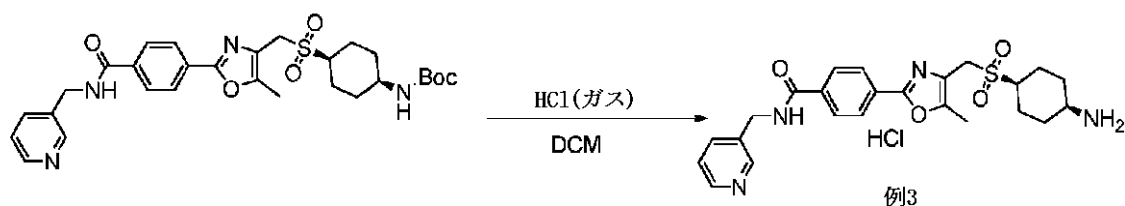
ーブトキシ) カルボニル] アミノ] シクロヘキサン) スルホニル] メチル] -5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル) 安息香酸 (430mg、0.90mmol、1.00当量) と、ピリジン-3-イルメタンアミン (120mg、1.11mmol、1.20当量) と、EDC (510mg、3.29mmol、3.00当量) と、1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-オール (150mg、1.11mmol、1.20当量) と、トリエチルアミン (270mg、2.67mmol、3.00当量) との溶液を、室温で終夜撹拌した。次いで、その反応を、60mLの水/氷を加えて停止させた。その固体をろ過で回収し、水で洗浄し、真空下のオーブンで乾燥して、430mg (84%) の黄色固体の tert-ブチル N-(4-[[(5-メチル-2-[4-[(ピリジン-3-イルメチル) カルバモイル] フェニル]-1, 3-オキサゾール-4-イル) メタン] スルホニル] シクロヘキシル) カルバミン酸塩を得た。LC-MS: (ES, m/z): 569 [M+H]⁺, 513, 469, 347, 306。

10

【0442】

工程9: 4-(4-((1S, 4S)-4-アミノシクロヘキシルスルホニル) メチル)-5-メチルオキサゾール-2-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミドヒドロクロリドの合成

【化124】



20

【0443】

ジクロロメタン (20mL) 中の tert-ブチル N-(4-[[(5-メチル-2-[4-[(ピリジン-3-イルメチル) カルバモイル] フェニル]-1, 3-オキサゾール-4-イル) メタン] スルホニル] シクロヘキシル) カルバミン酸塩 (430mg、0.76mmol、1.00当量) の溶液に、塩化水素ガスを泡立たせた。その溶液を 0℃で 2時間撹拌した。その混合物を真空下で濃縮した。その粗生成物 (80mg) を、蒸留水に溶解し、凍結乾燥条件で乾燥し、49mg (13%) の白色固体の 4-(4-((1S, 4S)-4-アミノシクロヘキシルスルホニル) メチル)-5-メチルオキサゾール-2-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミドヒドロクロリドを得た。LC-MS: (ES, m/z): 469 [M+H]⁺, 276, 256. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD, ppm) δ 9.41-9.39 (1H, t), 8.91 (1H, s), 8.80-8.79 (1H, d), 8.65-8.63 (1H, d), 8.13-8.02 (5H, m), 4.81-4.80 (2H, s), 4.49 (2H, s), 3.41 (1H, s), 3.33 (2H, s), 2.51 (3H, s), 2.34-2.31 (2H, s), 2.12-2.02 (4H, m), 1.98-1.94 (3H, s)。

30

40

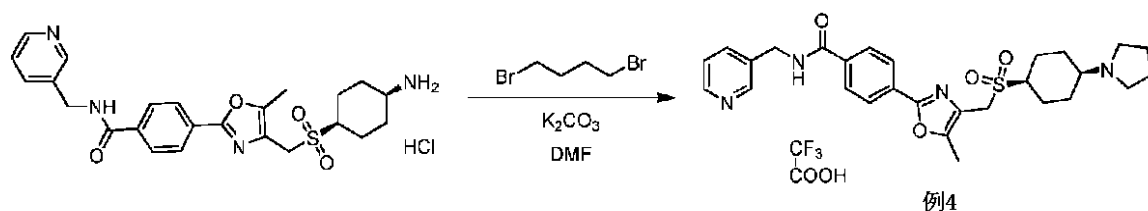
【0444】

例42

トリフルオロ酢酸塩としての 4-[5-メチル-4-([4-(ピロリジン-1-イル) シクロヘキサン] スルホニル) メチル]-1, 3-オキサゾール-2-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミドの合成

【0445】

【化 1 2 5】



【0 4 4 6】

10

N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の 4- (4- (((1 S, 4 S) - 4-アミノシクロヘキシルスルホニル) メチル) - 5-メチルオキサゾール-2-イル) - N- (ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミドヒドロクロリド (140 mg, 0.30 mmol, 1.00 当量) (例 3) と、1, 4-ジブプロモブタン (60 mg, 0.28 mmol, 1.20 当量) と、炭酸カリウム (140 mg, 1.01 mmol, 4.00 当量) との溶液を、70 °C で 4 時間撹拌した。30 mL の水を加えて、その反応を停止させ、その溶液を 3 × 40 mL のジクロロメタンで抽出した。その混合した有機層を 2 × 100 mL の塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。その粗生成物 (100 mg) を、以下の条件で調製用 HPLC で精製した (2 # - Waters 2767-1 (HPLC-07)) : カラム、SunFire Prep C18 19 × 150 mm 5 μm ; 移動相、CH₃CN / 0.05 % TFA 水溶液 (13 分で CH₃CN を 5 % から 25 % に上げて、2 分で 100 % まで上げて、2 分で 5 % まで下げた) ; 検出器、UV 220 nm。トリフルオロ酢酸塩として、31.3 mg (16 %) の白色固体の 4- [5-メチル-4- ([[4- (ピリジン-1-イル) シクロヘキサン] スルホニル] メチル) - 1, 3-オキサゾール-2-イル] - N- (ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミドを得た。LC-MS : (ES, m/z) : 523 [M+H]⁺, 283, 262。 ¹H-NMR [400 Hz, CD₃OD, ppm] δ 8.90 (1 H, s), 8.79-8.78 (2 H, d), 8.63-8.61 (1 H, d), 8.13-8.11 (2 H, d), 8.08-8.01 (3 H, d), 4.79 (2 H, s), 4.51 (2 H, s), 3.66 (2 H, s), 3.46-3.32 (1 H, d), 3.28-3.25 (1 H, m), 3.18-3.11 (2 H, m), 2.51 (5 H, s), 2.16-1.99 (10 H, m)。

20

30

【0 4 4 7】

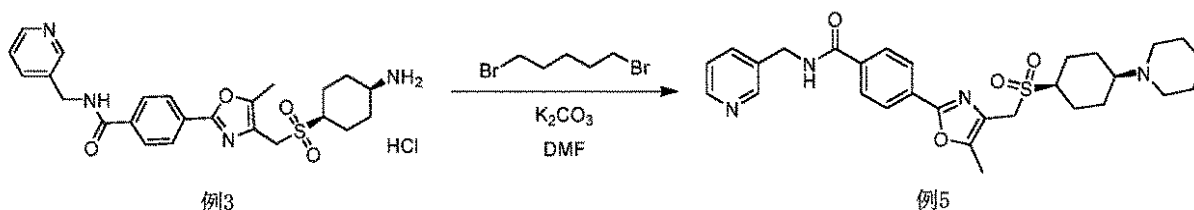
例 4 3

4- [5-メチル-4- ([[4- (ピペリジン-1-イル) シクロヘキサン] スルホニル] メチル) - 1, 3-オキサゾール-2-イル] - N- (ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩の合成

【0 4 4 8】

【化 1 2 6】

40



【0 4 4 9】

N, N-ジメチルホルムアミド (7 mL) 中の 4- (4- (((1 S, 4 S) - 4-ア

50

ミノシクロヘキシルスルホニル)メチル)－5－メチルオキサゾール－2－イル)－N－(ピリジン－3－イルメチル)ベンズアミドヒドロクロリド(100mg、0.21mmol、1.00当量)と、1,5－ジブロモペンタン(40mg、0.17mmol、1.20当量)と、炭酸カリウム(30mg、0.22mmol、4.00当量)との溶液を、70℃で4時間攪拌した。43mLの水を加えて、その反応を停止させ、その溶液を3×40mLのジクロロメタンで抽出した。その混合した有機層を2×100mLの塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。その粗生成物(90mg)を、以下の条件で調製用HPLCで精製した(2#－Waters 2767－1(HPLC－07))：カラム、SunFire Prep C18, 19×150mm 5μm；移動相、CH₃CN／0.05%TFA水溶液(2分でCH₃CNを5%から15%に上げて、8分で45%まで上げて、1分で100%まで上げて、1分で5%まで下げた)；検出器、UV220nm。トリフルオロ酢酸塩として、8.8mg(8%)の白色固体の4－[5－メチル－4－([4－(ピペリジン－1－イル)シクロヘキササン]スルホニル)メチル)－1,3－オキサゾール－2－イル]－N－(ピリジン－3－イルメチル)ベンズアミドを得た。LC－MS：(ES, m/z)：537[M+H]⁺, 290, 269. ¹H－NMR(400Hz, CD₃OD, ppm) δ 8.59(1H, s), 8.47－8.46(1H, d), 8.11－8.09(2H, d), 7.99－7.97(2H, d), 7.90－7.88(1H, d), 7.46－7.43(1H, m), 4.65(2H, s), 4.43(2H, s), 2.56(4H, s), 2.50(4H, s), 2.39(3H, s), 2.09－2.01(2H, m), 1.91－1.85(2H, m), 1.71－1.63(7H, m), 1.48(3H, s)。

10

20

【0450】

例44

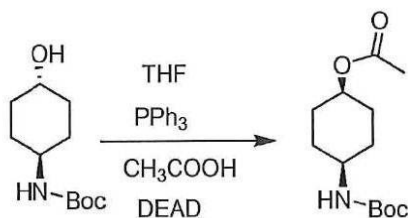
4－(4－[[4－アミノシクロヘキササン]スルホニル]メチル)－5－メチル－1,3－オキサゾール－2－イル]－N－(ピリジン－3－イルメチル)ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩の合成

【0451】

工程1：4－[[4－(tert－ブトキシ)カルボニル]アミノ]シクロヘキシル酢酸塩の合成

30

【化127】



【0452】

テトラヒドロフラン(200mL)中のtert－ブチル N－(4－ヒドロキシシクロヘキシル)カルバミン酸塩(15g、69.67mmol、1.00当量)と、酢酸(16.7g、278.09mmol、4.00当量)と、トリフェニルホスフェート(73g、278.32mmol、4.00当量)との溶液に、ジエチルアゾジカルボキシレート(48.55g、278.78mmol、4.00当量)を0℃で攪拌しながら滴下した。その溶液を室温で終夜攪拌し、次いで、200mLの重炭酸ナトリウム水溶液を加えた。その混合物を3×100mLの酢酸で抽出した。その混合した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。その粗生成物を、500mLのエーテルとヘキサンとの1：1の混合物と共に粉末にした。その固体のトリフェニルホスフィンオキシドをろ過で除去した。そのろ液を真空下で濃縮し、酢酸エチル／石油エーテル(1：15)で溶離したシリカゲルカラムで精製し、3.8g(21%)の白色固体の4－[[4－(tert

40

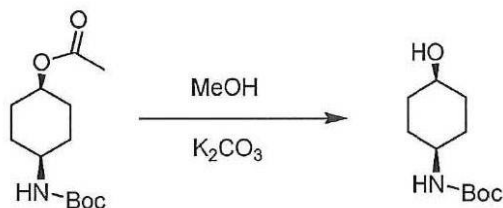
50

t-ブトキシ)カルボニル]アミノ]シクロヘキシル酢酸塩を得た。

【0453】

工程2: tert-ブチル N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバミン酸塩の合成

【化128】



10

【0454】

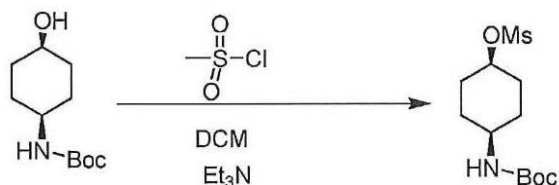
4-[[[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ]シクロヘキシル酢酸塩(2.43 g、9.44 mmol、1.00当量)と、メタノール(30 mL)と、炭酸カリウム(2 g、14.37 mmol、1.50当量)との混合物を、25℃で終夜撹拌した。その混合物を真空下で濃縮した。水(50 mL)を加え、その溶液を3×70 mLのジクロロメタンで抽出した。その有機層を混合し、2×200 mLの食塩水で洗浄した。その有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、2.19 gの黄色オイルの粗 tert-ブチル N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバミン酸塩を得た。

20

【0455】

工程3: tert-ブチル N-[4-(メタンスルホニルオキシ)シクロヘキシル]カルバミン酸塩の合成

【化129】



30

【0456】

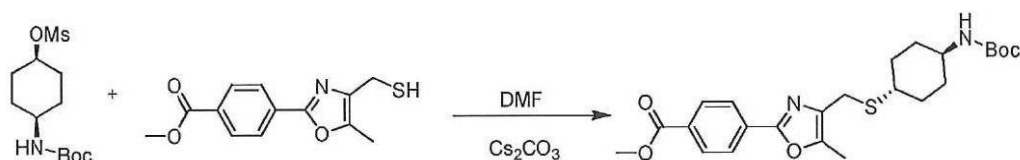
ジクロロメタン(40 mL)中の tert-ブチル N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバミン酸塩(3.8 g、17.65 mmol、1.00当量)と、トリエチルアミン(3.9 g、38.54 mmol、2.20当量)との溶液に、メタンスルホニルクロリド(2.43 g、21.21 mmol、1.21当量)を0℃で撹拌しながら滴下した。その反応混合物を室温で終夜撹拌した。水(50 mL)を加えてその反応を停止させた。その混合物を3×50 mLのジクロロメタンで抽出した。その混合した有機層を2×200 mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、3.0 g(58%)の白色固体の tert-ブチル N-[4-(メタンスルホニルオキシ)シクロヘキシル]カルバミン酸塩を得た。

40

【0457】

工程4: メチル 4-(4-[[[(4-[[[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ]シクロヘキシル]スルファニル]メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)安息香酸塩の合成

【化 1 3 0】



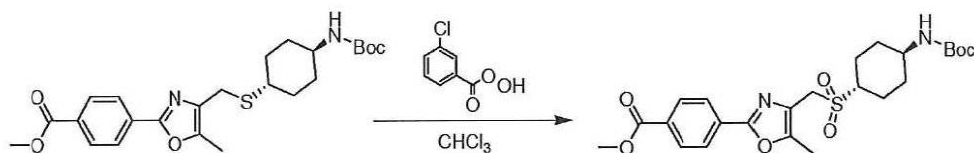
【0 4 5 8】

N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 中のtert-ブチル N-[4-(メタンスルホニルオキシ)シクロヘキシル]カルバミン酸塩 (2.24 g、7.64 mmol、1.00 当量) と、メチル 4-[5-メチル-4-(スルファニルメチル)-1,3-オキサゾール-2-イル]安息香酸塩 (3.0 g、11.39 mmol、1.20 当量) と、炭酸セシウム (5.55 g、16.98 mmol、2.00 当量) との溶液を、窒素雰囲気下、50℃で3時間撹拌した。水 (100 mL) を加えてその反応を停止させた。その溶液を3×80 mLの酢酸エチルで抽出した。その混合した有機層を2×200 mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。その残渣を酢酸エチル/石油エーテル (1:15~2:1) で溶離したシリカゲルカラムで精製し、960 mg (27%) の黄色固体のメチル 4-(4-[[(4-[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ]シクロヘキシル)スルファニル]メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)安息香酸塩を得た。LC-MS: (ES, m/z): 461 [M+H]⁺, 405, 271, 230, 102。

【0 4 5 9】

工程5: メチル 4-(4-[[(4-[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ]シクロヘキサン)スルホニル]メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)安息香酸塩の合成

【化 1 3 1】



【0 4 6 0】

クロロホルム (30 mL) 中のメチル 4-(4-[[(4-[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ]シクロヘキシル)スルファニル]メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)安息香酸塩 (960 mg、2.08 mmol、1.00 当量) の溶液に、m-クロロ過安息香酸 (1.8 g、10.43 mmol、2.50 当量) を0℃で少量ずつ加えた。その溶液を0℃で30分間撹拌した。その反応混合物を2×100 mLの亜硫酸水素ナトリウム水溶液と、2×100 mLの重炭酸ナトリウム水溶液と、2×100 mLの食塩水で洗浄した。その有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、950 mg (93%) の黄色固体のメチル 4-(4-[[(4-[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ]シクロヘキサン)スルホニル]メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)安息香酸塩を得た。LC-MS: (ES, m/z): 437 [M-C₄H₈+H]⁺, 393, 230。

【0 4 6 1】

工程6: 4-(4-[[(4-[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ]シクロヘキサン)スルホニル]メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)安息香酸の合成

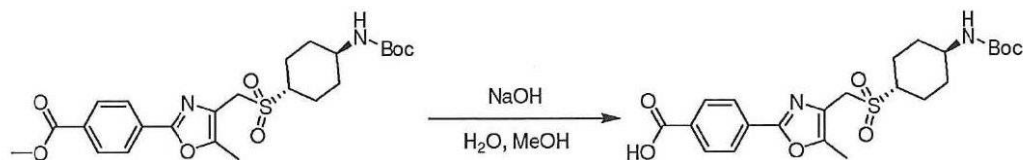
10

20

30

40

【化 1 3 2】



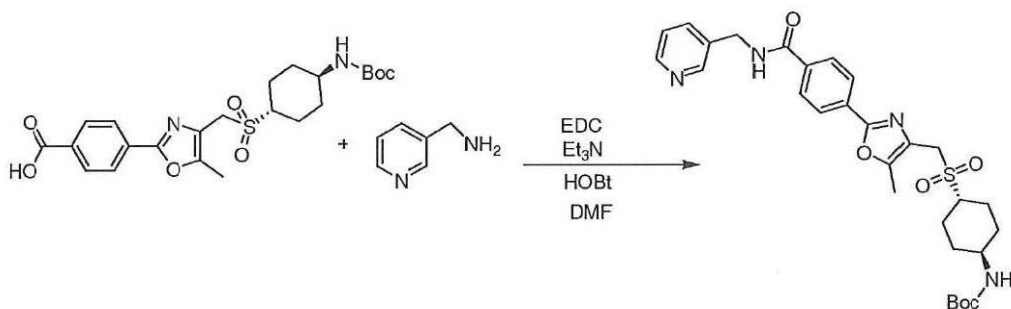
【0 4 6 2】

メタノール（30 mL）中のメチル 4-（4-[[（4-[[（tert-ブトキシ）カルボニル] アミノ] シクロヘキサン）スルホニル] メチル]-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル）安息香酸塩（950 mg、1.93 mmol、1.00 当量）の溶液に、水（5 mL）中の水酸化ナトリウム（230 mg、5.75 mmol、3.00 当量）の溶液を加えた。その反応混合物を 50℃で終夜攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。水／氷（60 mL）の混合物を加え、その溶液の pH を、3 M 塩酸で 3 に調節した。その沈殿物をろ過で回収し、真空オーブンで乾燥して、800 mg（87%）の白色固体の 4-（4-[[（4-[[（tert-ブトキシ）カルボニル] アミノ] シクロヘキサン）スルホニル] メチル]-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル）安息香酸を得た。LC-MS：（ES, m/z）：479 [M+H]⁺, 423, 379, 279, 141, 115。

【0 4 6 3】

工程 7：tert-ブチル N-（4-[[（5-メチル-2-[[4-[[（ピリジン-3-イルメチル）カルバモイル] フェニル]-1, 3-オキサゾール-4-イル）メタン] スルホニル] シクロヘキシル）カルバミン酸塩の合成

【化 1 3 3】



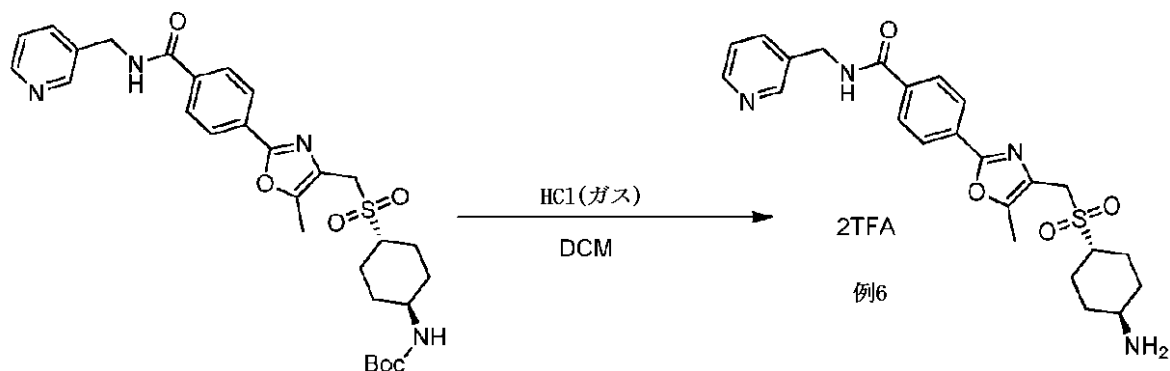
【0 4 6 4】

N, N-ジメチルホルムアミド（20 mL）中の 4-（4-[[（4-[[（tert-ブトキシ）カルボニル] アミノ] シクロヘキサン）スルホニル] メチル]-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル）安息香酸（800 mg、1.67 mmol、1.00 当量）と、ピリジン-3-イルメタンアミン（220 mg、2.03 mmol、1.20 当量）と、EDC（950 mg、6.12 mmol、3.00 当量）と、1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-オール（270 mg、2.00 mmol、1.20 当量）との溶液に、トリエチルアミン（510 mg、5.04 mmol、3.00 当量）を攪拌しながら滴下した。その溶液を 30℃で 3 時間攪拌し、次いで、100 mL の水／氷を加えて停止させた。その固体をろ過で回収し、真空オーブンで乾燥して、790 mg（83%）の黄色固体の tert-ブチル N-（4-[[（5-メチル-2-[[4-[[（ピリジン-3-イルメチル）カルバモイル] フェニル]-1, 3-オキサゾール-4-イル）メタン] スルホニル] シクロヘキシル）カルバミン酸塩を得た。LC-MS：（ES, m/z）：569 [M+H]⁺, 513, 469, 306, 115。

【0 4 6 5】

工程 8：4-（4-[[（4-アミノシクロヘキサン）スルホニル] メチル]-5-メ

チル-1, 3-オキサゾール-2-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩の合成
【化134】



10

【0466】

ジクロロメタン (30 mg、0.35 mmol、0.25 当量) 中の tert-ブチル N-(4-[[(5-メチル-2-[4-[(ピリジン-3-イルメチル)カルバモイル]フェニル]-1,3-オキサゾール-4-イル)メタン]スルホニル]シクロヘキシル)カルバミン酸塩 (790 mg、1.39 mmol、1.00 当量) の溶液に、塩化水素ガスを泡立たせた。その溶液を 0℃ で 3 時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。その粗生成物 (100 mg) を、以下の条件で調製用 HPLC で精製した：(1# 調製用 HPLC-005 (Waters))：カラム、Xbridge Prep C18, 5 μm, 19×150 mm；移動相：CH₃CN/0.05% TFA 水溶液 (12 分で CH₃CN を 10.0% から 35.0% に上げて、1 分で 100% まで上げた)；検出器、UV 254 nm。33.1 mg の生成物を得た。これは、33.1 mg (3%) のトリフルオロ酢酸塩としての白色固体の 4-(4-[[(4-アミノシクロヘキサン)スルホニル]メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミドを与えた。LC-MS：(ES, m/z)：469 [M+H]⁺, 297, 277。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm) δ 8.89 (1H, s), 8.79-8.77 (1H, d), 8.61-8.59 (1H, d), 8.13-8.11 (2H, d), 8.06-8.01 (3H, m), 4.79 (2H, s), 4.44 (2H, s), 3.22-3.16 (2H, t), 2.46-2.43 (5H, d), 2.25-2.23 (2H, d), 1.80-1.71 (2H, m), 1.54-1.45 (2H, m)。

20

30

【0467】

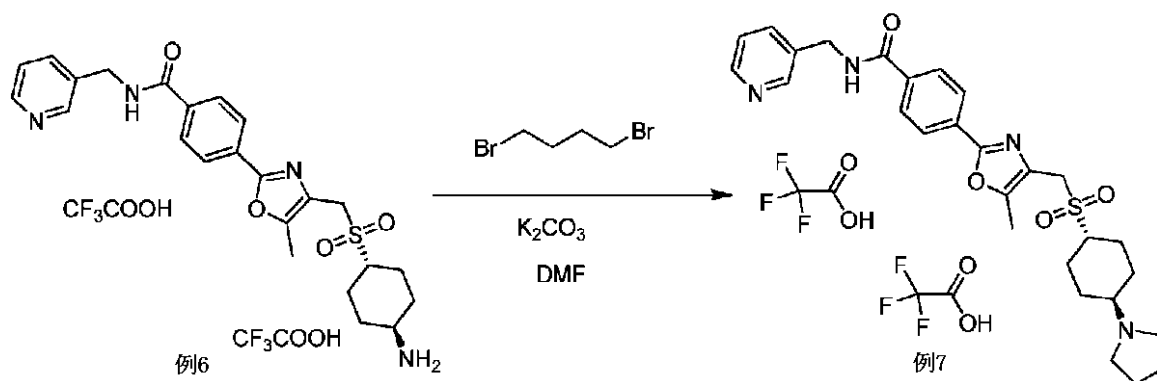
例 45

4-[5-メチル-4-([[4-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキサン]スルホニル]メチル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩

