

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7410017号

(P7410017)

(45)発行日 令和6年1月9日(2024.1.9)

(24)登録日 令和5年12月25日(2023.12.25)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 257/04 (2006.01)

C 0 7 D 257/04

C 0 7 D 249/06 (2006.01)

C 0 7 D 257/04

B C S P

C 0 7 D 401/06 (2006.01)

C 0 7 D 249/06

C 0 7 D 405/06 (2006.01)

C 0 7 D 401/06

A 6 1 K 31/41 (2006.01)

C 0 7 D 405/06

請求項の数 26 (全209頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-508427(P2020-508427)

(86)(22)出願日 平成30年8月16日(2018.8.16)

(65)公表番号 特表2020-531425(P2020-531425
A)

(43)公表日 令和2年11月5日(2020.11.5)

(86)国際出願番号 PCT/EP2018/072205

(87)国際公開番号 WO2019/034729

(87)国際公開日 平成31年2月21日(2019.2.21)

審査請求日 令和3年8月16日(2021.8.16)

(31)優先権主張番号 17382574.6

(32)優先日 平成29年8月17日(2017.8.17)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 513032275

グラクソスミスクライン、インテレクト
ユアル、プロパティ、ディベロップメ
ント、リミテッドGLAXOSMITHKLINE IN
TELLECTUAL PROPERTY
DEVELOPMENT LIMITED
イギリス国スティーブニッジ、ガネルズ
、ウッド、ロード、ジーエスケー、メデ
イスンズ、リサーチ、センター

(74)代理人 100091487

弁理士 中村 行孝

(74)代理人 100105153

弁理士 朝倉 悟

(74)代理人

最終頁に続く

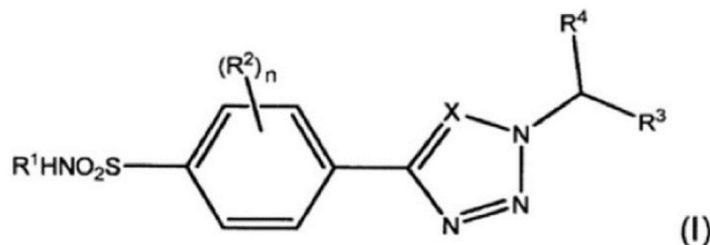
(54)【発明の名称】 新規なテトラゾール化合物および結核の治療におけるそれらの使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩：

【化1】



10

[式中、

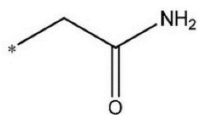
Xは、CHまたはNであり；

nは、0、1または2であり；

R¹は、メチル、エチル、シアノメチル、下記の構造：

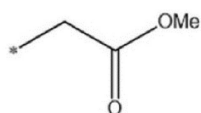
20

【化 2】



(式中、* は、結合点を表す) を有する置換基、下記の構造：

【化 3】



10

(式中、* は、結合点を表す) を有する置換基、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-1-プロピル、1, 3-ジヒドロキシ-2-プロピルまたは1, 2-ジヒドロキシ-3-プロピルであり；

R^2 は、ハロ、アミノ、ヒドロキシメチル、3 個までのフルオロにより置換されていてもよい C_{1-2} アルキル、または3 個までのフルオロにより置換されていてもよい C_{1-2} アルコキシから独立に選択され；

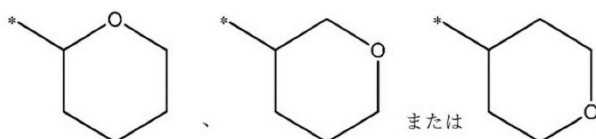
R^3 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニルもしくはピリダジニルであり、ここで、これらの基のそれぞれは、ハロ、シアノ、3 個までのフルオロにより置換されていてもよい C_{1-2} アルキルおよび3 個までのフルオロにより置換されていてもよい C_{1-2} アルコキシから選択される1もしくは2 個の置換基により置換されていてもよく、これらの置換基は同一であっても異なってもよく；または

20

R^3 は、1もしくは2 個のフルオロもしくはクロロにより置換されていてもよいシクロヘキシルであり、ここで、各置換基は同じ炭素原子と結合していてもよく、各置換基は同一であっても異なってもよく；または

R^3 は、下記の構造：

【化 4】



30

(式中、* は、結合点を表す) を有する置換基であり；かつ

R^4 は、Hまたはメチルである]。

【請求項 2】

X が N である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 3】

R^4 が H である、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 4】

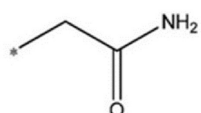
40

n が 0 である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 5】

R^1 がメチル、シアノメチル、下記の構造：

【化 5】



50

(式中、*は、結合点を表す)を有する置換基、2-ヒドロキシエチル、(R)-2-ヒドロキシ-1-プロピルまたは(S)-2-ヒドロキシ-1-プロピルである、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項6】

R³がフェニル、ピリジルまたはピリミジニルであり、ここで、これらの基のそれぞれは、フルオロ、クロロ、シアノ、メチル、ジフルオロメチル(-CHF₂)、トリフルオロメチル、メトキシおよびトリフルオロメトキシ(-OCF₃)から選択される1個の置換基により置換されていてもよい、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項7】

R³がフェニルまたはピリジルであり、ここで、これらの基のそれぞれは、ハロ、シアノ、3個までのフルオロにより置換されていてもよいC₁₋₂アルキルおよび3個までのフルオロにより置換されていてもよいC₁₋₂アルコキシから選択される1個の置換基により置換されていてもよい、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項8】

R³が、フルオロまたはクロロにより置換されていてもよいピリジルである、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項9】

R³が、フルオロにより置換されていてもよい2-ピリジルである、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項10】

(4-(2-(4-フルオロベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド)；

N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-(ピリジン-4-イルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

4-(2-(4-フルオロベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド；

N-メチル-4-(2-(ピリジン-4-イルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

N-エチル-4-(2-(ピリジン-4-イルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

4-(2-(4-クロロベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド；

4-(2-(4-シアノベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド；

4-(2-(4-(ジフルオロメチル)ベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド；

4-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド；

(R)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-4-(2-(ピリジン-4-イルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

(R)-4-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシプロピル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-4-(2-(4-フルオロベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシプロピル)ベンゼンスルホンアミド；

10

20

30

40

50

N - (1, 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 4 - (2 - (4 - フルオロベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - (1, 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 4 - (2 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 4 - (2 - (4 - フルオロベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - (2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - (2 - (4 - エチルベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - (2 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - (2 - (3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (2 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (2 - (2 - メチルピリミジン - 4 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(R) - 4 - (2 - (4 - フルオロベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ベンゼンスルホンアミド ;

(R) - 4 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ベンゼンスルホンアミド ;

(R) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) - 4 - (2 - (5 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(R) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) - 4 - (2 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(R) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) - 4 - (2 - (4 - メトキシベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (2 - (5 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (2 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド) ;

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (2 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

2 - (4 - (2 - (4 - メトキシベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド ;

2 - (4 - (2 - (4 - メチルベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド ;

2 - (4 - (2 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド ;

2 - (4 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド ;

2 - (4 - (2 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド ;

10

20

30

40

50

2 - (4 - (2 - ((5 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド ;
 2 - (4 - (2 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド ;
 2 - (4 - (2 - ((2 - メチルピリジン - 4 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド ;
 2 - (4 - (2 - (4 - フルオロベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニルスルホンアミド) 酢酸メチル ;
 2 - (4 - (2 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニルスルホンアミド) 酢酸メチル ;
 2 - (4 - (2 - (4 - フルオロベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド ;
 2 - (4 - (2 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド ;
 (4 - (2 - (4 - フルオロベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メトキシベンゼンスルホンアミド) ;
 (N - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メトキシ - 4 - (2 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド) ;
 (4 - (2 - (4 - シアノベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メトキシベンゼンスルホンアミド) ;
 (4 - (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メトキシベンゼンスルホンアミド) ;
 (2 - メトキシ - N - メチル - 4 - (2 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド) ;
 (N - (シアノメチル) - 4 - (2 - (4 - フルオロベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド) ;
 2 - (4 - (2 - (4 - フルオロベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシフェニルスルホンアミド) アセトアミド ;
 2 - (4 - (2 - (4 - シアノベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシフェニルスルホンアミド) アセトアミド ;
 2 - (2 - メトキシ - 4 - (2 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド ;
 (N - (シアノメチル) - 4 - (2 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド) ;
 (N - (シアノメチル) - 4 - (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド) ;
 (N - (シアノメチル) - 4 - (2 - (ピリミジン - 4 - イルメチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
 (N - (シアノメチル) - 2 - メトキシ - 4 - (2 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド) ;
 (N - (シアノメチル) - 4 - (1 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド) ;
 (N - (シアノメチル) - 4 - (1 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド) ;
 (4 - (1 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド) ;
 (N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド) ;
 (4 - (1 - (4 - フルオロベンジル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド) ;

10

20

30

40

50

(N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(1-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド) ;

(4-(1-(4-シアノベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド) ;

(N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(1-(5-メチルピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド) ;

(2-(4-(1-(4-フルオロベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニルスルホンアミド)アセトアミド) ;

(2-(4-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニルスルホンアミド)アセトアミド) ;

(R)-4-(1-(4-フルオロベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-N-(2-ヒドロキシプロピル)ベンゼンスルホンアミド ;

4-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド ;

N-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチル-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド ;

4-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチルベンゼンスルホンアミド ;

N-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド ;

2-フルオロ-4-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド ;

2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド ;

2-フルオロ-4-(2-(4-フルオロベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド ;

2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド ;

4-(2-(シクロヘキシルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド ;

2-クロロ-4-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド ;

3-クロロ-4-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド ;

2-(2-クロロ-4-(2-(4-フルオロベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニルスルホンアミド)アセトアミド ;

3-フルオロ-4-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド ;

3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド ;

2,3-ジフルオロ-4-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド ;

2,3-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド ;

2,6-ジフルオロ-4-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド ;

(R)-2,6-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

50

N - (シアノメチル) - 4 - (2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - (シアノメチル) - 4 - (2 - (ピラジン - 2 - イルメチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - (シアノメチル) - 4 - (2 - ((5 - メチルピラジン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - (シアノメチル) - 4 - (2 - ((5 - メトキシピラジン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - (シアノメチル) - 4 - (2 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

10

N - (シアノメチル) - 4 - (2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

2 - ((4 - (2 - ((4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシフェニル) スルホンアミド) アセトアミド ;

2 - ((4 - (2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) スルホンアミド) アセトアミド ;

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (2 - (4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (2 - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

20

4 - (2 - (4 - エトキシベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - (2 - (シクロヘキシルメチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (2 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (2 - ((5 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド) ;

30

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (2 - (ピリダジン - 4 - イルメチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (2 - (ピリダジン - 3 - イルメチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - (2 - (4 - シアノベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - メチルベンゼンスルホンアミド ;

40

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メトキシ - 4 - (2 - ((5 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

2 - フルオロ - 4 - (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - メチルベンゼンスルホンアミド ;

(4 - (2 - (1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - (2 - (1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - (1 - (1 - (4 - フルオロフェニル) エチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール

50

ル－４－イル）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）ベンゼンスルホンアミド；

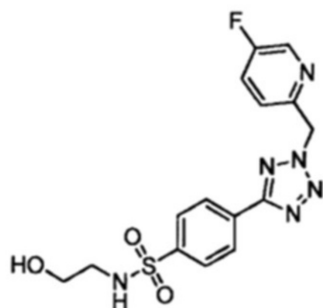
２－（４－（２－（１－（４－フルオロフェニル）エチル）－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニルスルホンアミド）アセトアミド；および

２－（４－（２－（１－（４－フルオロフェニル）エチル）－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－２－メトキシフェニルスルホンアミド）アセトアミドから選択される、請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項１１】

下記の構造：

【化６】



を有する４－（２－（（５－フルオロピリジン－２－イル）メチル）－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）ベンゼンスルホンアミドである、請求項１０に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項１２】

請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩を含んでなる、医薬組成物。

【請求項１３】

結核の治療のための、請求項１２に記載の医薬組成物。

【請求項１４】

マイコバクテリア感染の治療のための、請求項１２に記載の医薬組成物。

【請求項１５】

前記マイコバクテリア感染が結核菌感染である、請求項１４に記載の医薬組成物。

【請求項１６】

マイコバクテリアの感染により引き起こされる疾患の治療のための、請求項１２に記載の医薬組成物。

【請求項１７】

前記疾患が結核である、請求項１６に記載の医薬組成物。

【請求項１８】

（ａ）請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩と、（ｂ）薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる、医薬組成物。

【請求項１９】

（ａ）請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩と組み合わせるための、（ｂ）少なくとも１種類の他の抗マイコバクテリア薬を含んでなる組成物。

【請求項２０】

（ｂ）少なくとも１種類の他の抗マイコバクテリア薬と組み合わせるための、（ａ）請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩を含んでなる組成物。

【請求項２１】

10

20

30

40

50

少なくとも1種類の他の抗マイコバクテリア薬が抗結核薬である、請求項19または20に記載の組成物。

【請求項22】

前記抗結核薬が、イソニアジド、リファンピン、ピラジニアミド、エタンブトール、モキシフロキサシン、リファベンチン、クロファジミン、エチオナミド、プロチオナミド、イソキシル、チアセタゾン、ジアリールキノリン、ニトロイミダゾーオキサジンPA-824、デラマニド、オキサゾリジノン、EMB類似体SQ109、OPC-167832、GSK3036656A、GSK2556286、GSK3211830、ベンゾチアジノン、アザインドール、ジニトロベンズアミド、 β -ラクタム、または β -ラクタム合剤から選択される、請求項21に記載の組成物。

10

【請求項23】

ジアリールキノリンが、ベダキリンおよびTBAJ-587から選択され；および／またはオキサゾリジノンが、リネゾリド、テジゾリド、ラデゾリド、ステゾリド、ボシゾリド、およびTBI-223から選択され；および／またはベンゾチアジノンが、BTZ043およびPBTZ169から選択され；および／またはアザインドールがTBA-7371であり；および／または β -ラクタムが、サンフェトリネム、メロペネム、ファロペネム、エルタペネム、およびテビペネムから選択され；および／または β -ラクタム合剤がAUGMENTINである

請求項21または22に記載の組成物。

20

【請求項24】

抗ウイルス薬をさらに含んでなる、請求項19～23のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項25】

抗ウイルス薬が抗レトロウイルス薬である、請求項19～24のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項26】

抗レトロウイルス薬が、ジドブジン、ジダノシン、ラミブジン、ザルシタビン、アバカビル、スタブジン、アデホビル、アデホビル・ジピボキシル、フォジブジン、トドキシル、エムトリシタビン、アロブジン、アムドキシビル、エルブシタビン、ネビラビン、デラビルジン、エファビレンツ、ロビライド、イミュノカル、オルチプラズ、カブラビリン、レルシビリン、GSK2248761、TMC-278、TMC-125、エトラビリン、サキナビル、リトナビル、インジナビル、ネルフィナビル、アンブレナビル、ホスアンブレナビル、プレカナビル、ダルナビル、アタザナビル、チプラナビル、パリナビル、ラシナビル、エンフビルチド、T-20、T-1249、PRO-542、PRO-140、TNX-355、BMS-806、BMS-663068、BMS-626529、ラルテグラビル、エルビテグラビル、GSK1349572、GSK1265744、ピクリビロク、TAK779、マラビロク、TAK449、ジダノシン、テノホビル、ロピナビル、またはダルナビルから選択される、請求項25に記載の組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

本発明は、化合物、それらを含有する組成物、および療法における、例えば、マイコバクテリア感染の治療または結核（TBとしても知られる）などのマイコバクテリアにより引き起こされる疾患の治療におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

2016年世界保健機関が発表している報告書によれば、毎年1千万近くの人が結核（TB）に感染し、推定140万人の死亡を引き起こし、さらにヒト免疫不全ウイルス（HIV）罹患患者ではTBからの死者は40万人である。結核に対して利用可能な治療があるにもかかわらず、世界的な疾病負荷は、TBの病原体である結核菌（Mycobacterium tu

50

berculosis) が治療薬の多くに耐性となりつつあるために、なお大きな問題である。

【0003】

現在利用可能な薬物および今後承認される薬物に対する耐性が増えないようにする試みでは、TBは、3種類以上の薬物の組合せ療法を用いて治療される。加えて、TBの治療は多くの場合、多剤を用いた療法を必要とする。薬物感受性TBに現在使用されている標準治療は、イソニアジド、リファンピシン、ピラジニアミドおよびエタンブトールの組合せであり、患者は2か月間服用し、その後、イソニアジドおよびリファンピシンのみをさらに4か月間服用する必要がある。

【0004】

多剤耐性TB (MDR-TB) は、少なくともイソニアジドおよびリファンピシン (この2剤は最も強力な第一選択抗TB薬である) に対する耐性と定義され、広範囲薬剤耐性TB (XDR-TB) は、フルオロキノロンおよび第二選択抗TB注射薬のいずれか (すなわち、アミカシン、カナマイシンまたはカプレオマイシン) (この2剤はMDR-TB投与計画において最も重要なクラスの薬剤である) の少なくとも一方にも耐性があるMDR-TBの一形態である。M (X) DR TBの治療では、4剤以上の第二選択薬の投与計画を投じる必要がある。

【0005】

歴史を通してTB感染の有病率は、主として、結核菌が宿主内で長期間存続し、高度に組織化された宿主免疫応答に直面しても疾患を引き起こす能力によるものである (Flynn, J. L. & Chan, J. (2001) Annu. Rev. Immunol. 19, 93-129)。この非凡な能力は、マイ

【0006】

標的同定の努力は、TBの可能性のある治療標的としてトリプトファンシンターゼ阻害を指し示している。トリプトファンシンターゼ (TS) は、細菌、植物および真菌においてトリプトファン生合成の最後の二工程を触媒するピリドキサル50-リン酸-依存性 $\alpha 2 \beta 2$ 複合体である。TSの生理学的反応は、インドール-3-グリセロールリン酸 (IGP) およびL-セリンからL-トリプトファンおよびD-グリセルアルデヒド-3-リン酸 (G3P) への変換である。結核菌は、その固有のトリプトファンを合成することができることから、他のいくつかの細胞内病原体とは異なり、インターフェロン γ によりもたらされる細胞内トリプトファン飢餓から生き残ることができる [Zhang et al., Cell 2013, 155, 1296-1308]。加えて、トリプトファン生合成は哺乳動物には存在せず、選択的阻害の可能性を示唆する。

【0007】

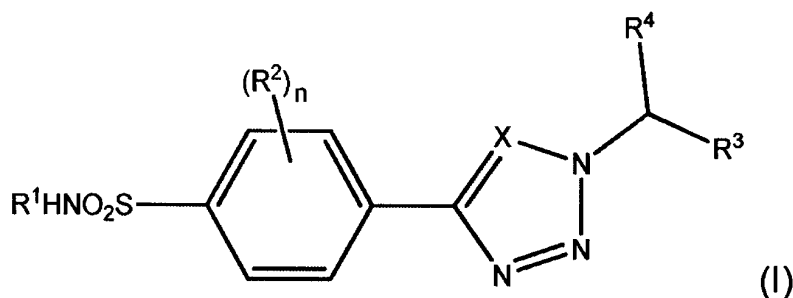
結核菌の多剤耐性株の出現が増え続け、TBの高い罹患率が継続しているために、TBの治療のための、好ましくは、新たな作用様式を有するさらなる薬物化合物を提供する差し迫った必要がある。

【発明の概要】

【0008】

本発明の第1の態様では、式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩：

【化1】



[式中、

Xは、CHまたはNであり；

nは、0、1または2であり；

R¹は、メチル、エチル、シアノメチル、C結合アセトアミド、酢酸メチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-1-プロピル、1, 3-ジヒドロキシ-2-プロピルまたは1, 2-ジヒドロキシ-3-プロピルであり；

R²は、ハロ、アミノ、ヒドロキシメチル、3個までのフルオロにより置換されていてもよいC₁₋₂アルキル、または3個までのフルオロにより置換されていてもよいC₁₋₂アルコキシから独立に選択され；

R³は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニルもしくはピリダジニルであり、ここで、これらの基のそれぞれは、ハロ、シアノ、3個までのフルオロにより置換されていてもよいC₁₋₂アルキルおよび3個までのフルオロにより置換されていてもよいC₁₋₂アルコキシから選択される1もしくは2個の置換基により置換されていてもよく、これらの置換基は同一であっても異なってもよく；または

R³は、1もしくは2個のフルオロもしくはクロロにより置換されていてもよいシクロヘキシルであり、ここで、各置換基は同じ炭素原子と結合していてもよく、各置換基は同一であっても異なってもよく；または

R³は、テトラヒドロピランであり；かつ

R⁴は、Hまたはメチルである]

が提供される。

【0009】

本発明の第2の態様では、療法において使用するための式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩が提供される。

【0010】

本発明の第3の態様では、結核の治療において使用するための式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩が提供される。

【0011】

本発明の第4の態様では、マイコバクテリア感染の治療において使用するためのまたはマイコバクテリアの感染により引き起こされる疾患の治療において使用するための式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩が提供される。

【0012】

本発明の第5の態様では、必要とする哺乳動物におけるマイコバクテリア感染の治療のための方法であって、前記哺乳動物に治療上有効な量の式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法が提供される。

【0013】

本発明の第6の態様では、必要とする哺乳動物におけるマイコバクテリアの感染により引き起こされる疾患の治療のための方法であって、前記哺乳動物に治療上有効な量の式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法が提供される。

【0014】

本発明の第7の態様では、マイコバクテリア感染またはマイコバクテリアの感染により引き起こされる疾患の治療において使用するための薬剤の製造における式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用が提供される。

【0015】

本発明の第8の態様では、(a)式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩と、(b)薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物が提供される。

【0016】

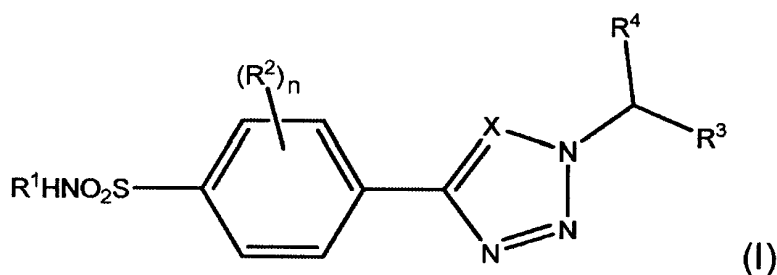
本発明の第9の態様では、(a)式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩と(b)少なくとも1種類の他の抗マイコバクテリア薬剤との組合せ物が提供される。

【発明の具体的説明】

【0017】

上記のように、本発明の一つの態様では、式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩が提供され：

【化2】



10

式中、

Xは、CHまたはNであり；

nは、0、1または2であり；

R¹は、メチル、エチル、シアノメチル、C結合アセトアミド、酢酸メチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-1-プロピル、1,3-ジヒドロキシ-2-プロピルまたは1,2-ジヒドロキシ-3-プロピルであり；

20

R²は、ハロ、アミノ、ヒドロキシメチル、3個までのフルオロにより置換されていてもよいC₁-₂アルキル、または3個までのフルオロにより置換されていてもよいC₁-₂アルコキシから独立に選択され；かつ

R³は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニルもしくはピリダジニルであり、ここで、これらの基のそれぞれは、ハロ、シアノ、3個までのフルオロにより置換されていてもよいC₁-₂アルキルおよび3個までのフルオロにより置換されていてもよいC₁-₂アルコキシから選択される1もしくは2個の置換基により置換されていてもよく、これらの置換基は同一であっても異なってもよく；または