40

【0468】

【化 1 3 5】



10

【0 4 6 9】

N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の 4- (4- [(4-アミノシクロヘキサノール) スルホニル] メチル) -5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル)-N- (ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミド ジトリフルオロ酢酸塩 (100 mg, 0.20 mmol, 1.00 当量) と、カリウム (120 mg, 0.86 mmol, 4.00 当量) と、1, 4-ジブromobutan (55 mg, 0.25 mmol, 1.20 当量) との混合物を、70 °C で終夜攪拌した。40 mL の水を加えて、その反応を停止させ、次いで、3 × 50 mL のジクロロメタンで抽出した。その混合した有機層を 2 × 200 mL の食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。その粗生成物 (120 mg) を、以下の条件で調製用 HPLC で精製した： (1 # 調製用 HPLC-005 (Waters)) : カラム、Xbridge Prep C18, 5 μm, 19 × 150 mm ; 移動相 : CH₃CN / 0.05 % TFA 水溶液 (12 分で CH₃CN を 10.0 % から 30.0 % に上げて、1 分で 100 % まで上げた) ; 検出器、UV 254 nm。そのトリフルオロ酢酸塩としての白色オイルの 34.2 mg (23 %) の 4- [5-メチル-4- ([4- (ピロリジン-1-イル) シクロヘキサノール) スルホニル] メチル) -1, 3-オキサゾール-2-イル] -N- (ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミドを得た。LC-MS : (ES, m/z) : 523 [M+H]⁺, 283, 263。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm) δ 8.90 (1H, s), 8.80-8.78 (1H, d), 8.63-8.61 (1H, d), 8.14-8.11 (2H, d), 8.08-8.01 (3H, t), 4.80 (2H, s), 4.45 (2H, s), 3.66 (2H, s), 2.47-2.40 (7H, m), 2.17 (2H, s), 2.03-2.00 (2H, d), 1.77-1.71 (2H, m), 1.62-1.57 (2H, m)。

20

30

【0 4 7 0】

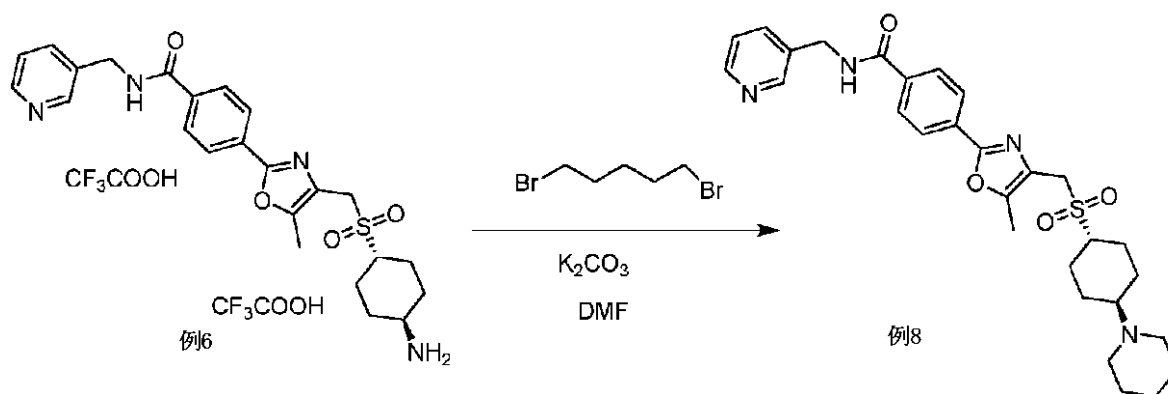
例 4 6

4- [5-メチル-4- ([4- (ピペリジン-1-イル) シクロヘキサノール) スルホニル] メチル) -1, 3-オキサゾール-2-イル] -N- (ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミド

40

【0 4 7 1】

【化 1 3 6】



10

【0 4 7 2】

N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の 4- (4- (trans-4-アミノシクロヘキシルスルホニル) メチル) -5-メチルオキサゾール-2-イル) -N- (ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミドビストリフルオロ酢酸塩 (170 mg、0.33 mmol、1.00 当量) と、炭酸カリウム (200 mg、1.44 mmol、4.00 当量) と、1, 5-ジブロモペンタン (99 mg、0.43 mmol、1.20 当量) との混合物を、70℃で終夜撹拌した。水 (40 mL) を加えて、その溶液を 3×50 mL のジクロロメタンで抽出した。その混合した有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。その粗生成物 (120 mg) を、以下の条件で調製用 HPLC で精製した：(1# 調製用 HPLC-005 (Waters))：カラム、SunFire Prep C18, 5 μm, 19×150 mm；移動相：CH₃CN/0.05% TFA 水溶液 (12 分で CH₃CN を 17.0% から 40.0% に上げて、1 分で 100% まで上げた)；検出器、UV 254/220 nm。12.6 mg (7%) の白色固体の 4- [5-メチル-4- ([4- (ピペリジン-1-イル) シクロヘキサン] スルホニル) メチル) -1, 3-オキサゾール-2-イル] -N- (ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミドを得た。LC-MS：(ES, m/z)：537 [M+H]⁺, 290, 263。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm) δ 8.59 (1H, s), 8.47-8.46 (1H, d), 8.12-8.10 (2H, d), 8.00-7.98 (2H, d), 7.90-7.88 (1H, d), 7.46-7.43 (1H, t), 4.65 (2H, s), 4.40 (2H, s), 3.14-3.07 (1H, m), 2.62 (4H, s), 2.50 (3H, s), 2.41-2.38 (3H, d), 2.16-2.13 (2H, d), 1.70-1.64 (6H, m), 1.49-1.37 (4H, m)。

30

40

【0 4 7 3】

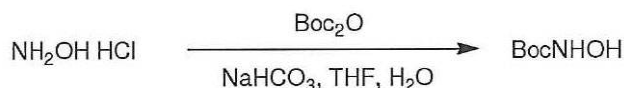
例 47

4- [4- ([(1S, 3S) -3-アミノシクロペンタン] スルホニル) メチル] -5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル] -N- (ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミドビストリフルオロ酢酸塩の合成

【0 4 7 4】

工程 1：tert-ブチル N-ヒドロキシカルバミン酸塩の合成

【化 1 3 7】



【0 4 7 5】

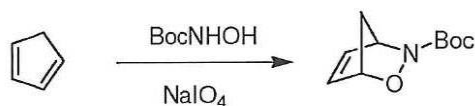
テトラヒドロフラン（100 mL）中のジ-tert-ブチル ジカルボネート（12 g、54.98 mmol、0.33 当量）と、炭酸ナトリウム水溶液（w/w = 0.176）（117.6 g）との混合物に、水（100 mL）中のヒドロキシカルバミン塩酸塩（11.6 g、166.93 mmol、1.00 当量）の溶液を終夜室温で攪拌しながら滴下した。その溶液を、室温で終夜攪拌した。水（100 mL）を加え、その混合物を3 × 150 mLの酢酸エチルで抽出した。その混合した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して、15 g（67%）の白色固体のtert-ブチル N-ヒドロキシカルバミン酸塩を得た。

10

【0 4 7 6】

工程2：tert-ブチル 2-オキサ-3-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-カルボキシレート の合成

【化 1 3 8】



20

【0 4 7 7】

メタノール（600 mL）中のtert-ブチル N-ヒドロキシカルバミン酸塩（9.2 g、69.10 mmol、1.00 当量）と、シクロペンター1,3-ジエン（20.2 g、305.59 mmol、4.42 当量）との溶液に、水（180 mL）中の過ヨウ素酸ナトリウム（17 g、79.48 mmol、1.15 当量）の溶液を、0℃で攪拌しながら30分間で滴下した。その反応混合物をさらに0℃で30分間攪拌し、次いで600 mLの水で希釈した。その溶液を3 × 300 mLの酢酸エチルで抽出した。その混合した有機層を2 × 200 mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して、9.1 g（67%）の白色固体のtert-ブチル 2-オキサ-3-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-カルボキシレートを得た。¹H NMR（400 MHz, D₂O, ppm） δ 6.42（2H, s）, 5.22（1H, s）, 4.99（1H, s）, 1.99（1H, d, J = 8.4 Hz）, 1.73（1H, d, J = 8.4 Hz）, 1.47（9H, s）。

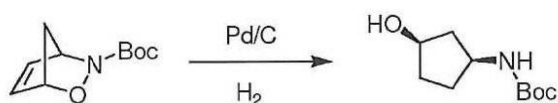
30

【0 4 7 8】

工程3：tert-ブチル N-[(1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル]カルバミン酸塩 の合成

40

【化 1 3 9】



【0 4 7 9】

メタノール（100 mL）中で、tert-ブチル 2-オキサ-3-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-カルボキシレート（8.0 g、40.56 mmol、1.00 当量）と、パラジウムカーボン（0.5 g）触媒との混合物を、水素雰囲気下

50

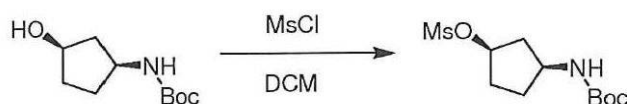
、60℃で48時間撹拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、その触媒をろ過で除去した。その触媒を3×10mLのMeOHで洗浄した。その混合したろ液と洗浄液とを真空下で濃縮して、6.5g(80%)の白色固体のtert-ブチル N-[(1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル]カルバミン酸塩を得た。¹H NMR(400MHz, D₂O, ppm) δ 4.72(1H, s), 4.55(1H, s), 1.92–1.87(3H, m), 1.76–1.60(3H, m), 1.50(9H, s)。

【0480】

工程4: tert-ブチル N-[(1S, 3R)-3-(メタンスルホニルオキシ)シクロペンチル]カルバミン酸塩の合成

【化140】

10



【0481】

ジクロロメタン(50mL)中のtert-ブチル N-[(1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル]カルバミン酸塩(3.0g、14.91mmol、1.00当量)と、トリエチルアミン(3.0g、29.65mmol、1.99当量)との溶液に、メタンスルホニルクロリド(2.2g、19.21mmol、1.29当量)を、0～5℃で撹拌しながら滴下した。滴下が完了した後に、その反応混合物を室温まで温め、室温で2時間撹拌した。その混合物を50mLの水で希釈し、2×50mLの酢酸エチルで抽出した。その混合した有機層を2×30mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して、3.8g(91%)の白色固体のtert-ブチル N-[(1S, 3R)-3-(メタンスルホニルオキシ)シクロペンチル]カルバミン酸塩を得た。

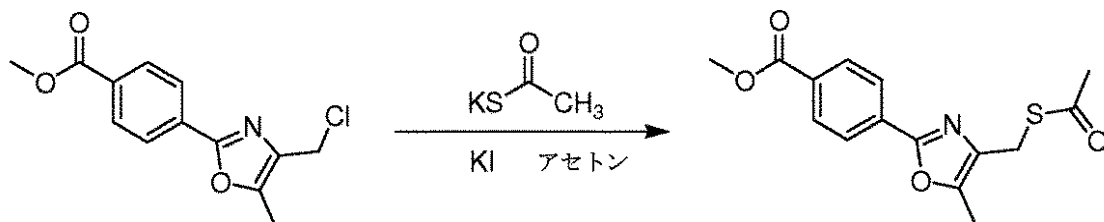
20

【0482】

工程5: メチル 4-[4-[(アセチルスルファニル)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]安息香酸塩の合成

【化141】

30



40

【0483】

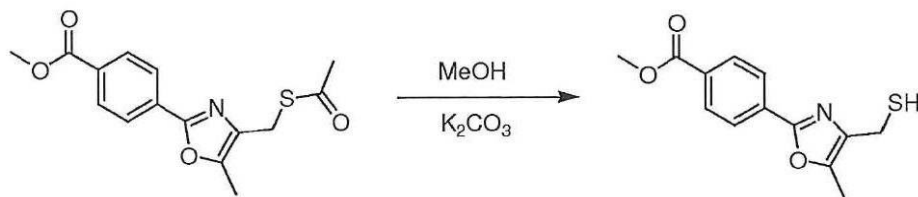
アセトン(160mL)中のメチル 4-[4-(クロロメチル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]安息香酸塩(10g、37.64mmol、1.00当量)と、カリウムエタンチオエート(5g、43.78mmol、1.16当量)と、ヨウ化カリウム(300mg、1.81mmol、0.05当量)との溶液を、窒素下、35℃で30分間撹拌した。その生成物を250mLの水を加えて沈殿させた。その沈殿物をろ過で回収し、水で洗浄し、真空オーブンで乾燥して、10.5g(91%)の白色固体のメチル 4-[4-[(アセチルスルファニル)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]安息香酸塩を得た。

【0484】

50

工程 6：メチル 4-〔5-メチル-4-（スルファニルメチル）-1, 3-オキサゾール-2-イル〕安息香酸塩の合成

【化 1 4 2】



10

【0 4 8 5】

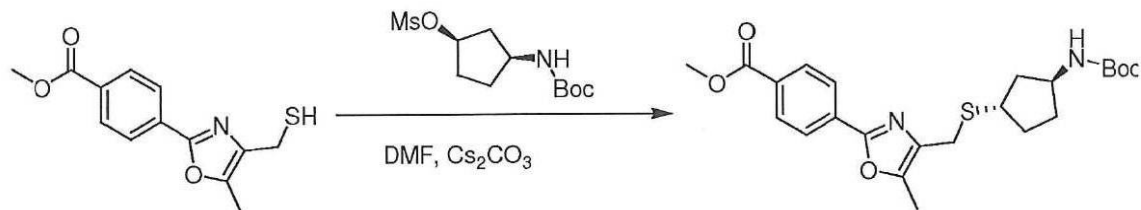
メタノール（200 mL）中のメチル 4-〔4-〔（アセチルスルファニル）メチル〕-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル〕安息香酸塩（10.5 g、34.39 mmol、1.00 当量）と、炭酸カリウム（12.3 g、89.00 mmol、2.59 当量）との混合物を、窒素の不活性雰囲気下、35℃で30分間撹拌した。水（200 mL）を加えて、その溶液を3×100 mLのジクロロメタンで抽出した。その混合した有機層を3×50 mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、8.4 g（93%）の白色固体のメチル 4-〔5-メチル-4-（スルファニルメチル）-1, 3-オキサゾール-2-イル〕安息香酸塩を得た。LC-MS：（ES, m/z）：305 [M+CH₃CN+H]⁺, 264 [M+H]⁺, 230。

20

【0 4 8 6】

工程 7：メチル 4-〔4-（〔〔（1S, 3S）-3-〔〔（tert-ブトキシ）カルボニル〕アミノ〕シクロペンチル〕スルファニル〕メチル）-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル〕安息香酸塩の合成

【化 1 4 3】



30

【0 4 8 7】

窒素の不活性雰囲気下に保たれたN, N-ジメチルホルムアミド（20 mL）中のメチル 4-〔5-メチル-4-（スルファニルメチル）-1, 3-オキサゾール-2-イル〕安息香酸塩（920 mg、3.49 mmol、1.00 当量）の溶液に、炭酸セシウム（2.3 g）を加えた。その混合物を20分間撹拌し、次いで、tert-ブチル N-〔（1S, 3R）-3-（メタンスルホニルオキシ）シクロペンチル〕カルバミン酸塩（1.0 g、3.58 mmol、1.02 当量）を加えた。その溶液を35℃で50分間撹拌し、次いで、その生成物を50 mLの水を加えて沈殿させた。その沈殿物をろ過で回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥して、1.37 g（88%）の白色固体のメチル 4-〔4-（〔〔（1S, 3S）-3-〔〔（tert-ブトキシ）カルボニル〕アミノ〕シクロペンチル〕スルファニル〕メチル）-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル〕安息香酸塩を得た。LC-MS：（ES, m/z）：447 [M+H]⁺, 391, 271, 230, 115。

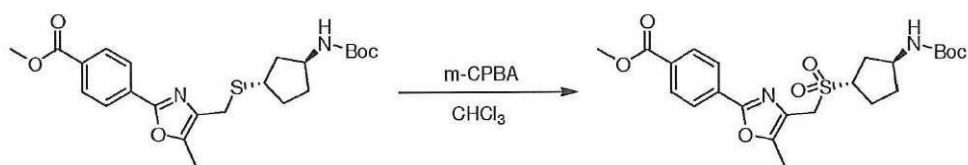
40

【0 4 8 8】

工程 8：メチル 4-〔4-（〔〔（1S, 3S）-3-〔〔（tert-ブトキシ）カルボニル〕アミノ〕シクロペンチル〕スルホニル〕メチル）-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル〕安息香酸塩の合成

50

【化 1 4 4】



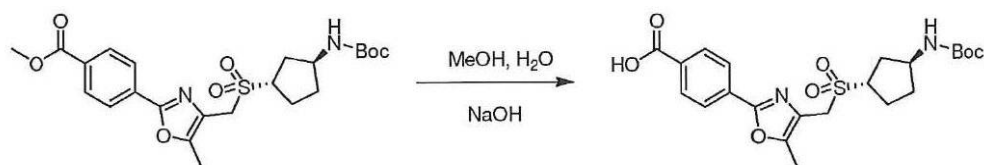
【0 4 8 9】

0～5℃で窒素下に保たれたクロロホルム（30 mL）中のメチル 4-〔4-（〔〔（1 S, 3 S）-3-〔〔（tert-ブトキシ）カルボニル〕アミノ〕シクロペンチル〕スルホニル〕メチル）-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル〕安息香酸塩（1.3 g、2.91 mmol、1.00 当量）の溶液に、m-クロロ過安息香酸（1.25 g、7.24 mmol、2.49 当量）を数回に分けて加えた。その溶液を0～5℃で2時間攪拌し、次いで、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液（20 mL）と炭酸ナトリウム水溶液（20 mL）を加えて停止させた。その混合物を60 mLのクロロホルムで抽出した。その有機層を3×20 mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して、1.28 g（92%）の白色固体のメチル 4-〔4-（〔〔（1 S, 3 S）-3-〔〔（tert-ブトキシ）カルボニル〕アミノ〕シクロペンタン〕スルホニル〕メチル）-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル〕安息香酸塩を得た。LC-MS: (ES, m/z): 479 [M+H]⁺, 423。

【0 4 9 0】

工程9: 4-〔4-（〔〔（1 S, 3 S）-3-〔〔（tert-ブトキシ）カルボニル〕アミノ〕シクロペンタン〕スルホニル〕メチル）-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル〕安息香酸の合成

【化 1 4 5】



【0 4 9 1】

メタノール（30 mL）中のメチル 4-〔4-（〔〔（1 S, 3 S）-3-〔〔（tert-ブトキシ）カルボニル〕アミノ〕シクロペンタン〕スルホニル〕メチル）-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル〕安息香酸塩（1.28 g、2.67 mmol、1.00 当量）の溶液に、水（6 mL）中の水酸化ナトリウム（640 mg、16.0 mmol、5.98 当量）の溶液を加えた。その溶液を50℃で2時間攪拌した。その溶液のpH値を、2 N 塩酸で2～3に調節した。その沈殿物をろ過で回収し、3×20 mLの水で洗浄し、真空オーブンで乾燥して、1.1 g（89%）の白色固体の4-〔4-（〔〔（1 S, 3 S）-3-〔〔（tert-ブトキシ）カルボニル〕アミノ〕シクロペンタン〕スルホニル〕メチル）-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル〕安息香酸を得た。LC-MS: (ES, m/z): 465 [M+H]⁺, 409。

【0 4 9 2】

工程10: tert-ブチル N-〔（1 S, 3 S）-3-〔〔（5-メチル-2-〔4-〔（ピリジン-3-イルメチル）カルバモイル〕フェニル〕-1, 3-オキサゾール-4-イル）メタン〕スルホニル〕シクロペンチル〕カルバミン酸塩の合成

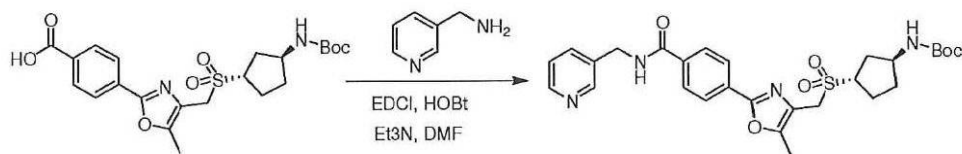
10

20

30

40

【化 1 4 6】



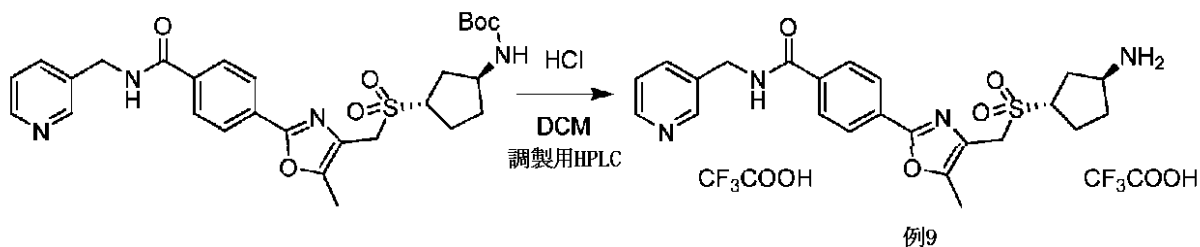
【0 4 9 3】

N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 中の 4- [4- ([[(1 S, 3 S) - 3- [[(tert-ブトキシ) カルボニル] アミノ] シクロペンタン] スルホニル] メチル) - 5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル] 安息香酸 (1.1 g、2.37 mmol、1.00 当量) と、EDCI (600 mg、3.13 mmol、1.32 当量) と、HOBT (420 mg、3.11 mmol、1.31 当量) と、トリエチルアミン (720 mg、7.12 mmol、3.00 当量) と、ピリジン-3-イルメタンアミン (500 mg、4.62 mmol、1.95 当量) との溶液を 35℃ で終夜攪拌した。その生成物を 80 mL の水を加えて沈殿させた。その沈殿物をろ過で回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥して、1.0 g (76%) の白色固体の tert-ブチル N- [(1 S, 3 S) - 3- [[(5-メチル-2- [4- [(ピリジン-3-イルメチル) カルバモイル] フェニル] - 1, 3-オキサゾール-4-イル) メタン] スルホニル] シクロペンチル] カルバミン酸塩を得た。LC-MS: (ES, m/z): 555 [M+H]⁺, 499, 306, 264。

【0 4 9 4】

工程 11: 4- [4- ([[(1 S, 3 S) - 3-アミノシクロペンタン] スルホニル] メチル) - 5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル] -N- (ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミドビス-トリフルオロ酢酸塩の合成

【化 1 4 7】



例9

【0 4 9 5】

ジクロロメタン (20 mL) 中の tert-ブチル N- [(1 S, 3 S) - 3- [[(5-メチル-2- [4- [(ピリジン-3-イルメチル) カルバモイル] フェニル] - 1, 3-オキサゾール-4-イル) メタン] スルホニル] シクロペンチル] カルバミン酸塩 (1.0 g、1.80 mmol、1.00 当量) の溶液に、塩化水素ガスを泡立たせた。その溶液を 0~5℃ で 2 時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。その粗生成物 (300 mg) を、以下の条件で調製用 HPLC で精製した: (1# 調製用 HPLC-005 (Waters)): カラム、SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 μm; 移動相: CH₃CN/0.05% TFA 水溶液 (12 分で CH₃CN を 5% から 25% に上げて、1 分で 100% まで上げた); 検出器、UV 254 nm。200 mg (16%) の白色固体の 4- [4- ([[(1 S, 3 S) - 3-アミノシクロペンタン] スルホニル] メチル) - 5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル] -N- (ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミドビス-トリフルオロ酢酸塩を得た。LC-MS: (ES, m/z

) : 455 $[M+H]^+$, 290, 245. ^1H NMR (400 MHz, D_2O ppm) δ 8.66 (1H, s), 8.59 (H, d, $J=5.6$ Hz), 8.47 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.94–7.91 (1H, m), 7.85 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.73 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 4.65 (2H, s), 4.37 (2H, s), 3.92–3.84 (1H, m), 3.73–3.69 (1H, m), 2.52–2.45 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.24–2.18 (2H, m), 2.12–2.03 (2H, m), 1.73–1.68 (1H, m)。

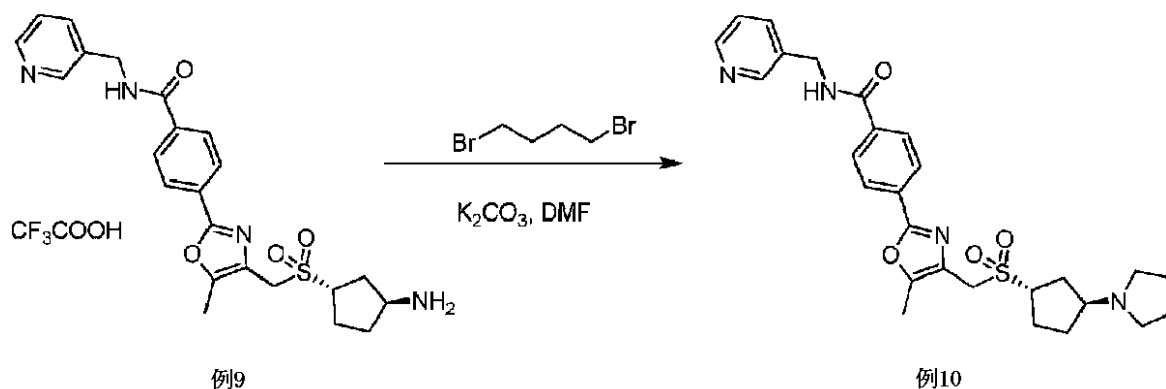
【0496】

例48

4-[5-メチル-4-([[(1S, 3S)-3-(ピロリジン-1-イル)シクロペンタン]スルホニル]メチル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミドの合成

【0497】

【化148】



10

20

30

【0498】

N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の 4-[4-([[(1S, 3S)-3-アミノシクロペンタン]スルホニル]メチル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミドトリフルオロ酢酸 (350 mg、0.72 mmol、1.00 当量) と、1, 4-ジブロモブタン (180 mg、0.84 mmol、1.18 当量) と、炭酸カリウム (250 mg、1.81 mmol、2.53 当量) との溶液を、70℃で終夜撹拌した。その溶液を60 mLの水で希釈し、次いで、2×30 mLの酢酸エチルで抽出した。その混合した有機層を2×50 mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。その粗生成物 (300 mg) を、以下の条件で調製用HPLCで精製した (2#-Waters 2767-2 (HPLC-08)) : カラム、Xbridge Prep C18, 5 μ m, 19×150 mm ; 移動相 : 水と50 mmolの NH_4HCO_3 と CH_3CN (2分で CH_3CN を10.0%から25.0%に上げて、8分で40.0%まで上げて、1分で100%まで上げて、2分で10.0%まで下げた) ; 検出器、UV254 nm。50 mg (14%) の白色固体の 4-[5-メチル-4-([[(1S, 3S)-3-(ピロリジン-1-イル)シクロペンタン]スルホニル]メチル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミドを得た。LC-MS : (ES, m/z) : 509 $[M+H]^+$, 296, 275. ^1H -NMR : (400 MHz, CD_3OD , ppm) δ 8.60 (1H, s), 8.46 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 8.12–8.10 (2H, m), 7.98 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.88 (1H, d, $J=7$

40

50

. 6 H z), 7. 46-7. 43 (1 H, m), 4. 65 (2 H, s), 4. 40 (2 H, s), 3. 86-3. 78 (1 H, m), 2. 81-2. 74 (1 H, m), 2. 62 (4 H, s), 2. 50 (3 H, s), 2. 40-2. 23 (2 H, m), 2. 13-2. 00 (3 H, m), 1. 83 (4 H, s), 1. 69-1. 59 (1 H, m)。

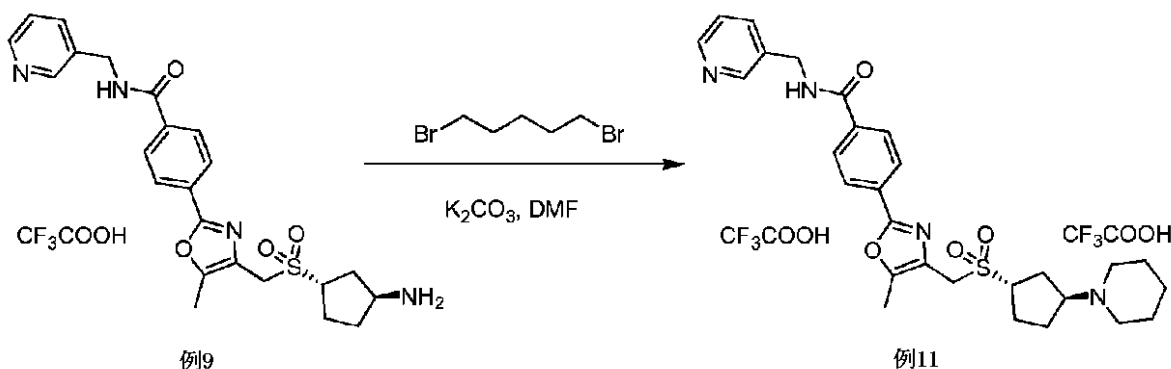
【0499】

例49

4-[5-メチル-4-([[(1S, 3S)-3-(ピペリジン-1-イル)シクロペンタン]スルホニル]メチル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミドビストリフルオロ酢酸塩の合成

【0500】

【化149】



10

20

【0501】

N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)中の4-[4-([[(1S, 3S)-3-アミノシクロペンタン]スルホニル]メチル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩(350 mg、0. 72 mmol、1. 00当量)と、1, 5-ジブロモペンタン(200 mg、0. 88 mmol、1. 23当量)と、炭酸カリウム(300 mg、2. 17 mmol、3. 04当量)との溶液を、70℃で終夜撹拌した。その反応混合物を60 mLの水で希釈し、次いで、2×30 mLの酢酸エチルで抽出した。その混合した有機層を2×50 mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。その粗生成物(300 mg)を、以下の条件で調製用HPLCで精製した(1#調製用HPLC-005(Waters))：カラム、SunFire Prep C18, 19×150 mm 5 μm；移動相：CH₃CN/0. 05% TFA水溶液(12分でCH₃CNを5. 0%から25. 0%に上げて、1分で100. 0%まで上げた)；検出器、UV254/220 nm。60 mg(11%)の白色固体の4-[5-メチル-4-([[(1S, 3S)-3-(ピペリジン-1-イル)シクロペンタン]スルホニル]メチル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミドビストリフルオロ酢酸塩を得た。LC-MS：(ES, m/z)：523 [M+H]⁺, 263。¹H-NMR：(400 MHz, D₂O, ppm) δ 8. 70(1H, s), 8. 61(1H, d, J=5. 6 Hz), 8. 50(1H, d, J=8. 0 Hz), 7. 96(3H, d, J=7. 2 Hz), 7. 81(2H, d, J=8. 0 Hz), 4. 70(2H, s), 4. 44(2H, s), 3. 91-3. 90(1H, m), 3. 63-3. 44(3H, m), 2. 89-2. 85(2H, m), 2. 59-2. 58(1H, m), 2. 35(3H, s), 2. 32-2. 15(3H, m), 2. 05-1. 99(1H, m), 1. 85-1. 53(7H, m)。

30

40

【0502】

例50

4-[4-([[(1R, 3S)-3-アミノシクロペンタン]スルホニル]メチル)

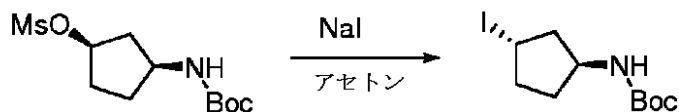
50

－5－メチル－1，3－オキサゾール－2－イル］－N－（ピリジン－3－イルメチル）
ベンズアミドヒドロクロリドの合成

【0503】

工程1：tert-ブチル N-[(1S, 3S)-3-ヨウ化シクロペンチル]カルバミン酸塩の合成

【化150】



10

【0504】

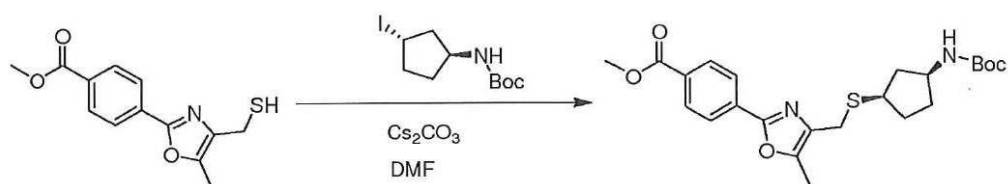
アセトン（40 mL）中のtert-ブチル N-[(1S, 3R)-3-（メタンスルホニルオキシ）シクロペンチル]カルバミン酸塩（2.1 g、7.52 mmol、1.00当量）と、ヨウ化ナトリウム（7 g、46.70 mmol、6.21当量）との溶液を、50℃で30分間撹拌した。その反応混合物を100 mLの水で希釈し、次いで、2×30 mLの酢酸エチルで抽出した。その混合した有機層を2×50 mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。その残渣を酢酸エチル／石油エーテル（1／5）を用いたシリカゲルカラムで精製し、1.0 g（43%）の白色固体のtert-ブチル N-[(1S, 3S)-3-ヨウ化シクロペンチル]カルバミン酸塩を得た。

20

【0505】

工程2：メチル 4-[4-（[[（1R, 3S）-3-[[（tert-ブトキシ）カルボニル]アミノ]シクロペンチル]スルファニル]メチル）-5-メチル-1，3-オキサゾール-2-イル]安息香酸塩の合成

【化151】



30

【0506】

35℃で窒素の雰囲気下に保たれたN，N-ジメチルホルムアミド（20 mL）中のメチル 4-[5-メチル-4-（スルファニルメチル）-1，3-オキサゾール-2-イル]安息香酸塩（870 mg、3.30 mmol、1.00当量）の溶液に、炭酸セシウム（2.5 g、7.65 mmol、2.32当量）を加えた。35℃で20分間撹拌した後、tert-ブチル N-[(1S, 3S)-3-ヨウ化シクロペンチル]カルバミン酸塩（1.25 g、4.02 mmol、1.22当量）を加えた。その溶液を窒素下、35℃で50分間撹拌し、次いで、その生成物を50 mLの水を加えて沈殿させた。その固体をろ過で回収し、水で洗浄し、次いで、真空オーブンで乾燥して、1.35 g（91%）の白色固体のメチル 4-[4-（[[（1R, 3S）-3-[[（tert-ブトキシ）カルボニル]アミノ]シクロペンチル]スルファニル]メチル）-5-メチル-1，3-オキサゾール-2-イル]安息香酸塩を得た。

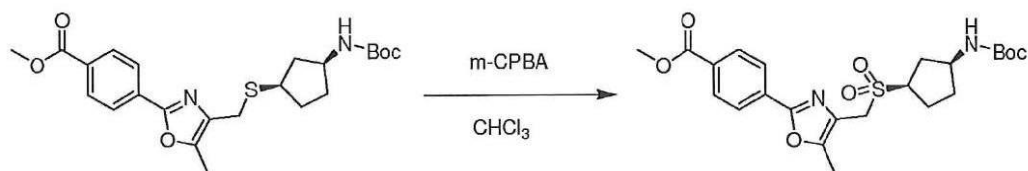
40

【0507】

工程3：メチル 4-[4-（[[（1R, 3S）-3-[[（tert-ブトキシ）カルボニル]アミノ]シクロペンタン]スルホニル]メチル）-5-メチル-1，3-オ

50

キサゾール-2-イル] 安息香酸塩の合成
【化152】



【0508】

10

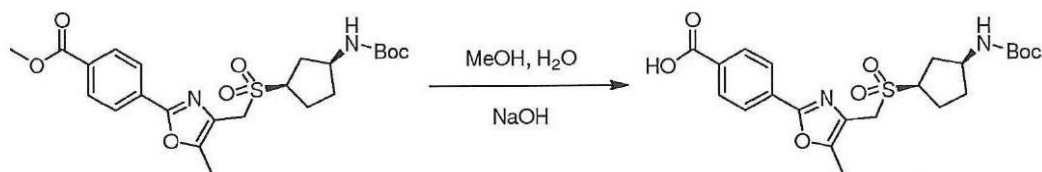
クロロホルム (50 mL) 中のメチル 4- [4- ([[(1R, 3S) - 3- [[(tert-ブトキシ) カルボニル] アミノ] シクロペンチル] スルファニル] メチル) - 5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル] 安息香酸塩 (1.3 g、2.91 mmol、1.00 当量) の溶液に、0~5℃でm-クロロ過安息香酸 (1.25 g、7.24 mmol、2.49 当量) を数回に分けて加えた。その溶液を0~5℃で2時間攪拌した。次いで、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) と飽和炭酸ナトリウム溶液 (20 mL) を加えてその反応を停止させた。その溶液を2×30 mLのクロロホルムで抽出した。その混合した有機層を3×20 mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して、1.2 g (86%) の白色固体のメチル 4- [4- ([[(1R, 3S) - 3- [[(tert-ブトキシ) カルボニル] アミノ] シクロペンタン] スルホニル] メチル) - 5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル] 安息香酸塩を得た。

20

【0509】

工程4: 4- [4- ([[(1R, 3S) - 3- [[(tert-ブトキシ) カルボニル] アミノ] シクロペンタン] スルホニル] メチル) - 5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル] 安息香酸の合成

【化153】



30

【0510】

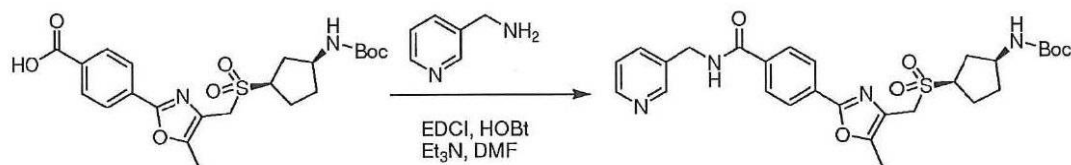
メタノール (30 mL) 中のメチル 4- [4- ([[(1R, 3S) - 3- [[(tert-ブトキシ) カルボニル] アミノ] シクロペンタン] スルホニル] メチル) - 5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル] 安息香酸塩 (1.2 g、2.51 mmol、1.00 当量) の溶液に、水 (6 mL) 中の水酸化ナトリウム (640 mg、16.00 mmol、6.38 当量) の溶液を加えた。その溶液を50℃で2時間攪拌した。その溶液のpHを、2N 塩酸で2~3に調節することで、その生成物を沈殿させた。その固体をろ過で回収し、3×20 mLの水で洗浄し、オーブンで乾燥して、1.0 g (86%) の白色固体の4- [4- ([[(1R, 3S) - 3- [[(tert-ブトキシ) カルボニル] アミノ] シクロペンタン] スルホニル] メチル) - 5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル] 安息香酸を得た。

40

【0511】

工程5: tert-ブチル N- [(1S, 3R) - 3- [[(5-メチル-2- [4- [(ピリジン-3-イルメチル) カルバモイル] フェニル] - 1, 3-オキサゾール-4-イル] メタン) スルホニル] シクロペンチル] カルバミン酸塩の合成

【化 1 5 4】



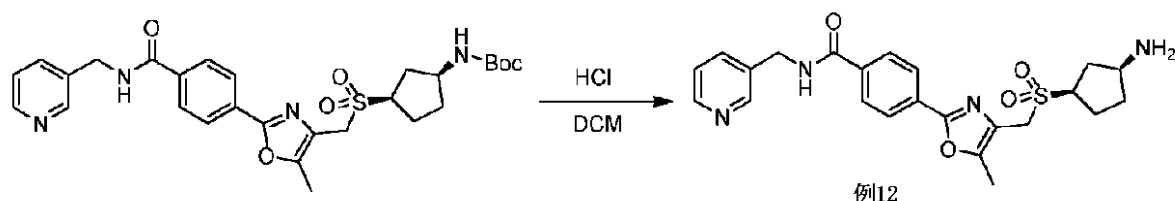
【0 5 1 2】

N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 中の 4- [4- ([[(1R, 3S) - 3- [[(tert-ブトキシ) カルボニル] アミノ] シクロペンタン] スルホニル] メチル) - 5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル] 安息香酸 (1.0 g、2.15 mmol、1.00 当量) と、EDCI (540 mg、2.82 mmol、1.31 当量) と、HOBT (380 mg、2.81 mmol、1.31 当量) と、トリエチルアミン (650 mg、6.42 mmol、2.98 当量) と、ピリジン-3-イルメタンアミン (300 mg、2.77 mmol、1.29 当量) との溶液を 35℃ で終夜撹拌した。その生成物を 80 mL の水を加えて沈殿させた。その固体をろ過で回収し、2×30 mL の水で洗浄し、真空オーブンで乾燥して、1.0 g (84%) の白色固体の tert-ブチル N- [(1S, 3R) - 3- [[(5-メチル-2- [4- [(ピリジン-3-イルメチル) カルバモイル] フェニル] - 1, 3-オキサゾール-4-イル] メタン) スルホニル] シクロペンチル] カルバミン酸塩を得た。

【0 5 1 3】

工程 6: 4- [4- ([[(1R, 3S) - 3-アミノシクロペンタン] スルホニル] メチル) - 5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル] -N- (ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミドヒドロクロリドの合成

【化 1 5 5】



【0 5 1 4】

ジクロロメタン (20 mL) 中の tert-ブチル N- [(1S, 3R) - 3- [[(5-メチル-2- [4- [(ピリジン-3-イルメチル) カルバモイル] フェニル] - 1, 3-オキサゾール-4-イル] メタン] スルホニル] シクロペンチル] カルバミン酸塩 (1.0 g、1.81 mmol、1.00 当量) の溶液に、0~5℃ で過剰の塩化水素ガスを泡立たせた。その混合物を 0~5℃ で 2 時間撹拌し、次いで、真空下で濃縮し、0.9 g の白色固体を得た。その粗生成物を、以下の条件で調製用 HPLC で精製した: (1# 調製用 HPLC-005 (Waters)): カラム、Xbridge Prep C18, 5 μm, 19×150 mm; 移動相: 水と 50 mL の NH₄HCO₃ と CH₃CN (2 分で CH₃CN を 7.0% から 17.0% に上げて、8 分で 32.0% まで上げて、1 分で 100.0% まで上げた); 検出器、UV254/220 nm。450 mg (51%) の白色固体の 4- [4- ([[(1R, 3S) - 3-アミノシクロペンタン] スルホニル] メチル) - 5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル] -N- (ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミドヒドロクロリドを得た。LC-MS: (ES, m/z): 455 [M+H]⁺, 249, 228. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm) δ 8.59 (1H, s), 8.48-8.46 (1H, m), 8.13-8.10 (2H, m), 7.98 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.0 Hz)

z), 7.47-7.43 (1H, m), 4.65 (2H, s), 4.40 (2H, s), 3.77-3.73 (1H, m), 3.43-3.33 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.48-2.25 (2H, m), 2.16-1.87 (3H, m), 1.67-1.62 (1H, m)。

【0515】

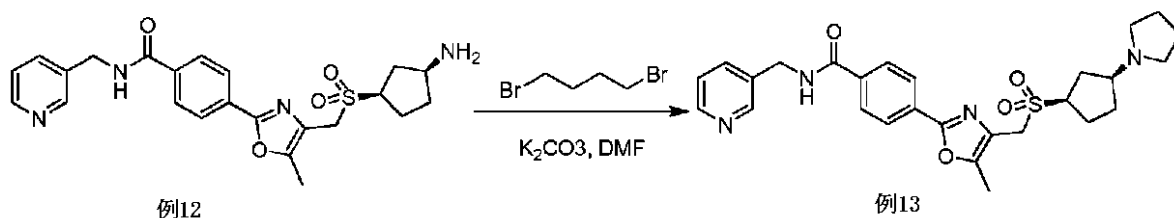
例51

4-[5-メチル-4-([[(1R, 3S)-3-(ピロリジン-1-イル)シクロペンタン]スルホニル]メチル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミドの合成

【0516】

【化156】

10



20

【0517】

N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の 4-[4-([[(1R, 3S)-3-アミノシクロペンタン]スルホニル]メチル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミドヒドロクロリド (300 mg、0.61 mmol、1.00 当量) と、炭酸カリウム (250 mg、1.81 mmol、2.95 当量) と、1, 4-ジブロモブタン (160 mg、0.75 mmol、1.22 当量) との溶液を、70 °C で終夜撹拌した。その反応混合物を 60 mL の水で希釈し、次いで、2 × 30 mL の酢酸エチルで抽出した。その混合した有機層を 2 × 50 mL の食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。その粗生成物 (300 mg) を、以下の条件で調製用 HPLC で精製した (1 # 調製用 HPLC-005 (Waters)) : カラム、Xbridge Prep C18, 5 μm, 19 × 150 mm ; 移動相 : 水と 50 mL の NH₄HCO₃ と CH₃CN (12 分で CH₃CN を 17.0 % から 35.0 % に上げて、1 分で 100.0 % まで上げた) ; 検出器、UV 254 / 220 nm。30 mg (10 %) の白色固体の 4-[5-メチル-4-([[(1R, 3S)-3-(ピロリジン-1-イル)シクロペンタン]スルホニル]メチル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミドを得た。LC-MS : (ES, m/z) : 509 [M+H]⁺, 275。¹H-NMR : (400 MHz, CD₃OD, ppm) δ 8.59 (1H, s), 8.46 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.10 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.88 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.46-7.43 (1H, m), 4.69 (2H, s), 4.39 (2H, s), 3.76-3.73 (1H, m), 2.72-2.64 (5H, m), 2.50-2.43 (4H, m), 2.28-2.25 (1H, m), 2.12-1.96 (4H, m), 1.83 (4H, s), 1.73-1.67 (1H, m)。

30

40

【0518】

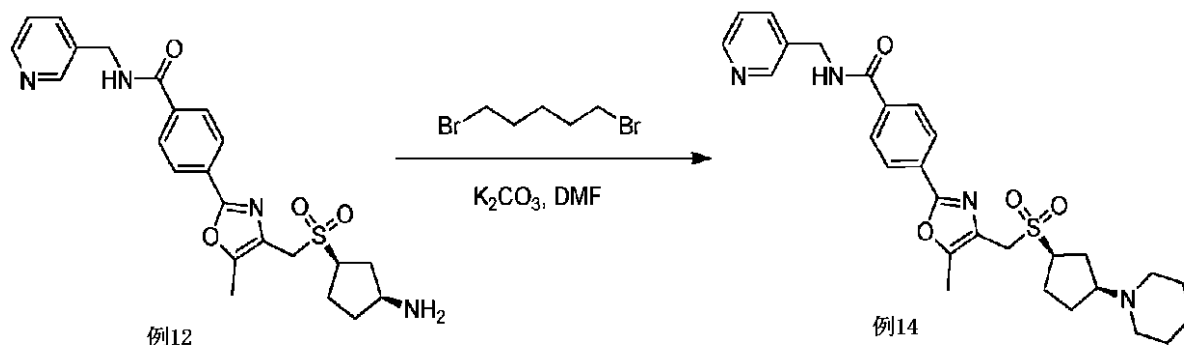
例52

4-[5-メチル-4-([[(1R, 3S)-3-(ピペリジン-1-イル)シクロペンタン]スルホニル]メチル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミドの合成

【0519】

50

【化 1 5 7】



10

【0 5 2 0】

N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の 4- [4- ([[(1R, 3S) - 3-アミノシクロペンタン] スルホニル] メチル) - 5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル] -N- (ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミドヒドロクロリド (300 mg、0.61 mmol、1.00 当量) と、炭酸カリウム (250 mg、1.81 mmol、2.95 当量) と、1, 5-ジブロモペンタン (170 mg、0.75 mmol、1.22 当量) との溶液を、70℃で終夜撹拌した。次いで、水 (60 mL) を加えて、2 × 30 mL の酢酸エチルで抽出した。その混合した有機層を 2 × 50 mL の食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。その粗生成物 (310 mg) を、以下の条件で調製用 HPLC で精製した (2#-Waters 2767-1 (HPLC-07)) : カラム、Xbridge Prep C18, 5 μm, 19 × 150 mm; 移動相: 水と 50 mL の NH₄HCO₃ と CH₃CN (16 分で CH₃CN を 17.0% から 40.0% に上げて、1 分で 100.0% まで上げた); 検出器、UV 254 nm。50 mg (16%) の白色固体の 4- [5-メチル-4- ([[(1R, 3S) - 3- (ピペリジン-1-イル) シクロペンタン] スルホニル] メチル) - 1, 3-オキサゾール-2-イル] -N- (ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミドを得た。LC-MS: (ES, m/z): 523 [M+H]⁺, 283。¹H-NMR: (400 MHz, CD₃OD, ppm) δ 8.59 (1H, s), 8.46 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.10 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.46-7.43 (1H, m), 4.65 (2H, s), 4.40 (2H, s), 3.76-3.68 (1H, m), 2.79 (1H, s), 2.58-2.44 (8H, m), 2.28-2.21 (1H, m), 2.10-2.02 (2H, m), 1.98-1.90 (1H, m), 1.71-1.63 (5H, m), 1.50 (2H, s)。

20

30

【0 5 2 1】

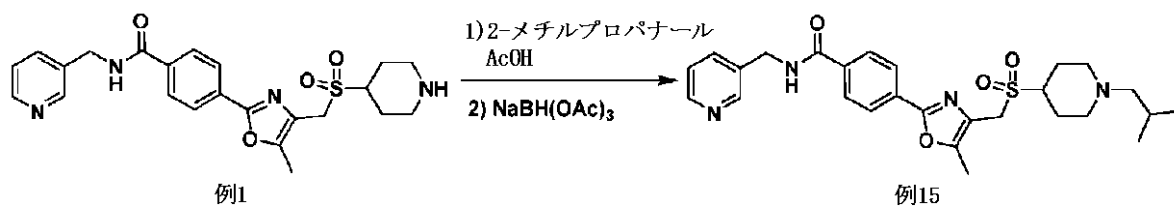
例 5 3

4- (5-メチル-4- [[1- (2-メチルプロピル) ピペリジン-4-スルホニル] メチル] -1, 3-オキサゾール-2-イル) -N- (ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミドの合成

40

【0 5 2 2】

【化 1 5 8】



10

【0 5 2 3】

1, 2-ジクロロエタン (3 mL) 中の 4- [5-メチル-4- [(ピペリジン-4-スルホニル) メチル] -1, 3-オキサゾール-2-イル] -N- (ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミド (300 mg、0.66 mmol、1.00 当量) と、酢酸 (59.3 mg、0.99 mmol、1.50 当量) と、2-メチルプロパノール (57 mg、0.79 mmol、1.20 当量) との溶液を、室温で4時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (420 mg、1.98 mmol、3.00 当量) を少量ずつ加え、その溶液を30℃で終夜攪拌した。その混合物を真空下で濃縮し、その残渣を2 mL のメタノールで希釈した。その溶液をC18カラムに充填し、アセトニトリル/水で溶離し、200 mg (59%) の白色固体の4- (5-メチル-4- [[1- (2-メチルプロピル) ピペリジン-4-スルホニル] メチル] -1, 3-オキサゾール-2-イル) -N- (ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミドを得た。LC-MS (ES, m/z): 511 [M+H]⁺, 306, 256;。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, ppm) δ 8.60 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.11 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.33-3.08 (m, 3H), 2.50。