R³は、1もしくは2個のフルオロもしくはクロロにより置換されていてもよいシクロヘキシルであり、ここで、各置換基は同じ炭素原子と結合していてもよく、各置換基は同一であっても異なってもよく；または

30

R³は、テトラヒドロピランである。

【0018】

一つの実施態様では、本発明は、上記で定義されたような式（I）の化合物に関する。

【0019】

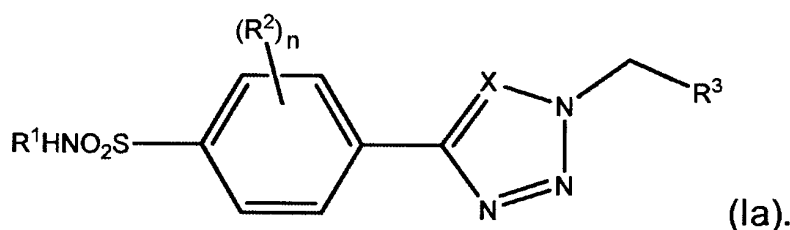
一つの実施態様では、XはNである。

【0020】

一つの実施態様では、R⁴はHである。R⁴がHである場合、式（I）は、式（Ia）に従って定義され得る。

【化3】

40



【0021】

50

一つの実施態様では、 R^4 がメチルである場合、それは（S）-メチルである。

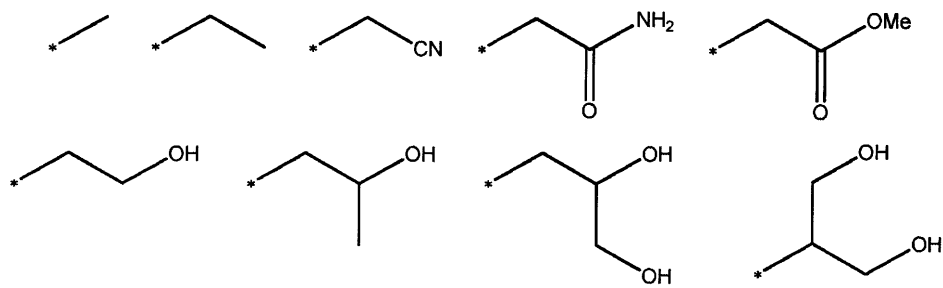
【0022】

一つの実施態様では、 n は0または1である。特定の実施態様では、 n は0である。

【0023】

上記で定義されるように、 R^1 は、メチル、エチル、シアノメチル、C結合アセトアミド、酢酸メチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-1-プロピル、1,3-ジヒドロキシ-2-プロピルまたは1,2-ジヒドロキシ-3-プロピルである。言い換えれば、 R^1 は、列挙したものに相当する下記の群の1つから選択される：

【化4】



（式中、*は、結合点を表す）

【0024】

一つの実施態様では、 R^1 は、メチル、エチル、シアノメチル、C結合アセトアミド、酢酸メチル、2-ヒドロキシエチル、（R）-2-ヒドロキシ-1-プロピル、（S）-2-ヒドロキシ-1-プロピル、1,3-ジヒドロキシ-2-プロピルまたは1,2-ジヒドロキシ-3-プロピルである。

【0025】

ある特定の実施態様では、 R^1 は、メチル、シアノメチル、C結合アセトアミド、2-ヒドロキシエチル、（R）-2-ヒドロキシ-1-プロピルまたは（S）-2-ヒドロキシ-1-プロピルである。

【0026】

一つの実施態様では、 R^1 は、（R）-2-ヒドロキシ-1-プロピル、2-ヒドロキシエチル、シアノメチルまたはC結合アセトアミドである。

【0027】

一つの実施態様では、 R^1 は、2-ヒドロキシエチル、シアノメチルまたはC結合アセトアミドである。

【0028】

一つの実施態様では、 R^1 は、2-ヒドロキシエチルまたはC結合アセトアミドである。

【0029】

一つの実施態様では、 R^1 は、2-ヒドロキシエチルである。

【0030】

上記で定義されるように、 R^2 は、ハロ、アミノ、ヒドロキシメチル、3個までのフルオロにより置換されていてもよい C_{1-2} アルキル、または3個までのフルオロにより置換されていてもよい C_{1-2} アルコキシから独立に選択される。

【0031】

一つの実施態様では、 n が1または2である場合、 R^2 は、ハロ、メトキシまたはメチルである。特に、 R^2 は、ハロまたはメトキシである。一つの実施態様では、 R^2 はハロであり、それはフルオロまたはクロロである。特定の実施態様では、 R^2 は、クロロまたはフルオロである。

【0032】

一つの実施態様では、 n が2である場合、 R^2 はハロであり、これは好ましくはフルオ

10

20

30

40

50

口である。

【0033】

一つの実施態様では、 R^2 は、 $-SO_2NHR^1$ に隣接するフェニル環の炭素原子の1つと結合している。言い換えれば、 R^2 は、 $-SO_2NHR^1$ に対してオルトに結合している。別の実施態様では、 R^2 は、 $-SO_2NHR^1$ に対してメタに結合している。

【0034】

上記で定義されるように、 R^3 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニルまたはピリダジニルであり、ここで、これらの基のそれぞれは、ハロ、シアノ、3個までのフルオロにより置換されていてもよい C_{1-2} アルキルおよび3個までのフルオロにより置換されていてもよい C_{1-2} アルコキシから選択される1または2個の置換基により置換されていてもよく、これらの置換基は同一であっても異なってもよい。

10

【0035】

一つの実施態様では、 R^3 は、フェニル、ピリジルもしくはピリミジニルであり、ここで、これらの基のそれぞれは、ハロ、シアノ、3個までのフルオロにより置換されていてもよい C_{1-2} アルキル、3個までのフルオロにより置換されていてもよい C_{1-2} アルコキシから選択される1もしくは2個の置換基により置換されていてもよく、ここで、これらの置換基は同一であっても異なってもよく；または

R^3 は、1もしくは2個のフルオロもしくはクロロにより置換されていてもよいシクロヘキシルであり、ここで、各置換基は同じ炭素原子と結合していてもよく、各置換基は同一であっても異なってもよく；または

20

R^3 は、テトラヒドロピランである。

【0036】

一つの実施態様では、 R^3 は、フェニル、ピリジル、ピラジニルまたはピリミジニルであり、ここで、これらの基のそれぞれは、ハロ、シアノ、3個までのフルオロにより置換されていてもよい C_{1-2} アルキルおよび3個までのフルオロにより置換されていてもよい C_{1-2} アルコキシから選択される1個の置換基により置換されていてもよい。

【0037】

ある特定の実施態様では、 R^3 は、フェニルまたはピリジルであり、ここで、これらの基のそれぞれは、ハロ、シアノ、3個までのフルオロにより置換されていてもよい C_{1-2} アルキルおよび3個までのフルオロにより置換されていてもよい C_{1-2} アルコキシから選択される1または2個の置換基により置換されていてもよく、ここで、これらの置換基は同一であっても異なってもよい。

30

【0038】

一つの実施態様では、 R^3 は、フェニルまたはピリジルであり、ここで、これらの基のそれぞれは、ハロ、シアノ、3個までのフルオロにより置換されていてもよい C_{1-2} アルキルおよび3個までのフルオロにより置換されていてもよい C_{1-2} アルコキシから選択される1個の置換基により置換されていてもよい。

【0039】

一つの実施態様では、 R^3 は、フルオロ、メトキシ、エトキシ、シアノ、エチル、 $-CHF_2$ 、 $-OCF_3$ および $-CF_3$ から選択される1個の置換基により置換されていてもよいフェニルである。

40

【0040】

一つの実施態様では、 R^3 は、フルオロ、メトキシ、シアノ、エチルおよび $-CHF_2$ から選択される1個の置換基により置換されていてもよいフェニルである。

【0041】

別の実施態様では、 R^3 は、フルオロ、クロロ、メチル、メトキシおよびシアノから選択される1個の置換基により置換されていてもよいピリジルである。

【0042】

一つの実施態様では、 R^3 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニルまたはピリダジニルであり、ここで、これらの基のそれぞれは、フルオロ、クロロ、シアノ、メ

50

チル、エチル ジフルオロメチル ($-\text{CHF}_2$)、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシおよびトリフルオロメトキシ ($-\text{OCF}_3$) から選択される 1 または 2 個の置換基により置換されていてもよい。

【0043】

一つの実施態様では、 R^3 は、フェニル、ピリジルまたはピリミジニルであり、ここで、これらの基のそれぞれは、フルオロ、クロロ、シアノ、メチル、エチル ジフルオロメチル ($-\text{CHF}_2$)、トリフルオロメチル、メトキシおよびトリフルオロメトキシ ($-\text{OCF}_3$) から選択される 1 または 2 個の置換基により置換されていてもよい。

【0044】

一つの実施態様では、 R^3 がピリジルである場合、それは、2-ピリジル、3-ピリジルまたは 4-ピリジル、特に、上記で定義された基のいずれか 1 つにより置換されていてもよい 2-ピリジルである。

10

【0045】

一つの実施態様では、 R^3 がシクロヘキシルである場合、それは同じ炭素原子に結合している 2 個のフッ素原子で置換されている。特定の実施態様では、 R^3 が例えば 4, 4-ジフルオロシクロヘキシルとなるように、2 個のフッ素原子は、4 位に結合している。

【0046】

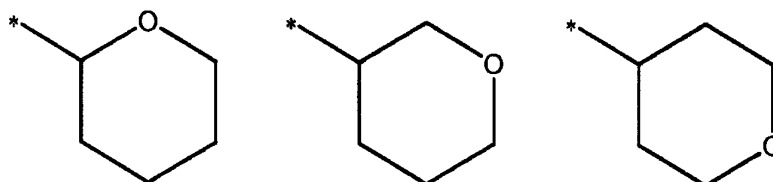
一つの実施態様では、 R^3 は、フルオロおよびクロロから選択される 1 個の置換基により置換されていてもよいピリジルである。特定の実施態様では、 R^3 は、フルオロにより置換されていてもよい 2-ピリジルである。一つの実施態様では、 R^3 は、フルオロにより置換された 2-ピリジルである。

20

【0047】

一つの実施態様では、 R^3 がテトラヒドロピランである場合、それは下記のうちの 1 つであり得る。

【化 5】



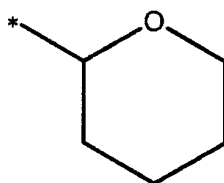
30

(式中、* は、結合点を表す)

【0048】

一つの実施態様では、 R^3 はテトラヒドロピランであり、それは下記である：

【化 6】



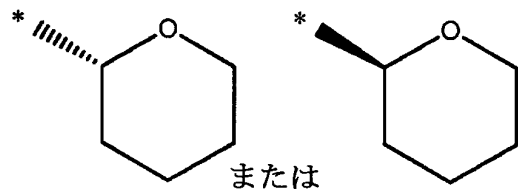
40

【0049】

一つの実施態様では、 R^3 がテトラヒドロピランである場合、それは特定の鏡像異性体、すなわち、(R) - または (S) - 鏡像異性体を対象とする。例としては下記が挙げられる：

50

【化 7】



【0050】

一つの実施態様では、 R^1 が2-ヒドロキシエチルである場合、

R^3 は、フルオロ、エチル、メトキシ、エトキシ、シアノ、トリフルオロメチル、 $-OCF_3$ および $-CHF_2$ から選択される1個の置換基により置換されていてもよいフェニルであるか；

R^3 は、フルオロ、クロロ、シアノ、メチルおよびメトキシから選択される1もしくは2個の置換基により置換されていてもよいピリジルであるか、ここで、これらの置換基は同一であっても異なってもよい；1個のメチル基により置換されていてもよいピリミジニルであるか；

R^3 は、非置換ピリダジニルであるか；

R^3 は、メチルおよびメトキシから選択される1個の置換基により置換されていてもよいピラジニルであるか；

R^3 は、1もしくは2個のフルオロにより置換されていてもよいシクロヘキシルであるか、ここで、各置換基は同じ炭素原子と結合していてもよく；または

R^3 は、テトラヒドロピランである。

【0051】

一つの実施態様では、 R^1 が2-ヒドロキシエチルである場合、 R^3 は、フルオロ、エチル、メトキシ、エトキシ、シアノ、トリフルオロメチル、 $-OCF_3$ および $-CHF_2$ から選択される1個の置換基により置換されていてもよいフェニル；フルオロ、クロロ、シアノ、メチルおよびメトキシから選択される1または2個の置換基により置換されていてもよいピリジル、ここで、これらの置換基は同一であっても異なってもよい；1個のメチル基により置換されていてもよいピリミジニル；非置換ピリダジニル；またはメチルおよびメトキシから選択される1個の置換基により置換されていてもよいピラジニルである。

【0052】

一つの実施態様では、 R^1 が2-ヒドロキシエチルである場合、 R^3 は、フルオロ、エチル、メトキシ、エトキシ、シアノ、トリフルオロメチル、 $-OCF_3$ および $-CHF_2$ から選択される1個の置換基により置換されていてもよいフェニル；フルオロ、クロロ、シアノ、メチルおよびメトキシから選択される1または2個の置換基により置換されていてもよいピリジル、ここで、これらの置換基は同一であっても異なってもよい；1個のメチル基により置換されていてもよいピリミジニル；または非置換ピリダジニルである。

【0053】

一つの実施態様では、 X はNであり； n は0であり； R^1 は2-ヒドロキシエチルであり；かつ R^3 は、フルオロまたはクロロ、好ましくは、フルオロにより置換されていてもよいピリジルである。

【0054】

一つの実施態様では、式(I)の化合物は、

(4-(2-(4-フルオロベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド)；

N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-(ピリミジン-4-イルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

4 - (2 - (4 - フルオロベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - メチル
ベンゼンスルホンアミド ;

N - メチル - 4 - (2 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル)
ベンゼンスルホンアミド ;

N - エチル - 4 - (2 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル)
ベンゼンスルホンアミド ;

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (2 - (4 - メトキシベンジル) - 2 H - テトラ
ゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル)
メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

10

4 - (2 - (4 - クロロベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - (2 - ヒ
ドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - (2 - (4 - シアノベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - (2 - ヒ
ドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - (2 - (4 - (ジフルオロメチル) ベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル)
- N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - (2 - ((4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル) - 2 H - テトラゾール -
5 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド ;

(R) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) - 4 - (2 - (ピリジン - 4 - イルメチル)
- 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド

20

(R) - 4 - (2 - ((4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル) - 2 H - テトラ
ゾール - 5 - イル) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - (2 - (4 - フルオロベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N
- (2 - ヒドロキシプロピル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - (1, 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 4 - (2 - (4 - フルオロベンジ
ル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - (1, 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 4 - (2 - (ピリジン - 4 - イル
メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 4 - (2 - (4 - フルオロベンジル) - 2 H
- テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

30

4 - (2 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 -
イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - (2 - (4 - エチルベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - (2 - ヒ
ドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - (2 - ((5 - シアノピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 -
イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - (2 - ((3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾー
ル - 5 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (2 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチ
ル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

40

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (2 - ((2 - メチルピリミジン - 4 - イル) メ
チル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(R) - 4 - (2 - (4 - フルオロベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N
- (2 - ヒドロキシプロピル) ベンゼンスルホンアミド ;

(R) - 4 - (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾ
ール - 5 - イル) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ベンゼンスルホンアミド ;

(R) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) - 4 - (2 - ((5 - メトキシピリジン - 2
- イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(R) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) - 4 - (2 - ((5 - メチルピリジン - 2 -
イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

50

(R) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) - 4 - (2 - (4 - メトキシベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (2 - ((5 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (2 - ((5 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド) ;

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (2 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (2 - ((2 - メチルピリジン - 4 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

2 - (4 - (2 - (4 - メトキシベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド ;

2 - (4 - (2 - (4 - メチルベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド ;

2 - (4 - (2 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド ;

2 - (4 - (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド ;

2 - (4 - (2 - ((4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド ;

2 - (4 - (2 - ((5 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド ;

2 - (4 - (2 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド ;

2 - (4 - (2 - ((2 - メチルピリジン - 4 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド ;

2 - (4 - (2 - (4 - フルオロベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニルスルホンアミド) 酢酸メチル ;

2 - (4 - (2 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニルスルホンアミド) 酢酸メチル ;

2 - (4 - (2 - (4 - フルオロベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド ;

2 - (4 - (2 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド ;

(4 - (2 - (4 - フルオロベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メトキシベンゼンスルホンアミド) ;

(N - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メトキシ - 4 - (2 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド) ;

(4 - (2 - (4 - シアノベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メトキシベンゼンスルホンアミド) ;

(4 - (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メトキシベンゼンスルホンアミド) ;

(2 - メトキシ - N - メチル - 4 - (2 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド) ;

(N - (シアノメチル) - 4 - (2 - (4 - フルオロベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド) ;

10

20

30

40

50

2 - (4 - (2 - (4 - フルオロベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシフェニルスルホンアミド) アセトアミド ;

2 - (4 - (2 - (4 - シアノベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシフェニルスルホンアミド) アセトアミド ;

2 - (2 - メトキシ - 4 - (2 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド ;

(N - (シアノメチル) - 4 - (2 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド) ;

(N - (シアノメチル) - 4 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド) ;

(N - (シアノメチル) - 4 - (2 - (ピリミジン - 4 - イルメチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド) ;

(N - (シアノメチル) - 2 - メトキシ - 4 - (2 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド) ;

(N - (シアノメチル) - 4 - (1 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド) ;

(N - (シアノメチル) - 4 - (1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド) ;

(4 - (1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド) ;

(N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド) ;

(4 - (1 - (4 - フルオロベンジル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド) ;

(N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (1 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド) ;

(4 - (1 - (4 - シアノベンジル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド) ;

(N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (1 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド) ;

(2 - (4 - (1 - (4 - フルオロベンジル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド) ;

(2 - (4 - (1 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド) ;

(R) - 4 - (1 - (4 - フルオロベンジル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド ;

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メチル - 4 - (2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - メチルベンゼンスルホンアミド ;

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - メチル - 4 - (2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

2 - フルオロ - 4 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド ;

2 - フルオロ - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

2 - フルオロ - 4 - (2 - (4 - フルオロベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド ;

10

20

30

40

50

2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;
4-(2-(シクロヘキシルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド;

2-クロロ-4-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド;

3-クロロ-4-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド;

2-(2-クロロ-4-(2-(4-フルオロベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)スルホンアミド)アセトアミド;

10

3-フルオロ-4-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド;

3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;

2,3-ジフルオロ-4-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド;

2,3-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;

2,6-ジフルオロ-4-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド;

20

(R)-2,6-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

N-(シアノメチル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;

N-(シアノメチル)-4-(2-(ピラジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;

N-(シアノメチル)-4-(2-(5-メチルピラジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;

30

N-(シアノメチル)-4-(2-(5-メトキシピラジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;

N-(シアノメチル)-4-(2-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;

N-(シアノメチル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;

2-(4-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)スルホンアミド)アセトアミド;

2-(4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)スルホンアミド)アセトアミド;

40

N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;

N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;

4-(2-(4-エトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド;

4-(2-(シクロヘキシルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド;

N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-(6-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;

50

N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-(ピリジン-3-イルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-(5-メトキシピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド)；

N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-(ピリダジン-4-イルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-(ピリダジン-3-イルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

4-(2-(4-シアノベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド；

N-(2-ヒドロキシエチル)-2-メトキシ-4-(2-(5-メトキシピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-フルオロ-4-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチルベンゼンスルホンアミド；

(4-(2-(1-(5-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド；

4-(2-(1-(5-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド；

4-(1-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド；

2-(4-(2-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニルスルホンアミド)アセトアミド；および

2-(4-(2-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-メトキシフェニルスルホンアミド)アセトアミド

からなるリストから選択される。

【0055】

特に、式(I)の化合物は、4-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミドである。

【0056】

さらに、式(I)の化合物は種々の互変異性形で存在し得ることも認識されるであろう。総ての潜在的互変異性体が本発明の範囲内にあると企図される。

【0057】

式(I)の化合物またはそれらの薬学上許容可能な塩は結晶形態または非晶質形態であってよい。さらに、本発明の化合物の結晶形態のいくつかは多形体として存在してもよく、それらは総て本発明の範囲内に含まれる。本発明の化合物の、最も熱力学的に安定な1または複数の多形形態が特に注目される。本発明の一つの態様において、式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩は結晶性である。

【0058】

本発明の化合物の多形形態は、限定されるものではないが、X線粉末回折(XRPD)、赤外線分光法(IR)、ラマン分光法、示差走査熱量測定法(DSC)、熱重量分析(TGA)および固体核磁気共鳴(ssNMR)を含むいくつかの従来の分析技術を用いて特性決定および識別を行うことができる。

【0059】

用語および定義

10

20

30

40

50

用語「3個までのフルオロにより置換されていてもよい C_{1-2} アルキル」は、本明細書で使用する場合、それぞれ3個までのフッ素原子により置換されていてもよいメチルまたはエチルを指す。よって、この定義内に含まれるフッ素原子を有する基の限定されない例は、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ および $-CH_2CF_3$ である。

【0060】

用語「3個までのフルオロにより置換されていてもよい C_{1-2} アルコキシ」は、本明細書で使用する場合、それぞれ3個までのフッ素原子により置換されていてもよいメトキシ（すなわち、 OCH_3 ）またはエトキシ（すなわち、 OCH_2CH_3 ）を指す。よって、この定義内に含まれるこのようなフッ素原子を有する基の限定されない例は、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ および $-OCH_2CF_3$ である。

10

【0061】

用語「ハロ」は、本明細書で使用する場合、F、ClおよびBr、好ましくは、FおよびClから選択されるハロゲンを指す。

【0062】

用語「アミノ」は、本明細書で使用する場合、 $-NH_2$ を指す。

【0063】

用語「ヒドロキシメチル」は、本明細書で使用する場合、水素原子の1つがOH基、すなわち、ヒドロキシル基に交換されているメチル基を指す。

【0064】

用語「シアノメチル」は、本明細書で使用する場合、水素原子の1つが $-CN$ 基、すなわち、シアノ基に交換されているメチル基を指す。

20

【0065】

用語「シアノ」は、本明細書で使用する場合、 $-CN$ 基を指す。

【0066】

用語「本発明の化合物」は、本明細書で使用する場合、式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を意味する。用語「本発明の化合物」は、上記で定義されたような本発明の化合物のいずれか1つを意味する。

【0067】

さらに、「式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩」または「本発明の化合物」などの句は、式(I)の化合物、式(I)の化合物の薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物、またはこれらの任意の薬学上許容可能な組合せを包含することが意図されると理解される。よって、例示を目的に本明細書で使用される限定されない例として、「式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩」は、溶媒和物として存在する式(I)の化合物の薬学上許容可能な塩を包含し、この句はまた、式(I)の化合物と式(I)の化合物の薬学上許容可能な塩の混合物も包含する。

30

【0068】

本明細書で式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩という場合には、遊離塩基またはその薬学上許容可能な塩としての式(I)の化合物を含むと理解されるべきである。よって、一つの実施態様では、本発明は、式(I)の化合物を対象とする。別の実施態様では、本発明は、式(I)の化合物の薬学上許容可能な塩を対象とする。

40

【0069】

用語「薬学上許容可能な」とは、健全な医学的判断の範囲内で、妥当なベネフィット／リスク比に見合って、過度な毒性、刺激作用、またはその他の問題もしくは合併症を伴わずに、ヒトおよび動物の組織との接触において使用するために好適な化合物（塩を含む）、材料、組成物、および投与形を指す。

【0070】

薬学上許容可能な塩としては、とりわけ、Berge, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19に記載されているもの、またはP H Stahl and C G Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection and Use, Second Edition Stahl/Wermuth: Wiley-VCH/VHCA, 2011 (<http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/pr>