20

【0 5 2 4】

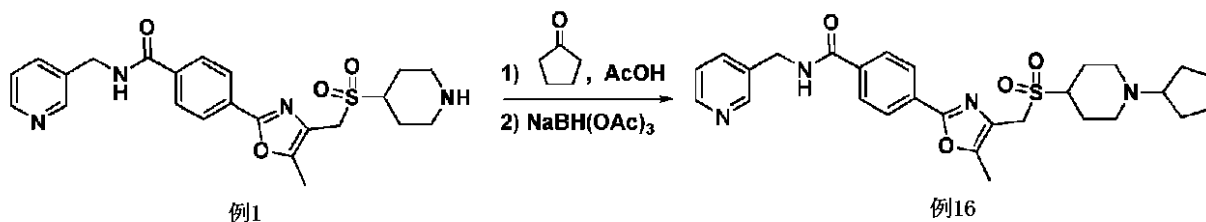
例 5 4

4- [4- [(1-シクロペンチルピペリジン-4-スルホニル) メチル] -5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル] -N- (ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミドの合成

30

【0 5 2 5】

【化 1 5 9】



40

【0 5 2 6】

1, 2-ジクロロエタン (10 mL) 中の 4- [5-メチル-4- [(ピペリジン-4-スルホニル) メチル] -1, 3-オキサゾール-2-イル] -N- (ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミド (300 mg、0.66 mmol、1.00 当量) と、シクロペンタン (84 mg、1.00 mmol、1.51 当量) と、酢酸 (60 mg、1.00 mmol、1.51 当量) との溶液を、室温で4時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (420 mg、1.98 mmol、3.00 当量) を加え、その溶液を室温で終夜攪拌した。その混合物を真空下で濃縮し、その残渣をC18カラムで水/アセトニ

50

トリルで（９５：５－２０：８０）溶離し、２４０ｍｇ（７０％）の無色の固体の４－〔４－〔（１－シクロペンチルピペリジン－４－スルホニル）メチル〕－５－メチル－１，３－オキサゾール－２－イル〕－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミドを得た。LC-MS-（ES，m/z）：５２３〔M+H〕⁺，２６２；¹H NMR（４００MHz，CD₃OD，ppm）δ ８．６０（s，１H），８．４８（d，１H），８．１１（d，２H），７．９９（d，２H），７．８９（d，１H），７．４５（m，１H），４．６５（s，２H），４．４６（s，２H），３．４９（d，２H），３．３７（t，１H），３．０２（t，１H），２．５８－２．５５（m，２H），２．５１（s，３H），２．３７（d，２H），２．０６－１．９６（m，４H），１．８３－１．７０（m，２H），１．６９－１．５１（m，４H）。

10

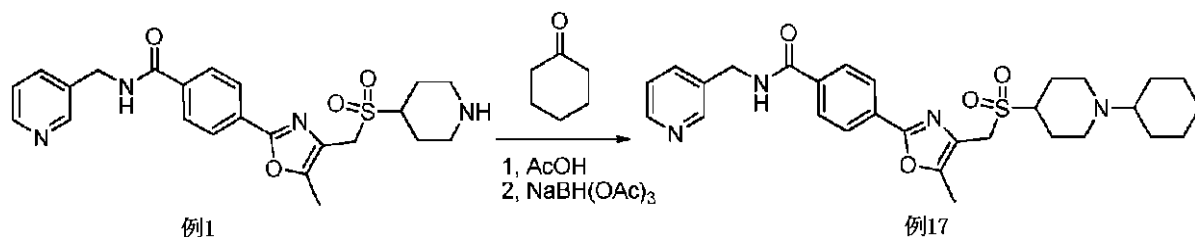
【０５２７】

例５５

４－〔４－〔（１－シクロヘキシルピペリジン－４－スルホニル）メチル〕－５－メチル－１，３－オキサゾール－２－イル〕－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミドの合成

【０５２８】

【化１６０】



20

【０５２９】

１，２－ジクロロエタン（１０ｍＬ）中の４－〔５－メチル－４－〔（ピペリジン－４－スルホニル）メチル〕－１，３－オキサゾール－２－イル〕－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（３００ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ、１．００当量）と、シクロヘキサノン（９８ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ、１．５１当量）と、酢酸（１２０ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ、３．０３当量）との溶液を、室温で４時間攪拌した。この溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（４２０ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ、３．００当量）を加えた。その溶液を室温で終夜攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。その残渣を水／アセトニトリル（９５／５－２０／８０）のシリカゲルカラムで精製し、３５０ｍｇ（９９％）の白色固体の４－〔４－〔（１－シクロヘキシルピペリジン－４－スルホニル）メチル〕－５－メチル－１，３－オキサゾール－２－イル〕－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミドを得た。LC-MS-（ES，m/z）：５３７〔M+H〕⁺；¹H NMR（３００MHz，CD₃OD，ppm）δ ８．６０（s，１H），８．４７（d，１H），８．１１（d，２H），８．００（d，２H），７．８９（d，１H），７．４７－７．４３（m，１H），４．６５（s，２H），４．４０（s，２H），３．１４（d，３H），２．５０（d，３H），２．４１－２．３３（m，３H），２．２５（d，２H），１．９２－１．８３（m，６H），１．６７（d，１H），１．２９－１．０９（m，５H）。

30

40

【０５３０】

例５６

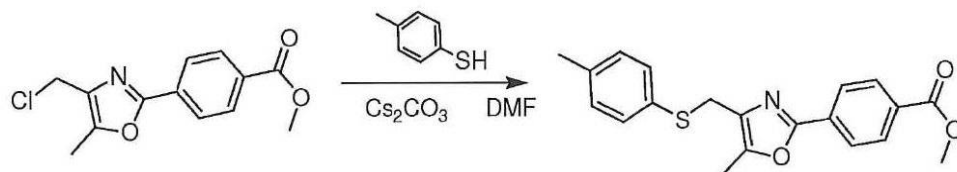
４－（５－メチル－４－（p-トリルチオメチル）オキサゾール－２－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミドの合成

【０５３１】

50

工程 1：メチル 4-（5-メチル-4-（p-トリルチオメチル）オキサゾール-2-イル）安息香酸塩の合成

【化 1 6 1】



【0 5 3 2】

10

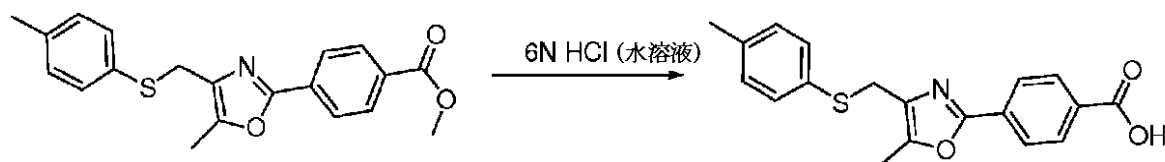
N, N-ジメチルホルムアミド（120 mL）中のメチル 4-（4-（クロロメチル）-5-メチルオキサゾール-2-イル）安息香酸塩（6 g、22.64 mmol、1.00 当量）と、4-メチルベンゼンチオール（4.2 g、33.87 mmol）と、炭酸セシウム（8.8 g、26.99 mmol、1.19 当量）との溶液を窒素下、50℃で終夜撹拌した。その反応混合物を100 mLの水で希釈し、3×150 mLの酢酸エチルで抽出した。その混合した有機層を3×50 mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。その残渣を2×50 mLのヘキサンと共に粉末にした。その固体をろ過で回収し、真空で乾燥し、6.2 g（78%）の黄色固体のメチル 4-（5-メチル-4-（p-トリルチオメチル）オキサゾール-2-イル）安息香酸塩を得た。LC-MS：（ES, m/z）：395 [M+CH₃CN+H]⁺, 354 [M+H]⁺, 271, 203, 126, 120。

20

【0 5 3 3】

工程 2：4-（5-メチル-4-（p-トリルチオメチル）オキサゾール-2-イル）安息香酸の合成

【化 1 6 2】



30

【0 5 3 4】

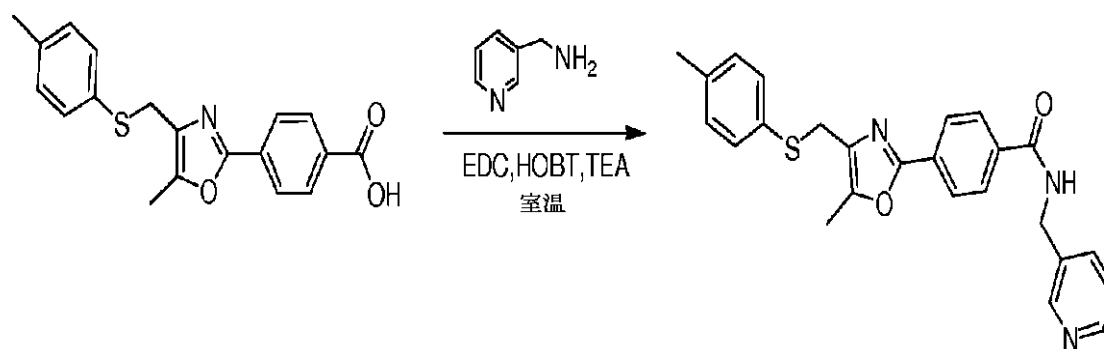
6 N 塩酸（90 mL）中のメチル 4-（5-メチル-4-（p-トリルチオメチル）オキサゾール-2-イル）安息香酸塩（3.1 g、8.78 mmol、1.00 当量）の混合物を90℃で終夜撹拌した。その反応混合物を150 mLの水で希釈し、3×150 mLの酢酸エチルで抽出した。その混合した有機層を3×50 mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、2.2 g（74%）の白色固体の4-（5-メチル-4-（p-トリルチオメチル）オキサゾール-2-イル）安息香酸を得た。LC-MS：（ES, m/z）：381 [M+CH₃CN+H]⁺, 340 [M+H]⁺, 257, 216, 189, 146, 105。¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃, ppm）δ 8.18-8.09（dd, 4H）, 7.30-7.28（d, 2H）, 7.10-7.08（d, 2H）, 3.95（s, 2H）, 2.32（s, 3H）, 2.08（s, 3H）。

40

【0 5 3 5】

工程 3：4-（5-メチル-4-（p-トリルチオメチル）オキサゾール-2-イル）-N-（ピリジン-3-イルメチル）ベンズアミドの合成

【化 1 6 3】



10

【0 5 3 6】

N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の 4-(5-メチル-4-(p-トリルチオメチル)オキサゾール-2-イル)安息香酸 (500 mg、1.47 mmol、1.00 当量) と、EDCI (340 mg、1.78 mmol、1.21 当量) と、1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-オール (240 mg、1.78 mmol、1.21 当量) と、ピリジン-3-イルメタンアミン (190 mg、1.76 mmol、1.19 当量) と、トリエチルアミン (450 mg、4.46 mmol、3.02 当量) との溶液を室温で終夜攪拌した。その溶液を 20 mL の水/水の混合物で希釈した。その沈殿物をろ過で回収し、3×10 mL のヘキサンと、4×10 mL の 66% メタノール水溶液で洗浄し、0.33 g (52%) の白色固体の 4-(5-メチル-4-(p-トリルチオメチル)オキサゾール-2-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミドを得た。LC-MS: (ES, m/z): 471 [M+CH₃CN+H]⁺, 430 [M+H]⁺, 347, 306. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 9.22-9.20 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.02-7.97 (t, 4H), 7.75-7.73 (d, 1H), 7.38-7.35 (t, 1H), 7.30-7.28 (d, 2H), 7.14-7.13 (d, 2H), 4.52-4.51 (d, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。

20

30

【0 5 3 7】

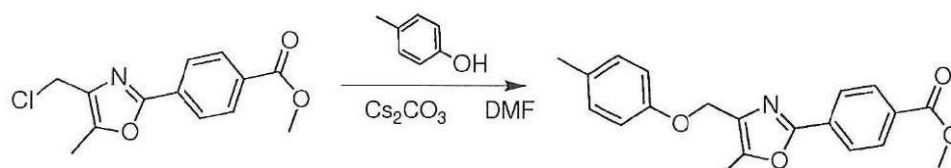
例 5 7

4-(5-メチル-4-(p-トリルオキシメチル)オキサゾール-2-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミドの合成

【0 5 3 8】

工程 1: メチル 4-(5-メチル-4-(p-トリルオキシメチル)オキサゾール-2-イル)安息香酸塩の合成

【化 1 6 4】



40

【0 5 3 9】

N, N-ジメチルホルムアミド (60 mL) 中のメチル 4-(4-(クロロメチル)-5-メチルオキサゾール-2-イル)安息香酸塩 (3.1 g、11.70 mmol、1.00 当量) と、p-クレゾール (2.0 g、18.52 mmol、1.58 当量) と、Cs₂CO₃ (4.5 g、13.80 mmol、1.18 当量) との溶液を、窒素下、5

50

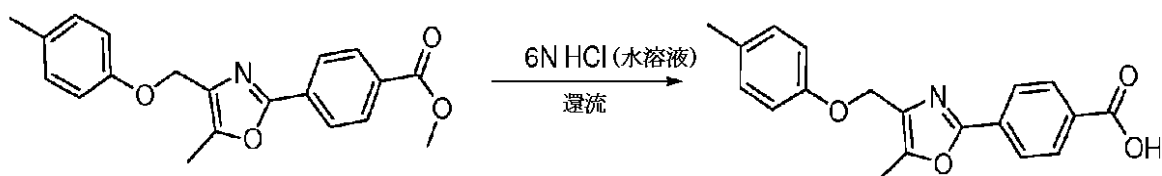
0℃で終夜撹拌した。その溶液を100mLの水で希釈し、3×100mLの酢酸エチルで抽出した。その混合した有機層を3×50mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、真空下で乾燥し、3.7g(94%)の黄色固体のメチル 4-(5-メチル-4-(p-トリルオキシメチル)オキサゾール-2-イル)安息香酸塩を得た。LC-MS:(ES, m/z):379[M+CH₃CN+H]⁺, 338[M+H]⁺, 271, 230, 203, 146, 91。

【0540】

工程2: 4-(5-メチル-4-(p-トリルオキシメチル)オキサゾール-2-イル)安息香酸の合成

【化165】

10



20

【0541】

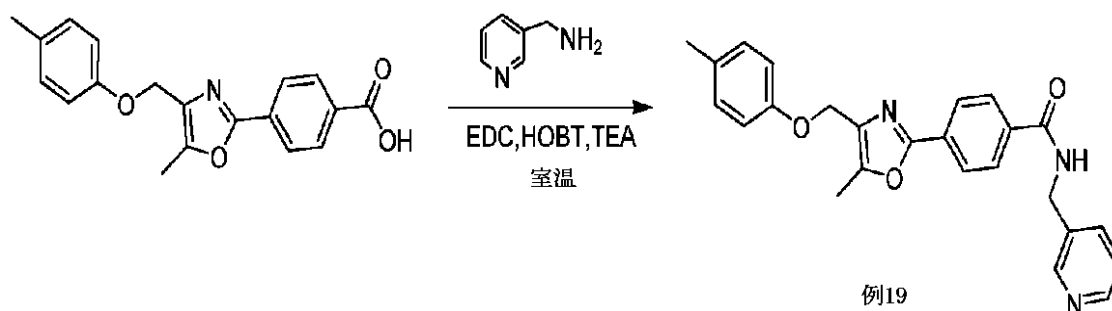
6N 塩酸(30mL)中のメチル 4-(5-メチル-4-(p-トリルオキシメチル)オキサゾール-2-イル)安息香酸塩(1.0g、2.97mmol、1.00当量)の混合物を90℃で終夜撹拌した。その反応混合物を50mLの水で希釈し、次いで、3×150mLの酢酸エチルで抽出した。その混合した有機層を3×50mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、0.24g(25%)の灰色固体の4-(5-メチル-4-(p-トリルオキシメチル)オキサゾール-2-イル)安息香酸を得た。LC-MS:(ES, m/z):324[M+H]⁺, 302, 265, 120。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.15-8.13(d, 2H), 8.06-8.04(d, 2H), 6.94-6.91(m, 4H), 3.79(s, 2H), 2.44(s, 3H), 2.26(s, 3H)。

30

【0542】

工程3: 4-(5-メチル-4-(p-トリルオキシメチル)オキサゾール-2-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミドの合成

【化166】



40

例19

【0543】

N,N-ジメチルホルムアミド(6mL)中の4-(5-メチル-4-(p-トリルオキシメチル)オキサゾール-2-イル)安息香酸(460mg、1.42mmol、1.

50

0.0 当量) と、EDCI (320 mg、1.68 mmol、1.18 当量) と、HOBT (240 mg、1.78 mmol、1.25 当量) と、ピリジン-3-イルメタンアミン (180 mg、1.67 mmol、1.17 当量) と、トリエチルアミン (440 mg、4.36 mmol、3.06 当量) との溶液を室温で終夜撹拌した。その溶液を 20 mL の水/水で希釈した。その固体をろ過で回収し、3 × 10 mL のヘキサンで洗浄した。その粗生成物をクロロホルム/メタノール (50 : 1 - 20 : 1) で溶離したシリカゲルカラムで精製し、0.33 g (56%) の灰色固体の 4-(5-メチル-4-(p-トリロキシメチル)オキサゾール-2-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミドを得た。LC-MS: (ES, m/z): 414 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 9.16 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.00-7.95 (m, 3H), 7.75 (d, 1H), 7.34 (m, 1H), 6.86-6.81 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 4.50 (d, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

10

【0544】

例 58

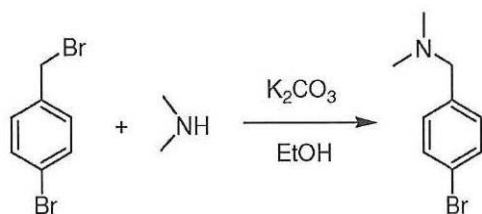
4-(4-(4-(ジメチルアミノ)メチル)フェニルスルホニル)メチル-5-メチルオキサゾール-2-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩の合成

【0545】

20

工程 1: (4-ブロモフェニル)-N,N-ジメチルメタンアミンの合成

【化 167】



【0546】

30

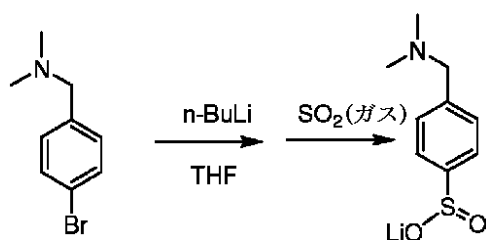
エタノール (200 mL) 中の 1-ブロモ-4-(ブロモメチル)ベンゼン (20 g、80.65 mmol、1.00 当量) と、ジメチルアミン (13.20 g、96.80 mmol、1.20 当量、33%) と、炭酸カリウム (13.36 g、96.81 mmol、1.20 当量) との溶液を 50 °C で終夜撹拌した。その固体をろ過で除去し、そのろ液を真空下で濃縮した。その残渣を 200 mL の水に溶解し、3 × 200 mL のジクロロメタンで抽出した。その混合した有機層を 3 × 200 mL の食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。その残渣をジクロロメタン/メタノール (20 : 1) で溶離したシリカゲルカラムで精製し、10 g (58%) の黄色のオイルの (4-ブロモフェニル)-N,N-ジメチルメタンアミンを得た。LC-MS: (ES, m/z): 255 [M+CH₃CN+H]⁺, 214 [M+H]⁺, 169。

40

【0547】

工程 2: リチウム 4-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ベンゼンスルフィン酸塩の合成

【化 1 6 8】



10

【0 5 4 8】

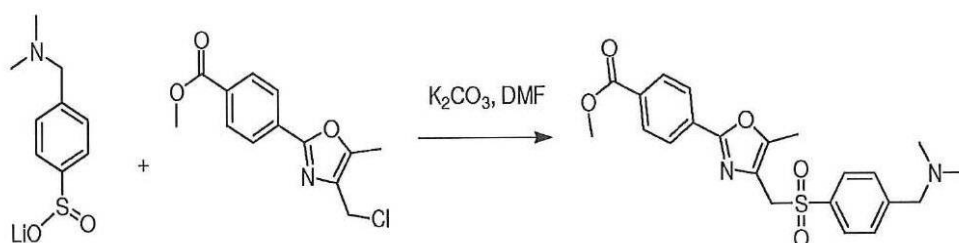
−78℃で窒素下に保ったテトラヒドロフラン（60 mL）中の（4−プロモフェニル）−N，N−ジメチルメタンアミン（4.26 g、20.00 mmol、1.00 当量）の溶液に、ヘキサン中のn−ブチリチウム（8.8 mL、1.10 当量）の2.5 M 溶液を、攪拌しながら30分間で滴下した。その溶液を−78℃で2時間攪拌した。次いで、二酸化硫黄ガスをその溶液に−78℃で1時間泡立たせた。エーテル（200 mL）を加えて、その沈殿物をろ過で回収した。その固体をエーテルで洗浄し、真空で乾燥し、4 g（98%）の黄色固体のリチウム 4−（（ジメチルアミノ）メチル）ベンゼンスルフィン酸塩を得た。

【0 5 4 9】

工程3：メチル 4−（4−（（4−（（ジメチルアミノ）メチル）フェニルスルホニル）メチル）−5−メチルオキサゾール−2−イル）安息香酸塩の合成

20

【化 1 6 9】



30

【0 5 5 0】

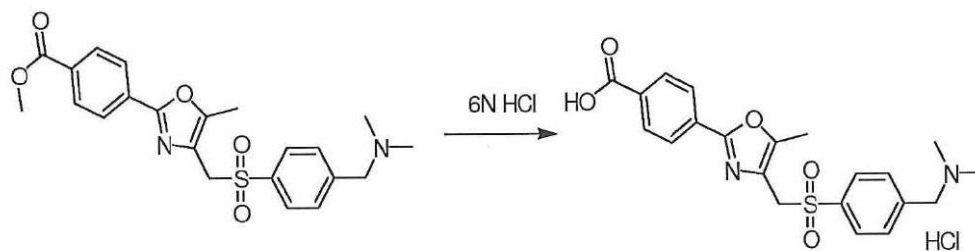
N，N−ジメチルホルムアミド（100 mL）中のメチル 4−（4−（クロロメチル）−5−メチルオキサゾール−2−イル）安息香酸塩（2.65 g、10.00 mmol、1.00 当量）と、リチウム 4−（（ジメチルアミノ）メチル）ベンゼンスルフィン酸塩（3.075 g、15.00 mmol、1.50 当量）と、炭酸カリウム（1.38 g、10.00 mmol、1.00 当量）との混合物を、70℃で終夜攪拌した。水（150 mL）を加えて、その溶液を3×200 mLの酢酸エチルで抽出した。その混合した有機層を3×200 mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、0.9 g（16%）の薄い黄色固体のメチル 4−（4−（（4−（（ジメチルアミノ）メチル）フェニルスルホニル）メチル）−5−メチルオキサゾール−2−イル）安息香酸塩を得た。LC−MS：（ES，m/z）：429 [M+H]⁺，175，120。

40

【0 5 5 1】

工程4：4−（4−（（4−（（ジメチルアミノ）メチル）フェニルスルホニル）メチル）−5−メチルオキサゾール−2−イル）安息香酸ヒドロクロリド

【化 170】



10

【0552】

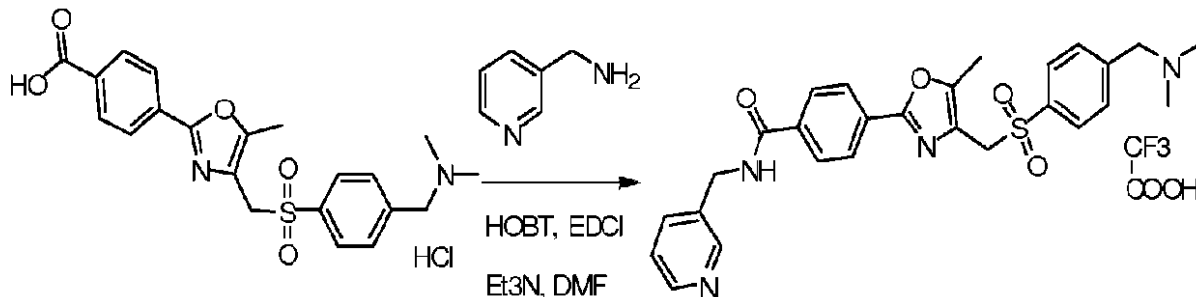
6 N 塩酸 (25 mL) 中のメチル 4- (4- ((4- ((ジメチルアミノ) メチル) フェニルスルホニル) メチル) -5-メチルオキサゾール-2-イル) 安息香酸塩 (900 mg、1.56 mmol、1.00 当量、74%) の溶液を終夜還流した。その溶液を室温まで冷却し、次いで、30 mL の水/氷で希釈した。その固体をろ過で除去し、3 × 20 mL の水で洗浄した。そのろ液と洗浄液とを混合し、真空で濃縮し、0.6 g (84%) の黄色固体の 4- (4- ((4- ((ジメチルアミノ) メチル) フェニルスルホニル) メチル) -5-メチルオキサゾール-2-イル) 安息香酸ヒドロクロリドを得た。LC-MS: (ES, m/z): 415 [M+H]⁺, 395, 120。

【0553】

20

工程 5: 4- (4- ((4- ((ジメチルアミノ) メチル) フェニルスルホニル) メチル) -5-メチルオキサゾール-2-イル) -N- (ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩の合成

【化 171】



例20

30

【0554】

N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の 4- (4- ((4- ((ジメチルアミノ) メチル) フェニルスルホニル) メチル) -5-メチルオキサゾール-2-イル) 安息香酸ヒドロクロリド (540 mg、1.20 mmol、1.00 当量) と、ピリジン-3-イルメタンアミン (155.52 mg、1.44 mmol、1.20 当量) と、HOBT (194.4 mg、1.44 mmol、1.20 当量) と、EDCI (275 mg、1.44 mmol、1.20 当量) との溶液に、トリエチルアミン (363.6 mg、3.60 mmol、3.01 当量) を攪拌しながら滴下した。その反応混合物を室温で終夜攪拌し、次いで、20 mL の氷水で希釈した。その溶液を 3 × 100 mL の酢酸エチルで抽出した。その混合した有機層を 3 × 100 mL の食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。その粗生成物 (350 mg) を、以下の条件で調製用 HPLC で精製した: (1# 調製用 HPLC-005 (Waters)): カラム、Atlantis T3, 5 μm, 19 × 150 mm; 移動相: CH₃CN/0.05% TFA 水溶液 (12 分で CH₃CN を 10% から 30% に上げて、1 分で 100% まで上げた); 検出器、UV 254/220 nm。159 mg (21%) の黄色固体の 4- (4- ((4- ((ジメチルアミ

40

50

ノ) メチル) フェニルスルホニル) メチル) - 5 - メチルオキサゾール - 2 - イル) - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩を得た。LC-MS: (ES, m/z): 505 [M+H]⁺, 274, 253。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm) δ 8.84 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.50 - 8.48 (d, 1H), 7.99 - 7.97 (d, 7H), 7.76 - 7.74 (d, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.87 (s, 6H), 2.31 (s, 3H)。

【0555】

例 59

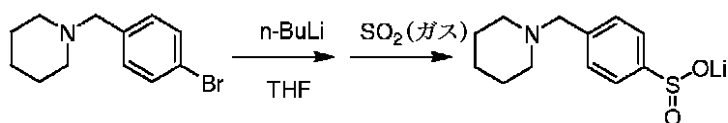
4 - (5 - メチル - 4 - ((4 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) フェニルスルホニル) メチル) オキサゾール - 2 - イル) - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) ベンズアミド TFA 塩の合成

10

【0556】

工程 1: リチウム 4 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) ベンゼンスルフィン酸塩の合成

【化 172】



20

【0557】

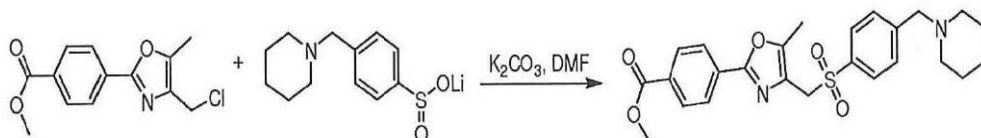
- 78℃で窒素下に保ったテトラヒドロフラン (50 mL) 中の 1 - (4 - ブロモベンジル) ピペリジン (5 g, 19.76 mmol, 1.00 当量) の溶液に、ヘキサン中の n-ブチルリチウム (8.7 mL, 1.10 当量) の 2.5 M 溶液を、攪拌しながら 30 分間で滴下した。その溶液を -78℃で 2 時間攪拌した。二酸化硫黄ガスをその溶液に -78℃で 1 時間泡立たせた。エーテル (200 mL) を加えて、その沈殿物をろ過で回収した。その固体をエーテルで洗浄し、真空中で乾燥し、4.8 g (99%) の黄色固体のリチウム 4 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) ベンゼンスルフィン酸塩を得た。

30

【0558】

工程 2: メチル 4 - (5 - メチル - 4 - ((4 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) フェニルスルホニル) メチル) オキサゾール - 2 - イル) 安息香酸塩の合成

【化 173】



40

【0559】

N, N - ジメチルホルムアミド (100 mL) 中のメチル 4 - (4 - (クロロメチル) - 5 - メチルオキサゾール - 2 - イル) 安息香酸塩 (2.65 g, 10.00 mmol, 1.00 当量) と、リチウム 4 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) ベンゼンスルフィン酸塩 (4.8 g, 19.59 mmol, 2.00 当量) と、炭酸カリウム (1.38 g, 10.00 mmol, 1.00 当量) との混合物を、70℃で終夜攪拌した。水 (150 mL) を加えて、その溶液を 3 × 200 mL の酢酸エチルで抽出した。その混合した有機層を 3 × 200 mL の食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮し、4 g (53%) の黄色固体のメチル 4 - (5 - メチル - 4 - ((4 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) フェニルスルホニル) メチル) オキサゾール - 2 - イル) 安息香酸塩を

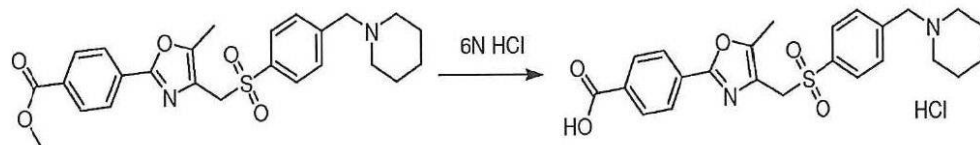
50

得た。LC-MS: (ES, m/z): 510 [M+CH₃CN+H]⁺, 469 [M+H]⁺, 120。

【0560】

工程3: 4-(5-メチル-4-((4-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニルスルホニル)メチル)オキサゾール-2-イル)安息香酸ヒドロクロリドの合成

【化174】



10

【0561】

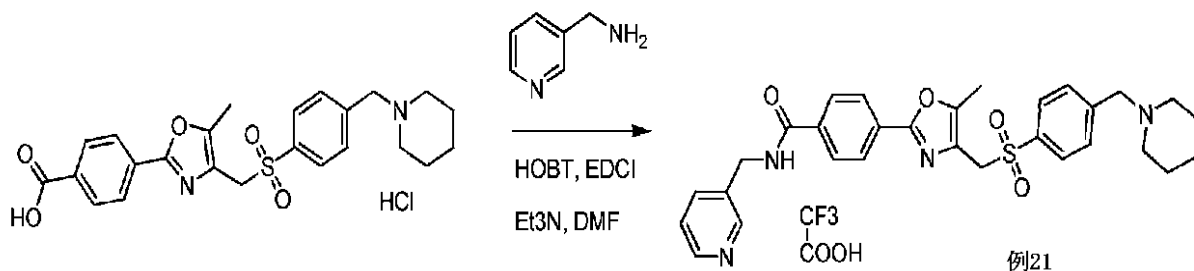
6N 塩酸 (50 mL) 中のメチル 4-(5-メチル-4-((4-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニルスルホニル)メチル)オキサゾール-2-イル)安息香酸塩 (2 g、2.65 mmol、1.00 当量、62%) の溶液を終夜還流した。その混合物を真空下で濃縮し、その残渣を 20 mL の酢酸エチルと、20 mL のエーテルで洗浄した。その固体を真空オーブンで乾燥し、灰色がかった白色の固体の 4-(5-メチル-4-((4-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニルスルホニル)メチル)オキサゾール-2-イル)安息香酸ヒドロクロリドを得た。LC-MS: (ES, m/z): 496 [M+CH₃CN+H]⁺, 455 [M+H]⁺。

20

【0562】

工程4: 4-(5-メチル-4-((4-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニルスルホニル)メチル)オキサゾール-2-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミド TFA 塩の合成

【化175】



30

【0563】

N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の 4-(5-メチル-4-((4-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニルスルホニル)メチル)オキサゾール-2-イル)安息香酸ヒドロクロリド (1.02 g、1.54 mmol、1.00 当量、74%) と、ピリジン-3-イルメタンアミン (199.8 mg、1.85 mmol、1.20 当量) と、HOBT (249.8 mg、1.85 mmol、1.20 当量) と、EDCI (353.4 mg、1.85 mmol、1.20 当量) との溶液に、トリエチルアミン (467.2 mg、4.63 mmol、3.00 当量) を攪拌しながら滴下した。その反応混合物を室温で終夜攪拌し、次いで、20 mL の氷水で希釈した。その固体をろ過で回収した。その粗生成物 (350 mg) を、以下の条件で調製用 HPLC で精製した: (1# 調製用 HPLC-005 (Waters)): カラム、SunFire Prep C18, 5 μm, 19 × 150 mm; 移動相、CH₃CN/0.05% TFA 水溶液 (12 分で CH₃CN を 10% から 30% に上げて、1 分で 100% まで上げた); 検出器、UV254/220 nm。161.1 mg (16%) の灰色がかった白色の固体の 4-(5-メチル-4-((4-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニルスルホニル)メチル)オキサゾール-2-

40

50

－イル)－N－(ピリジン－3－イルメチル)ベンズアミドTFA塩を得た。LC－MS：(ES, m/z)：545 [M+H]⁺, 294, 273, 192。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm) δ 8.83 (s, 1H), 8.72–8.71 (d, 1H), 8.46–8.44 (d, 1H), 8.01–7.91 (m, 7H), 7.76–7.75 (d, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.45–3.42 (d, 2H), 3.02–2.99 (d, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.96–1.73 (m, 5H), 1.52 (s, 1H)。

【0564】

例60

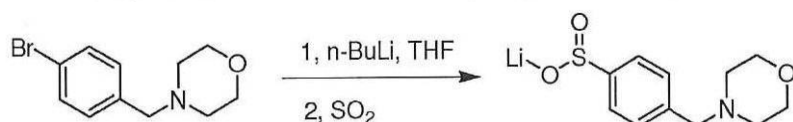
4－(5－メチル－4－((4－(モルフォリノメチル)フェニルスルホニル)メチル)オキサゾール－2－イル)－N－(ピリジン－3－イルメチル)ベンズアミドの合成

10

【0565】

工程1：リチウム 4－(モルフォリノメチル)ベンゼンスルフィン酸塩の合成

【化176】



【0566】

20

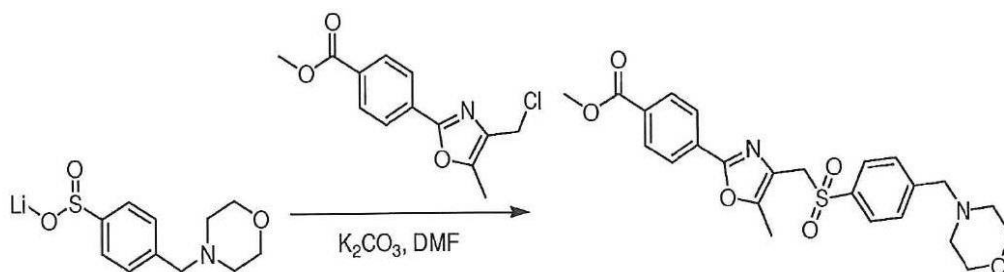
－78℃で窒素下に保ったテトラヒドロフラン(60 mL)中の4－(4－プロモベンジル)モルフォリン(5.0 g、19.61 mmol、1.00当量)の溶液に、ヘキサン中のn－ブチリチウム(8.8 mL、1.10当量)の2.5 M溶液を、攪拌しながら30分間で滴下した。その溶液を－78℃で2時間攪拌した。二酸化硫黄ガスをその溶液に－78℃で1時間泡立たせた。その反応混合物を室温まで自然に温め、その生成物を50 mLのエーテルを加えて沈殿させた。その固体をろ過で回収し、ヘキサン(30 mL)で洗浄し、真空オーブンで乾燥し、3.2 g(66%)の白色固体のリチウム 4－(モルフォリノメチル)ベンゼンスルフィン酸塩を得た。

【0567】

工程2：4－(5－メチル－4－((4－(モルフォリノメチル)フェニルスルホニル)メチル)オキサゾール－2－イル)安息香酸塩の合成

30

【化177】



40

【0568】

N, N－ジメチルホルムアミド(60 mL)中のリチウム 4－(モルフォリノメチル)ベンゼンスルフィン酸塩(2.0 g、8.10 mmol、1.43当量)と、メチル 4－(4－(クロロメチル)－5－メチルオキサゾール－2－イル)安息香酸塩(1.5 g、5.66 mmol、1.00当量)と、炭酸カリウム(780 mg、5.65 mmol、1.00当量)との混合物を、70℃で終夜攪拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、その生成物を150 mLの水と水を加えて沈殿させた。その固体をろ過で回収し、2×20 mLの水で洗浄し、真空オーブンで乾燥し、1.5 g(57%)の白色固体のメチル 4－(5－メチル－4－((4－(モルフォリノメチル)フェニルスルホニル)メチル)オキサゾール－2－イル)安息香酸塩を得た。LC－MS：(ES, m/z)：5

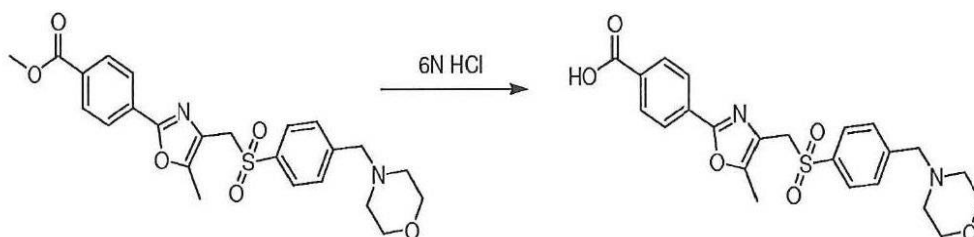
50

$12 [M + CH_3CN + H]^+$, $471 [M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.55 (s, 6H), 3.31–3.29 (d, 4H), 2.32 (s, 4H), 2.15 (s, 3H).

【0569】

工程3：4-（5-メチル-4-（（4-（モルフォリノメチル）フェニルスルホニル）メチル）オキサゾール-2-イル）安息香酸の合成

【化178】



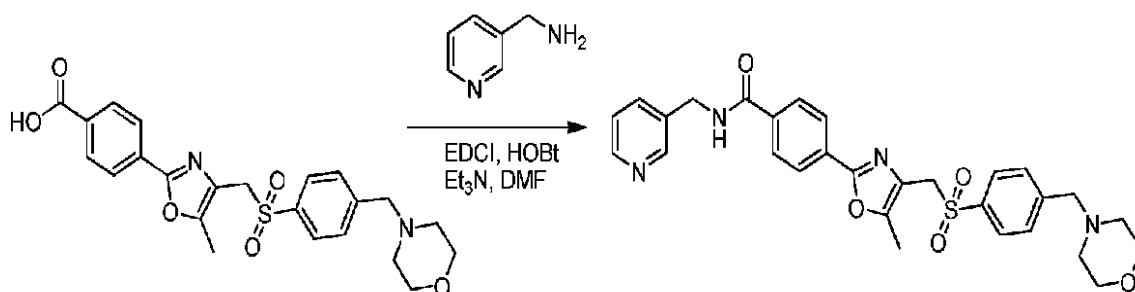
【0570】

6N 塩酸（40 mL）中のメチル 4-（5-メチル-4-（（4-（モルフォリノメチル）フェニルスルホニル）メチル）オキサゾール-2-イル）安息香酸塩（1 g、2.13 mmol、1.00 当量、62%）の溶液を8時間還流した。その反応混合物を室温まで自然に冷却し、次いで、100 mLの水／氷で希釈した。その沈殿物をろ過で回収し、2×20 mLの水で洗浄し、真空オーブンで乾燥し、0.7 g（72%）の4-（5-メチル-4-（（4-（モルフォリノメチル）フェニルスルホニル）メチル）オキサゾール-2-イル）安息香酸を得た。

【0571】

工程4：4-（5-メチル-4-（（4-（モルフォリノメチル）フェニルスルホニル）メチル）オキサゾール-2-イル）-N-（ピリジン-3-イルメチル）ベンズアミドの合成

【化179】



例22

【0572】

N, N-ジメチルホルムアミド（20 mL）中の4-（5-メチル-4-（（4-（モルフォリノメチル）フェニルスルホニル）メチル）オキサゾール-2-イル）安息香酸（490 mg、1.07 mmol、1.00 当量）と、EDCI（250 mg、1.31 mmol、1.22 当量）と、HOBT（180 mg、1.33 mmol、1.24 当量）と、トリエチルアミン（330 mg、3.27 mmol、3.04 当量）と、ピリジン-3-イルメタンアミン（330 mg、3.06 mmol、2.84 当量）との溶液を室温で終夜撹拌した。その生成物を60 mLの水／氷を加えて沈殿させた。その固体をろ過で

回収し、水（ $1 \times 20 \text{ mL}$ ）で洗浄し、減圧下のオーブンで乾燥し、 0.40 g （ 68% ）の白色固体の4-（5-メチル-4-（（4-（モルフォリノメチル）フェニルスルホニル）メチル）オキサゾール-2-イル）-N-（ピリジン-3-イルメチル）ベンズアミドを得た。LC-MS：（ES，m/z）： $547 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR（ 400 MHz ， $\text{DMSO}-d_6$ ，ppm） δ 9.22（s，1H），8.57（s，1H），8.46（s，1H），7.98（d， $J=7.6 \text{ Hz}$ ，2H），7.86（d， $J=7.6 \text{ Hz}$ ，2H），7.74-7.72（m，3H），7.53（d， $J=7.6 \text{ Hz}$ ，2H），7.36（s，1H），4.67（s，2H），4.51（d， $J=4.0 \text{ Hz}$ ，2H），3.55（s，6H），2.32（s，4H），2.15（s，3H）。

【0573】

10

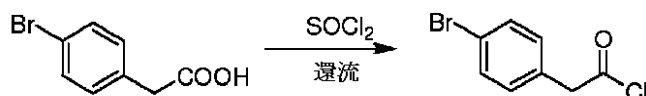
例61

4-（5-メチル-4-（（4-（2-モルフォリノエチル）フェニルスルホニル）メチル）オキサゾール-2-イル）-N-（ピリジン-3-イルメチル）ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩の合成

【0574】

工程1：2-（4-ブロモフェニル）アセチルクロリドの合成

【化180】



20

【0575】

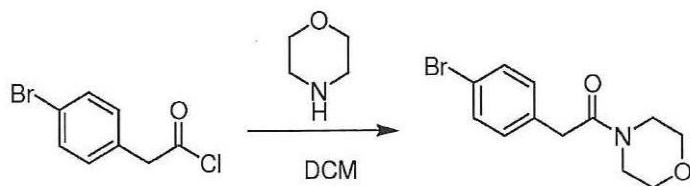
塩化チオニル（ 40 mL ）中の2-（4-ブロモフェニル）酢酸（ 20.0 g 、 93.46 mmol 、 1.00 当量）の溶液を2時間還流した。その混合物を真空下で濃縮し、 20 g （ 92% ）の白色固体の2-（4-ブロモフェニル）アセチルクロリドを得た。

【0576】

工程2：2-（4-ブロモフェニル）-1-モルフォリノエタノンの合成

【化181】

30



【0577】

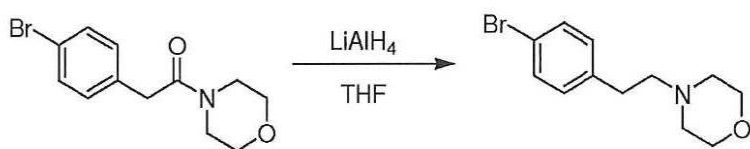
ジクロロメタン（ 50 mL ）中のモルフォリン（ 16 g 、 183.91 mmol 、 1.98 当量）の溶液に、 $0 \sim 5^\circ\text{C}$ で、ジクロロメタン（ 20 mL ）中の2-（4-ブロモフェニル）アセチルクロリド（ 21.5 g 、 92.67 mmol 、 1.00 当量）の溶液を、攪拌しながら滴下した。その反応混合物を $0 \sim 5^\circ\text{C}$ でさらに1時間攪拌した。その反応混合物を室温まで温め、 30 mL のジクロロメタンで希釈した。その混合物を $3 \times 50 \text{ mL}$ の食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、 19.5 g （ 74% ）の白色固体の2-（4-ブロモフェニル）-1-モルフォリノエタノンを得た。LC-MS：（ES，m/z）： $284 [M+H]^+$ 。

40

【0578】

工程3：4-（4-ブロモフェネチル）モルフォリンの合成

【化 1 8 2】



【0 5 7 9】

−30℃で窒素下に保ったテトラヒドロフラン（100 mL）中の水素化アルミニウムリチウム（3.35 g、88.16 mmol、2.00 当量）の混合物に、テトラヒドロフラン（30 mL）中の 2-（4-ブロモフェニル）-1-モルフォリノエタノン（12.5 g、44.17 mmol、1.00 当量）の溶液を、攪拌しながら滴下した。その反応混合物を−30℃で30分間、次いで、室温で2時間、攪拌した。その反応を、3.5 mLの水、10 mLの15%水酸化ナトリウム水溶液、および3.5 mLの水を連続して加えて停止させた。その固体をろ過で除去した。そのろ液を1×150 mLの酢酸エチルで抽出した。その有機層を回収し、次いで、2×30 mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、11.5 g（97%）の白色固体の4-（4-ブロモフェネチル）モルフォリンを得た。LC-MS：（ES，m/z）：311 $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}]^+$ ，270 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，130，102。

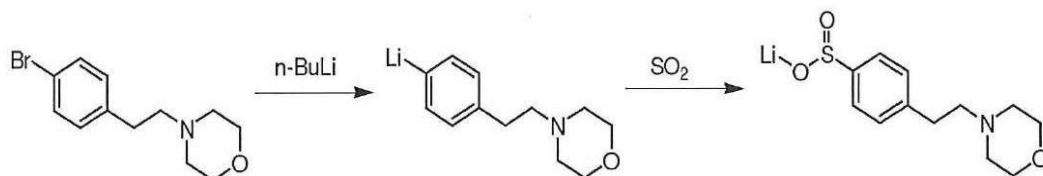
10

【0 5 8 0】

工程4：リチウム 4-（2-モルフォリノエチル）ベンゼンスルフィン酸塩の合成

20

【化 1 8 3】



【0 5 8 1】

−78℃で窒素下に保ったテトラヒドロフラン（70 mL）中の 4-（4-ブロモフェネチル）モルフォリン（5.0 g、18.59 mmol、1.00 当量）の溶液に、 n -ブチルリチウム（8.2 mL）の2.5 M溶液を、−78℃で攪拌しながら滴下した。その溶液を−78℃でさらに2時間攪拌した。次いで、乾燥した二酸化硫黄ガスをその溶液に−78℃で1時間泡立たせた。その反応混合物を室温まで温め、次いで、50 mLのエーテルで希釈し、生成物を沈殿させた。その固体をろ過で回収し、1×20 mLのエーテルで洗浄し、真空オーブンで乾燥し、3.5 g（72%）の白色固体のリチウム 4-（2-モルフォリノエチル）ベンゼンスルフィン酸塩を得た。

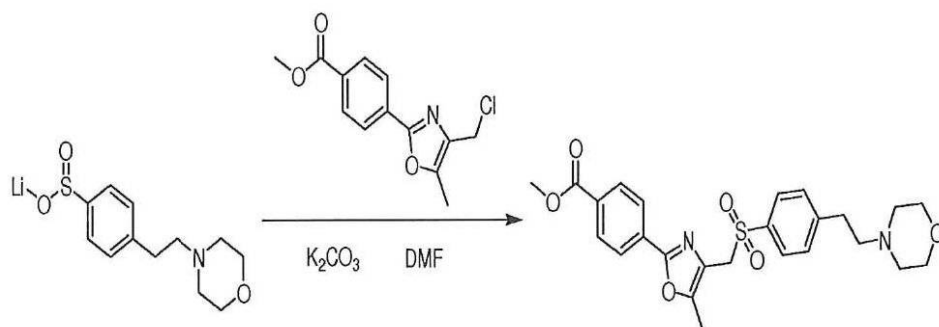
30

【0 5 8 2】

工程5：メチル 4-（5-メチル-4-（（4-（2-モルフォリノエチル）フェニルスルホニル）メチル）オキサゾール-2-イル）安息香酸塩の合成

40

【化 1 8 4】



50

【0583】

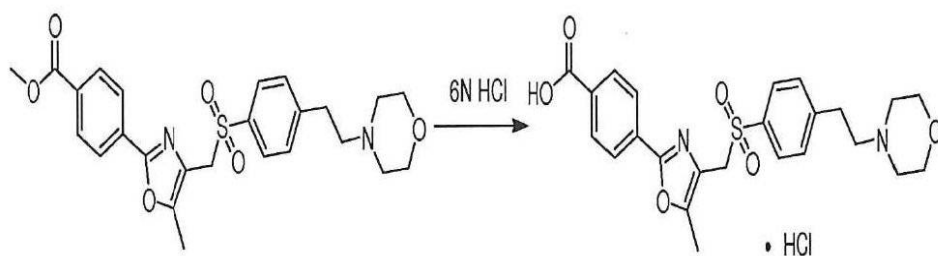
N, N-ジメチルホルムアミド (60 mL) 中のリチウム 4-(2-モルフォリノエチル) ベンゼンスルフィン酸塩 (2.0 g、7.66 mmol、1.00 当量) と、メチル 4-(3-(クロロメチル)-4-メチルシクロペンタ-1, 3-ジエニル) 安息香酸塩 (1.5 g、5.66 mmol、0.74 当量) と、炭酸カリウム (800 mg、5.80 mmol、0.76 当量) との混合物を、窒素下、70℃で終夜撹拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、その生成物を150 mLの水と水を加えて沈殿させた。その固体をろ過で回収し、1×20 mLの水で洗浄し、真空オーブンで乾燥し、2.1 g (57%) の白色固体のメチル 4-(5-メチル-4-((4-(2-モルフォリノエチル) フェニルスルホニル) メチル) オキサゾール-2-イル) 安息香酸塩を得た。LC-MS: (ES, m/z): 485 [M+H]⁺, 437, 279, 130, 115。