50

oductCd-3906390519.htmlを参照)に列挙されているものが挙げられる。

【0071】

化合物が機能的に許容する場合、酸または塩基付加塩を含む、式(I)の化合物の好適な薬学上許容可能な塩を形成することができる。酸付加塩は、場合により有機溶媒などの好適な溶媒中、適当な酸との反応により形成により形成され得、結晶化および濾過によって単離することができる塩が得られる。塩基付加塩は、場合により有機溶媒などの好適な溶媒中、適当な塩基との反応により形成され得、結晶化および濾過によって単離することができる塩が得られる。

【0072】

代表的な薬学上許容可能な酸付加塩としては、限定されるものではないが、4-アセト
アミド安息香酸塩、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラ
ギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩(ベシル酸塩)、安息香酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、
酪酸塩、エデト酸カルシウム、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩(カンシル酸塩)、カ
プリン酸塩(デカン酸塩)、カプロン酸塩(ヘキサン酸塩)、カプリル酸塩(オクタン酸
塩)、桂皮酸塩、クエン酸塩、シクラミン酸塩、ジグルコン酸塩、2,5-ジヒドロキシ
安息香酸塩、ジコハク酸塩、ドデシル硫酸塩(エストール酸塩)、エデト酸塩(エチレン
ジアミン四酢酸塩)、エストール酸塩(ラウリル硫酸塩)、エタン-1,2-ジスルホン
酸塩(エジシル酸塩)、エタンスルホン酸塩(エシル酸塩)、ギ酸塩、フマル酸塩、ガラ
クトアル酸塩(ムチン酸塩)、ゲンチジン酸塩(2,5-ジヒドロキシ安息香酸塩)、グル
コヘプトン酸塩(グルセプト酸塩)、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、
グルタル酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、馬尿酸塩、
ヒドラバミン(N,N'-ジ(デヒドロアビエチル)-エチレンジアミン)、臭化水素酸
塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、イソ酪酸塩、乳酸塩、ラクトビ
オン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタ
ンスルホン酸塩(メシル酸塩)、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナフタレン-1,5-ジス
ルホン酸塩(ナパジシル酸塩)、ナフタレン-2-スルホン酸塩(ナプシル酸塩)、ニコ
チン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、p-アミノベンゼンスルホン酸塩、
p-アミノサリチル酸塩(p-aminosalicylate)、パモ酸塩(エンボン酸塩)、パントテン
酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルエチルバルビタール酸塩、リ
ン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩(トシル酸
塩)、ピログルタミン酸塩、ピルビン酸塩、サリチル酸塩、セバシン酸塩、ステアリン酸
塩、スバセチン酸塩、コハク酸塩、スルファミン酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、
テオクル酸塩(8-クロロテオフィリン酸塩)、チオシアン酸塩、トリエチオジド、ウン
デカン酸塩、ウンデシレン酸塩、および吉草酸塩が挙げられる。

【0073】

代表的な薬学上許容可能な塩基付加塩としては、限定されるものではないが、アルミニ
ウム、2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオール(TRIS、
トロメタミン)、アルギニン、ベネタミン(N-ベンジルフェネチルアミン)、ベンザチ
ン(N,N'-ジベンジルエチレンジアミン)、ビス-(2-ヒドロキシエチル)アミン、
ビスマス、カルシウム、クロロプロカイン、コリン、クレミゾール(1-p-クロロベン
ジル-2-ピロリルジン(pyrrolidine)-1'-イルメチルベンズイミダゾール)、シクロ
ヘキシルアミン、ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、ジエチルトリアミン、
ジメチルアミン、ジメチルエタノールアミン、ドーパミン、エタノールアミン、エチレン
ジアミン、L-ヒスチジン、鉄、イソキノリン、レピジン、リチウム、リシン、マグネシ
ウム、メグルミン(N-メチルグルカミン)、ペペラジン、ペペリジン、カリウム、プロ
カイン、キニーネ、キノリン、ナトリウム、ストロンチウム、テ-ブチルアミン、および
亜鉛が挙げられる。

【0074】

本明細書で使用する場合、用語「治療上有効な量」は、そのような量を需要していない
対応する対象に比べて、疾患、障害、もしくは副作用の治療、治癒、予防、もしくは改善

10

20

30

40

50

の向上、または疾患もしくは障害の発症率の低減をもたらすいずれの量も意味する。

【0075】

適当な「治療上有効な量」は、例えば、対象の年齢および体重、治療を要する厳密な病態およびその重症度、処方物の性質、ならびに投与経路を含むいくつかの因子によって異なり、最終的には主治医の裁量下にある。

【0076】

本明細書で治療という場合には、例えば、マイコバクテリア感染またはマイコバクテリア感染から起こる結核などの疾患を含む、確立された病態の治療を指すことが当業者に認識されるであろう。しかしながら、式(I)の化合物またはそれらの薬学上許容可能な塩は、病態に応じて、マイコバクテリア感染またはマイコバクテリア感染から起こる結核などの疾患の予防においても有用であり得る。よって、一つの実施態様では、疾患の治療または予防が提供される。別の実施態様では、疾患の治療が提供される。さらなる実施態様では、疾患の予防が提供される。

【0077】

式(I)の化合物は、1以上の不斉中心(キラル中心とも呼ばれる)を含み得るので、個々の鏡像異性体、ジアステレオ異性体、もしくは他の立体異性形、またはそれらの混合物として存在し得る。キラル炭素原子などのキラル中心はまた、アルキル基などの置換基内に存在していてもよい。式(I)、または本明細書に例示されるいずれかの化学構造中に存在するキラル中心の立体化学が明示されていない場合、その構造は、いずれの立体異性体も、またその総ての混合物を包含することが意図される。よって、1以上のキラル中心を含有する式(I)の化合物は、ラセミ混合物およびラセミ化合物を含むラセミ体、鏡像異性体的に濃縮された混合物、または鏡像異性体的に純粋な個々の立体異性体として使用され得る。

【0078】

化合物の製造

本発明の化合物は、標準的な化学法を含む様々な方法によって製造され得る。従前に定義された変数はいずれも、特に断りのない限り、従前に定義された意味を持ち続ける。以下のスキームに例示的な一般合成法を示し、これらの方法は、本発明の他の化合物を製造するために容易に適合させることができる。本発明の特定の化合物は、実施例の節に開示される試験手順に従って製造することができる。

【0079】

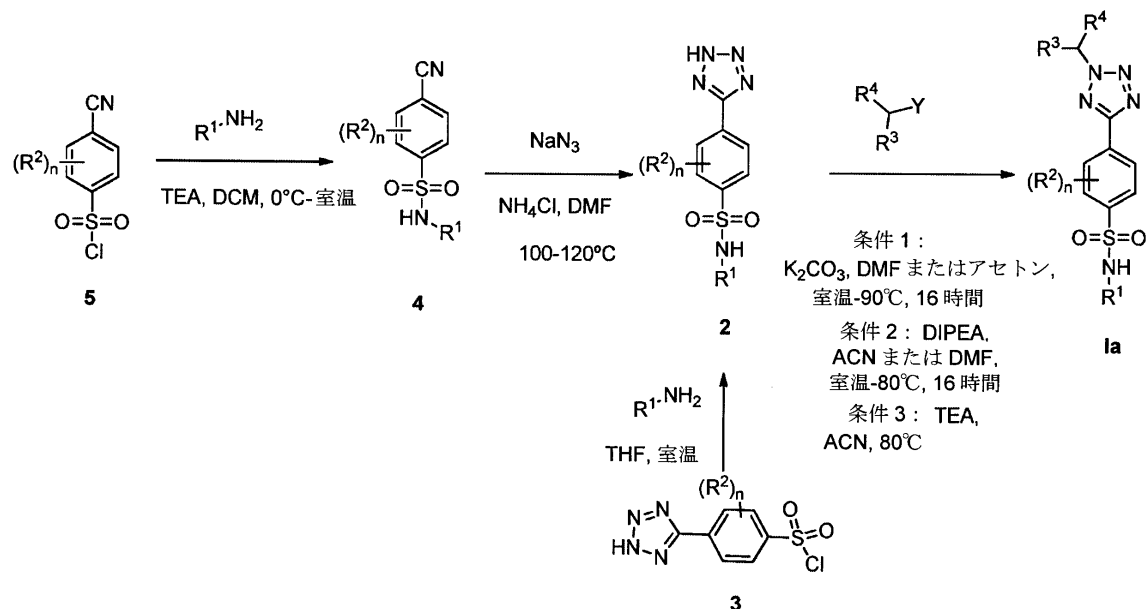
式(I)の化合物を合成するために使用される一般手順を以下の反応スキーム1~4に記載し、実施例で示す。

【0080】

式(I)の化合物の製造

式(Ia)の化合物、すなわち、 $X = N$ であり、かつ、 R^2 が請求項1に定義される通りである(すなわち、 n は1または2である)、特に、 F もしくは Cl 、または塩化スルホニルに隣接する場合もしくは R^2 が存在しない(すなわち、 n が0である)場合には OMe である式(I)のテトラゾール化合物は、スキーム1に図示される下記の一般手順に従って製造され得る。

【化 8】



10

R¹がメチル、エチル、C結合アセトアミド、酢酸メチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-1-プロピル、1,3-ジヒドロキシ-2-プロピルまたは1,2-ジヒドロキシ-3-プロピルであり、かつ、R²が請求項1に定義される通りである式(I)の化合物の製造

20

スキーム 1

【0081】

塩化スルホニル 5 を好適な溶媒、例えば、ジクロロメタンに溶解させ、TEAの存在下、式 R₁NH₂ を有するアルキルアミンを加えると式 4 の化合物が生成する。反応を好適な温度、例えば、0℃～周囲温度で行う。式 4 のニトリルとアジ化ナトリウムおよび塩化アンモニウムとの付加環化反応を好適な温度、例えば、100℃～120℃で行うと、5-置換 1H-テトラゾール 2 が生成する。

30

【0082】

あるいは、式 2 の化合物は、塩化スルホニル 3 の反応によって得てもよく、3 を好適な溶媒、例えば、テトラヒドロフランに溶解させた後、式 R₁NH₂ を有するアルキルアミンを加える。

【0083】

次に、化合物 2 を好適な溶媒、例えば、DMF、アセトニトリルまたはアセトンに溶解させ、好適な温度、例えば、室温～90℃で、無機塩基、例えば、炭酸カリウムまたは有機塩基、例えば、N,N-ジイソプロピルエチルアミンまたはTEAの存在下、式 R₃CH₂Y (式中、Y はメシラートまたはハリド、例えば、塩素または臭素などの脱離基である) を有するアルキル化剤を加える。

40

【0084】

R⁴がメチルである場合、スキーム 1 で示された条件 2 に実質的に従う条件がカップリング工程に使用される。

【0085】

式 Ia の化合物が精製後に得られた。

【0086】

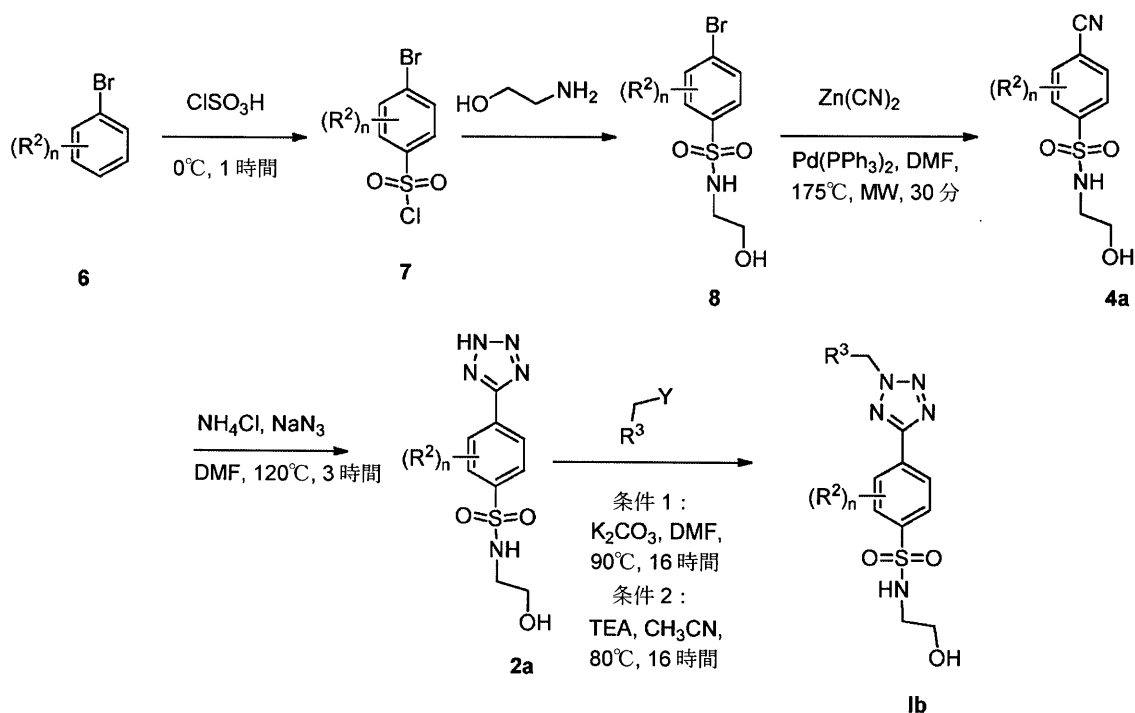
R₂がH以外である(すなわち、nは1または2である)式(I)のテトラゾール化合物(X=N)である式 Ib および Id の化合物は、スキーム 2 a および 2 c に図示されるような下記の一般手順に従って製造され得る。

【0087】

50

R^1 が2-ヒドロキシエチルであり、かつ、 R^2 がH以外である（例えば、 n が1または2である場合には請求項1に定義される通り、より詳しくは、メトキシ、フルオロまたはメチル）式（I）のテトラゾール化合物（ $X=N$ ）である式I bの化合物は、スキーム2 aに図示されるような下記の一般手順に従って製造され得る。

【化9】



スキーム 2a

【0088】

化合物6を、好適な温度、例えば、約0℃で、約1～3時間、クロロスルホン酸と反応させる。次に、対応する塩化スルホニル7を好適な溶媒、例えば、ジクロロメタンに溶解させ、TEAの存在下、式 $CH_2(OH)CH_2(NH_2)$ を有するアルキルアミンと反応させると式8の化合物が生成する。マイクロ波照射下、好適な温度、例えば、175℃で約0.5時間のアリアルハライド8と $Zn(CN)_2$ の、パラジウムにより触媒されるシアン化反応により、ニトリル化合物4aが得られる。好適な温度、例えば、120℃での、ニトリル4aとアジ化ナトリウムおよび塩化アンモニウムとの付加環化により、5-置換1H-テトラゾール2aが得られる。化合物2aを好適な溶媒、例えば、DMFまたはACNに溶解させ、無機塩基、例えば、炭酸カリウムまたは有機塩基、例えば、TEAの存在下、80～90℃の範囲の温度で、式 R_3CH_2Y （式中、Yは、メシラートまたはハライド、例えば、塩素または臭素などの脱離基である）を有するアルキル化剤と反応させる。

【0089】

式I bの化合物が精製後に得られる。

【0090】

R^1 がC結合アセトアミドであり、かつ、 R^2 が請求項1に定義される通り（特に、OMe、FまたはCl）であり、かつ、 n が1である場合、または R^2 が存在しない、すなわち、 n は0である、式（I）のテトラゾール化合物（ $X=N$ ）である式I cの化合物は、スキーム2 bに図示されるような下記の一般手順に従って製造され得る。

10

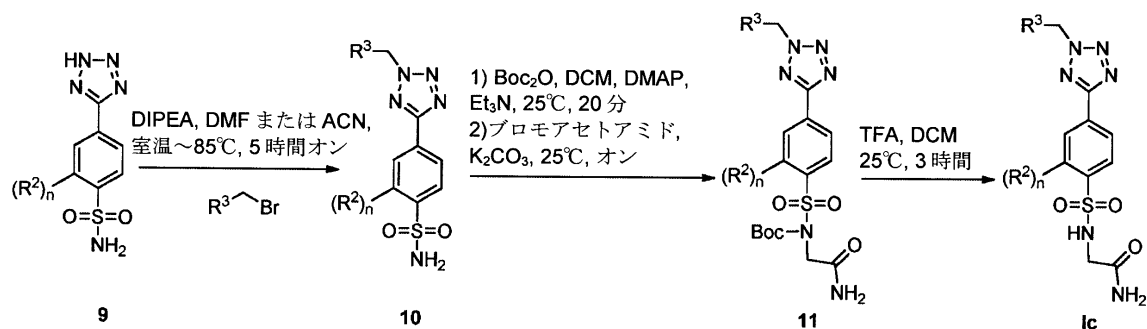
20

30

40

50

【化 10】



10

【0091】

化合物9を好適な溶媒、例えば、DMFに溶解させ、周囲温度～80℃の範囲の温度で、有機塩基、例えば、DIPEAの存在下、式 R_3CH_2Br を有するアルキル化剤と反応させる。ジクロロメタン中、 $(Boc)_2O$ 、トリエチルアミンおよび触媒量の4-ジメチルアミノピリジンによる化合物10の一保護、次いで、2-ブロモアセトアミドおよび炭酸カリウムを用いたN-アルキル化によりスルホンアミド11が得られる。例えば、周囲温度でジクロロメタン中、トリフルオロ酢酸を用いて化合物11からBoc保護基を除去すると化合物1cが得られる。

20

【0092】

式1cの化合物が精製後に得られる。

【0093】

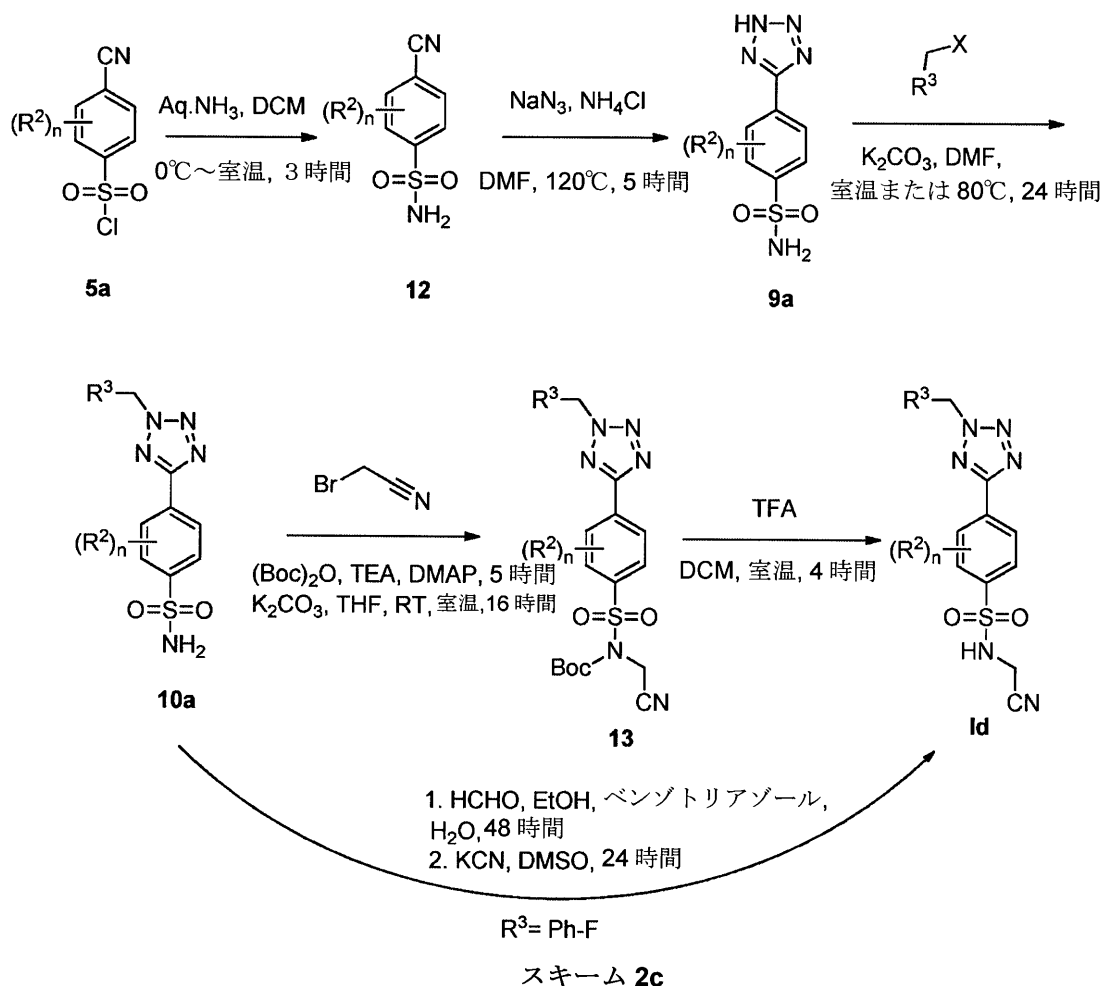
R^1 がシアノメチルである、式(I)のテトラゾール化合物である式1dの化合物は、スキーム2cに図示されるような下記の一般手順に従って製造され得る。

30

40

50

【化 1 1】



【0094】

塩化アリールスルホニル 5 a を好適な温度、例えば、0 °C ~ 周囲温度で、アンモニア水溶液および好適な溶媒、例えば、ジクロロメタンに溶解させ、第一級スルホンアミド 1 2 を生成する。アジ化ナトリウムおよび塩化アンモニウムによる式 1 2 のニトリルの付加環化反応を好適な温度、例えば、120 °Cで行って 5-置換 1H-テトラゾール 9 a を形成させる。化合物 9 a を好適な溶媒、例えば、DMF に溶解させ、周囲温度 ~ 80 °C の範囲の温度で、無機塩基、例えば、炭酸カリウムの存在下で、式 R₃CH₂Y (式中、Y は、メシラートまたはハリド、例えば、塩素または臭素などの脱離基である) を有するアルキル化剤と反応させる。(Boc)₂O、トリエチルアミンおよび触媒量の 4-ジメチルアミノピリジンによる化合物 10 a の一保護、次いで、臭化アルキルおよび炭酸カリウムを用いた N-アルキル化により Boc 保護スルホンアミド 13 が得られる。例えば、周囲温度でジクロロメタン中、トリフルオロ酢酸を用いて Boc 保護基を除去すると式 Id の化合物が得られる。生成物 Id が精製後に得られる。

【0095】

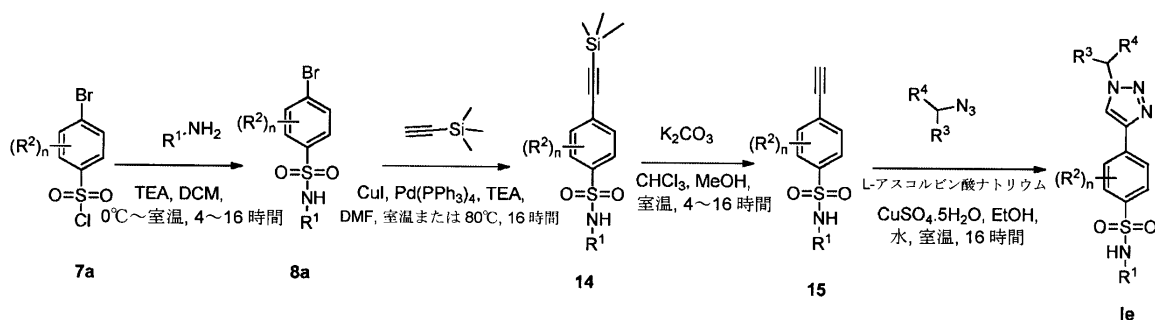
あるいは、エタノール／水中、スルホンアミド 10 a、ベンゾトリアゾールおよびホルムアルデヒドを周囲温度で約 48 時間攪拌し、ベンゾトリアゾール-ホルムアルデヒド付加物を DMSO に溶解させ、KCN で 24 時間処理すると化合物 Id (n が 0 である場合) が得られる。