10

【0584】

工程6: 4-(5-メチル-4-((4-(2-モルフォリノエチル) フェニルスルホニル) メチル) オキサゾール-2-イル) 安息香酸ヒドロクロリドの合成

【化185】



20

【0585】

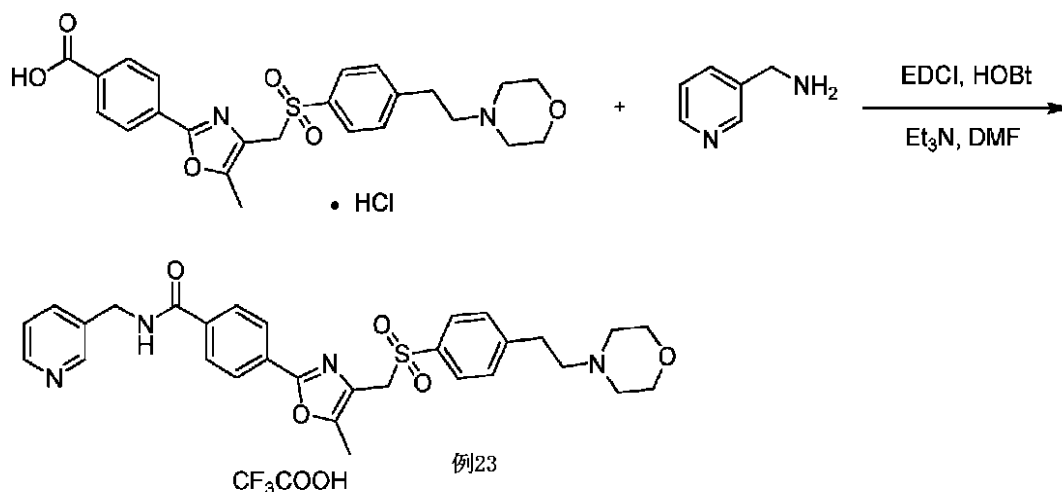
6N 塩酸 (30 mL) 中のメチル 4-(5-メチル-4-((4-(2-モルフォリノエチル) フェニルスルホニル) メチル) オキサゾール-2-イル) 安息香酸塩 (600 mg、1.24 mmol、1.00 当量) の溶液を8時間還流した。その反応混合物を室温まで冷却し、真空下で濃縮し、0.6 g (96%) の白色固体の4-(5-メチル-4-((4-(2-モルフォリノエチル) フェニルスルホニル) メチル) オキサゾール-2-イル) 安息香酸ヒドロクロリドを得た。

30

【0586】

工程7: 4-(5-メチル-4-((4-(2-モルフォリノエチル) フェニルスルホニル) メチル) オキサゾール-2-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩の合成

【化 1 8 6】



10

【0 5 8 7】

N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 中の 4-(5-メチル-4-((4-(2-モルフォリノエチル)フェニルスルホニル)メチル)オキサゾール-2-イル)安息香酸 (600 mg、1.28 mmol、1.00 当量) と、EDCI (290 mg、1.52 mmol、1.19 当量) と、HOBT (210 mg、1.56 mmol、1.22 当量) と、トリエチルアミン (390 mg、3.86 mmol、3.02 当量) と、ピリジン-3-イルメタンアミン (170 mg、1.57 mmol、1.23 当量) との溶液を室温で終夜攪拌した。その生成物を 100 mL の水／水を加えて沈殿させた。その固体をろ過で回収し、1×30 mL の水で洗浄し、真空オーブンで乾燥した。その粗生成物 (350 mg) を、以下の条件で調製用 HPLC で精製した (2#-Waters 2767-2 (HPLC-08)) : カラム、SunFire Prep C18 19×150 mm 5 μm ; 移動相、CH₃CN / 0.05% TFA 水溶液 (12 分で CH₃CN を 10% から 30% に上げた) ; 検出器、UV 220 nm。95 mg (11%) の白色固体の 4-(5-メチル-4-((4-(2-モルフォリノエチル)フェニルスルホニル)メチル)オキサゾール-2-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩を得た。LC-MS : (ES, m/z) : 561 [M+H]⁺, 323, 302, 281。 ¹H NMR (400 MHz, D₂O, ppm) δ 8.75 (s, 1H), 8.67 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.00 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.88-7.82 (m, 4H), 7.66 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.45 (d, J=7.6 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.03 (d, J=12.8 Hz, 2H), 3.72 (t, J=12.4 Hz, 1H), 3.48 (d, J=12.4 Hz, 2H), 3.33-3.29 (m, 2H), 3.14-3.10 (m, 4H), 1.97 (s, 3H)。

20

30

40

【0 5 8 8】

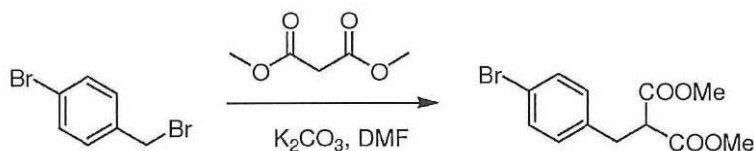
例 6 2

4-(5-メチル-4-((4-(3-モルフォリノプロピル)フェニルスルホニル)メチル)オキサゾール-2-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩の合成

【0 5 8 9】

工程 1 : ジメチル 2-(4-プロモベンジル)マロン酸塩の合成

【化 187】



【0590】

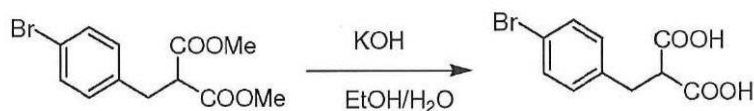
N, N-ジメチルホルムアミド (200 mL) 中のジメチルマロン酸塩 (42.6 g、322.73 mmol、4.00 当量) と、炭酸カリウム (22.3 g、161.59 mmol、2.00 当量) との混合物を、50℃で30分間撹拌した。次いで、N, N-ジメチルホルムアミド (80 mL) 中の1-ブロモ-4-(ブロモメチル) ベンゼン (20 g、80.65 mmol、1.00 当量) の溶液を、その反応混合物に撹拌しながら滴下した。その溶液を50℃で2時間撹拌した。水 (100 mL) を加え、その混合物を1×400 mL の酢酸エチルで抽出した。その有機層を2×100 mL の食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、22 g (91%) の白色固体のジメチル 2-(4-ブロモベンジル) マロン酸塩を得た。LC-MS: (ES, m/z) 301 [M+H]⁺, 126, 120。

10

【0591】

工程2: 2-(4-ブロモベンジル) マロン酸の合成

【化 188】



20

【0592】

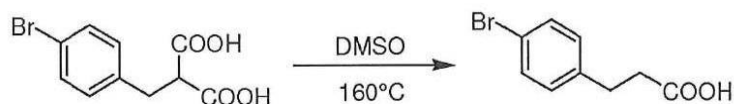
エタノール (140 mL) と水 (140 mL) 中の、ジメチル 2-(4-ブロモベンジル) マロン酸塩 (22 g、73.33 mmol、1.00 当量) と、水酸化カリウム (12.3 g、219.64 mmol、3.00 当量) との混合物を60℃で終夜撹拌した。その溶液を300 mL の水と水で希釈し、次いで、1×500 mL の酢酸エチルで抽出した。その有機層を2×150 mL の食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、18.2 g (91%) の白色固体の2-(4-ブロモベンジル) マロン酸を得た。

30

【0593】

工程3: 3-(4-ブロモフェニル) プロパン酸の合成

【化 189】



【0594】

ジメチルスルホキシド (50 mL) 中の2-(4-ブロモベンジル) マロン酸 (18 g、66.18 mmol、1.00 当量) の溶液を、160℃で2時間撹拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、その生成物を200 mL の水と水を加えて沈殿させた。その固体をろ過で回収し、1×50 mL の水で洗浄し、真空オーブンで乾燥し、14.8 g (98%) の白色固体の3-(4-ブロモフェニル) プロパン酸を得た。LC-MS: (ES, m/z): 229 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, ppm): δ 7.45 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.0 Hz, 2H), 2.82-2.77 (m, 2H), 2.55-2.51 (m, 2H)。

40

【0595】

工程4: 3-(4-ブロモフェニル) プロパノイルクロリドの合成

50

【化 1 9 0】



【0 5 9 6】

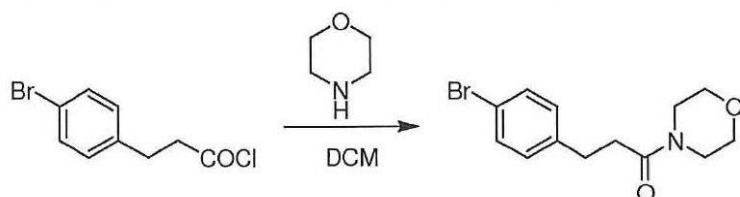
塩化チオニル（80 mL）中の 3-（4-ブロモフェニル）プロパン酸（14.5 g、63.60 mmol、1.00 当量）の溶液を 2 時間還流した。その反応混合物を室温まで冷却し、次いで、真空下で濃縮し、15.5 g（99%）の淡黄色のオイルの 3-（4-ブロモフェニル）プロパノイルクロリドを得た。

10

【0 5 9 7】

工程 5：3-（4-ブロモフェニル）-1-モルフォリノプロパン-1-オンの合成

【化 1 9 1】



20

【0 5 9 8】

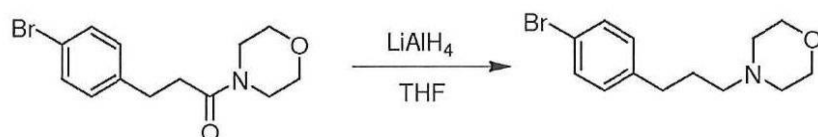
ジクロロメタン（60 mL）中のモルフォリン（11 g、126.44 mmol、2.01 当量）の溶液に、0～5℃で、ジクロロメタン（30 mL）中の 3-（4-ブロモフェニル）プロパノイルクロリド（15.5 g、63.01 mmol、1.00 当量）の溶液を、攪拌しながら滴下した。その溶液を 0～5℃で 1 時間攪拌した。その反応混合物を室温まで温めた。その溶液を 40 mL の水で希釈した。その混合物を 2×100 mL のジクロロメタンで抽出した。その混合した有機層を 3×50 mL の食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、17.4 g（93%）の白色固体の 3-（4-ブロモフェニル）-1-モルフォリノプロパン-1-オンを得た。

30

【0 5 9 9】

工程 6：4-（3-（4-ブロモフェニル）プロピル）モルフォリンの合成

【化 1 9 2】



【0 6 0 0】

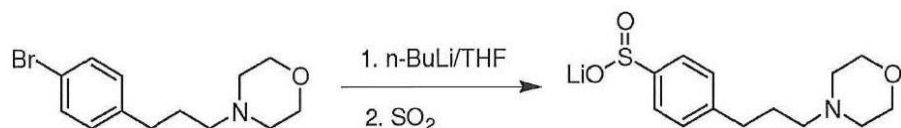
−30℃で窒素下に保ったテトラヒドロフラン（120 mL）中の水素化アルミニウムリチウム（4.4 g、115.79 mmol、2.00 当量）の混合物に、テトラヒドロフラン（80 mL）中の 3-（4-ブロモフェニル）-1-モルフォリノプロパン-1-オン（17.2 g、57.91 mmol、1.00 当量）の溶液を、攪拌しながら滴下した。その溶液を−30℃で 30 分間、室温で 2 時間、攪拌した。その反応を、4.4 mL の水、13 mL の 15% 水酸化ナトリウム水溶液、および 4.4 mL の水を連続して加えて停止させた。その固体をろ過で除去し、そのろ液を 1×350 mL の酢酸エチルで抽出した。その有機層を 2×50 mL の食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、13.5 g（82%）の淡黄色のオイルの 4-（3-（4-ブロモフェニル）プロピル）モルフォリンを得た。

40

50

【0601】

工程7：リチウム 4-（3-モルフォリノプロピル）ベンゼンスルフィン酸塩の合成
【化193】



【0602】

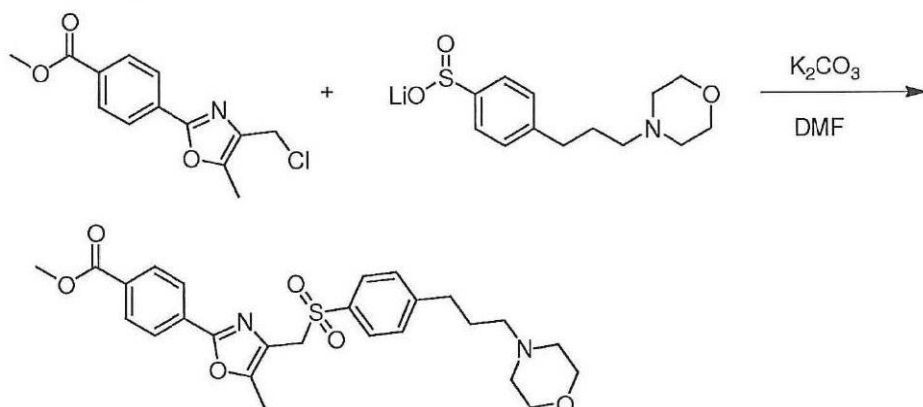
-78℃で窒素下に保ったテトラヒドロフラン（80 mL）中の4-（3-（4-ブロモフェニル）プロピル）モルフォリン（5.0 g、17.67 mmol、1.00当量）の溶液に、ヘキサン中のn-ブチルリチウム（8.0 mL）の2.5 M溶液を、攪拌しながら30分間で滴下した。その溶液を-78℃で2時間攪拌した。次いで、二酸化硫黄ガスをその溶液に-78℃で1時間泡立たせ、次いで、室温まで自然に温めた。その溶液を60 mLのエーテルで希釈し、生成物を沈殿させた。その固体をろ過で回収し、2×20 mLのエーテルで洗浄し、真空オーブンで乾燥し、4.1 g（84%）の白色固体のリチウム 4-（3-モルフォリノプロピル）ベンゼンスルフィン酸塩を得た。

10

【0603】

工程8：4-（5-メチル-4-（（4-（3-モルフォリノプロピル）フェニルスルホニル）メチル）オキサゾール-2-イル）安息香酸塩の合成
【化194】

20



30

【0604】

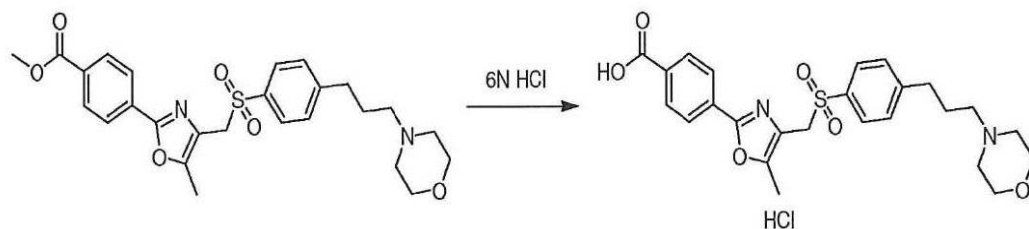
N,N-ジメチルホルムアミド（50 mL）中のメチル 4-（4-（クロロメチル）-5-メチルオキサゾール-2-イル）安息香酸塩（2.0 g、7.55 mmol、1.00当量）と、リチウム 4-（3-モルフォリノプロピル）ベンゼンスルフィン酸塩（4.0 g、14.55 mmol、1.93当量）と、炭酸カリウム（1.35 g、9.78 mmol、1.30当量）との混合物を、70℃で終夜攪拌した。その反応を室温まで冷却した後、その生成物を150 mLの水と水を加えて沈殿させた。その固体をろ過で回収し、2×15 mLの水で洗浄し、真空オーブンで乾燥し、2.8 g（74%）の白色固体のメチル 4-（5-メチル-4-（（4-（3-モルフォリノプロピル）フェニルスルホニル）メチル）オキサゾール-2-イル）安息香酸塩を得た。LC-MS：（ES，m/z）：499 [M+H]⁺，115。

40

【0605】

工程9：メチル-4-（（4-（3-モルフォリノプロピル）フェニルスルホニル）メチル）オキサゾール-2-イル）安息香酸ヒドロクロリドの合成

【化 195】



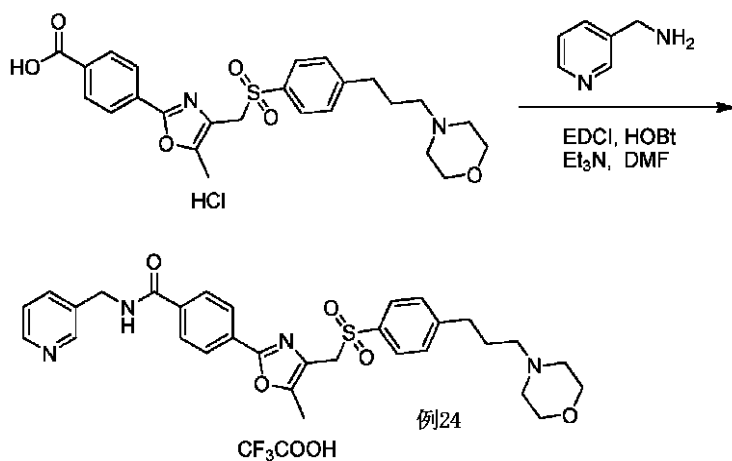
【0606】

6 N 塩酸 (80 mL) 中のメチル 4- (5-メチル-4- ((4- (3-モルフォリノプロピル) フェニルスルホニル) メチル) オキサゾール-2-イル) 安息香酸塩 (2.0 g、4.02 mmol、1.00 当量) の溶液を終夜還流した。その反応混合物を室温まで冷却し、真空下で濃縮し、2.0 g (96%) の白色固体の 4- (5-メチル-4- ((4- (3-モルフォリノプロピル) フェニルスルホニル) メチル) オキサゾール-2-イル) 安息香酸ヒドロクロリドを得た。LC-MS: (ES, m/z): 485 [M+H]⁺。

【0607】

工程 10: 4- (5-メチル-4- ((4- (3-モルフォリノプロピル) フェニルスルホニル) メチル) オキサゾール-2-イル) -N- (ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩の合成

【化 196】



【0608】

N, N-ジメチルホルムアミド (40 mL) 中の 4- (5-メチル-4- ((4- (3-モルフォリノプロピル) フェニルスルホニル) メチル) オキサゾール-2-イル) 安息香酸ヒドロクロリド (1.5 g、2.88 mmol、1.00 当量) と、EDCI (660 mg、3.46 mmol、1.20 当量) と、HOBt (460 mg、3.41 mmol、1.18 当量) と、トリエチルアミン (1.16 g、11.49 mmol、3.98 当量) と、ピリジン-3-イルメタンアミン (380 mg、3.52 mmol、1.22 当量) との溶液を 25~30℃ で終夜攪拌した。その溶液を 100 mL の水で希釈し、1×100 mL の酢酸エチルで抽出した。その有機層を 3×50 mL の食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。その粗生成物 (550 mg) を、以下の条件で調製用 HPLC で精製した (1# 調製用 HPLC-005 (Waters)): カラム、Xbridge Prep C18, 5 μm, 19×150 mm; 移動相: CH₃CN/0.05% TFA 水溶液 (12 分で CH₃CN を 10% から 30% に上げて、1 分で 100% まで上げた); 検出器、UV 220/254 nm。400 mg (20%) の白色固体の 4- (5-メチル-4- ((4- (3-モルフォリノプロピル) フェニルスルホニル)

メチル) オキサゾール-2-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル) ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩を得た。LC-MS: (ES, m/z): 575 [M+H]⁺, 288, 126。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 8.79 (m, 1H), 8.70 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.92 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.72 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.62 (s, 4H), 3.98-3.94 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.42-3.39 (m, 2H), 3.12-3.00 (m, 4H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.00-1.92 (m, 2H)。

10

【0609】

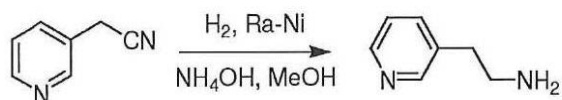
例 63

4-(5-メチル-4-((ピペリジン-4-イルスルホニル)メチル)オキサゾール-2-イル)-N-(2-(ピリジン-3-イル)エチル)ベンズアミドの合成

【0610】

工程1: 2-(ピリジン-3-イル)エタンアミンの合成

【化197】



20

【0611】

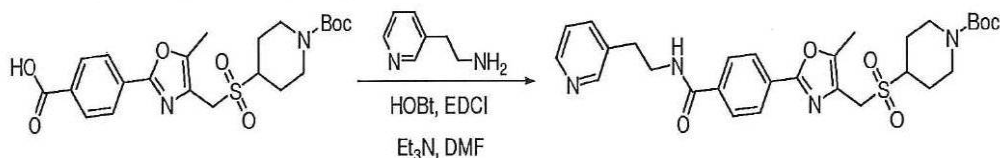
メタノール (15 mL) 中の 2-(ピリジン-3-イル)アセトニトリル (1 g、8.47 mmol、1.00 当量) と、ラネーニッケル (1 g、17.24 mmol、1.00 当量) と、水酸化アンモニウム (3 mL) との混合物を水素1気圧下、室温で終夜撹拌した。セライトの詰め物を通したろ過でその触媒を除去し、数回のメタノールで洗浄した。そのろ液と洗浄液を混合し、真空下で濃縮し、940 mg (45%) の黄色のオイルの 2-(ピリジン-3-イル)エタンアミンを得た。LC-MS: (ES, m/z): 164 [M+CH₃CN+H]⁺, 123 [M+H]⁺, 106。

【0612】

工程2: 4-((2-(4-((2-(ピリジン-3-イル)エチル)カルバモイル)フェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)メチルスルホニル)ピペリジン-1-カルボン酸塩の合成

30

【化198】



【0613】

N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の 2-(ピリジン-3-イル)エタンアミン (940 mg、7.70 mmol、5.00 当量) と、4-(4-((1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルスルホニル)メチル)-5-メチルオキサゾール-2-イル)安息香酸 (700 mg、1.51 mmol、1.00 当量) と、HOBT (250 mg、1.85 mmol、1.20 当量) と、EDCI (350 mg、1.83 mmol、1.20 当量) との溶液に、トリエチルアミン (460 mg、4.55 mmol、3.00 当量) を、30℃で撹拌しながら滴下した。その反応混合物を30℃で終夜撹拌し、次いで、30 mLの水/氷を加えて停止させた。その沈殿物をろ過で回収し、水で洗浄し、真空オーブンで乾燥し、840 mg (98%) の黄色固体の tert-ブチル 4-((2-(4-((2-(ピリジン-3-イル)エチル)カルバモイル)フェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)メチルスルホニル)ピペリジン-1-カ

40

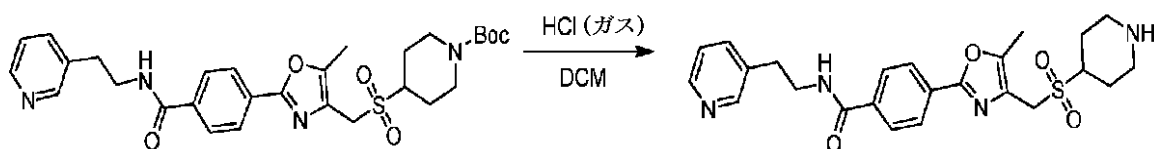
50

ルボン酸塩を得た。LC-MS: (ES, m/z): 569 [M+H]⁺, 469, 361, 320, 169, 126。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.73 (s, 1H), 8.50–8.45 (d, 2H), 7.99–7.94 (d, 5H), 7.74 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.54 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.90 (m, 6H), 2.50–2.45 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.48–1.41 (s, 16H)。

【0614】

工程3: 4-(5-メチル-4-((ピペリジン-4-イルスルホニル)メチル)オキサゾール-2-イル)-N-(2-(ピリジン-3-イル)エチル)ベンズアミドの合成
【化199】

10



例25

【0615】

水/氷浴中で0℃に保たれたジクロロメタン(20 mL)中のtert-ブチル 4-(2-(4-(2-(ピリジン-3-イル)エチル)カルバモイル)フェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)メチルスルホニル)ピペリジン-1-カルボン酸塩(840 mg、1.48 mmol、1.00 当量)の溶液に、過剰の塩化水素を泡立たせた。その反応混合物を0℃でさらに2時間攪拌した。その溶液のpH値を、1 M水酸化ナトリウム溶液で10に調節した。次いで、水(400 mL)を加え、その溶液を5×200 mLのジクロロメタンで抽出した。その混合した有機層を2×600 mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、420 mg (61%)の白色固体の4-(5-メチル-4-((ピペリジン-4-イルスルホニル)メチル)オキサゾール-2-イル)-N-(2-(ピリジン-3-イル)エチル)ベンズアミドを得た。LC-MS: (ES, m/z): 469 [M+H]⁺, 320, 235。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm) δ 8.47 (s, 1H), 8.42–8.40 (d, 1H), 8.09–8.07 (d, 2H), 7.90–7.88 (d, 2H), 7.81–7.79 (d, 1H), 7.42–7.39 (t, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.70–3.66 (t, 2H), 3.43–3.39 (m, 3H), 3.03–2.99 (t, 2H), 2.88–2.82 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.34–2.31 (d, 2H), 1.91–1.88 (m, 2H)。