【0096】

R¹ および R² が請求項 1 に定義される通りである (ただし、R¹ がシアノメチルである場合は含まない) 式 (I) のトリアゾール化合物 (X = CH) である式 I e の化合物は、

スキーム 3 に図示されるような下記の一般手順に従って製造され得る。

【化 1 2】



スキーム 3

【0097】

塩化アリールスルホニル 7 a を好適な溶媒、例えば、ジクロロメタンに溶解させ、好適な温度、例えば、0℃～周囲温度で、TEA の存在下、式 R_1NH_2 を有するアルキルアミンと反応させると式 8 a の化合物が得られる。周囲温度～80℃の範囲の温度で、塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下、好適な溶媒、例えば、DMF 中で好適な触媒系、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）およびヨウ化銅（I）を用い、園頭型反応で、式 9 a の臭化アリールを（トリメチルシリル）アセチレンとカップリングすると式 14 の化合物が得られる。15 の化合物を得るための 14 の脱保護は、周囲温度で、好適な溶媒、例えば、クロロホルム／メタノール中、塩基、例えば、炭酸カリウムを用いて達成することができる。式 I e の 1, 4-二置換 1, 2, 3-トリアゾールは、適当な芳香族アジドと式 15 の末端アセチレンの間の銅（I）により触媒される 1, 3-双極子環付加反応により得られ、ここで、硫酸銅（II）五水和物が周囲温度で、エタノールと水の混合物中、アスコルビン酸ナトリウムにより還元される。式 I e 化合物が精製後に得られる。

【0098】

R_1 がシアノメチルである式（I）のトリアゾール化合物（ $X = CH$ ）である式（I f）の化合物は、スキーム 4 に図示されるような下記の一般手順に従って製造され得る。

10

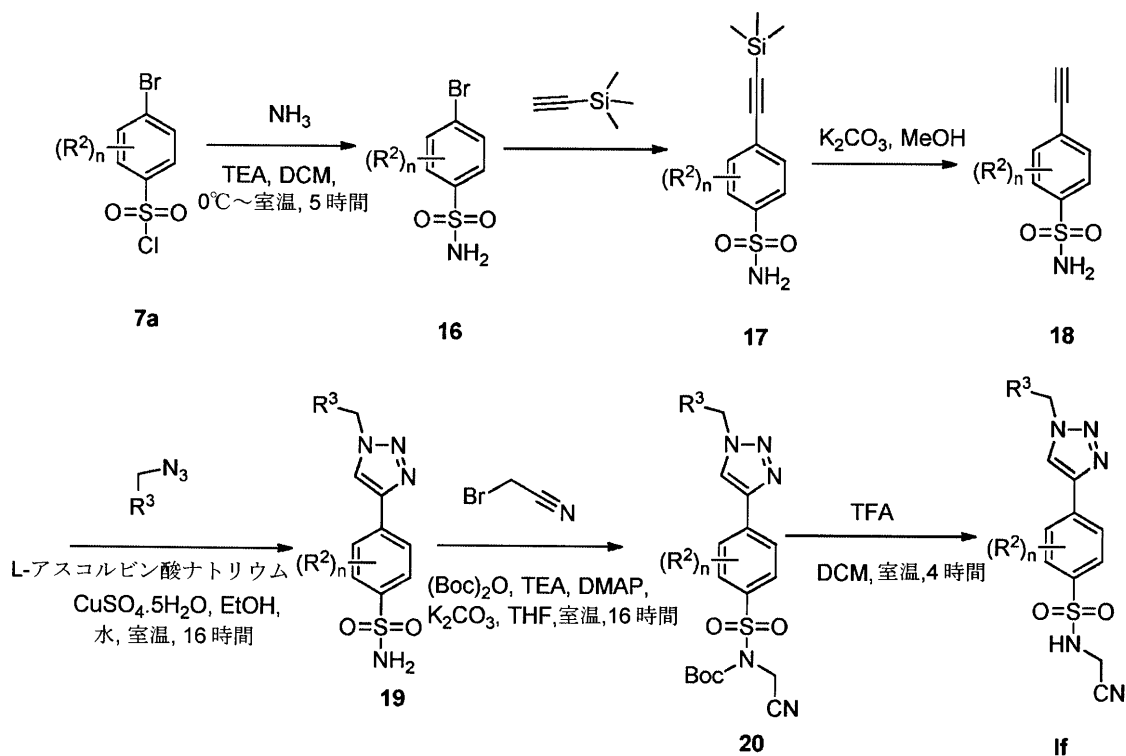
20

30

40

50

【化 1 3】



スキーム 4

【0099】

塩化アリールスルホニル 7a は、好適な溶媒、例えば、ジクロロメタン中に溶解させ、好適な温度、例えば、0℃～周囲温度で、TEA の存在下、アンモニアと反応させると式 16 の化合物が得られる。27℃で、塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下、好適な溶媒、例えば、DMF 中、好適な触媒系、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）およびヨウ化銅（Ⅰ）を用い、園頭型反応で、式 16 の臭化アリールを（トリメチルシリル）アセチレンとカップリングすると式 17 の化合物が得られる。式 18 の化合物を得るための式 17 の化合物の脱保護は、室温で、好適な溶媒、例えば、クロロホルム／メタノール中、塩基、例えば、炭酸カリウムを用いて達成することができる。式 19 の 1, 4-二置換 1, 2, 3-トリアゾールは、適当な芳香族アジドと式 18 の末端アセチレンとの間の、銅（Ⅰ）により触媒される 1, 3-双極子環付加反応により得られ、ここで、硫酸銅（Ⅱ）五水和物が周囲温度で、エタノールと水の混合物中、アスコルビン酸ナトリウムにより還元される。（Boc）₂O、トリエチルアミンおよび触媒量の 4-ジメチルアミノピリジンによる 19 の一保護、次いで、臭化アルキルおよび炭酸カリウム用いた N-アルキル化によりスルホンアミド 20 が得られる。例えば、周囲温度で、ジクロロメタン中、トリフルオロ酢酸を用いて Boc 保護基を除去すると化合物 If が得られる。式 If の化合物が精製後に得られる。

【0100】

使用方法

一つの態様において、本発明は、療法において使用するための式（Ⅰ）の化合物、またはその薬学上許容可能な塩に関する。

【0101】

一つの態様において、本発明は、マイコバクテリア感染の治療において使用するための式（Ⅰ）の化合物、またはその薬学上許容可能な塩に関する。マイコバクテリア感染は、マイコバクテリアの感染により引き起こされる感染である。

【0102】

マイコバクテリアは、下記のマイコバクテリア群の1つのメンバーであり得る：結核菌群(*Mycobacterium tuberculosis complex*) (MTC)、鳥結核菌群(*Mycobacterium avium complex*) (MAC)、マイコバクテリウム・ゴルドネ(*Mycobacterium gordonae*)分岐群、マイコバクテリウム・カンサシイ(*Mycobacterium kansasii*)分岐群、マイコバクテリウム・ケローネ(*Mycobacterium chelonae*)分岐群、マイコバクテリウム・フォルツイツム(*Mycobacterium fortuitum*)分岐群、マイコバクテリウム・パラフォルツイツム(*Mycobacterium parafortuitum*)分岐群またはマイコバクテリウム・バッカエ(*Mycobacterium vaccae*)分岐群。マイコバクテリアはまた、マイコバクテリウム・ウルセランス(*Mycobacterium ulcerans*)または癩菌(*Mycobacterium leprae*)であってもよい。

10

【0103】

一つの実施態様では、マイコバクテリアは、結核菌群(MTC)のメンバーである。

【0104】

結核菌群(MTC)のメンバーとしては、結核菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、マイコバクテリウム・アフリカヌム(*Mycobacterium africanum*)、ウシ結核菌(*Mycobacterium bovis*)、ウシ結核菌BCG、マイコバクテリウム・カネッティ(*Mycobacterium canetti*)、マイコバクテリウム・カプレ(*Mycobacterium caprae*)、マイコバクテリウム・ミクロティ(*Mycobacterium microti*)およびマイコバクテリウム・ピンニペディ(*Mycobacterium pinnipedii*)が含まれる。これらのマイコバクテリアは、ヒトおよび動物結核の病原体である。結核菌がヒト結核の主因である。

20

【0105】

一つの実施態様では、感染は、結核菌感染である。言い換えれば、マイコバクテリア感染は、結核菌感染により引き起こされる。

【0106】

一つの実施態様では、結核菌は、多剤耐性である。

【0107】

鳥結核菌群(MAC)のメンバーとしては、鳥結核菌、ヨーネ菌(*Mycobacterium avium paratuberculosis*)、マイコバクテリウム・アビウム・シラチクム(*Mycobacterium avium silaticum*)、マイコバクテリウム・アビウム・ホミニススuis(*Mycobacterium avium hominissuis*)、マイコバクテリウム・コルムビエンス(*Mycobacterium columbiense*)およびマイコバクテリウム・インジクス・プラニー(*Mycobacterium indicus pranii*)が含まれる。

30

【0108】

マイコバクテリウム・ゴルドネ分岐群のメンバーとしては、マイコバクテリウム・アシアチクム(*Mycobacterium asiaticum*)およびマイコバクテリウム・ゴルドネが含まれる。

【0109】

マイコバクテリウム・カンサシイ分岐群のメンバーとしては、マイコバクテリウム・ガストリ(*Mycobacterium gastri*)およびマイコバクテリウム・カンサシイが含まれる。

【0110】

マイコバクテリウム・ケローネ分岐群のメンバーとしては、マイコバクテリウム・アブセサス(*Mycobacterium abscessus*)、マイコバクテリウム・ボレッティ(*Mycobacterium bolletii*)およびマイコバクテリウム・ケローネが含まれる。

40

【0111】

マイコバクテリウム・フォルツイツム分岐群のメンバーとしては、マイコバクテリウム・ボエニッケイ(*Mycobacterium boenickei*)、マイコバクテリウム・ブリスバネンス(*Mycobacterium brisbanense*)、マイコバクテリウム・コスメティックム(*Mycobacterium cosmeticum*)、マイコバクテリウム・フォルツイツム、マイコバクテリウム・フォルツイツム亜種アセトアミドリティックム(*Mycobacterium fortuitum subspecies acetamidolyticum*)、マイコバクテリウム・ハウストネンス(*Mycobacterium houstonense*)、マイコバクテリウム・マゲリテンス(*Mycobacterium mageritense*)、マイコバクテリウム・

50

ネアルレアンセンス(*Mycobacterium neworleansense*)、マイコバクテリウム・ペレグリヌム(*Mycobacterium peregrinum*)、マイコバクテリウム・ポルシヌム(*Mycobacterium porcinum*)、マイコバクテリウム・セネガレンス(*Mycobacterium senegalense*)およびマイコバクテリウム・セプティクム(*Mycobacterium septicum*)が含まれる。

【0112】

マイコバクテリウム・パラフォルツイツム分岐群のメンバーとしては、マイコバクテリウム・アウストロアフリカヌム(*Mycobacterium austroafricanum*)、マイコバクテリウム・ディエルンホフェリ(*Mycobacterium diernhoferi*)、マイコバクテリウム・フレデリクスバーゲンス(*Mycobacterium frederiksbergense*)、マイコバクテリウム・ホドレリ(*Mycobacterium hodleri*)、マイコバクテリウム・ネオアウルム(*Mycobacterium neoaurum*)およびマイコバクテリウム・パラフォルツイツムが含まれる。

10

【0113】

よって、マイコバクテリア感染は、下記から選択されるマイコバクテリアの感染により引き起こされ得る：結核菌、マイコバクテリウム・アフリカヌム、ウシ結核菌、ウシ結核菌BCG、マイコバクテリウム・カネッティ、マイコバクテリウム・カプレ、マイコバクテリウム・ミクロティ、マイコバクテリウム・ピンニペディ、鳥結核菌、ヨーネ菌、マイコバクテリウム・アビウム・シラチクム、マイコバクテリウム・アビウム・ホミニッスイス、マイコバクテリウム・コルムビエンス、マイコバクテリウム・インジクス・プラニー、マイコバクテリウム・アジアチクム、マイコバクテリウム・ゴールドネ、マイコバクテリウム・ガストリ、マイコバクテリウム・カンサシイ、マイコバクテリウム・アブセサス、マイコバクテリウム・ボレッティ、マイコバクテリウム・ケローネ、マイコバクテリウム・ボエニッケイ、マイコバクテリウム・ブリスバネンス、マイコバクテリウム・コスメティクム、マイコバクテリウム・フォルツイツム、マイコバクテリウム・フォルツイツム亜種アセトアミドリチクム、マイコバクテリウム・ハウストネンス、マイコバクテリウム・マゲリテンス、マイコバクテリウム・ネアルレアンセンス、マイコバクテリウム・ペレグリヌム、マイコバクテリウム・ポルシヌム、マイコバクテリウム・セネガレンス、マイコバクテリウム・セプティクム、マイコバクテリウム・アウストロアフリカヌム、マイコバクテリウム・ディエルンホフェリ、マイコバクテリウム・フレデリクスバーゲンス、マイコバクテリウム・ホドレリ、マイコバクテリウム・ネオアウルム、マイコバクテリウム・パラフォルツイツム、マイコバクテリウム・ウルセランスおよび癩菌。

20

30

【0114】

別の態様において、本発明は、マイコバクテリアの感染により引き起こされる疾患の治療において使用するための式(I)の化合物、またはその薬学上許容可能な塩に関し、そのマイコバクテリアは以上に記載したものから選択される。

【0115】

マイコバクテリアの感染により引き起こされる疾患としては、限定されるものではないが、結核（例えば、結核菌から）、癩病（例えば、癩菌から）、ヨーネ病（例えば、ヨーネ菌から）、ブルーリまたはバーンズデール潰瘍（例えば、マイコバクテリウム・ウルセラヌ(*Mycobacterium ulceran*)から）、クローン病（例えば、ヨーネ菌から）、肺疾患または肺感染、肺炎、嚢、滑膜、腱鞘、限局性膿瘍、リンパ節炎、皮膚および軟組織感染、ウィндаミア夫人症候群（例えば、鳥結核菌群(MAC)から）、MAC肺疾患、播種性鳥結核菌群(DMAC)、播種性マイコバクテリウム・アビウム・イントラセルラレ群(*disseminated Mycobacterium avium intraceullulare complex*) (DMAIC)、ホットタブ肺（例えば、鳥結核菌群から）、MAC乳腺炎、MAC化膿性筋炎、または肉芽腫疾患が挙げられる。

40

【0116】

一つの実施態様では、疾患は、結核である。よって、本発明の一つの態様は、結核の治療において使用するための式(I)の化合物、またはその薬学上許容可能な塩に関する。

【0117】

別の態様において、本発明は、必要とする哺乳動物におけるマイコバクテリア感染の治

50

療方法に関し、前記治療は、前記哺乳動物に治療上有効な量の式（Ⅰ）の化合物、またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる。本明細書に記載されるように、マイコバクテリア感染は、マイコバクテリアの感染により引き起こされるものである。マイコバクテリアは、本明細書に記載される通りである。

【0118】

一つの実施態様では、本発明は、結核菌感染の治療方法に関する。

【0119】

別の態様において、本発明は、必要とする哺乳動物におけるマイコバクテリアの感染により引き起こされる疾患の治療方法に関し、前記治療は、前記哺乳動物に治療上有効な量の式（Ⅰ）の化合物、またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる。

10

【0120】

一つの実施態様では、疾患は、結核である。よって、本明細書ではまた、必要とする哺乳動物における結核の治療方法も記載され、前記治療は、前記哺乳動物に治療上有効な量の式（Ⅰ）の化合物、またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる。

【0121】

一つの実施態様では、哺乳動物は、ヒトである。

【0122】

別の態様において、本発明は、マイコバクテリア感染の治療またはマイコバクテリアの感染により引き起こされる疾患の治療において使用するための薬剤の製造における式（Ⅰ）の化合物、またはその薬学上許容可能な塩の使用に関する。

20

【0123】

本明細書ではまた、結核の治療において使用するための薬剤の製造における式（Ⅰ）の化合物、またはその薬学上許容可能な塩の使用も記載される。

【0124】

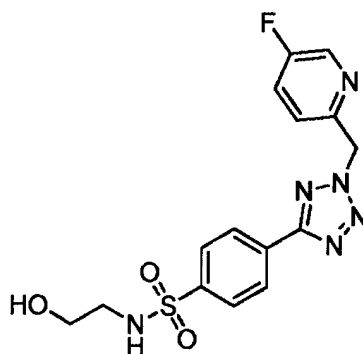
ある実施態様では、結核の治療は、多剤耐性結核、広域薬剤耐性、または薬剤感受性結核の治療を対象とし得る。加えて、治療は、肺結核および／または肺外結核も対象とし得る。治療はまた、潜在性TBの治療も対象とし得る。

【0125】

ある実施態様では、上記の方法および治療において使用するための式（Ⅰ）の化合物は、下記の構造を有する4-（2-（（5-フルオロピリジン-2-イル）メチル）-2H-テトラゾール-5-イル）-N-（2-ヒドロキシエチル）ベンゼンスルホンアミドである。

30

【化14】



40

【0126】

医薬組成物

式（Ⅰ）の化合物またはそれらの薬学上許容可能な塩は、必ずしも必要ではないが通常は、患者への投与前に医薬組成物へと処方される。従って、別の態様において、式（Ⅰ）の化合物またはその薬学上許容可能な塩と薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組

50

成物が提供される。

【0127】

医薬組成物は、任意の適当な経路、例えば、経口（口内または舌下を含む）、吸入、鼻腔内、局所（口内、舌下または経皮を含む）、非経口（皮下、筋肉内、静脈内または皮内を含む）経路によって投与され得る。特に、医薬組成物は、経口投与経路によって投与される。

【0128】

好適な薬学上許容可能な賦形剤としては、下記の種類の賦形剤が含まれる：担体、希釈剤、増量剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、流動促進剤、造粒剤、コーティング剤、湿潤剤、溶剤、補助溶剤、沈殿防止剤、乳化剤、甘味剤、香味剤、矯臭剤、着色剤、固化防止剤、保湿剤、キレート剤、可塑剤、増粘剤、酸化防止剤、保存剤、安定剤、界面活性剤および緩衝剤。

10

【0129】

本発明の化合物を処方するための好適な方法は当業者に周知であり、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版 2006に記載されている。

【0130】

医薬組成物は、単位用量あたりに所定量の有効成分を含有する単位投与形で提供され得る。好ましい単位投与組成物は、一日用量もしくは部分用量またはその適当な分割量の有効成分を含有するものである。従って、このような単位用量は、1日1回より多く投与され得る。好ましい単位投与組成物は、本明細書で上記に列挙されるような一日用量もしくは部分用量（1日1回より多い投与向け）、またはその適当な分割量の有効成分を含有するものである。

20

【0131】

式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩が結核の治療において使用される場合、それらは単独で使用されても、またはさらなる抗マイコバクテリア薬、特に、さらなる抗結核薬および／もしくは抗レトロウイルス薬を含む抗ウイルス薬などのさらなる治療薬と組み合わせて使用されてもよい。

【0132】

例えば、本発明は、（a）式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩と（b）さらなる抗結核薬との組合せに関する。ある実施態様では、この組合せは、2種類、3種類、4種類、5種類、6種類または7種類の付加的抗結核薬を含んでなる。例えば、多剤耐性結核の治療においては、4種類以上の薬物の組合せを患者に投与することが一般的である。例えば、薬剤感受性結核の治療では、3種類または4種類の薬物の組合せを患者に投与することが一般的である。

30

【0133】

さらなる抗結核薬は、結核の治療のために開発中の、承認された、または推奨される薬剤であり、イソニアジド、リファンピン、ピラジニアミド、エタンブトール、モキシフロキサシン、リファペンチン、クロファジミン、エチオナミド、プロチオナミド、イソキシル、チアセタゾン、ジアリールキノリン（例えば、ベダキリン（TMC207）またはTBAL-587）、ニトロイミダゾーオキサジンPA-824（プレトマニド）、デラマニド（OPC-67683）、オキサゾリジノン（例えば、リネゾリド、テジゾリド、ラデゾリド、ステゾリド（PNU-100480）、ポシゾリド（AZD-5847）またはTBI-223）、EMB類似体SQ109、OPC-167832、GSK3036656A（GSK070としても知られる）、GSK2556286、GSK3211830、ベンゾチアジノン（例えば、BTZ043またはPBTZ169）、アザインドール（例えば、TBA-7371）、ジニトロベンズアミド、またはβ-ラクタム（例えば、サンフェトリネム、メロペネム、ファロペネム、エルタペネム、テビペネム）もしくはβ-ラクタム合剤（例えば、AUGMENTIN（クラブラン酸アモキシシリン））から選択され得る。

40

【0134】

50

一つの実施態様では、さらなる抗結核薬は、結核の治療のために開発中の、承認された、または推奨される薬剤であり、イソニアジド、リファンピン、ピラジンアミド、エタンブトール、モキシフロキサシン、リファペンチン、クロファジミン、エチオナミド、プロチオナミド、イソキシル、チアセタゾン、ベダキリン（TMC207）、ニトロイミダゾーオキサジンPA-824、デラマニド（OPC-67683）、オキサゾリジノン（例えば、リネゾリド、テジゾリド、ラデゾリド、ステゾリド（PNU-100480）、またはポシゾリド（AZD-5847））、EMB類似体SQ109、OPC-167832、GSK3036656（GSK070としても知られる）、GSK2556286、GSK3211830、およびベンゾチアジノンまたはジニトロベンズアミドから選択され得る。

10

【0135】

本発明による組合せ物は、抗レトロウイルス(antiretroviral)薬を含む抗ウイルス薬をさらに含んでなり得る。

【0136】

このような抗レトロウイルス薬は、ジドブジン、ジダノシン、ラミブジン、ザルシタビン、アバカビル、スタブジン、アデホビル、アデホビル・ジビボキシル、フォジブジン、トドキシル、エムトリシタビン、アロブジン、アムドキシビル、エルブシタビン、ネビラピン、デラビルジン、エファビレンツ、ロビライド、イミュノカル、オルチプラズ、カプラビリン、レルシビル、GSK2248761、TMC-278、TMC-125、エトラビリン、サキナビル、リトナビル、インジナビル、ネルフィナビル、アンブレナビル、ホスアンブレナビル、ブレカナビル、ダルナビル、アタザナビル、チプラナビル、パリナビル、ラシナビル、エンフビルチド、T-20、T-1249、PRO-542、PRO-140、TNX-355、BMS-806、BMS-663068およびBMS-626529、5-ヘリックス、ラルテグラビル、エルビテグラビル、GSK1349572、GSK1265744、ピクリビロク（Sch-C）、Sch-D、TAK779、マラビロク、TAK449、ジダノシン、テノホビル、ロピナビル、およびダルナビルから選択され得る。

20

【0137】

これらの組合せ物は、有利には、医薬組成物または処方物の形態で使用するために提供され得る。よって、本明細書ではまた、（a）本明細書に記載されるような式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩を、（b）さらなる抗結核薬、および（c）場合により抗レトロウイルス薬などの抗ウイルス薬、および（d）本明細書に記載されるような1種類以上の薬学上許容可能な賦形剤とともに含んでなる医薬組成物も企図される。

30

【0138】

式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩およびさらなる治療薬と一緒に投与されても別に投与されてもよく、別に投与される場合には、これは任意の順序で（同じまたは異なる投与経路により）別にまたは逐次に行ってもよい。本発明の化合物またはその薬学上許容可能な塩およびさらなる治療上有効な薬剤の量ならびに相対的な投与時機は、所望の組み合わせられた治療効果を達成するように選択する。

【実施例】

40

【0139】

以下、本発明を下記の限定されない例により説明する。本発明の特定の実施態様を以下に記載するが、当業者ならば、種々の変更および修飾が行えることを認識するであろう。他の製法と同様の方法で、または他の製法の一般法により行われた製法という場合には、時間、温度、後処理条件、試薬量の軽微な変更などの慣例のパラメーターの変動を包含し得る。

【0140】

下記の間mediateおよび実施例のあるものにおいて、出発材料は、他のintermediateまたは実施例番号の参照により特定される。これはいずれの特定の間mediateまたは実施例からの実際の材料も本明細書で例示される次工程で必ず使用されたことを意味するのではなく、関連のあ

50

る化合物名を示す簡潔な手段として使用される。

【0141】

略号

下記の一覧は、本明細書で使用する特定の略号および記号の定義を示す。この一覧は網羅的なものではなく、本明細書の以下に定義されない略号および記号は当業者には容易に明らかであることが認識されるであろう。本発明を記載する上で、化学元素は元素の周期表に従って特定される。

【0142】

ACN／MeCN アセトニトリル

anh 無水

Boc N-tert-ブトキシカルボニル

(Boc)₂O 二炭酸ジ-tert-ブチル

CDCl₃ 重水素化クロロホルム

conc. 濃

DCM ジクロロメタン

DIPEA ジイソプロピルエチルアミン

DMAP 4-ジメチルアミノピリジン

DMF N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO ジメチルスルホキシド

DMSO-d₆ 重水素化ジメチルスルホキシド

ee 鏡像異性体過剰率(enantiomeric excess)

Et₂O ジエチルエーテル

EtOAc 酢酸エチル

g グラム

h 時間

HATU N-[(ジメチルアミノ)-1H-1,2,3-トリアゾロー[4,5-b]ピリジン-1-イルメチレン]-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートN-オキシド

HCl 塩酸

HPLC 高速液体クロマトグラフィー

Hz ヘルツ

L リットル

LCMS 液体クロマトグラフィー／質量分析

M モル

メシル酸塩 メタンスルホン酸塩

MeOH メタノール

OMs メタンスルホン酸塩

MsCl 塩化メシル、塩化メタンスルホン

min 分

mL ミリリットル

mmol ミリモル

μM マイクロモル

MS 質量スペクトル

MW マイクロ波

N 規定濃度

NMR 核磁気共鳴法

PBr₃ 三臭化リン

pet. エーテル 石油エーテル

prep. 分取

rt／RT 室温

10

20

30

40

50

S a t 飽和
 S F C 超臨界流体クロマトグラフィー
 T F A トリフルオロ酢酸
 T E A トリエチルアミン
 T H F テトラヒドロフラン
 T H P テトラヒドロピラニル
 T L C 薄層クロマトグラフィー
 U P L C 超高速液体クロマトグラフィー
 P h ₃ P トリフェニルホスフィン

【0143】

10

分析装置

¹H NMRスペクトルは、Varian 400MHz装置またはBruker Ultrahield DPX 400 MHz装置で記録した。

【0144】

化学シフトは、100万分の1 (ppm、δ単位) で表す。結合定数 (J) はヘルツ (Hz) の単位である。分裂パターンは、見かけの多重度を表し、s (一重線)、d (二重線)、t (三重線)、q (四重線)、dd (二重の二重線)、dt (二重の三重線)、m (多重線)、br (幅広) として示される。

【0145】

温度は総て、セ氏度で示す。

20

【0146】

MSおよび液体クロマトグラフィー：MSは、PDA検出器を備えたWaters UPLC-質量分析範囲M/Z=2000までのSingle quad & Triple Quad、または四重極6120 (Agilent) システムを備えたHPLC Agilent 1100で記録した。

【0147】

HPLC/UPLCデータは、PDA検出器もしくは2695を備えたWaters Alliance機およびPDA検出器を備えたWaters H-ClassまたはHPLC半分取Agilent 1200で記録した。

【0148】

30

中間体

R3-Y中間体の合成

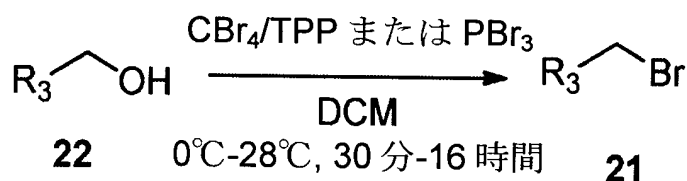
Yは、メシル酸基またはハリド、例えば、塩素または臭素などの脱離基である。

【0149】

式22のアルコール官能基を、0~28℃で、ジクロロメタン中、三臭化リン (PBr₃) の処理、またはジクロロメタン中、トリフェニルホスフィン (Ph₃P) および四臭化炭素 (CBr₄) で、対応するブロミド21に変換した。

【化15】

40

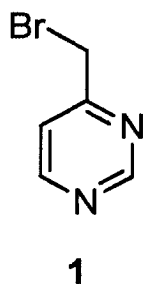


【0150】

中間体1：4-(ブロモメチル)ピリミジン：

50

【化 1 6】



10

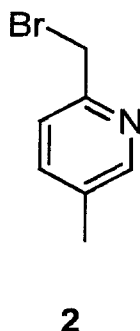
【0 1 5 1】

ジクロロメタン (15 mL) 中、ピリミジン-4-イルメタノール (500 mg、4.5454 mmol、商業的供給者：Manchester) の攪拌溶液に、0℃で四臭化炭素 (2.26 g、6.8181 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.786 g、6.8181 mmol) を加えた。この反応混合物を26℃で2時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を35℃にて減圧下で濃縮し、粗化合物を、石油エーテル中13%酢酸エチルで溶出させるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル100~200メッシュ) により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、4-(ブロモメチル)ピリミジン (270 mg、34%) を赤色の液体として得、これを¹H-NMRにより同定した。この粗物質を、精製を行わずに次反応で使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.19 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H)。

20

【0 1 5 2】

中間体 2 : 2-(ブロモメチル)-5-メチルピリジン :
【化 1 7】



30

【0 1 5 3】

ジクロロメタン (1.5 mL) 中、(5-メチルピリジン-2-イル)メタノール (150 mg、0.0012 mol、商業的供給者：Combi-Blocks) の溶液に、28℃でトリフェニルホスフィン (629 mg、0.0024 mol) を加えた。この反応混合物を0℃で15分間攪拌した後、四臭化炭素 (397 mg、0.0012 mol) を加えた。この反応混合物を28℃で3時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮し、2-(ブロモメチル)-5-メチルピリジン (350 mg、粗) を淡黄色のゴム状固体として得た。MS m/z (Mm, M+2) = 186.1, 188.1。この化合物をさらなる精製を行わずに次工程に使用した。

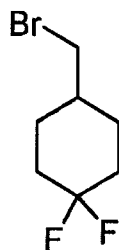
40

【0 1 5 4】

中間体 3 : 4-(ブロモメチル)-1,1-ジフルオロシクロヘキサン :

50

【化 18】



3

10

【0155】

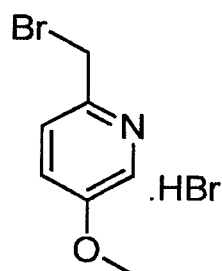
ジクロロメタン (5 mL) 中、(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) メタノール (1 g、0.0066 mol、商業的供給者：J & W P h a r m a) の溶液に、トリフェニルホスフィン (3.4 g、0.0133 mol) を 26℃ で加えた後、0℃ で、ジクロロメタン (5 mL) 中、四臭化炭素 (2.1 g、0.0066 mol) の溶液をゆっくり滴下した。この反応混合物を 26℃ で 16 時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を 26℃ にて減圧下で濃縮した。粗物質を 26℃ で 10 分間、n-ペンタン (100 mL) とともに攪拌した。n-ペンタン層をデカントし、減圧下で濃縮し、4-(ブロモメチル)-1, 1-ジフルオロシクロヘキサン (1.7 g) を無色の液体として得、これを ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.31 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.21-2.06 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.83-1.63 (m, 3H), 1.47-1.32 (m, 2H)。

20

【0156】

中間体 4：臭化水素酸 2-(ブロモメチル)-5-メトキシピリジン：

【化 19】



4

30

【0157】

ジクロロメタン (2 mL) 中、(5-メトキシピリジン-2-イル) メタノール (200 mg、0.00143 mol、商業的供給者：C o m b i - B l o c k s) の溶液に、0℃ で三臭化リン (0.4 mL) を加えた。この反応混合物を 28℃ で 2 時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮し、臭化水素酸 2-(ブロモメチル)-5-メトキシピリジン (300 mg) を褐色固体として得た。MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ & $[\text{M}+2\text{H}]^+ = 202.00$ および 204.0 。この化合物をさらなる精製を行わずに次工程に使用した。

40

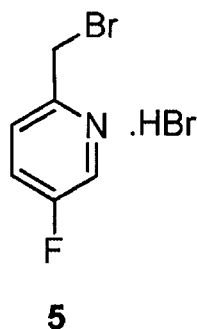
(M, M+2) = 202.00, 204.0

【0158】

中間体 5：臭化水素酸 2-(ブロモメチル)-5-フルオロピリジン：

50

【化 20】



10

【0159】

ジクロロメタン (15 mL) 中、(5-フルオロピリジン-2-イル) メタノール (600 mg、4.7244 mmol、商業的供給者: Combi-Blocks) の攪拌溶液に、三臭化リン (1.5 mL) を 0℃ で加えた。この反応混合物を 26℃ で 3 時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮し、臭化水素酸 2-(ブロモメチル)-5-フルオロピリジン (1.7 g) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76-8.62 (m, 1H), 8.12-7.94 (m, 1H), 7.76-7.64 (m, 1H), 4.66 (s, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 190.09。この化合物をさらなる精製を行わずに次工程に使用した。

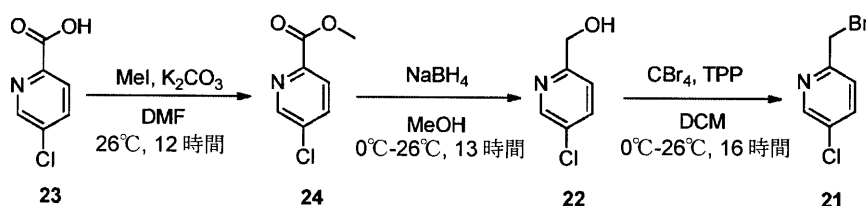
【0160】

20

中間体 8 の合成のための反応スキーム

26℃ で、DMF 中、ヨウ化メチル (MeI) および炭酸カリウム (K₂CO₃) を用いた化合物 23 のエステル化によりエステル 24 を得、これを 0~26℃ の範囲の温度で、メタノール中、水素化ホウ素ナトリウム (NaBH₄) で還元すると対応するアルコール 22 が得られる。

【化 21】

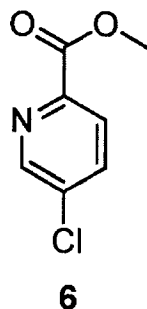


30

【0161】

中間体 6 : 5-クロロピコリン酸メチル :

【化 22】



40

【0162】

N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中、5-クロロピコリン酸 (1 g、6.34 mmol、商業的供給者: Combi-Blocks) の溶液に、26℃ で、炭酸カリ

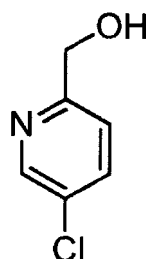
50

ウム (1.75 g、12.6 mmol)、次いで、ヨウ化メチル (0.8 mL、12.6 mmol) を加えた。この反応混合物を同じ温度で12時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を氷冷水 (100 mL) で急冷し、酢酸エチル (200 mL) で抽出した。有機層を水 (2×100 mL) およびブライン溶液 (100 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、5-クロロピコリン酸メチル (1.2 g) を褐色の液体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.77 (dd, $J = 2.4, 0.7$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.4, 0.7$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H)。MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 172.25$ 。この化合物をさらなる精製を行わずに次工程に使用した。

【0163】

中間体7：(5-クロロピリジン-2-イル)メタノール：

【化23】



7

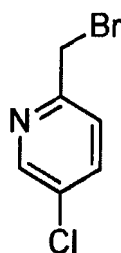
【0164】

メタノール (12 mL) 中、5-クロロピコリン酸メチル (1.2 g、0.007 mol、中間体6) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.53 g、0.014 mol) を0℃で少量ずつ加えた。この反応混合物を26℃で13時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を0℃に冷却し、氷水 (5 mL) で急冷した。この反応混合物を26℃で30分間攪拌し、酢酸エチル (4×20 mL) で抽出した。有機層を水 (2×20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、(5-クロロピリジン-2-イル)メタノール (500 mg、48.5%) を灰白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.26 (s, 1H)。MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 144.1$ 。

【0165】

中間体8：2-(ブロモメチル)-5-クロロピリジン：

【化24】



8

【0166】

ジクロロメタン (4 mL) 中、(5-クロロピリジン-2-イル)メタノール (500 mg、0.003 mol、中間体7) の溶液に、26℃でトリフェニルホスフィン (1.

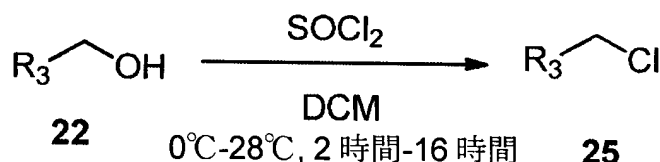
5.7 g、0.006 mol)を加えた後、0℃で、ジクロロメタン(1 mL)中、四臭化炭素(1.15 g、0.003 mol)の溶液を加えた。この反応混合物を26℃で16時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質を、石油エーテル中5%酢酸エチルで溶出させるカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100~200メッシュ)により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、2-(ブロモメチル)-5-クロロピリジン(200 mg、30%)を淡黄色の液体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H)。MS m/z [M] = 206.9。

【0167】

クロリド中間体9、10および11の合成のための一般スキーム

式22のアルコール官能基を、0~28℃でジクロロメタン中、塩化チオニルを用い、対応するクロリド25に変換する。

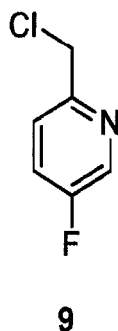
【化25】



【0168】

中間体9：2-(クロロメチル)-5-フルオロピリジン：

【化26】



【0169】

ジクロロメタン(200 mL)中、(5-フルオロピリジン-2-イル)メタノール(10 g、0.0787 mol、商業的供給者：Combi-Blocks)の溶液に、塩化チオニル(18.72 g、0.1574 mol、商業的供給者：Avra)を0℃でゆっくり加えた。この反応混合物を28℃として、2時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を0℃に冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液(200 mL)で急冷し、ジクロロメタン(5×100 mL)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、2-(クロロメチル)-5-フルオロピリジン(7 g、47%)を黄色の液体として得、これを¹H NMRにより同定した。この粗物質を、精製を行わずに次反応で使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.53-7.40 (m, 2H), 4.67 (s, 2H)。

【0170】

中間体9'：2-(クロロメチル)-5-フルオロピリジン塩酸塩：

10

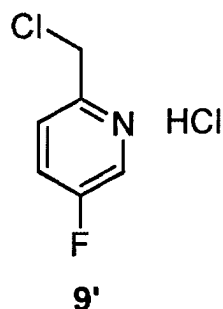
20

30

40

50

【化 2 7】



10

【0 1 7 1】

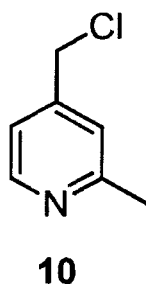
塩化チオニル (0.419 mL、5.74 mmol、商業的供給者: Aldrich) を、窒素下、室温で、ジクロロメタン (5.74 mL) 中、(5-フルオロピリジン-2-イル) メタノール (0.289 mL、2.87 mmol、商業的供給者: Combi-Blocks) の攪拌溶液に滴下した。この混合物を室温で16時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、2-(クロロメチル)-5-フルオロピリジン塩酸塩 (395 mg、2.170 mmol、76%) を得、これをさらなる精製を行わずに次工程で使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.68 (br s, 1H), 8.55 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.77 (dt, J = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 146.10。

20

【0 1 7 2】

中間体 10: 4-(クロロメチル)-2-メチルピリジン:

【化 2 8】



30

【0 1 7 3】

ジクロロメタン (20 mL) 中、(2-メチルピリジン-4-イル) メタノール (500 mg、4.06 mmol、商業的供給者: Combi-Blocks) の溶液に、0℃で塩化チオニル (0.45 mL、1.5 mmol) を加えた。この反応混合物を27℃とし、16時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (10 mL) で中和し (pH 7)、酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させ、4-(クロロメチル)-2-メチルピリジン (400 mg) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.57 (s, 3H)。MS m/z [M+H]⁺ = 142.0。

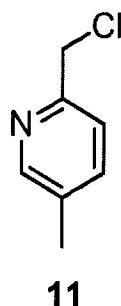
40

【0 1 7 4】

中間体 11: 2-(クロロメチル)-5-メチルピリジン:

50

【化 29】



10

【0175】

ジクロロメタン (20 mL) 中、(5-メチルピリジン-2-イル) メタノール (500 mg、4.06 mmol、商業的供給者：Pharma Blocks) の溶液に、0 °C で塩化チオニル (0.45 mL、6.09 mmol) を加えた。この反応混合物を 27 °C で 16 時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (20 mL) で中和し、酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、2-(クロロメチル)-5-メチルピリジン (400 mg、69%) を灰白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 2.35 (s, 3H)。MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 142.03$ 。

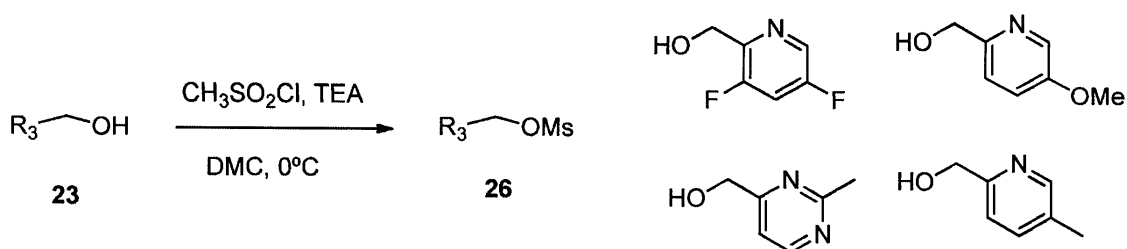
20

【0176】

中間体 12、13、14 および 15 の合成のための一般スキーム

式 $\text{R}_3\text{CH}_2\text{OH}$ の芳香族アルコール 23 を、0 °C の温度で、ジクロロメタン (DCM) 中、塩化メタンスルホンおよびトリエチルアミンを用い、その対応するメシラート 26 に変換する。

【化 30】

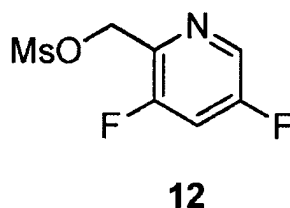


30

【0177】

中間体 12：メタンスルホン酸 (3,5-ジフルオロピリジン-2-イル) メチル：

【化 31】



40

【0178】

氷浴中、フラスコにジクロロメタン (1 mL)、(3,5-ジフルオロピリジン-2-

50

イル) メタノール (200 mg、1.378 mmol、商業的供給者: Renno the ch-China、トリエチルアミン (229 μ L、1.654 mmol) を装填し、最後に、塩化メタンスルホニル (118 μ L、1.516 mmol) を滴下した。この粗物質を同じ条件に1.5時間置いた。完了時に、この混合物を水とDCMとで分液し、DCMで抽出した(2 $\times$)。有機層をMgSO₄(無水物)で乾燥させ、濾過した。溶媒を真空条件下で蒸発させ、メタンスルホン酸(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)メチル(205 mg、0.918 mmol、66.6%)を得、これを¹H NMRにより同定した。この粗物質を、精製を行わずに次反応で使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 5.40 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H)。

10

【0179】

中間体13: メタンスルホン酸(2-メチルピリミジン-4-イル)メチル:

【化32】



13

20

【0180】

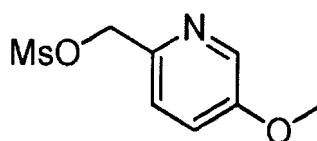
氷浴中、フラスコにジクロロメタン(1 mL)、(2-メチルピリミジン-4-イル)メタノール(200 mg、1.611 mmol、商業的供給者: Chembridge-USA)、トリエチルアミン(268 μ L、1.933 mmol)を装填し、最後に、塩化メタンスルホニル(138 μ L、1.772 mmol)を滴下した。この粗物質を同じ条件に1.5時間置いた。完了時に、この反応混合物を水とDCMとで分液し、DCMで抽出した(2 $\times$)。有機層をMgSO₄(無水物)で乾燥させ、濾過した。溶媒を真空条件下で蒸発させ、メタンスルホン酸(2-メチルピリミジン-4-イル)メチル(245 mg、1.212 mmol、75%)を得、これを¹H NMRおよびLCMSにより同定した。この粗物質を、精製を行わずに次反応で使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.74 (s, 3H)。MS m/z [M+H]⁺ = 203.21

30

【0181】

中間体14: メタンスルホン酸(5-メトキシピリジン-2-イル)メチル:

【化33】



14

40

【0182】

氷浴中、フラスコにジクロロメタン(1 mL)、(5-メトキシピリジン-2-イル)メタノール(200 mg、1.437 mmol、商業的供給者: ARK PHARM-U

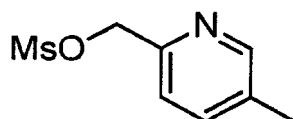
50

S A A K)、トリエチルアミン (239 μ L、1.725 mmol) を装填し、最後に、塩化メタンスルホン (123 μ L、1.581 mmol) を滴下した。この粗物質を同じ条件に1.5時間置いた。完了時に、この反応混合物を水とDCMとで分液し、DCMで抽出した (2 $\times$)。有機層をMgSO₄ (無水物) で乾燥させ、濾過した。溶媒を真空条件下で蒸発させ、メタンスルホン酸 (5-メトキシピリジン-2-イル) メチル (312 mg、1.437 mmol) を得、これをLCMSにより同定した。この粗物質を、精製を行わずに次反応で使用した。MS m/z [M+H]⁺ = 218.10

【0183】

中間体15：メタンスルホン酸 (5-メチルピリジン-2-イル) メチル：

【化34】



15

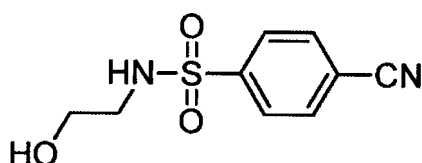
【0184】

氷浴中、フラスコにジクロロメタン (1 mL)、トリエチルアミン (270 μ L、1.949 mmol)、(5-メチルピリジン-2-イル) メタノール (211 μ L、1.624 mmol、商業的供給者：AstaTech) を装填し、最後に、塩化メタンスルホン (139 μ L、1.786 mmol) を滴下した。この粗物質を同じ条件に1.5時間置いた。完了時に、この反応混合物を水とDCMとで分液し、DCMで抽出した (2 $\times$)。有機層をMgSO₄ (無水物) で乾燥させ、濾過した。溶媒を真空条件下で蒸発させ、メタンスルホン酸 (5-メチルピリジン-2-イル) メチル (327 mg、1.624 mmol) を得、これをLCMSにより同定した。この粗物質を、精製を行わずに次反応で使用した。MS m/z [M+H]⁺ = 202.10

【0185】

中間体16：4-シアノ-N-(2-ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド：

【化35】



16

【0186】

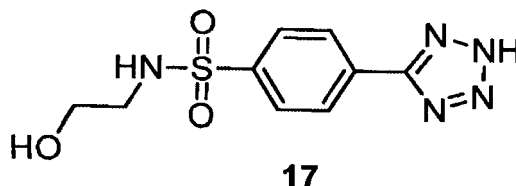
テトラヒドロフラン (500 mL) 中、塩化4-シアノベンゼン-1-スルホン (50 g、0.2487 mol、商業的供給者：Combi-Blocks)、2-アミノエタノール (18.2 g、0.2985 mol、商業的供給者：Combi-Blocks) の溶液に、0 $^{\circ}$ Cでトリエチルアミン (64 mL、0.4974 mol、商業的供給者：Alfa) を加えた。温度を28 $^{\circ}$ Cに上げ、この反応混合物を同じ温度で2時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を酢酸エチル (1000 mL) に溶解させ、水 (3 $\times$ 300 mL) で洗浄した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗物質を、ヘキサン中40%酢酸エチルで溶出させるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル100~200メッシュ) により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、4-シアノ-N-(2-ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド (30 g、53%) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (d,