20

30

【0616】

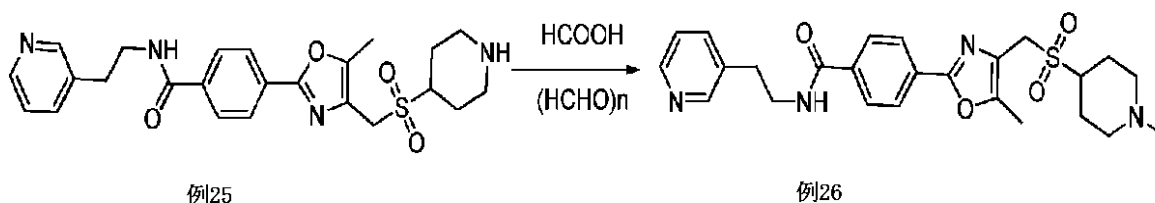
例64

4-[5-メチル-4-[(1-メチルピペリジン-4-イルスルホニル)メチル]-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-[2-(ピリジン-3-イル)エチル]ベンズアミドの合成

40

【0617】

【化200】



【0618】

ギ酸（15 mL）中の4-〔5-メチル-4-〔（ピペリジン-4-スルホニル）メチル〕-1, 3-オキサゾール-2-イル〕-N-〔2-（ピリジン-3-イル）エチル〕ベンズアミド（322 mg、0.69 mmol、1.00当量）と、パラホルムアルデヒド（0.21 g、10.00当量）との溶液を110℃で終夜攪拌した。その混合物を真空下で濃縮し、その粗生成物（320 mg）を、以下の条件で調製用HPLCで精製した：（1#調製用HPLC-001（SHIMADZU））：カラム、SunFire Prep C18, 19×150 mm 5 μm；移動相：CH₃CN／水（12分で5%から60%に上げて、1分で100%まで上げて、1分で5%まで下げた）；検出器、UV254 nm。36.5 mg（11%）の白色固体の4-〔5-メチル-4-〔（1-メチルピペリジン-4-スルホニル）メチル〕-1, 3-オキサゾール-2-イル〕-N-〔2-（ピリジン-3-イル）エチル〕ベンズアミドを得た。LC-MS：（ES, m/z）：483 [M+H]⁺, 242。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD, ppm）：δ 8.47（s, 1H）, 8.42-8.40（s, 1H）, 8.08-8.06（d, 2H）, 7.90-7.88（d, 2H）, 7.81-7.79（d, 1H）, 7.42-7.39（m, 1H）, 4.41（s, 2H）, 3.69-3.66（t, 2H）, 3.21-3.06（m, 1H）, 3.06-2.99（m, 4H）, 2.50（s, 3H）, 2.30（s, 3H）, 2.26-2.23（m, 2H）, 2.12-2.06（m, 2H）, 1.95-1.87（m, 2H）。

【0619】

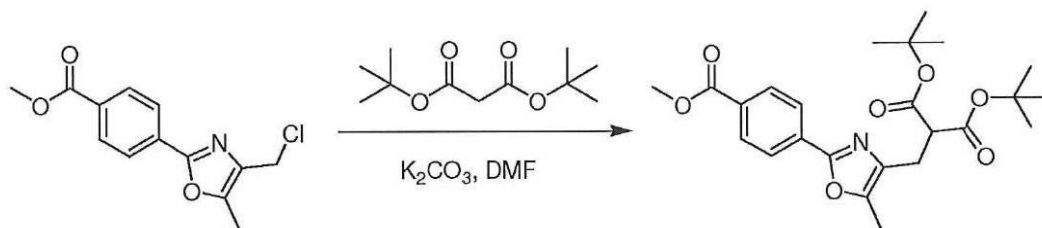
例65

4-〔5-メチル-4-〔3-（ピペリジン-4-イルオキシ）プロピル〕-1, 3-オキサゾール-2-イル〕-N-（ピリジン-3-イルメチル）ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩の合成

【0620】

工程1：4-（4-（3-tert-ブトキシ-2-（tert-ブトキシカルボニル）-3-オキソプロピル）-5-メチルオキサゾール-2-イル）安息香酸塩の合成

【化201】



【0621】

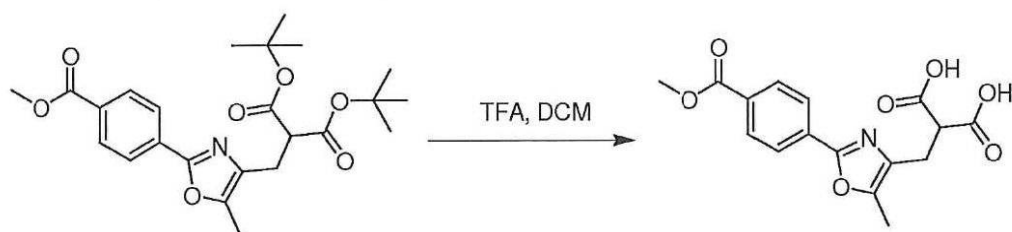
N, N-ジメチルホルムアミド（30 mL）中のジ-tert-ブチルマロン酸塩（4.3 g、19.91 mmol、1.99当量）と、炭酸カリウム（2.8 g、20.29 mmol、2.03当量）との混合物を、65℃で30分間攪拌した。次いで、N, N-ジメチルホルムアミド（5 mL）中のメチル 4-（4-（クロロメチル）-5-メチル

オキサゾール-2-イル)安息香酸塩(2.65g、10.00mmol、1.00当量)の溶液を、その反応混合物に攪拌しながら滴下した。その溶液を65℃で終夜攪拌し、次いで、60mLの水と水で停止させた。その混合物を2×50mLの酢酸エチルで抽出した。その混合した有機層を3×30mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、4.0g(90%)の薄い黄色固体のメチル 4-(4-(3-tert-ブトキシ-2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-オキソプロピル)-5-メチルオキサゾール-2-イル)安息香酸塩を得た。LC-MS:(ES, m/z): 446 [M+H]⁺, 390, 334, 272, 230, 115。

【0622】

工程2: 2-(2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)メチル)マロン酸の合成

【化202】



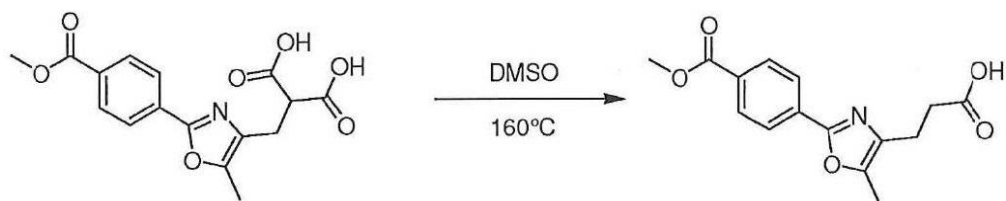
【0623】

ジクロロメタン(20mL)中のメチル 4-(4-(3-tert-ブトキシ-2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-オキソプロピル)-5-メチルオキサゾール-2-イル)安息香酸塩(4.0g、8.99mmol、1.00当量)の溶液に、トリフルオロ酢酸(20mL)を加えた。その反応混合物を35℃で終夜攪拌し、次いで、真空下で濃縮し、ジクロロメタンを除去した。飽和重炭酸ナトリウム溶液を、その残渣に、その溶液のpH値が2~3に調節されるまで加えた。その溶液を200mLの酢酸エチルで抽出した。その有機層を2×50mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、3.0g(100%)の薄い黄色固体の2-(2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)メチル)マロン酸を得た。LC-MS:(ES, m/z): 334 [M+H]⁺, 272, 115。

【0624】

工程3: 3-[2-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]プロパン酸の合成

【化203】



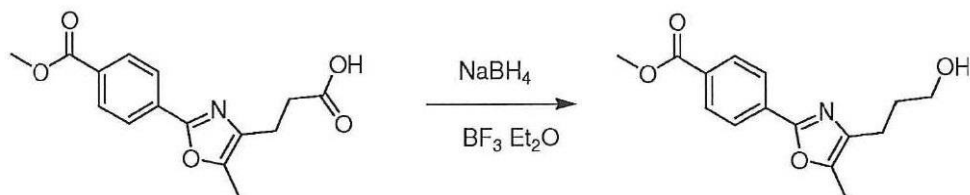
【0625】

ジメチルスルホキシド(30mL)中の2-(2-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル)メチル)プロパン二酸(2.0g、6.00mmol、1.00当量)の溶液を160℃で30分間攪拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、その生成物を150mLの水と水を加えて沈殿させた。その固体をろ過で回収し、1×50mLの水で洗浄し、真空で乾燥し、1.5g(86%)の白色固体の3-[2-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]プロパン酸を得た。LC-MS:(ES, m/z): 290 [M+H]⁺, 272, 146, 120。

【0626】

工程4：メチル 4-〔4-（3-ヒドロキシプロピル）-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル〕安息香酸塩の合成

【化204】



10

【0627】

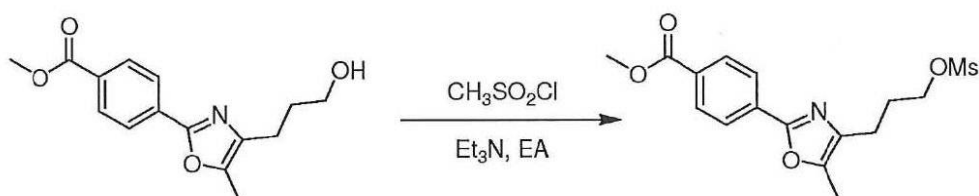
三フッ化ホウ素エーテレート（4 g）を、窒素下、0℃に保ったテトラヒドロフラン（35 mL）中の水素化ホウ素ナトリウム（720 mg、19.03 mmol、2.02当量）の混合物に、攪拌しながら滴下した。その溶液を室温まで温め、2時間攪拌した。その混合物を0℃まで冷却し、次いで、3-〔2-〔4-（メトキシカルボニル）フェニル〕-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル〕プロパン酸（2.72 g、9.40 mmol、1.00当量）を数回に分けて加えた。その反応混合物を室温で終夜攪拌し、次いで、5 mLのメタノールと60 mLの水で停止させた。その溶液を50 mLの酢酸エチルで抽出した。その有機層を無水塩化カルシウムで乾燥し、真空下で濃縮し、2.2 g（85%）の白色固体のメチル 4-〔4-（3-ヒドロキシプロピル）-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル〕安息香酸塩を得た。LC-MS：（ES, m/z）：276 [M+H]⁺, 146, 115。

20

【0628】

工程5：-〔4-〔3-（メタンスルホニルオキシ）プロピル〕-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル〕安息香酸塩の合成

【化205】



30

【0629】

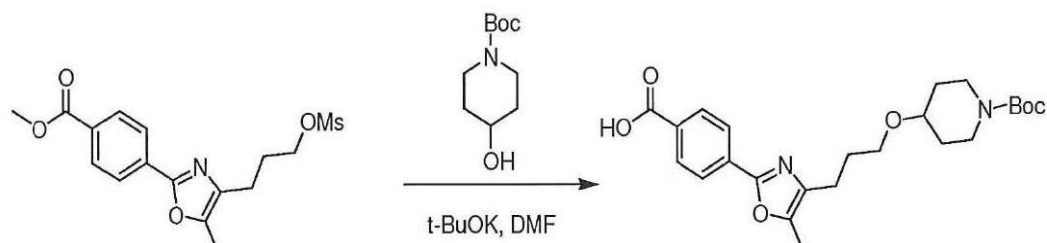
酢酸エチル（20 mL）中のメチル 4-〔4-（3-ヒドロキシプロピル）-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル〕安息香酸塩（500 mg、1.82 mmol、1.00当量）と、トリエチルアミン（370 mg、3.66 mmol、2.01当量）との溶液に、-5℃で、メタンスルホニルクロリド（0.27 g）を攪拌しながら滴下した。その溶液を室温まで自然に温め、室温で1時間攪拌した。水（20 mL）を加え、その混合物を1×30 mLの酢酸エチルで抽出した。その有機層を、1×10 mLの1 N塩酸と、1×10 mLの5%重炭酸ナトリウム溶液と、1×30 mLの食塩水とで連続して洗浄した。その有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、0.55 g（86%）の白色固体のメチル 4-〔4-〔3-（メタンスルホニルオキシ）プロピル〕-5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル〕安息香酸塩を得た。LC-MS：（ES, m/z）：354 [M+H]⁺, 258, 146, 105。

40

【0630】

工程6：4-（4-（3-（1-（tert-ブトキシカルボニル）ピペリジン-4-イルオキシ）プロピル）-5-メチルオキサゾール-2-イル）安息香酸の合成

【化206】



【0631】

窒素下、35℃に保たれたN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)中のメチル 4-[4-[3-(メタンスルホニルオキシ)プロピル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]安息香酸塩(630mg、1.78mmol、1.00当量)と、tert-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート(1g、4.97mmol、2.79当量)との溶液に、カリウムtert-ブトキシド(350mg、3.12mmol、1.75当量)を20分間で加えた。その溶液を35℃でさらに35分間攪拌し、次いで、その反応を50mLの水で停止させた。その溶液のpH値を2N塩酸で2~3に調節した。その溶液を50mLの酢酸エチルで抽出した。その有機層を2×50mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、1.0gの白色固体の粗4-(4-(3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルオキシ)プロピル)-5-メチルオキサゾール-2-イル)安息香酸を得た。LC-MS

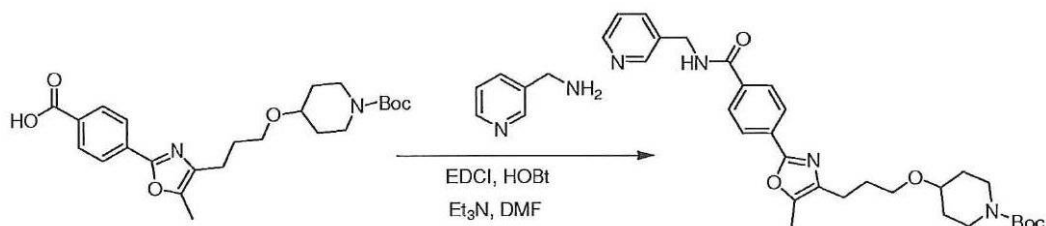
10

20

【0632】

工程7: tert-ブチル 4-[3-(5-メチル-2-[4-[(ピリジン-3-イルメチル)カルバモイル]フェニル]-1,3-オキサゾール-4-イル)プロポキシ]ピペリジン-1-カルボン酸塩の合成

【化207】



30

【0633】

N,N-ジメチルホルムアミド(30mL)中の4-[4-[3-(1-(tert-ブトキシ)カルボニル)ピペリジン-4-イル]オキシ]プロピル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル]安息香酸(1.0g、2.25mmol、1.00当量)と、EDCI(560mg、2.92mmol、1.30当量)と、HOBT(400mg、2.96mmol、1.32当量)と、トリエチルアミン(800mg、7.91mmol、3.51当量)と、ピリジン-3-イルメタンアミン(480mg、4.44mmol、1.97当量)との溶液を35℃で終夜攪拌した。その生成物を50mLの水/水を加えて沈殿させた。その固体をろ過で回収し、3×30mLの水で洗浄し、真空オーブンで乾燥し、0.8g(67%)の白色固体のtert-ブチル 4-[3-(5-メチル-2-[4-[(ピリジン-3-イルメチル)カルバモイル]フェニル]-1,3-オキサゾール-4-イル)プロポキシ]ピペリジン-1-カルボン酸塩を得た。LC-MS-PH: (ES, m/z): 535 [M+H]⁺, 435, 367, 352, 239, 102。

40

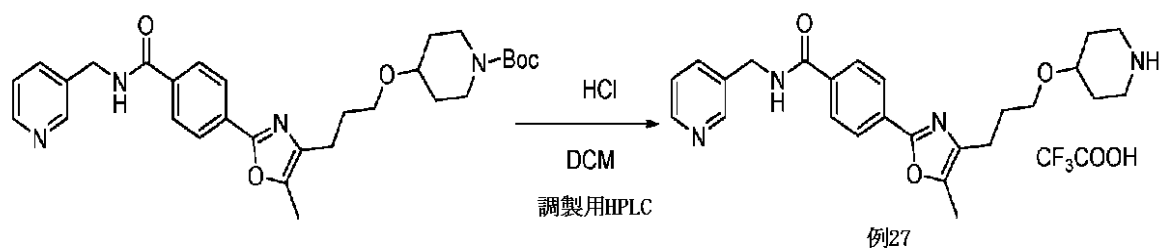
【0634】

工程8: 4-[5-メチル-4-[3-(ピペリジン-4-イルオキシ)プロピル]-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミドト

50

リフルオロ酢酸塩の合成

【化208】



10

【0635】

0℃で、ジクロロメタン（20 mL）中のtert-ブチル 4-〔3-（5-メチル-2-〔4-〔（ピリジン-3-イルメチル）カルバモイル〕フェニル〕-1, 3-オキサゾール-4-イル）プロポキシ〕ピペリジン-1-カルボン酸塩（700 mg、1.31 mmol、1.00当量）の溶液に、0℃で、過剰の塩化水素を泡立たせた。その反応混合物を0℃で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。その粗生成物（500 mg）を、以下の条件で調製用HPLCで精製した（Waters 1）：カラム、Xbridge C18 19*150 mm；移動相：0.05% TFA水溶液；検出器、UV220 nm。27.3 mg（4%）の白色固体の4-〔5-メチル-4-〔3-（ピペリジン-4-イルオキシ）プロピル〕-1, 3-オキサゾール-2-イル〕-N-（ピリジン-3-イルメチル）ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩を得た。LC-MS：（ES，m/z）：435 [M+H]⁺，352，306，239，218。¹H-NMR（400 MHz，D₂O，ppm）δ 8.71（s，1H），8.63（d，J=5.6 Hz，1H），8.52（d，J=8.0 Hz，1H），7.99-7.95（m，2H），7.84（d，J=8.4 Hz，2H），3.63-3.61（m，1H），3.50-3.47（m，2H），3.28-3.25（m，2H），3.01-2.96（m，2H），2.57-2.53（m，2H），2.28（s，2H），2.03-2.00（m，2H），1.84-1.71（m，2H），1.68-1.65（m，2H）。

20

【0636】

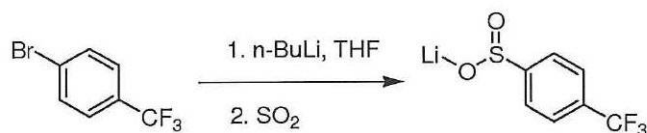
例66

4-（5-メチル-4-（（4-（トリフルオロメチル）フェニルスルホニル）メチル）オキサゾール-2-イル）-N-（ピリジン-3-イルメチル）ベンズアミドの合成

【0637】

工程1：リチウム 4-（トリフルオロメチル）ベンゼンスルフィン酸塩の合成

【化209】



40

【0638】

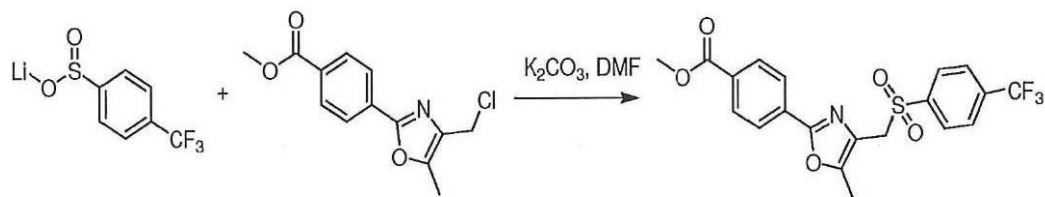
-78℃で窒素下に保ったテトラヒドロフラン（50 mL）中の1-ブロモ-4-（トリフルオロメチル）ベンゼン（5.0 g、22.32 mmol、1.00当量、100%）の溶液に、ヘキサン（9.8 mL）中のn-ブチリチウムの2.5 M溶液を、攪拌しながら滴下した。その溶液を-78℃で2時間攪拌し、次いで、二酸化硫黄ガスをその反応混合物に1時間連続して泡立たせた。その溶液を25℃まで自然に温め、次いで、50 mLのエーテルを加えた。その固体をろ過で回収し、30 mLのヘキサンで洗浄し、次いで、真空オーブンで乾燥し、3.5 g（73%）の白色固体のリチウム 4-（トリフルオロメチル）ベンゼンスルフィン酸塩を得た。

50

【0639】

工程2：メチル 4-（5-メチル-4-（（4-（トリフルオロメチル）フェニルスルホニル）メチル）オキサゾール-2-イル）安息香酸塩の合成

【化210】



10

【0640】

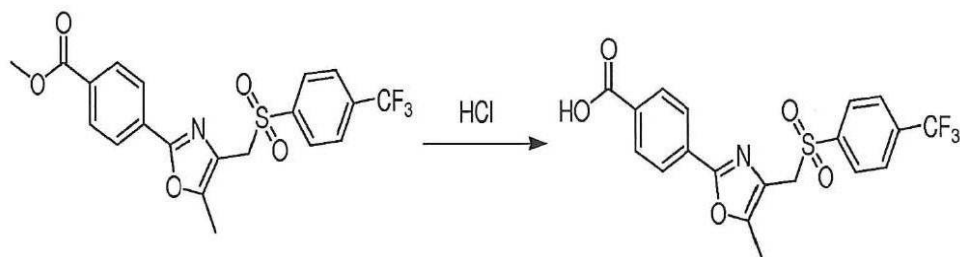
N, N-ジメチルホルムアミド（25 mL）中のリチウム 4-（トリフルオロメチル）ベンゼンスルフィン酸塩（700 mg、3.24 mmol、1.72 当量、100%）と、メチル 4-（4-（クロロメチル）-5-メチルオキサゾール-2-イル）安息香酸塩（500 mg、1.89 mmol、1.00 当量）と、炭酸カリウム（0.35 g）との混合物を、70℃で終夜撹拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、次いで、60 mLの水と氷を加えて停止させた。その固体をろ過で回収し、2×20 mLの水で洗浄し、真空オーブンで乾燥し、0.7 g（85%）の白色固体のメチル 4-（5-メチル-4-（（4-（トリフルオロメチル）フェニルスルホニル）メチル）オキサゾール-2-イル）安息香酸塩を得た。LC-MS：（ES，m/z）：481 [M+CH₃CN+H]⁺，440 [M+H]⁺，271，146，105。

20

【0641】

工程3：4-（5-メチル-4-（（4-（トリフルオロメチル）フェニルスルホニル）メチル）オキサゾール-2-イル）安息香酸の合成

【化211】



30

【0642】

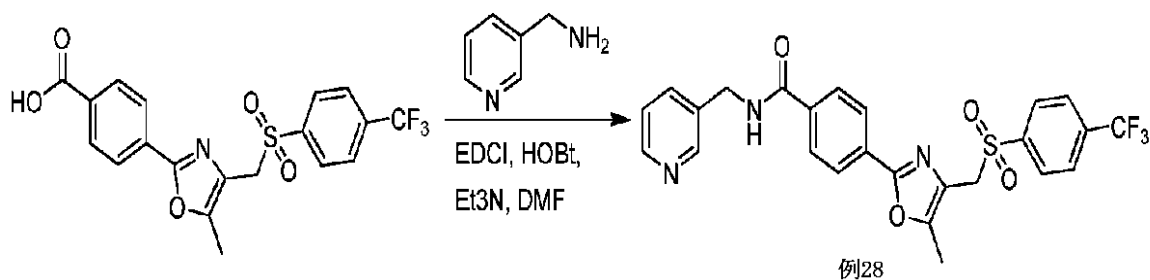
6 N 塩酸（30 mL）中のメチル 4-（5-メチル-4-（（4-（トリフルオロメチル）フェニルスルホニル）メチル）オキサゾール-2-イル）安息香酸塩（700 mg、1.59 mmol、1.00 当量）の溶液を8時間還流した。その反応混合物を室温まで冷却し、100 gの水／氷で希釈した。その固体をろ過で回収し、2×20 mLの水で洗浄し、真空オーブンで乾燥し、0.6 g（89%）の白色固体の4-（5-メチル-4-（（4-（トリフルオロメチル）フェニルスルホニル）メチル）オキサゾール-2-イル）安息香酸を得た。

40

【0643】

工程4：4-（5-メチル-4-（（4-（トリフルオロメチル）フェニルスルホニル）メチル）オキサゾール-2-イル）-N-（ピリジン-3-イルメチル）ベンズアミドの合成

【化 2 1 2】



10

【0 6 4 4】

N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の 4-(5-メチル-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)メチル)オキサゾール-2-イル)安息香酸 (420 mg、0.99 mmol、1.00 当量) と、EDCI (230 mg、1.20 mmol、1.22 当量) と、HOBT (170 mg、1.26 mmol、1.27 当量) と、トリエチルアミン (300 mg、2.97 mmol、3.01 当量) と、ピリジン-3-イルメタンアミン (140 mg、1.30 mmol、1.31 当量) との溶液を室温で終夜撹拌した。その生成物を 60 mL の水／氷を加えて沈殿させた。その固体をろ過で回収し、2×20 mL の水で洗浄し、真空オーブンで乾燥させ、0.20 g (39%) の白色固体の 4-(5-メチル-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)メチル)オキサゾール-2-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミドを得た。LC-MS: (ES, m/z): 557 [M+CH₃CN+H]⁺, 516 [M+H]⁺, 102. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 9.22 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.06-7.89 (m, 6H), 7.82 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.51 (d, J=5.2 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H)。

20

【0 6 4 5】

例 6 7

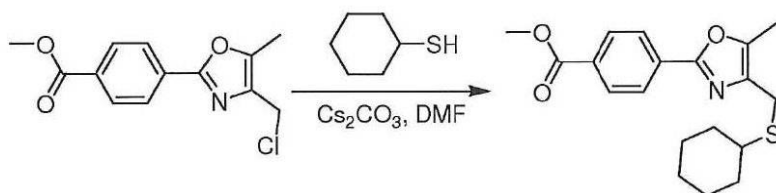
30

4-(4-(シクロヘキシルスルホニルメチル)-5-メチルオキサゾール-2-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミドの合成