$J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.94 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.93 (s, 1H), 4.69 (t, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.39-3.32 (m, 2H), 2.86-2.79 (d, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 2H)。MS m/z $[M-H]^- = 225.26$ 。

【0187】

中間体17：N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド：

【化36】



10

【0188】

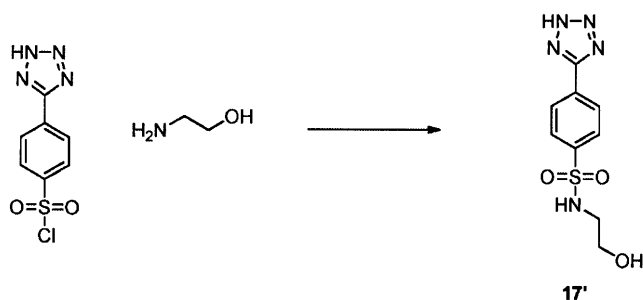
N,N-ジメチルホルムアミド(1000mL)中、4-シアノ-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド(10g、0.0442mol、中間体16)の溶液に、28℃でアジ化ナトリウム(28.7g、0.442mol)および塩化アンモニウム(23.6g、0.442mol)を加えた。この反応混合物を100℃に加熱し、同じ温度で3時間撹拌した。完了時に、この反応混合物を0℃に冷却し、1N HCl(500mL)で急冷し、0℃で2時間撹拌した。沈澱した固体を濾過し、真空下で乾燥させ、N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(6g、49%)を灰白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (br s, 1H), 8.37-8.28 (m, 2H), 8.02-7.97 (m, 2H), 7.88-7.82 (m, 1H), 3.38 (t, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H)。MS m/z $[M+H]^+ = 270.1$ 。

20

【0189】

中間体17'：N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド：

【化37】



30

【0190】

テトラヒドロフラン(25.5mL)に溶解させた塩化4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホニル(2.5g、10.22mmol、商業的供給者：Achem遮断-USA)を、窒素下、0℃で、テトラヒドロフラン(25.5mL)中、2-アミノエタノール(1.248g、20.44mmol、商業的供給者：Aldrich)の撹拌溶液に滴下した。この混合物を室温で16時間撹拌した。この反応混合物を1N HClで急冷し、DCMで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮してN-(2-ヒドロキシエチル)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(2g、7.43mmol、72.7%)を得、これをさらなる精製を行わずに次工程で使用した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26-8.20 (m, 2H), 8.02-7.97 (m, 2H), 7.80 (t, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.63 (br s, 1H), 3.37 (t, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 2H), 2.84 (q, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H)。MS m/z $[M+H]^+ = 270.18$

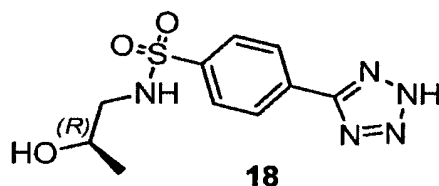
40

50

【0191】

中間体18：(R)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド：

【化38】



10

【0192】

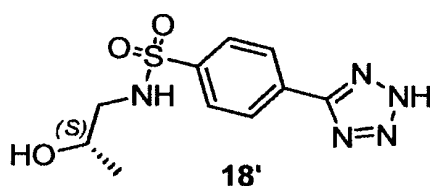
テトラヒドロフラン(0.7mL)に溶解させた塩化4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホニル(802mg、3.28mmol、商業的供給者：Achemblock-USA)を、窒素下、室温で、テトラヒドロフラン(0.7mL)中、(R)-1-アミノプロパン-2-オール(516μL、6.56mmol、商業的供給者：Aldrich)の攪拌溶液に滴下した。この混合物を室温で一晩攪拌した。完了時に、この反応混合物に5N HClを加え(7mL)、20mL DCM/MeOH(10%)で抽出した(×4)。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して白色固体の(R)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(553mg、1.952mmol、59.5%)を得、これをさらなる精製を行わずに次工程で使用した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24(d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.01(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.79(t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.62-3.57(m, 1H), 2.76-2.66(m, 2H), 1.00(d, J = 6.1 Hz, 3H)。MS m/z [M+H]⁺ = 284.17

20

【0193】

中間体18'：(S)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド：

【化39】



30

【0194】

テトラヒドロフラン(1.2mL)に溶解させた塩化4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホニル(150mg、0.613mmol、商業的供給者：Achem遮断-USA)を、窒素下、室温で、テトラヒドロフラン(1.2mL)中、(S)-1-アミノプロパン-2-オール(62.8μL、0.797mmol、商業的供給者：Aldrich)の攪拌溶液に滴下した。この混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応の完了時に、この反応混合物に2N HClを加え、DCM/MeOH(10%)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して白色固体の(S)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(110mg、0.388mmol、63%)を得、これをさらなる精製を行わずに次工程で使用した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24(d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.01(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.77(t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.64-3.56(m, 1H), 2.76-2.64(m, 2H), 1.00(d, J = 6.1 Hz, 3H)。MS m/z [M+H]⁺ = 284.2

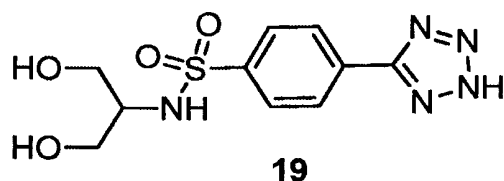
40

【0195】

50

中間体 19：N-（1，3-ジヒドロキシプロパン-2-イル）-4-（2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド：

【化 40】



10

【0196】

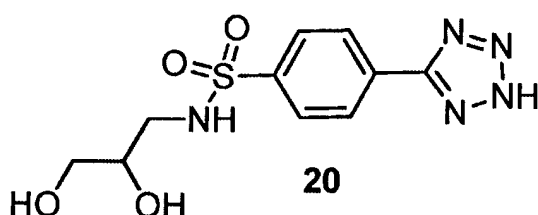
テトラヒドロフラン（5.5 mL）に溶解させた塩化 4-（2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホニル（0.400 g、1.635 mmol、商業的供給者：Achemblock-USA）を、窒素下、0℃で、テトラヒドロフラン（5.5 mL）中、2-アミノプロパン-1，3-ジオール（0.298 g、3.27 mmol、商業的供給者：Aldrich）の攪拌溶液に滴下した。この混合物を室温で16時間攪拌した。この反応混合物を1N HClで急冷し、DCMで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、N-（1，3-ジヒドロキシプロパン-2-イル）-4-（2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（0.268 g、0.716 mmol、43.8%）を得た。この生成物をさらなる精製を行わずに次工程で使用了。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 8.27-8.16（m，2H），8.08-8.02（m，2H），8.02-7.98（m，1H），7.82-7.77（m，1H），7.68（d，J=7.8 Hz，1H），3.44-3.23（m，5H），3.18-3.03（m，1H）。

20

【0197】

中間体 20：N-（2，3-ジヒドロキシプロピル）-4-（2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド：

【化 41】



30

【0198】

テトラヒドロフラン（1.6 mL）に溶解させた塩化 4-（2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホニル（0.100 g、0.409 mmol、商業的供給者：Achemblock-USA）を、窒素下、0℃で、テトラヒドロフラン（1.6 mL）中、3-アミノプロパン-1，2-ジオール（0.158 mL、2.044 mmol、商業的供給者：Aldrich）の攪拌溶液に滴下した。この混合物を室温で16時間攪拌した。この反応混合物を1N HClで急冷し、DCMで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、N-（2，3-ジヒドロキシプロピル）-4-（2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（60 mg、0.200 mmol、49%）を得た。この生成物をさらなる精製を行わずに次工程で使用了。MS m/z [M+H]⁺ = 300.21

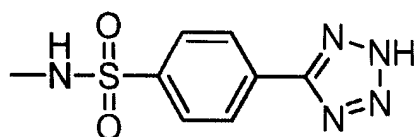
40

【0199】

中間体 21：N-メチル-4-（2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド：

50

【化 4 2】



21

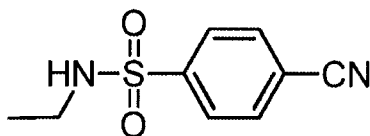
【0200】

N, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 中、4-シアノ-N-メチルベンゼンスルホンアミド (500 mg、2.551 mmol、商業的供給者: Combi-Blocks) の溶液に、27℃でアジ化ナトリウム (1.65 g、25.51 mmol) および塩化アンモニウム (1.36 g、25.51 mmol) を加えた。この反応混合物を120℃に加熱し、5時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を27℃に冷却し、1N HCl (30 mL) で急冷し、酢酸エチル (3×60 mL) で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、N-メチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (800 mg、粗) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28-8.20 (m, 2H), 8.03-7.97 (m, 2H), 7.61 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 5.0 Hz, 3H)。MS m/z [M+H]⁺ = 240.08

【0201】

中間体 22 : 4-シアノ-N-エチルベンゼンスルホンアミド :

【化 4 3】



22

【0202】

ジクロロメタン (30 mL) 中、塩化4-シアノベンゼン-1-スルホニル (2 g、9.92 mmol、商業的供給者: Aldrich) の溶液に、27℃で塩酸エチルアミン (890 mg、10.91 mmol、商業的供給者: Avra) およびトリエチルアミン (2.5 g、24.75 mmol) を加えた。この反応混合物を27℃で1時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を水 (100 mL) に注ぎ、ジクロロメタン (3×80 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗物質をジクロロメタン (2 mL) と石油エーテル (20 mL) の混合物で洗浄し、4-シアノ-N-エチルベンゼンスルホンアミド (1.5 g、69%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03-7.95 (m, 2H), 7.87-7.76 (m, 2H), 4.43 (br s, 1H), 3.12-3.03 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS m/z [M-H]⁻ = 209.05

【0203】

中間体 23 : N-エチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド :

10

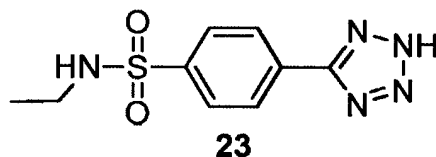
20

30

40

50

【化 4 4】



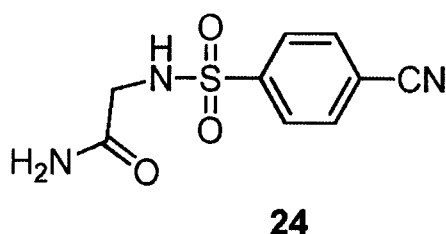
【0204】

N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中、4-シアノ-N-エチルベンゼンスルホンアミド (500 mg、2.38 mmol、中間体 22) の溶液に、27℃で、アジ化ナトリウム (1.55 g、23.809 mmol) および塩化アンモニウム (1.27 g、23.809 mmol) を加えた。この反応混合物を 120℃に加熱し、同じ温度で 5 時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を 27℃に冷却し、1 N HCl (60 mL) で急冷し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗物質をジクロロメタン (2 mL) と n-ペンタン (10 mL) の混合物で洗浄し、N-エチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (700 mg、97%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33-8.18 (m, 2H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.74 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 2.86-2.76 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS m/z [M+H]⁺ = 254.10。

【0205】

中間体 24：2-(4-シアノフェニルスルホンアミド)アセトアミド：

【化 4 5】



【0206】

テトラヒドロフラン (100 mL) 中、塩化 4-シアノベンゼン-1-スルホニル (5 g、0.0248 mol、商業的供給者：Combi-Blocks) の溶液に、28℃でトリエチルアミン (5 g、0.0496 mol) を加えた後、0℃で 2-アミノアセトアミド (1.84 g、0.0248 mol、商業的供給者：Combi-Blocks) を加えた。この反応混合物を 28℃とし、同じ温度で 2 時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (100 mL) に溶解させ、水 (3×50 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、2-(4-シアノフェニルスルホンアミド)アセトアミド (4 g、67%) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.00-7.92 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.46 (s, 2H)。MS m/z [M-H]⁻ = 238.2

【0207】

中間体 25：2-(4-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニルスルホンアミド)アセトアミド：

10

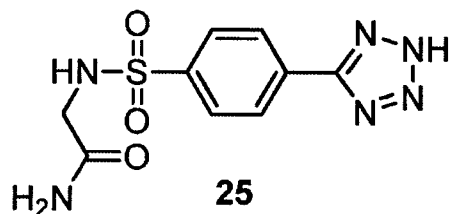
20

30

40

50

【化 4 6】



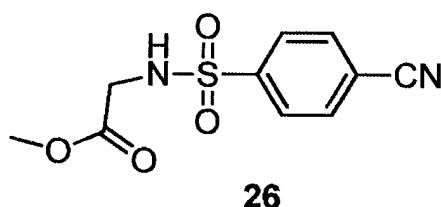
【0208】

N, N-ジメチルホルムアミド (40 mL) 中、2-(4-シアノフェニルスルホンアミド) アセトアミド (4 g、0.0167 mol、中間体 24) の溶液に、28℃で、アジ化ナトリウム (10.8 g、0.1673 mol) および塩化アンモニウム (8.9 g、0.1673 mol) を加えた。この反応混合物を 100℃に加熱し、3 時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を 28℃に冷却し、0℃にて 1 N HCl (30 mL) でゆっくり急冷し、30 分間攪拌した。沈澱した固体を濾過し、真空下で乾燥させ、2-(4-(2H-テトラゾール-5-イル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド (3 g、51%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31-8.14 (m, 2H), 8.13-7.99 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.45 (d, J = 6.1 Hz, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 283.15。

【0209】

中間体 26：2-(4-シアノフェニルスルホンアミド) 酢酸メチル：

【化 4 7】



【0210】

ジクロロメタン (5 mL) 中、2-アミノ酢酸メチル塩酸塩 (310 mg、0.0024 mol、商業的供給者：Aldrich) の溶液に、28℃でトリエチルアミン (0.64 mL、0.0048 mol) を加えた。その後、塩化 4-シアノベンゼン-1-ルスルホニル (500 mg、0.0024 mol、商業的供給者：Combi-Blocks) を 0℃で少量ずつ加えた。この反応混合物を 28℃で 16 時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水 (50 mL) に溶解させ、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させ、2-(4-シアノフェニルスルホンアミド) 酢酸メチル (500 mg、76%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.99-7.89 (m, 2H), 3.80 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H)。MS m/z [M-H]⁻ = 253.05

【0211】

中間体 27：2-(4-(2H-テトラゾール-5-イル) フェニルスルホンアミド) 酢酸メチル：

10

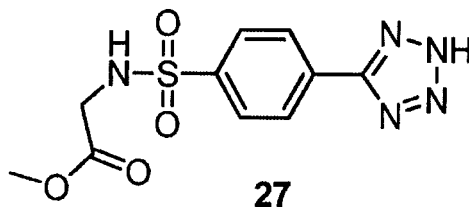
20

30

40

50

【化 4 8】



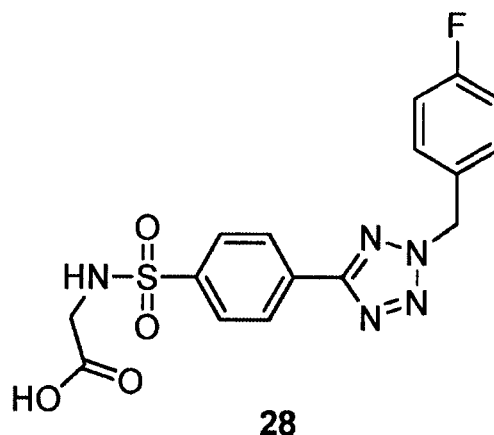
【0 2 1 2】

N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中、2- (4-シアノフェニルスルホンアミド) 酢酸メチル (500 mg、0.0019 mol、中間体 26) の溶液に、28℃でアジ化ナトリウム (1.2 g、0.0196 mol) および塩化アンモニウム (1 g、0.0196 mol) を加えた。この反応混合物を100℃に加熱し、同じ温度で3時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を0℃に冷却し、0℃にて1 N HCl (2 mL) で急冷した。沈澱した固体化合物を濾過し、真空下で乾燥させ、2- (4- (2H-テトラゾール-5-イル) フェニルスルホンアミド) 酢酸メチル (400 mg、57%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.26-8.19 (m, 2H), 8.00 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H)。MS m/z [M-H]⁻ = 296.06

【0 2 1 3】

中間体 28：2- (4- (2- (4-フルオロベンジル) -2H-テトラゾール-5-イル) フェニルスルホンアミド) 酢酸：

【化 4 9】



【0 2 1 4】

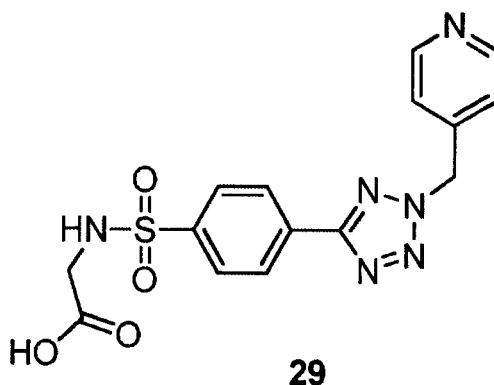
テトラヒドロフラン (3.8 mL) とメタノール (3.8 mL) の混合物中、2- (4- (2- (4-フルオロベンジル) -2H-テトラゾール-5-イル) フェニルスルホンアミド) アセタート (380 mg、0.0009 mol) の溶液に、28℃で、水 (1.9 mL) 中、水酸化リチウム-水和物 (78 mg、0.0013 mol) の溶液を加えた。この反応混合物を同じ温度で3時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水 (30 mL) で希釈し、0℃にて1 N HCl (10 mL) で酸性化 (pH 2) した。沈澱した固体化合物を濾過し、真空下で乾燥させ、2- (4- (2- (4-フルオロベンジル) -2H-テトラゾール-5-イル) フェニルスルホンアミド) 酢酸 (220 mg、59%) を白色固体として得た。MS m/z [M+H]⁺ = 392.14

【0 2 1 5】

中間体 29：2- (4- (2- (ピリジン-4-イルメチル) -2H-テトラゾール-5-イル) フェニルスルホンアミド) 酢酸：

ーイル) フェニルスルホンアミド) 酢酸:

【化 5 0】



10

【0 2 1 6】

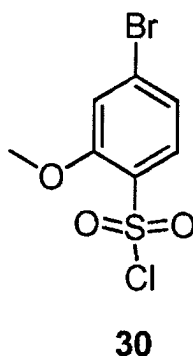
テトラヒドロフラン (4.1 mL) とメタノール (4.1 mL) の混合物中、2-(4-(2-(ピリジン-4-イルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニルスルホンアミド) アセタート (416 mg、0.001 mol) の溶液に、28℃で、水 (2 mL) 中、水酸化リチウム水和物 (89 mg、0.0021 mol) の溶液を加えた。この反応混合物を同じ温度で2時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水 (20 mL) で希釈し、1 N HCl (5 mL) で中和した (pH = 7~8)。沈澱した固体化合物を濾過し、真空下で乾燥させ、2-(4-(2-(ピリジン-4-イルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニルスルホンアミド) 酢酸 (245 mg、65%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.84-12.56 (br s, 1H), 8.61 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 6.15 (s, 2H), 3.64 (d, J = 5.0 Hz, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 375.06

20

【0 2 1 7】

中間体 30: 塩化 4-ブロモ-2-メトキシベンゼン-1-スルホニル:

【化 5 1】



30

40

【0 2 1 8】

クロロスルホン酸 (54 mL、商業的供給者: Avra) に、この反応混合物の温度を-5℃に維持しつつ、1-ブロモ-3-メトキシベンゼン (50 g、0.568 mol、商業的供給者: Avra) を滴下した。この反応混合物を0℃で3時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を氷 (500 g) にゆっくり注ぎ、酢酸エチル (5×1 L) で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗物質を、石油エーテル中3%酢酸エチルで溶出させるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100~200メッシュ) により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、塩化 4

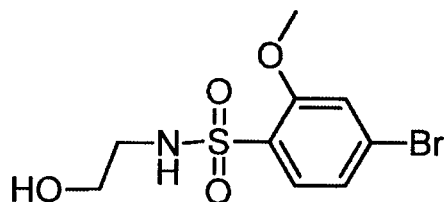
50

ーブロモー２－メトキシベンゼン－１－スルホニル（１．６ｇ、粗）を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 4.07 (s, 3H)。

【０２１９】

中間体３１：４－ブロモ－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミド：

【化５２】



31

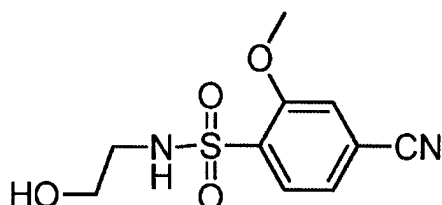
【０２２０】

ジクロロメタン（２０ｍＬ）中、塩化４－ブロモ－２－メトキシベンゼン－１－スルホニル（１．６ｇ、０．００５６５ｍｏｌ、中間体３０）の溶液に、２８℃で、トリエチルアミン（１．１ｇ、０．０１１３ｍｏｌ）を加え、１０分間攪拌した。その後、２８℃で２－アミノエタノール（４１３ｍｇ、０．００６７ｍｏｌ、商業的供給者：Alfa Aesar）を加え、同じ温度で２時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をｎ－ペンタン（５×５０ｍＬ）で洗浄し、固体化合物を真空下で乾燥させ、４－ブロモ－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミド（１．２ｇ、５５％）を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.65-7.60 (m, 1H), 7.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 4.67 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.35-3.30 (m, 2H), 2.86-2.76 (m, 2H)。MS m/z [M+2H]⁺ = 310.02。

【０２２１】

中間体３２：４－シアノ－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミド：

【化５３】



32

【０２２２】

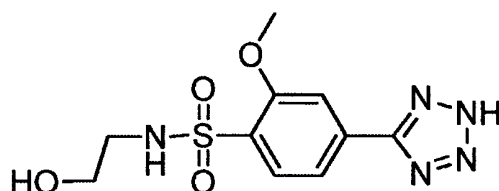
N，N－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中、４－ブロモ－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミド（１ｇ、０．００３２ｍｏｌ、中間体３１）およびシアン化亜鉛（２．４ｇ、０．０２１ｍｏｌ）のアルゴンでパージした溶液に、２８℃で、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１．８ｇ、０．００１６ｍｏｌ）を加えた。この反応混合物をマイクロ波内で１７５℃にて３０分間攪拌した。完了時に、この反応混合物を２８℃に冷却し、減圧下で濃縮した。粗物質を、石油工

ーテル中60%酢酸エチルで溶出させるカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100～200メッシュ）により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、4-シアノ-N-（2-ヒドロキシエチル）-2-メトキシベンゼンスルホンアミド（450mg、49%）を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.37-3.30 (m, 2H), 2.90-2.81 (m, 2H)。MS m/z [M-H]⁻ = 255.14。

【0223】

中間体33：N-（2-ヒドロキシエチル）-2-メトキシ-4-（2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド：