【0 6 4 6】

工程 1: メチル 4-(4-(シクロヘキシルチオメチル)-5-メチルオキサゾール-2-イル)安息香酸塩の合成

【化 2 1 3】



40

【0 6 4 7】

N, N-ジメチルホルムアミド (60 mL) 中のメチル 4-(4-(クロロメチル)-5-メチルオキサゾール-2-イル)安息香酸塩 (6.0 g、22.64 mmol、1.00 当量) と、シクロヘキサントール (3.9 g、33.62 mmol、1.50 当量) と、炭酸セシウム (11.1 g、34.05 mmol、1.50 当量) との溶液を、窒素下、50℃で終夜撹拌した。次いで、その反応を 30 mL の水を加えて停止させた。その沈殿物をろ過で回収し、3×10 mL のヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥し、4.5

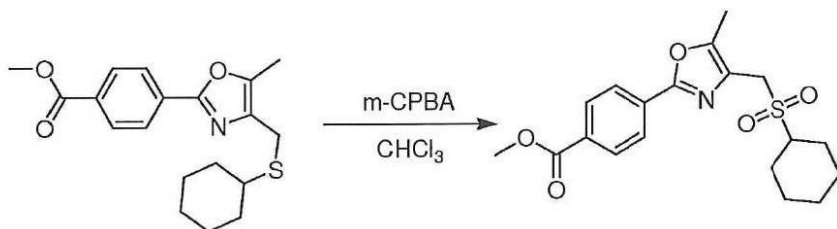
50

g (58%) の白色固体のメチル 4-(4-(シクロヘキシルチオメチル)-5-メチルオキサゾール-2-イル)安息香酸塩を得た。

【0648】

工程2：メチル 4-(4-(シクロヘキシルスルホニルメチル)-5-メチルオキサゾール-2-イル)安息香酸塩の合成

【化214】



10

【0649】

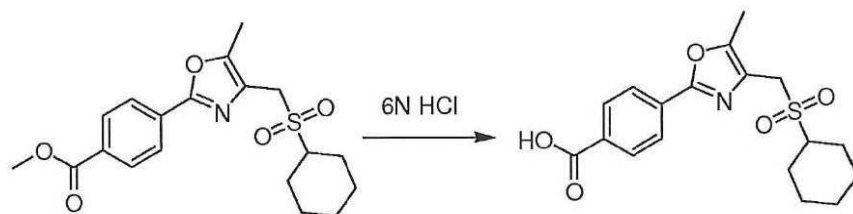
クロロホルム (20 mL) 中のメチル 4-(4-(シクロヘキシルチオメチル)-5-メチルオキサゾール-2-イル)安息香酸塩 (2.0 g、5.80 mmol、1.00 当量) の溶液に、0~5℃で、3-クロロ過安息香酸 (2.5 g、14.53 mmol、2.50 当量) を、少量ずつ、1.5 時間で加えた。その溶液を 0~5℃で 1 時間攪拌した。その反応混合物を 100 mL のジクロロメタンで希釈し、次いで、その混合物を 3×100 mL の垂硫酸水素ナトリウム水溶液と、2×50 mL の 1 M 水酸化ナトリウム溶液と、3×50 mL の食塩水で連続して洗浄した。その有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、1.4 g (64%) の白色固体のメチル 4-(4-(シクロヘキシルスルホニルメチル)-5-メチルオキサゾール-2-イル)安息香酸塩を得た。LC-MS: (ES, m/z): 378 [M+H]⁺, 271, 146, 105。

20

【0650】

工程3：4-(4-(シクロヘキシルスルホニルメチル)-5-メチルオキサゾール-2-イル)安息香酸の合成

【化215】



30

【0651】

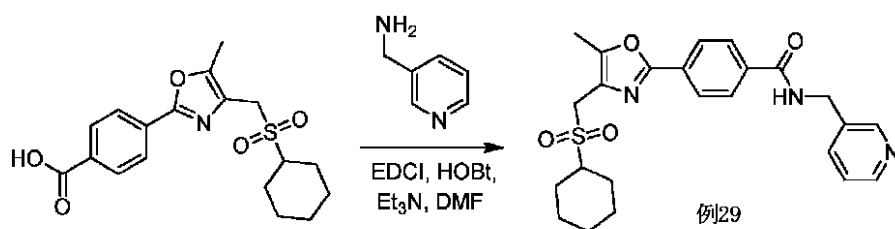
6 N 塩酸 (20 mL) 中のメチル 4-(4-(シクロヘキシルスルホニルメチル)-5-メチルオキサゾール-2-イル)安息香酸塩 (1.0 g、2.65 mmol、1.00 当量) の溶液を終夜還流した。その反応混合物を室温まで冷却し、30 mL の水と氷を加えた。その沈殿物をろ過で回収し、3×20 mL のヘキサンで洗浄し、真空オーブンで乾燥し、0.85 g (88%) の白色固体の 4-(4-(シクロヘキシルスルホニルメチル)-5-メチルオキサゾール-2-イル)安息香酸を得た。LC-MS: (ES, m/z): 365 [M+H]⁺, 341, 257, 216, 189, 146, 115。

40

【0652】

工程4：4-(4-(シクロヘキシルスルホニルメチル)-5-メチルオキサゾール-2-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミドの合成

【化 2 1 6】



10

【0 6 5 3】

N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の 4-(4-(シクロヘキシルスルホニルメチル)-5-メチルオキサゾール-2-イル)安息香酸 (500 mg、1.38 mmol、1.00 当量) と、ピリジン-3-イルメタンアミン (180 mg、1.67 mmol、1.20 当量) と、EDCI (320 mg、1.68 mmol、1.20 当量) と、HOBT (220 mg、1.63 mmol、1.20 当量) と、トリエチルアミン (420 mg、4.16 mmol、3.00 当量) との溶液を室温で終夜攪拌した。その反応混合物を 15 mL の水と水で希釈した。その沈殿物をろ過で回収し、水で洗浄し、真空オーブンで乾燥させ、0.25 g (40%) の白色固体の 4-(4-(シクロヘキシルスルホニルメチル)-5-メチルオキサゾール-2-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミドを得た。LC-MS: (ES, m/z): 454 [M+H]⁺, 347, 306, 238, 120. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.97 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.21-8.05 (t, 4H), 7.54 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.02-2.98 (d, 2H), 2.90-2.50 (m, 6H), 2.31-2.20 (d, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.74-1.61 (m, 3H), 1.29 (s, 3H)。

20

【0 6 5 4】

例 6 8

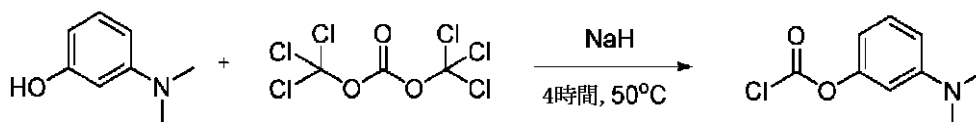
3-(ジメチルアミノ)フェニル 4-[[(5-メチル-2-[4-[(ピリジン-3-イルメチル)カルバモイル]フェニル]-1,3-オキサゾール-4-イル)メタン]スルホニル]ピペリジン-1-カルボン酸塩の合成

30

【0 6 5 5】

工程 1: 3-(ジエチルアミノ)フェニルカルボノクロリデートの合成

【化 2 1 7】



40

【0 6 5 6】

水素化ナトリウム (130 mg、3.25 mmol、1.11 当量、60%) を、テトラヒドロフラン (15 mL) 中の 3-(ジメチルアミノ)フェノール (400 mg、2.92 mmol、1.00 当量) の溶液に、数回に分けて加えた。その混合物を 0°C で 30 分間攪拌し、次いで、その混合物に、0°C でジトリクロロメチル炭酸塩 (296.74 mg、1.00 mmol、0.34 当量) を数回に分けて加えた。その溶液を 50°C で 4 時間攪拌し、精製せずに次の工程に用いた。

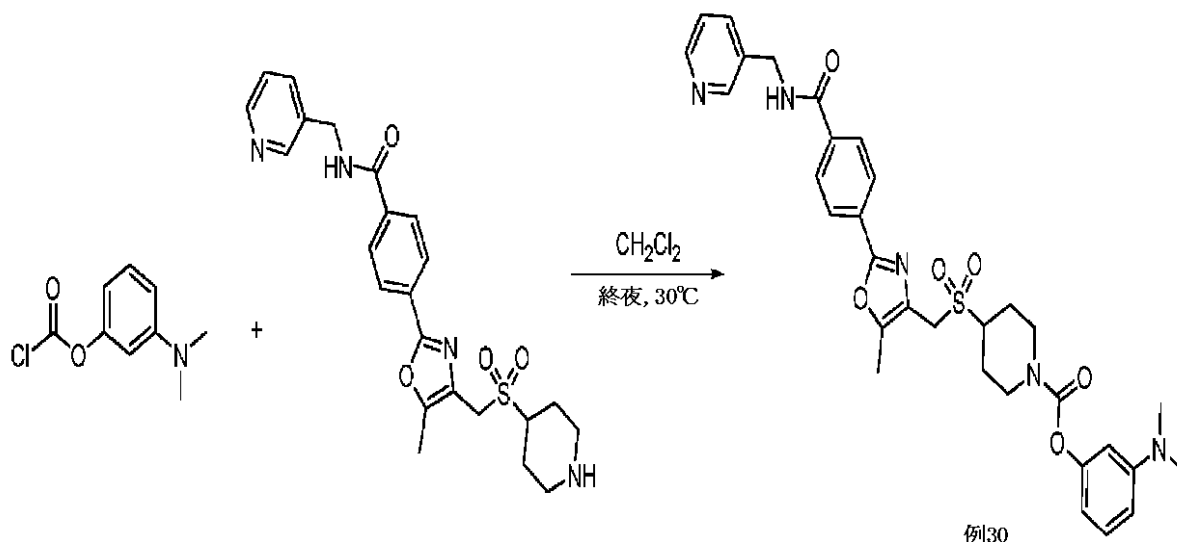
【0 6 5 7】

工程 2: 3-(ジメチルアミノ)フェニル 4-[[(5-メチル-2-[4-[(ピ

50

リジン-3-イルメチル)カルバモイル]フェニル]-1,3-オキサゾール-4-イル)メタン]スルホニル]ピペリジン-1-カルボン酸塩の合成

【化218】



【0658】

ジクロロメタン (15 mL) 中の 4-[5-メチル-4-[(ピペリジン-4-スルホニル)メチル]-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミド (1.2 g、2.64 mmol、1.76 当量) の溶液に、3-(ジメチルアミノ)フェニルクロロギ酸塩 (300 mg、1.50 mmol、1.00 当量) を滴下した。その溶液を 30℃ で終夜攪拌した。その混合物を真空下で濃縮し、その残渣をジクロロメタン/メタノール (0/100~80/20) で溶離した酸化アルミニウムカラムで精製し、230 mg (25%) の白色固体の 3-(ジメチルアミノ)フェニル 4-[[(5-メチル-2-[4-[(ピリジン-3-イルメチル)カルバモイル]フェニル]-1,3-オキサゾール-4-イル)メタン]スルホニル]ピペリジン-1-カルボン酸塩を得た。LC-MS: (ES, m/z): 618 [M+H]⁺, 330, 310, 169, 126, 100. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 9.25 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.04 (s, 4H), 7.76 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.58-4.52 (m, 4H), 4.22 (d, 2H), 3.47 (t, 1H), 3.10 (s, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.95 (s, 6H), 2.48 (s, 3H), 2.22 (d, 2H), 1.69 (s, 2H)。

30

【0659】

例 69

腎がんにおけるグルコース代謝の合成致死ターゲティング

40

細胞培養

親 RCC4 および VHL を再導入した RCC4 (RCC4/VHL)、SN12C および SN12C-CSCG-VHL shRNA を、10% FCS を添加した DMEM 中に維持した。

【0660】

細胞生存能アッセイ

2,3-ビス[2-メトキシ-4-ニトロ-5-スルホフェニル]-2H-テトラゾリウム-5-カルボキシアニリド (XTT) アッセイのために、5,000 細胞を 96 穴プレートに塗布した。その翌日、ビヒクル (DMSO) または薬剤を段階希釈によって加えた。4 日後、培地を吸引し、XTT 溶液 (フェノールレッド不含培地中、0.3 mg/m

50

1 X T T (S i g m a) および 2 . 6 5 m g / m l N - メチルジベンゾピラジンメチルスルフェート) を加えて、プレート を 3 7 ° C で 1 ~ 2 時間インキュベートした。4 5 0 n m で吸光度を測定することによって X T T の代謝を定量した。直線補間を用いて $I C_{50}$ 値を計算した。クローン原性生存アッセイのために、6 0 m m 組織培養皿につき 3 0 0 細胞を塗布した。細胞を一晩結合させ、その後ビヒクルまたは薬剤で 1 4 日間処理した。コロニーを固定し、クリスタルバイオレット (9 5 % エタノール中 0 . 1 % クリスタルバイオレット) で染色した。すべての条件を 3 回測定し、すべての実験を 2 回または 3 回実施した。壊死を測定するため、所与の時点について細胞を薬剤で処理した。培地と細胞を収集し、遠心分離して、0 . 4 % トリパンブルー (I n v i t r o g e n) に再懸濁した。生細胞と死細胞を血球計算器で計数した。

10

【 0 6 6 1 】

所定の例示化合物についての $I C_{50}$ 値および選択比は、以下に示すとおりである。記号 A は、 $I C_{50} < 1 n M$ を示し；記号 B は、 $I C_{50}$ が 1 ~ 2 0 n M の範囲に及ぶことを示し；記号 C は、 $I C_{50} > 2 0 n M$ である。記号「a」は、R C C 4 / R C C - V H L + が 1 ~ 1 0 以下の範囲に及ぶことを示し；記号「b」は、1 0 ~ 1 0 0 以下を示し；記号「c」は、1 0 0 より大きい比を示す。化合物 1 ~ 2 9 は、上記試験で 1 0 μM 以下の $I C_{50}$ 値を有する。

【 0 6 6 2 】

【表 1】

20

シリアルナンバー	$I C_{50}$ RCC4 μM	比
II-1	B	a
II-2	C	不検出
II-3	B	a
II-4	B	a
II-5	B	a
II-6	C	不検出
II-7	C	不検出
II-8	C	a

比 = $I C_{50} R C C 4 / V H L / I C_{50} R C C 4$

30

【 0 6 6 3 】

【表 2】

例	IC ₅₀ RCC4 nM	比 (IC ₅₀ RCC4/VHL能あり) / (IC ₅₀ RCC4/VHL欠損)
例39	C	b
例40	A	b
例41	C	b
例42	A	b
例43	A	b
例44	C	b
例45	B	b
例46	A	b
例47	C	b
例48	A	b
例49	A	b
例50	C	b
例51	A	b
例52	A	a
例53	A	a
例54	A	b
例55	A	a

$$\text{比} = \text{IC}_{50}\text{RCC4/VHL} / \text{IC}_{50}\text{RCC4}$$

【0664】

例 70

クローン原性アッセイ

300細胞をDMEM中で60mmの組織培養皿に塗布する。その翌日、細胞をビヒク

10

20

30

40

50

ルまたは薬剤で処理し、さらに10日間インキュベートする。10日後、培地を取り出し、コロニーを固定して、95%エタノールおよび0.1%クリスタルバイオレット中で15分間染色する。染料を除去し、プレートを脱イオン水中で洗浄する。コロニーを定量する。すべての条件を3回測定し、すべての実験を3回実施する。

【0665】

例71

グルコース吸収

100,000細胞を6穴プレートに塗布する。その翌日、細胞をビヒクルまたは薬剤で処理し、指示されている期間インキュベートする。細胞をリン酸緩衝食塩水中で2回洗浄し、低グルコース培地を30分間添加する。次に細胞を0.5 μ Ciのトリチウム化2-デオキシグルコースと共に37℃で1時間インキュベートする。細胞をPBS中で2回洗浄し、次に0.2N NaOHおよび0.2%SDSに溶解する。溶解物をシンチレーション液と共にシンチレーションチューブに移し、シンチレーションカウンターによって定量する。

10

【0666】

例72

インビボ実験

500万細胞をnu/nuマウス(4~6週齢の雄性)の側腹部に注射し、約50mm³に増殖させる。ビヒクルまたは薬剤を送達するためマウスに毎日腹腔内注射する。腫瘍を1日おきに測定し、腫瘍容積0.5×長さ×幅の二乗として計算する。

20

【0667】

一部の実施形態を示し、説明したが、本発明の精神および範囲から逸脱することなくそれらに様々な変更および置換を実施し得る。例えば、特許請求の範囲の解釈のために、本明細書で述べる特許請求の範囲はいかなる意味においてもその文言より狭く解釈されることを意図されず、したがって、本明細書からの例示的实施形態が特許請求の範囲に読み込まれることを意図していない。したがって、本発明は例示として説明されるものであり、特許請求の範囲の限定としてではないことが理解される。

【0668】

当業者は、通常の実験によって、本明細書に具体的に記載された特定の実施形態の多数の等価物を認識または解明する。斯かる等価物は、以下の請求の範囲に包含されることが意図されている。

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 11/55624

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 31/165 (2012.01)

USPC - 514/617

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)
USPC - 514/617Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC - 514/314; 546/171; 546/175; 546/134; 514/313; 546/135 (search terms below)Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PubWEST (PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB), Google: cancer, von Hippel-Lindau gene, defective, cells, pVHL, HIF-alpha, sulfone, VHL-deficient cells, oxazole, HIF, prolyl, hydroxylase, crystal structure, PHD2, inhibitor, active site, hydrophobic pocket, glucose utilization, glycolysis, glycolytic rates, HIF inhibitor, VHL protein, PDK1, Glut1

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2009/114552 A1 (TURCOTTE, et al.) 17 September 2009 (17.09.2009) para [0003]; [0019]; [0021]; [0035]; [0037] - [0042]; [0056]; [0074]; [0154]; [0199] - [0200]; [0202]	1-28 and 56-110
Y	McDONOUGH, et al. Cellular oxygen sensing: Crystal structure of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase (PHD2). PNAS USA 2006, 103(26):9814-9819; Abstract; pg 9814-9817	1-28 and 56-110
Y	MINCHENKO, et al. Hypoxia-inducible Factor-1-mediated Expression of the 6-Phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase-3 (PFKFB3) Gene. The Journal of Biological Chemistry 2002, 277(8):6183-6187; Abstract	91-93, 95-96, 98, 100-105, 107-108 and 110
Y	PAPANDREOU, et al. HIF-1 mediates adaptation to hypoxia by actively downregulating mitochondrial oxygen consumption. Cell Metabolism 2006, 3(3):187-197; pg 192, Fig 5E	93, 96, 99, 102 and 106-108

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* 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 application or patent 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

28 March 2012 (28.03.2012)

Date of mailing of the international search report

25 APR 2012

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpline: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 11/55624

Box No. 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:

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 No. 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:
This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1.

Group I: claims 1-28, 56-110, drawn to a compound of Formula I, IV-VI.

Group II: claims 29-55, 86-110, drawn to a compound of Formula II-III.

Group III: claim 111, drawn to a method of identifying a compound as a candidate cancer therapy, by exposing a first population of cells that have elevated expression of GLUT1 but not GLUT2 to a test compound and assaying cytotoxicity of the test compound, exposing a second population of cells that have elevated expression of GLUT2 but not GLUT1 to the test compound and assaying cytotoxicity of the test compound, as a candidate cancer therapy if the test compound induces significantly higher cytotoxicity in the first population of cells than in the second population of cells.

***** See Supplemental Sheet to continue *****

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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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.:
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.:
1-28 and 56-110

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 11/55624

***** Supplemental Sheet *****

In Continuation of Box III. Observations where unity of invention is lacking:

The inventions listed as Groups I-III do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The inventions of Groups I-II do not include the inventive concept of a method of identifying a compound as a candidate cancer therapy, as required by Group III.

A special technical feature of the inventions listed as Groups I-II is a compound of the specific formula recited therein. As no significant structural similarities can readily be ascertained among (Formulas I, IV-VI) and (Formulas II-III) (Formulas II-III do not require a 5-membered heteroaryl linked via a methylene group to the phenyl ring), the inventions do not share a special technical feature. Without a shared special technical feature, the inventions lack unity with one another.

In addition, a compound of Formula II (claim 29) is obvious over US 7,312,234 B2 to Bridger et al. (hereinafter "Bridger") in view of US 2008/0293711 A1 to Clark et al. (hereinafter "Clark") and in view of the article titled "Structures of the CXCR4 Chemokine GPCR with Small-Molecule and Cyclic Peptide Antagonists" by Wu et al. (Science Epub 2010 Oct 7, 330(6007):1066-71) (hereinafter "Wu") as follows:

Bridger discloses a compound, specifically a ligand of chemokine receptor CXCR4 (col 1, ln 18-20; col 5, ln 42-46), analogous (no -C(O)- between -N(R7)- and phenyl) to the compound of Formula II (col 5, ln 6-41; Bridger's n is 0, col 5, ln 34), where C [Bridger's X] is a nitrogen-containing heteroaryl ring chosen from pyridinyl, pyrimidinyl or pyrazinyl (col 5, ln 18-20), each of which is optionally substituted (col 10, ln 34-41);

-C(R8)(R9)-W-ring D may be attached to the phenyl ring [Bridger's Ar] (col 5, ln 26) at either the 3 or 4 position (col 5, ln 6-16);

R7 [Bridger's Z] is hydrogen (col 5, ln 21);

R8 and R9 are each hydrogen [Bridger's L2 is -CH2-] (col 5, ln 27-28);

R10 is hydrogen [unsubstituted phenyl] (col 5, ln 26);

W is -NRSO2-, where R is hydrogen [see -NR2-L3- where R2 is H, col 5, ln 35 and L3 is -SO2-, col 5, ln 27]; and

D [Bridger's Y] is heteroaryl e.g., pyridinyl (col 5, ln 39-41; col 12, ln 52-53).

Bridger does not expressly disclose the particular compound of Formula II possessing a -C(O)- between -N(R7)- and phenyl, as shown herein.

Clark discloses CXCR4 ligand compounds (para [6942], [0002], [0031] - [0037]; [0045] - [0046]; [0050]) comprising the molecular substructure:

phenyl-C(O)-NH-ring C [heteroaryl] [see Clark's G-ring M1M2M3, where ring M1M2M3 is phenyl; M1, M2 and M3 are each CH para [0032] - [0033]; [0035]; R2 is H para [0045]], where

Clark's G is Y-L4-N(R6)-L3-, para [0035];

Y is heteroaryl, para [0042];

L4 is a covalent bond, para [0039];

R6 is H, para [0050]; and

L3 is -C(O)-, para [0038]), thereby motivating one of ordinary skill in the art to include the molecular substructure: phenyl-C(O)-NH-ring C [heteroaryl], in the compound of Bridger to have optimized the resultant pharmacological activity and/or to have taken advantage of potential synergistic effects from the combination of molecular substructures; given such practice in the art.

Further motivation is provided for by Wu that discloses the crystal structure of CXCR4 bound to an antagonist small molecule.

Information concerning the ligand-binding mode, the ligand-binding cavity, the two ligand-binding sites for the small molecule and the residues of the amino acid receptor involved in the ligand interactions (pg 1066-1069), coupled with molecular modeling software, would have enabled one of ordinary skill to have designed more selective antagonists by varying the compound's physico-chemical properties and/or molecular orientation (through structure variation) to have provided for a better fit at the ligand-binding sites. Further, the teachings of Wu would have guided one of ordinary skill as to the selection of substituents for the various elements C, R7-R10, W and D in order to have achieved a better fit of the CXCR4 modulator at the ligand-binding sites.

Groups I-III therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 213/75 (2006.01)	C 0 7 D 213/75	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	C 0 7 D 409/12	
A 6 1 K 31/4436 (2006.01)	A 6 1 K 31/4436	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
A 6 1 K 31/443 (2006.01)	A 6 1 K 31/443	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
C 0 7 D 263/32 (2006.01)	C 0 7 D 263/32	
A 6 1 K 31/421 (2006.01)	A 6 1 K 31/421	

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

(71)出願人 513090149
ルガ コーポレーション
RUGA CORPORATION
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94301 パロ アルト ハミルトン アヴェニュー 5
50 スイート 220

(74)代理人 100147485
弁理士 杉村 憲司

(74)代理人 100136858
弁理士 池田 浩

(74)代理人 100179866
弁理士 加藤 正樹

(72)発明者 アマート ジアッチア
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94301 パロ アルト リンカン アヴェニュー 85
2

(72)発明者 エドウィン ライ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 95050 サンタ クララ カストロ プレイス 232
5

(72)発明者 オルガ ラゾレノーバ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92617 アーヴァイン ガブリエリーノ ドライブ 6
08

(72)発明者 デニス チャン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94117 サン フランシスコ ブローデリック ストリ
ート 436

(72)発明者 マイケル パトリック ハイ
ニュージーランド国 オークランド 1024 マウント エデン セント レオナルズ ロード
52

(72)発明者 ミュリエル ボネット
ニュージーランド国 オークランド 1024 マウント エデン シャックルトン ロード 3
/5

(72)発明者 コニー サン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94303 パロ アルト マーシャル ドライブ 897

(72)発明者 レイ タビビアザール
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94028 パートラ バレー ベアー ガルチ ドライブ
25

(72)発明者 ボ ワイ エン
アメリカ合衆国 ミシガン州 48103 アナーバー ボーギー コート 810

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA01 CA02 CA53 CB04 CB10 DA01 EA01
4C056 AA01 AB01 AC02 AD01 AE03 AF05 BA03 BA10 BA13 BB01
BC01
4C063 AA01 AA03 BB08 BB09 CC25 CC41 CC52 CC75 CC92 DD10
DD12 DD25 DD34 DD62 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC38 BC60 BC69 BC73 BC82 GA01
GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10 MA01 MA04 NA14 ZA33
ZB26