【化54】



33

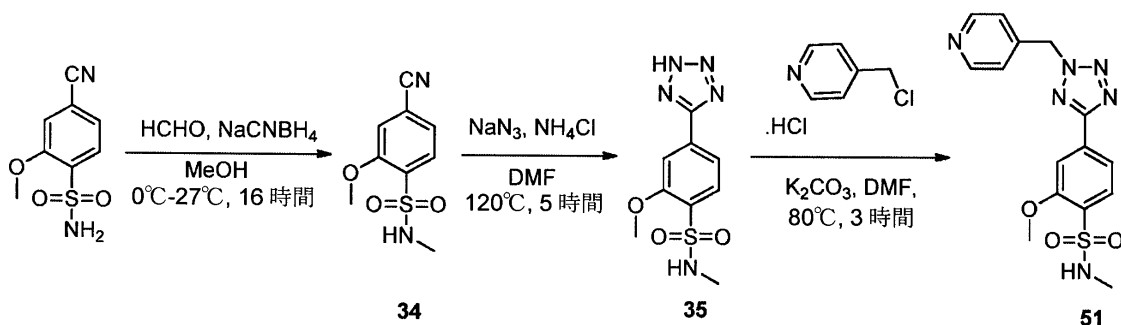
【0224】

N,N-ジメチルホルムアミド（4.5mL）中、4-シアノ-N-（2-ヒドロキシエチル）-2-メトキシベンゼンスルホンアミド（450mg、0.00175mol、中間体32）の溶液に、28℃で、アジ化ナトリウム（1.1g、0.0175mol）および塩化アンモニウム（0.93g、0.0175mol）を加えた。この反応混合物を100℃に加熱し、同じ温度で3時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を0℃に冷却し、0℃にて1M HCl（30mL）で急冷した。この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質をジクロロメタン中15%メタノール（10mL）とともに28℃で1時間攪拌した。濾過し、濾液を減圧下で蒸発させ、N-（2-ヒドロキシエチル）-2-メトキシ-4-（2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（820mg、粗）を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04-7.89 (m, 2H), 7.40 (br s, 1H), 7.32-7.22 (m, 1H), 7.14 (br s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.45-3.37 (m, 2H), 2.91-2.82 (m, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 300.19。

【0225】

中間体34、35および実施例51の合成のための反応スキーム

【化55】



【0226】

中間体34：4-シアノ-2-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミド：

10

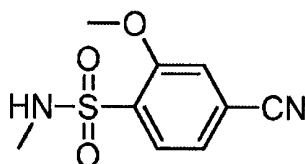
20

30

40

50

【化 5 6】



34

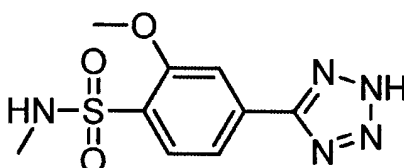
【0 2 2 7】

メタノール（15 mL）中、4-シアノ-2-メトキシベンゼンスルホンアミド（500 mg、2.356 mmol、商業的供給者：エナミン）の溶液において、1 N HCl（0.2 mL）で pH を 4 に調整した。次に、0 °C でホルムアルデヒド（30 % 水溶液）（2.5 mL、商業的供給者：Chemlabs）を加えた後、0 °C でシアノ水素化ホウ素ナトリウム（296 mg、4.71 mmol）を加えた。この反応混合物の温度を 27 °C までゆっくり上昇させ、16 時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をアンモニア溶液（30 % 水溶液）で塩基性とし、酢酸エチル（3 × 50 mL）で抽出した。有機層をブライン（2 × 50 mL）で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗物質を、石油エーテル中 50 % 酢酸エチルで溶出させるカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 100 ~ 200 メッシュ）により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、4-シアノ-2-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミド（400 mg、75 %）を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.43 (d, J=5.0 Hz, 3H)。MS m/z [M+H]⁺ = 225.08。

【0 2 2 8】

中間体 35：2-メトキシ-N-メチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド：

【化 5 7】



35

【0 2 2 9】

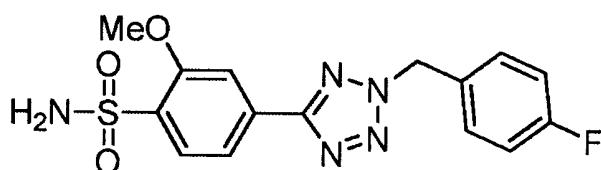
N, N-ジメチルホルムアミド（10 mL）中、4-シアノ-2-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミド（400 mg、1.769 mmol、中間体 34）の溶液に、27 °C で、アジ化ナトリウム（1.15 g、17.69 mmol）および塩化アンモニウム（950 mg、17.76 mmol）を加えた。この反応混合物を 120 °C に加熱し、同じ温度で 5 時間攪拌した。反応の進行を TLC によりモニタリングした。反応の完了時に、この反応混合物を 27 °C に冷却し、1 N HCl（30 mL）で急冷し、酢酸エチル（2 × 100 mL）で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン（10 mL）とともに 27 °C で 20 分間攪拌した。固体を濾過し、真空下で乾燥させ、2-メトキシ-N-メチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド（300 mg、粗）を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.44 (d, J=5.0 Hz, 3H)

。MS m/z $[M-H]^- = 268.08$ 。

【0230】

中間体36：4-（2-（4-フルオロベンジル）-2H-テトラゾール-5-イル）-2-メトキシベンゼンスルホンアミド：

【化58】



36

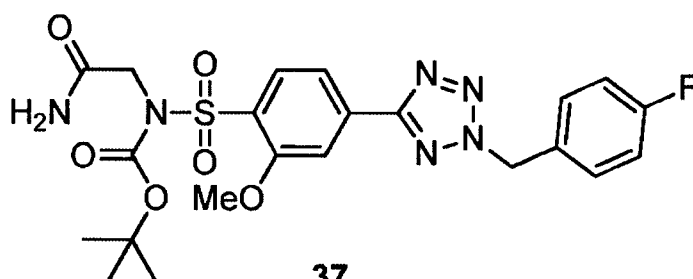
【0231】

窒素雰囲気下、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）（3395 μ L）中、2-メトキシ-4-（2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（260 mg、1.019 mmol、中間体51）および1-（ブロモメチル）-4-フルオロベンゼン（191 μ L、1.528 mmol、商業的供給者：Aldrich）の攪拌溶液に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（356 μ L、2.037 mmol）を加えた。この溶液を室温で5時間攪拌した。この反応混合物を水で希釈し、DCMで2回抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して油状物を得、これを CH_2Cl_2 で洗浄し、白色固体を濾過し、4-（2-（4-フルオロベンジル）-2H-テトラゾール-5-イル）-2-メトキシベンゼンスルホンアミド（243 mg、65.7%）を得た。 ^1H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 7.90 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.78-7.69 (m, 2H), 7.56-7.46 (m, 2H), 7.31-7.19 (m, 4H), 6.04 (s, 2H), 4.01 (s, 3H)。MS m/z $[M+H]^+ = 419.19$ 。

【0232】

中間体37：（2-アミノ-2-オキソエチル）（（4-（2-（4-フルオロベンジル）-2H-テトラゾール-5-イル）-2-メトキシフェニル）スルホニル）カルバミン酸tert-ブチル：

【化59】



37

【0233】

テトラヒドロフラン（2.7 mL）中、4-（2-（4-フルオロベンジル）-2H-テトラゾール-5-イル）-2-メトキシベンゼンスルホンアミド（240 mg、0.660 mmol、中間体36）の溶液に、二炭酸ジtert-ブチル（0.455 mL、1.981 mmol）、 Et_3N （0.110 mL、0.793 mmol）およびDMA P（40.3 mg、0.330 mmol）を加えた。得られた白色溶液を室温で20分間

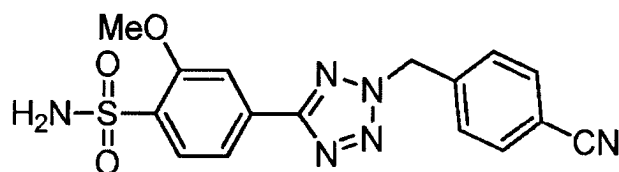
撹拌した。ほぼすぐに、この反応混合物は白色および粘稠となった。次に、炭酸カリウム（183 mg、1.321 mmol）および2-ブロモアセトアミド（193 mg、1.400 mmol）を加えた。この反応混合物を室温で撹拌した。90分後、この反応混合物は黄色となり、粘稠でなくなった。この混合物を室温で16時間撹拌した。この反応物を飽和NaHCO₃で急冷し、EtOAc（×2）で抽出した。有機層を飽和NaClで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾別した。溶媒を減圧下で蒸発させ、（2-アミノ-2-オキソエチル）（（4-（2-（4-フルオロベンジル）-2H-テトラゾール-5-イル）-2-メトキシフェニル）スルホニル）カルバミン酸tert-ブチル（240 mg、0.461 mmol、69.8%）を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.89-7.74 (m, 2H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.46 (br s, 1H), 7.31-7.21 (m, 2H), 7.09 (br s, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 1.18 (s, 9H)。MS m/z [M+H]⁺ = 521.25。

10

【0234】

中間体38：4-（2-（4-シアノベンジル）-2H-テトラゾール-5-イル）-2-メトキシベンゼンスルホンアミド：

【化60】



38

20

【0235】

窒素雰囲気下、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）（2220 μL）中、2-メトキシ-4-（2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（170 mg、0.666 mmol、中間体51）および4-（ブロモメチル）ベンゾニトリル（157 mg、0.799 mmol、商業的供給者：Aldrich）の撹拌溶液に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（233 μL、1.332 mmol）を加えた。この溶液を室温で5時間撹拌した。この反応混合物を水で希釈し、DCMで2回抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して油状物を得、これをCH₂Cl₂で洗浄して白色固体を得、これを濾過した。この固体をMeOHで摩砕し、白色固体の4-（2-（4-シアノベンジル）-2H-テトラゾール-5-イル）-2-メトキシベンゼンスルホンアミド（150 mg、0.405 mmol、60.8%）を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94-7.86 (m, 3H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.24 (s, 2H), 6.19 (s, 2H), 4.01 (s, 3H)。MS m/z [M+H]⁺ = 371.10。

30

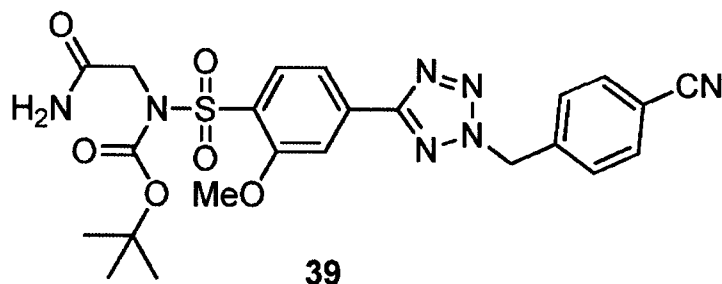
【0236】

中間体39：（2-アミノ-2-オキソエチル）（（4-（2-（4-シアノベンジル）-2H-テトラゾール-5-イル）-2-メトキシフェニル）スルホニル）カルバミン酸tert-ブチル：

40

50

【化 6 1】



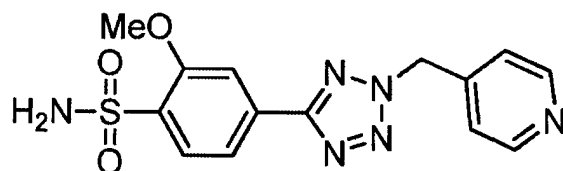
【0 2 3 7】

テトラヒドロフラン (7 mL) 中、4 - (2 - (4 - シアノベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシベンゼンスルホンアミド (150 mg、0.405 mmol、中間体 38) の溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル (0.279 mL、1.215 mmol)、Et₃N (0.068 mL、0.486 mmol) および DMAP (24.74 mg、0.202 mmol) を加えた。得られた白色溶液を室温で 20 分間攪拌した。ほぼすぐに、この反応混合物を白色および粘稠となった。次に、炭酸カリウム (potassium carbonate) (112 mg、0.810 mmol) および 2 - ブロモアセトアミド (118 mg、0.859 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で攪拌した。90 分後、この反応混合物は黄色となり、粘稠でなくなった。この混合物を室温で 16 時間攪拌した。この反応物を飽和 NaHCO₃ で急冷し、EtOAc で抽出した (×2)。有機層を飽和 NaCl で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾別した。溶媒を減圧下で蒸発させ、(2 - アミノ - 2 - オキソエチル) (4 - (2 - (4 - シアノベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシフェニル) スルホンカルバミン酸 tert-ブチル (240 mg、0.364 mmol、90%) を得た。この生成物をさらなる精製を行わずに次工程で使用し、それは次工程で同定した。

【0 2 3 8】

中間体 40：2 - メトキシ - 4 - (2 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド：

【化 6 2】



【0 2 3 9】

窒素雰囲気下、N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) (2220 μL) 中、2 - メトキシ - 4 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド (170 mg、0.666 mmol、中間体 51) および臭化水素酸 4 - (ブロモメチル) ピリジン (202 mg、0.799 mmol、商業的供給者：Aldrich) の攪拌溶液に、N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (349 μL、1.998 mmol) を加えた。10 分後、この混合物は黒色となった。この溶液を室温で 3 時間攪拌した。この混合物を室温で週末をわたって攪拌した。臭化水素酸 4 - (ブロモメチル) ピリジン (238 mg、0.940 mmol、商業的供給者：Aldrich) および N - エチル - N -

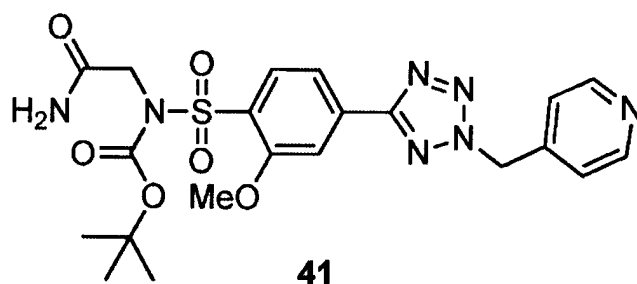
イソプロピルプロパン-2-アミン (411 μ L、2.351 mmol) を加え、この混合物を室温で2時間攪拌した。いくつかの出発材料が存在したので、この混合物を50℃で2時間加熱した。この反応混合物を水で希釈し、DCMで2回抽出した。粗化合物を25分間フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; EtOAc-シクロヘキサン0/100から100/0へ) により精製した。画分を集め、真空で濃縮し、2-メトキシ-4-(2-(ピリジン-4-イルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド (150 mg、0.433 mmol、65%) を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.65-8.56 (m, 1H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.80-7.71 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.25 (s, 2H), 6.15 (s, 2H), 4.01 (s, 3H)。MS m/z [M+H]⁺ = 347.10。

10

【0240】

中間体41: (2-アミノ-2-オキソエチル) ((2-メトキシ-4-(2-(ピリジン-4-イルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル) フェニル) スルホニル) カルバミン酸tert-ブチル:

【化63】



41

20

【0241】

無水テトラヒドロフラン (10 mL) 中、2-メトキシ-4-(2-(ピリジン-4-イルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド (150 mg、0.433 mmol、中間体40) の溶液に、二炭酸ジtert-ブチル (0.298 mL、1.299 mmol)、Et₃N (0.072 mL、0.520 mmol) および DMAP (26.5 mg、0.217 mmol) を加えた。得られた白色溶液を室温で20分間攪拌した。ほぼすぐに、この反応混合物は白色および粘稠となった。次に、炭酸カリウム (120 mg、0.866 mmol) および2-ブロモアセトアミド (71.7 mg、0.520 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で攪拌した。90分後、この反応混合物は黄色となり、粘稠でなくなった。この混合物を室温で16時間攪拌した。この反応物を飽和NaHCO₃で急冷し、EtOAc (×2) で抽出した。有機層を飽和NaClで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾別した。溶媒を減圧下で蒸発させ、(2-アミノ-2-オキソエチル) ((2-メトキシ-4-(2-(ピリジン-4-イルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル) フェニル) スルホニル) カルバミン酸tert-ブチル (35 mg、0.070 mmol、16%) を得た。MS m/z [M+H]⁺ = 504.20。

30

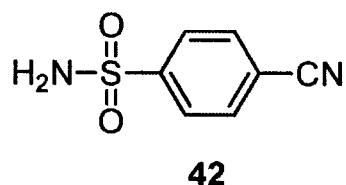
【0242】

中間体42: 4-シアノベンゼンスルホンアミド:

40

50

【化 6 4】



【0 2 4 3】

10

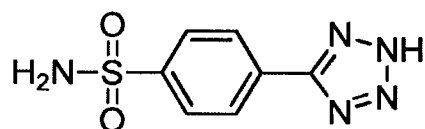
ジクロロメタン（100 mL）中、塩化4-シアノベンゼン-1-スルホニル（10 g、49.59 mmol、商業的供給者：Combi-Blocks）の溶液に、27℃でアンモニア水溶液（25%）（50 mL）を加え、同じ温度で3時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた固体をジクロロメタン中10%メタノール（150 mL）とともに27℃で1時間攪拌した。固体化合物を濾過し、真空下で乾燥させ、4-シアノベンゼンスルホンアミド（8 g、粗）を灰白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.13-8.03 (m, 2H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.59-7.47 (br s, 2H)。MS m/z [M-H]⁻ = 180.97。

【0 2 4 4】

中間体 4 3：4-（2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド：

20

【化 6 5】



【0 2 4 5】

30

N,N-ジメチルホルムアミド（50 mL）中、4-シアノベンゼンスルホンアミド（3.8 g、20.88 mmol、中間体 4 2 または商業的供給者：Combi-Blocks）の溶液に、27℃でアジ化ナトリウム（13.57 g、208.73 mmol）および塩化アンモニウム（11.17 g、208.78 mmol）を加えた。この反応混合物を120℃に加熱し、同じ温度で5時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を27℃に冷却し、1N HCl（150 mL）で急冷し、酢酸エチル（3×100 mL）で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン（10 mL）とともに27℃で30分間攪拌し、濾過した。固体を真空下で乾燥させ、4-（2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（3.2 g、68%）を灰白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.53 (s, 2H)。MS m/z [M-H]⁻ = 224.03。

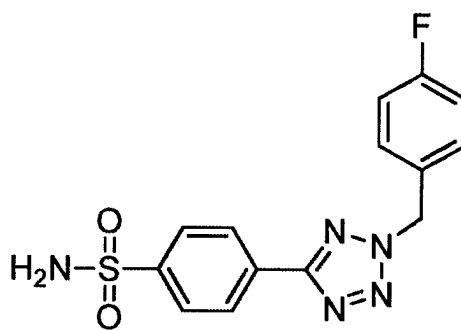
40

【0 2 4 6】

中間体 4 4：4-（2-（4-フルオロベンジル）-2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド：

50

【化 6 6】



44

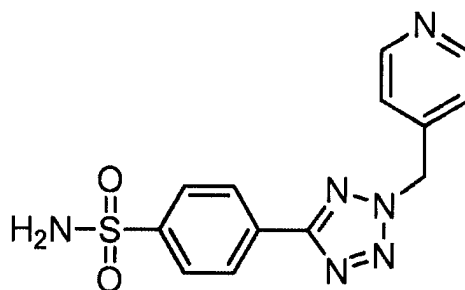
【0247】

N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中、4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (1 g、4.444 mmol、中間体 43 または商業的供給者: Butt-Park)、炭酸カリウム (1.23 g、8.9 mmol) の溶液に、27 °C で臭化 4-フルオロベンジル (418 mg、2.224 mmol、商業的供給者: Apollo Scientific) を加えた。得られた反応混合物を 27 °C で 2 時間撹拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質を、石油エーテル中 60 % 酢酸エチルで溶出させるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100 ~ 200 メッシュ) により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、4-(2-(4-フルオロベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (400 mg、27 %) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.57-7.45 (m, 4H), 7.25 (s, 2H), 6.03 (s, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 333.92。

【0248】

中間体 45: 4-(2-(ピリジン-4-イルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド:

【化 6 7】



45

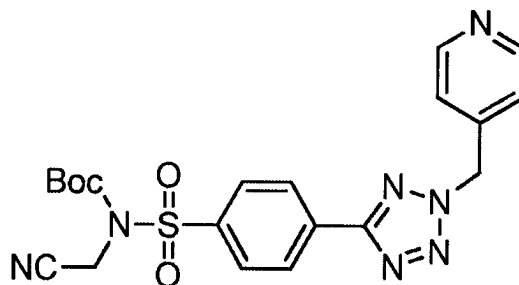
【0249】

N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL)、4-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩 (729 mg、4.444 mmol、商業的供給者: Combi-Blocks) 中、4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (1 g、4.444 mmol、中間体 43 または商業的供給者: Butt-Park) の溶液に、27 °C で炭酸カリウム (1.23 g、8.9 mmol) を加え、同じ温度で 16 時間撹拌した。完了時に、こ

の反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質を、ジクロロメタン中10%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100～200メッシュ）により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、4-（2-（ピリジン-4-イルメチル）-2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（250mg、25%）を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66-8.58 (m, 2H), 8.31-8.22 (m, 2H), 8.04-7.97 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 2H), 6.14 (s, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 317.2。

【0250】

中間体46：（シアノメチル）（（4-（2-（ピリジン-4-イルメチル）-2H-テトラゾール-5-イル）フェニル）スルホニル）カルバミン酸tert-ブチル：
【化68】



46

【0251】

テトラヒドロフラン（10mL）中、4-（2-（ピリジン-4-イルメチル）-2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（250mg、0.79mmol、中間体45）、4-（ジメチルアミノ）ピリジン（48.2mg、0.395mmol）の溶液に、27℃でBoc-無水物（0.7mL、3.16mmol）およびトリエチルアミン（0.15mL、1.106mmol）を加えた。この反応混合物を27℃で3時間攪拌した。その後、27℃で炭酸カリウム（218mg、1.58mmol）およびブロモアセトニトリル（0.15mL、2.133mmol）を加えた。得られた反応混合物を同じ温度で16時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液（100mL）で急冷し、酢酸エチル（2×100mL）で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗物質を、ジクロロメタン中4%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100～200メッシュ）により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、（シアノメチル）（（4-（2-（ピリジン-4-イルメチル）-2H-テトラゾール-5-イル）フェニル）スルホニル）カルバミン酸tert-ブチル（100mg、粗）を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 8.41-8.32 (m, 2H), 8.16 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 6.16 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 1.31 (s, 9H)。MS m/z [M+H]⁺ = 456.01。

【0252】

中間体47：4-（2-（（5-フルオロピリジン-2-イル）メチル）-2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド：

10

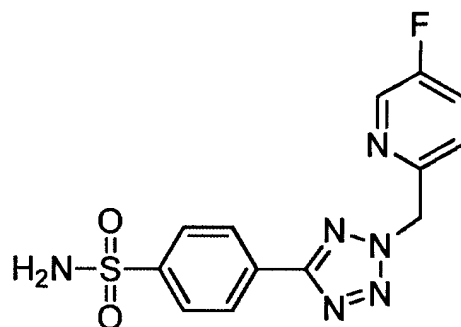
20

30

40

50

【化 6 9】



47

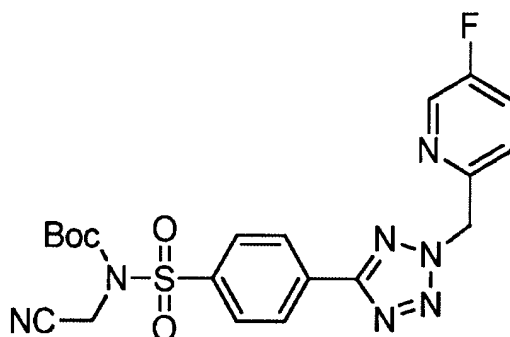
【0 2 5 3】

N, N-ジメチルホルムアミド (25 mL) 中、4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (1.3 g、5.777 mmol、中間体 43 または商業的供給者: Butte-Park)、および炭酸カリウム (1.594 g、11.555 mmol) の溶液に、26℃で臭化水素酸 2-(プロモメチル)-5-フルオロピリジン (1.565 g、5.7777 mmol、中間体 5) を加え、同じ温度で 24 時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗化合物を、ジクロロメタン中 6% メタノールを用いるカラムクロマトグラフィー (中性アルミナ) により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、4-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (1.3 g、53%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.84 (dt, J = 8.7, 3.1 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 6.17 (s, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 335.08。

【0 2 5 4】

中間体 48: (シアノメチル)((4-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)スルホニルカルバミン酸 tert-ブチル:

【化 7 0】



48

【0 2 5 5】

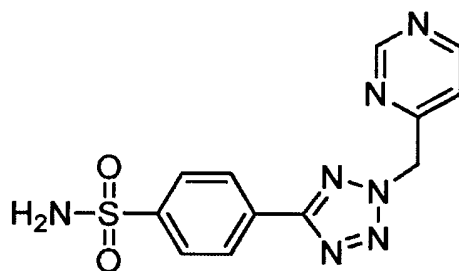
テトラヒドロフラン (25 mL) 中、4-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (600 mg、1.796 mmol、中間体 47) の攪拌溶液に、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (110 mg、0.898 mmol)、Boc-無水物 (1.17 g、5.389 mmol) およびトリエチルアミン (218 mg、2.155 mmol) の混合物を加えた。この反応

混合物を 26℃で 5 時間攪拌した。その後、26℃で炭酸カリウム (496 mg、3.592 mmol) およびブロモアセトニトリル (539 mg、4.491 mmol) を加えた。この反応混合物を同じ温度で 16 時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (60 mL) で急冷し、酢酸エチル (3 × 60 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗物質を、カラムクロマトグラフィー (中性アルミナ) により精製し、ジクロロメタンで溶出させた。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、(シアノメチル) ((4-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)スルホンカルバミン酸 tert-ブチル (600 mg、44%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.41-8.25 (m, 2H), 8.21-8.09 (m, 2H), 7.84 (dt, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.73-7.61 (m, 1H), 6.28-6.08 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 1.30 (s, 9H)。MS m/z [M+H]⁺ = 474.40。

【0256】

中間体 49: 4-(2-(ピリミジン-4-イルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド:

【化71】



49

【0257】

N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中、4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (350 mg、1.5555 mmol 中間体 43 または商業的供給者: Butte Park) および炭酸カリウム (429 mg、3.111 mmol) の溶液に、26℃で 4-(プロモメチル)ピリミジン (269 mg、1.5555 mmol、中間体 1) を加え、同じ温度で 24 時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗化合物を、ジクロロメタン中 10% メタノールを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮した。得られた化合物をジクロロメタン (30 mL) と石油エーテル (100 mL) の混合物とともに 26℃で 15 分間攪拌した。沈澱した固体化合物を濾過し、真空下で乾燥させ、4-(2-(ピリミジン-4-イルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (250 mg、46%) を赤色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.88 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 6.28 (s, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 318.40。

【0258】

中間体 50: (シアノメチル) ((4-(2-(ピリミジン-4-イルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)スルホンカルバミン酸 tert-ブチル):

10

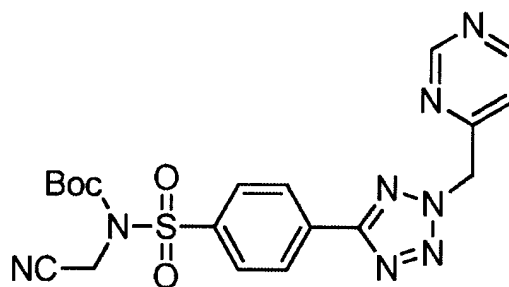
20

30

40

50

【化 7 2】



50

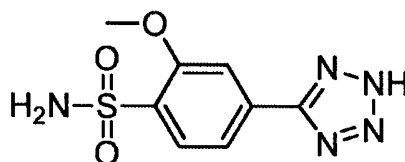
【0 2 5 9】

テトラヒドロフラン（15 mL）中、4-（2-（ピリミジン-4-イルメチル）-2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（250 mg、0.7886 mmol、中間体49）の攪拌溶液に、4-（ジメチルアミノ）ピリジン（48 mg、0.394 mmol）、Boc-無水物（516 mg、2.365 mmol）およびトリエチルアミン（96 mg、0.946 mmol）の混合物を26℃で加えた。この反応混合物を26℃で5時間攪拌した。その後、26℃で炭酸カリウム（218 mg、1.577 mmol）およびブromoアセトニトリル（236 mg、1.9715 mmol）を加え、得られた反応混合物を同じ温度で16時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液（40 mL）で急冷し、酢酸エチル（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗物質を、ジクロロメタンで溶出させるカラムクロマトグラフィー（中性アルミナ）により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、（シアノメチル）（4-（2-（ピリミジン-4-イルメチル）-2H-テトラゾール-5-イル）フェニル）スルホニル）カルバミン酸tert-ブチル（250 mg、52%）を褐色のゴム質として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.22 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.90-8.70 (m, 1H), 8.49-8.24 (m, 2H), 8.20-7.99 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 6.07-5.87 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 1.39 (s, 9H)。MS m/z [M+H]⁺ = 457.16

【0 2 6 0】

中間体51：2-メトキシ-4-（2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド：

【化 7 3】



51

【0 2 6 1】

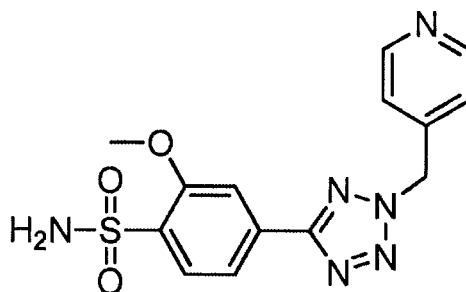
N, N-ジメチルホルムアミド（20 mL）中、4-シアノ-2-メトキシベンゼンスルホンアミド（1 g、4.712 mmol、商業的供給者：エナミン）の溶液に、26℃でアジ化ナトリウム（3.06 g、47.07 mmol）および塩化アンモニウム（2.52 g、47.103 mmol）を加えた。この反応混合物を120℃に加熱し、同じ温度で4時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を26℃に冷却し、1N HCl（40 mL）で急冷し、酢酸エチル（2×50 mL）で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で

乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン（１０ｍＬ）とジエチルエーテル（１０ｍＬ）の混合物とともに２７℃で３０分間撹拌した。沈澱した固体化合物を濾過し、真空下で乾燥させ、２-メトキシ-４-（２H-テトラゾール-５-イル）ベンゼンスルホンアミド（８９０ｍｇ、粗）を灰白色固体として得た。¹H NMR（４００ MHz, DMSO-d₆）δ 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (s, 2H), 4.02 (s, 3H)。

【０２６２】

中間体５２：２-メトキシ-４-（２-（ピリジン-４-イルメチル）-２H-テトラゾール-５-イル）ベンゼンスルホンアミド：

【化７４】



52

【０２６３】

N, N-ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中、２-メトキシ-４-（２H-テトラゾール-５-イル）ベンゼンスルホンアミド（２００ｍｇ、１．１７６ｍｍｏｌ、中間体５１）および炭酸カリウム（３２５ｍｇ、２．３５２ｍｍｏｌ）の溶液に、２６℃で４-（クロロメチル）ピリジン塩酸塩（１９３ｍｇ、１．１７７ｍｍｏｌ、商業的供給者：C o m b i - B l o c k s）を加えた。この反応混合物を８０℃に加熱し、同じ温度で２時間撹拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質を、ジクロロメタン中８％メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー（シリカゲル１００～２００メッシュ）により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、２-メトキシ-４-（２-（ピリジン-４-イルメチル）-２H-テトラゾール-５-イル）ベンゼンスルホンアミド（２５０ｍｇ、粗）を褐色ゴム質として得た。¹H NMR（４００ MHz, DMSO-d₆）δ 8.65-8.58 (m, 2H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.85-7.69 (m, 2H), 7.40-7.28 (m, 2H), 7.22 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 6.14 (s, 2H), 3.95 (s, 3H)。MS m/z [M+H]⁺ = 347.15。

【０２６４】

中間体５３：（シアノメチル）（（２-メトキシ-４-（２-（ピリジン-４-イルメチル）-２H-テトラゾール-５-イル）フェニル）スルホニル）カルバミン酸tert-ブチル：

10

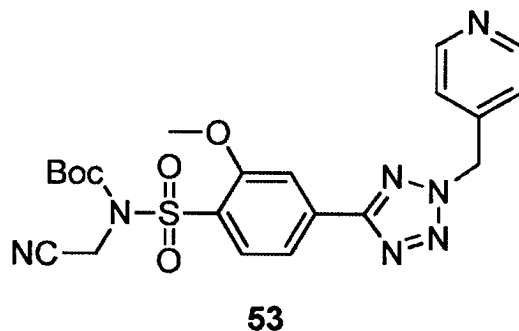
20

30

40

50

【化 7 5】



10

【0 2 6 5】

テトラヒドロフラン（10 mL）中、2-メトキシ-4-（2-（ピリジン-4-イルメチル）-2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（250 mg、0.725 mmol、中間体 52）および4-（ジメチルアミノ）ピリジン（44 mg、0.36 mmol）の溶液に、26℃でトリエチルアミン（0.14 mL、1.01 mmol）およびBoc-無水物（0.5 mL、2.176 mmol）を加え、3時間撹拌した。その後、26℃で炭酸カリウム（200 mg、1.447 mmol）およびプロモアセトニトリル（0.14 mL、2.009 mmol）を加えた。得られた反応混合物を同じ温度で16時間撹拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質を、ジクロロメタン中5%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100~200メッシュ）により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、（シアノメチル）（（2-メトキシ-4-（2-（ピリジン-4-イルメチル）-2H-テトラゾール-5-イル）フェニル）スルホニル）カルバミン酸tert-ブチル（300 mg、粗）を褐色ゴム質として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.72-8.43（m, 2H）, 8.08（d, J = 8.2 Hz, 1H）, 7.95-7.77（m, 2H）, 7.50 - 7.21（m, 2H）, 6.16（s, 2H）, 4.85（s, 2H）, 4.07（s, 3H）, 1.24（s, 9H）。MS m/z [M+H]⁺ = 486.19。

20

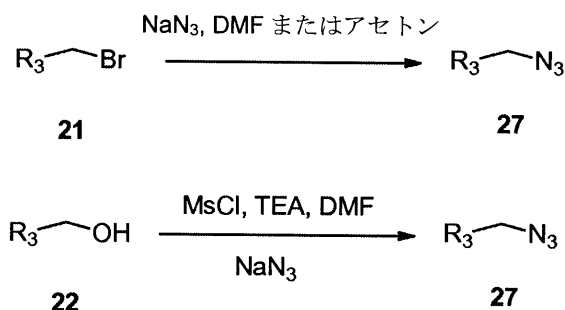
【0 2 6 6】

アジド中間体の合成のための一般スキーム

30

芳香族ブロミド 21 またはアルコール 22 を、アジ化ナトリウムを用いてその対応するアジド 27 に変換する。

【化 7 6】



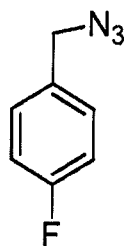
40

【0 2 6 7】

中間体 54：1-（アジドメチル）-4-フルオロベンゼン：

50

【化 7 7】



54

10

【0 2 6 8】

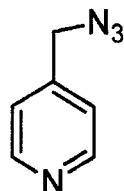
0℃で、アセトン（20 mL）中、1-（ブロモメチル）-4-フルオロベンゼン（0.329 mL、2.65 mmol、商業的供給者：Aldrich）の溶液に、水（8 mL）中、アジ化ナトリウム（258 mg、3.97 mmol）の溶液を20分かけて滴下した。この反応物を25℃に温め、16時間攪拌した。アセトンを25℃にて減圧下で除去し、この反応混合物をヘキサンで抽出した。その後、合わせた有機層を一緒にし、 Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去し、1-（アジドメチル）-4-フルオロベンゼン（320 mg、2.117 mmol、80%）を無色の油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22-7.39 (m, 2H), 6.99-7.16 (m, 2H), 4.33 (s, 2H)。

20

【0 2 6 9】

中間体 55：4-（アジドメチル）ピリジン：

【化 7 8】



55

30

【0 2 7 0】

N, N-ジメチルホルムアミド（10 mL）中、ピリジン-4-イルメタノール（1 g、9.163 mmol、商業的供給者：AK Scientific）、およびトリエチルアミン（1.3 mL、9.337 mmol）の溶液に、0℃で塩化メシル（0.7 mL、9.043 mmol）を加えた。この反応混合物を26℃とし、2時間攪拌した。その後、26℃でアジ化ナトリウム（892 mg、13.721 mmol）を加え、同じ温度で16時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質を、石油エーテル中50%酢酸エチルで溶出させるカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100～200メッシュ）により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、4-（アジドメチル）ピリジン（450 mg、36%）を黄色の液体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.69-8.53 (m, 2H), 7.47-7.27 (m, 2H), 4.58 (s, 2H)。MS m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ = 135.16。

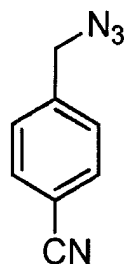
40

【0 2 7 1】

中間体 56：4-（アジドメチル）ベンゾニトリル：

50

【化 7 9】



56

10

【0 2 7 2】

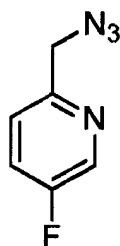
N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中、4-(ブROMOMETHYL) ベンゾニトリル (500 mg、2.55 mmol、商業的供給者: Alfa Aesar) の溶液に、26 °C でアジ化ナトリウム (175 mg、2.692 mmol) を加えた。この反応混合物を同じ温度で16時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質を、石油エーテル中10%酢酸エチルで溶出させるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル100~200メッシュ) により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、4-(アジドメチル) ベンゾニトリル (360 mg、89%) を黄色の液体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91-7.81 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.61 (s, 2H)。MS m/z [M] = 157.9。

20

【0 2 7 3】

中間体 57: 2-(アジドメチル)-5-フルオロピリジン:

【化 8 0】



57

30

【0 2 7 4】

N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中、(5-フルオロピリジン-2-イル) メタノール (500 mg、3.937 mmol、商業的供給者: Combi-Blocks) およびトリエチルアミン (398 mg、3.937 mmol) の攪拌溶液に、27 °C で塩化メシル (451 mg、3.937 mmol) を加えた。この反応混合物を27 °C で2時間攪拌した。その後、27 °C でアジ化ナトリウム (384 mg、5.905 mmol) を加え、この反応混合物を同じ温度で12時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗化合物を、石油エーテル中5%酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル100~200メッシュ) により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、2-(アジドメチル)-5-フルオロピリジン (150 mg、25%) を褐色の液体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 4.48 (s, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 153.12。

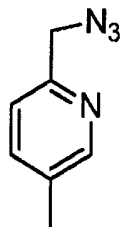
40

【0 2 7 5】

中間体 58: 2-(アジドメチル)-5-メチルピリジン:

50

【化 8 1】



58

10

【0 2 7 6】

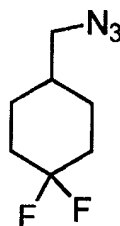
N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中、(5-メチルピリジン-2-イル) メタノール (500 mg、4.06 mmol、商業的供給者：エナミン) の溶液に、0℃でトリエチルアミン (0.6 mL、4.317 mmol) および塩化メシル (0.3 mL、3.876 mmol) を加えた。この反応混合物を 26℃とし、3時間攪拌した。その後、26℃でアジ化ナトリウム (396 mg、6.091 mmol) を加え、この反応混合物を同じ温度で 16時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質を、石油エーテル中 40% 酢酸エチルで溶出させるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100~200 メッシュ) により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、2- (アジドメチル) -5-メチルピリジン (300 mg、粗) を黄色の液体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.30 (s, 3H)。MS m/z [M+H]⁺ = 149.06。

20

【0 2 7 7】

中間体 59：4- (アジドメチル) -1, 1-ジフルオロシクロヘキサン：

【化 8 2】



59

30

【0 2 7 8】

N, N-ジメチルホルムアミド (6 mL) 中、4- (ブロモメチル) -1, 1-ジフルオロシクロヘキサン (600 mg、0.0028 mol、中間体 3) の溶液に、26℃でアジ化ナトリウム (549 mg、0.0084 mol) を加えた。この反応混合物を 100℃に加熱し、同じ温度で 16時間攪拌した。完了時に、反応混合物をさらなる精製を行わずに次工程に使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.18 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.17-1.98 (m, 2H), 1.85-1.57 (m, 5H), 1.37-1.20 (m, 2H)。

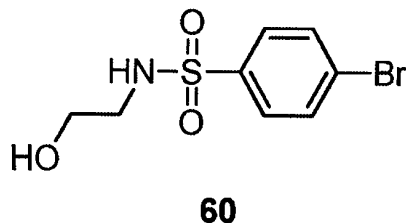
40

【0 2 7 9】

中間体 60：4-ブロモ-N- (2-ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド：

50

【化 8 3】



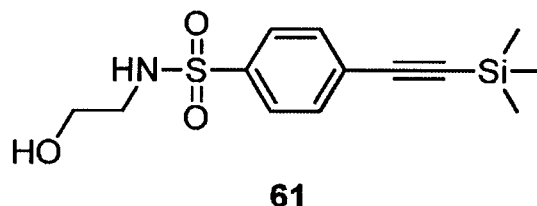
【0 2 8 0】

ジクロロメタン（100 mL）中、塩化 4-ブロモベンゼン-1-スルホン（5 g、19.568 mmol、商業的供給者：Alfa Aesar）の溶液に、0℃でトリエチルアミン（8.15 mL、58.941 mmol）および 2-アミノエタノール（1.195 g、19.59 mmol、商業的供給者：Avra）を加えた。この反応混合物の温度を 26℃に上昇させ、同じ温度で 3 時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質を、石油エーテル中 60% 酢酸エチルで溶出させるカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 100～200 メッシュ）により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、4-ブromo-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド（3.5 g、64%）を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.88-7.77 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 4.66 (s, 1H), 3.36 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 2.80 (q, J = 6.1 Hz, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 279.92。

【0 2 8 1】

中間体 61：N-(2-ヒドロキシエチル)-4-((トリメチルシリル)エチニル)ベンゼンスルホンアミド：

【化 8 4】



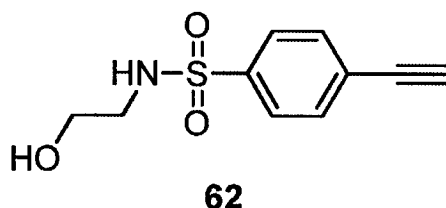
【0 2 8 2】

N,N-ジメチルホルムアミド（20 mL）中、4-ブromo-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド（3 g、10.714 mmol、中間体 60）の溶液に、26℃でトリエチルアミン（4.3 g、42.856 mmol）を加えた。反応混合物を 10 分間窒素でパージし、トリメチルシリルアセチレン（1.578 g、16.071 mmol、商業的供給者：Avra）を加え、再び 15 分間窒素でパージした。その後、26℃でヨウ化銅（I）（204 mg、1.0714 mmol）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（495 mg、0.4285 mmol）を加えた。得られた反応混合物を密閉試験管にて同じ温度で 16 時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を水（100 mL）に注ぎ、酢酸エチル（3×80 mL）で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗物質を、石油エーテル中 30% 酢酸エチルで溶出させるカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 100～200 メッシュ）により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、N-(2-ヒドロキシエチル)-4-((トリメチルシリル)エチニル)ベンゼンスルホンアミド（1.3 g、36%）を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.86 (br s, 1H), 3.69 (q, J = 5.0 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 1.70 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 0.27 (s, 9H)。MS m/z [M+H]⁺

= 298.03。

【0283】

中間体62：4-エチニル-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド：
【化85】



10

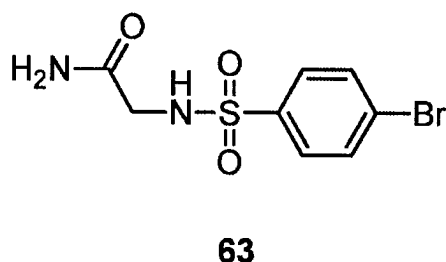
【0284】

クロロホルム (10 mL) とメタノール (10 mL) の混合物中、N-(2-ヒドロキシエチル)-4-((トリメチルシリル)エチニル)ベンゼンスルホンアミド (1.3 g、4.377 mmol、中間体61) の溶液に、26℃で炭酸カリウム (302 mg、2.188 mmol) を加え、同じ温度で5時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で蒸発させた。残渣を1N HCl (60 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×60 mL) で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させ、粗4-エチニル-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド (800 mg、70%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85-7.78 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.71-7.65 (m, 2H), 4.48 (s, 1H), 3.35 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 2.79 (q, J = 6.1 Hz, 2H)。MS m/z [M-H]⁻ = 224.26。

20

【0285】

中間体63：2-(4-ブロモフェニルスルホンアミド)アセトアミド：
【化86】



30

【0286】

テトラヒドロフラン (150 mL) 中、塩化4-ブロモベンゼン-1-スルホン (10 g、0.0394 mol、商業的供給者：Combi-Blocks) の溶液に、28℃で塩酸2-アミノアセトアミド (5.1 g、0.047 mol、商業的供給者：Alfa Aesar) を加えた後、0℃でトリエチルアミン (15 mL、0.118 mol) をゆっくり加えた。この反応混合物を28℃で2時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を酢酸エチル (500 mL) で希釈し、水 (3×200 mL) で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、2-(4-ブロモフェニルスルホンアミド)アセトアミド (8 g、63%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (br s, 1H), 7.86-7.63 (m, 4H), 7.24 (br s, 1H), 7.04 (br s, 1H), 3.38 (d, J = 4.2 Hz, 2H)。MS m/z [M-H]⁻ = 291.02。

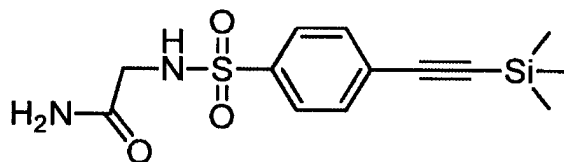
40

【0287】

中間体64：2-(4-((トリメチルシリル)エチニル)フェニルスルホンアミド)アセトアミド：

50

【化 8 7】



64

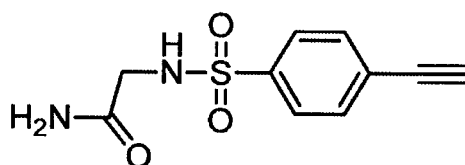
【0 2 8 8】

N, N-ジメチルホルムアミド (40 mL) 中、2- (4-ブロモフェニルスルホンアミド) アセトアミド (8 g、0.0273 mol、中間体 63) およびトリエチルアミン (15.3 mL、0.1092 mol) の、アルゴンでパージした溶液に、28℃でヨウ化銅 (I) (519 mg、0.0027 mol)、エチニルトリメチルシラン (5.8 mL、0.041 mol、商業的供給者：Avra) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (1.26 g、0.001 mol) を加えた。この反応混合物を同じ温度で16時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質を、石油エーテル中80%酢酸エチルで溶出させるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル100~200メッシュ) により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、2- (4- (トリメチルシリル) エチニル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド (4 g、42%) を褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.87-7.70 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 2H), 7.25 (br s, 1H), 7.04 (br s, 1H), 3.45-3.34 (m, 2H), 0.25 (s, 9H)。MS m/z [M-H]⁻ = 309.17。

【0 2 8 9】

中間体 65：2- (4-エチニルフェニルスルホンアミド) アセトアミド：

【化 8 8】



65

【0 2 9 0】

クロロホルム (10 mL) とメタノール (10 mL) の混合物中、2- (4- (トリメチルシリル) エチニル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド (2 g、0.0064 mol、中間体 64) の溶液に、26℃で炭酸カリウム (445 mg、0.0032 mol) を加えた。この反応混合物を同じ温度で16時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (150 mL) に溶解させ、水 (2×50 mL) およびブライン (2×30 mL) で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させ、2- (4-エチニルフェニルスルホンアミド) アセトアミド (1.2 g、68%) を褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.39 (s, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 239.06。

【0 2 9 1】

中間体 66：(R)-4-ブロモ-N-(2-ヒドロキシプロピル)ベンゼンスルホンアミド

10

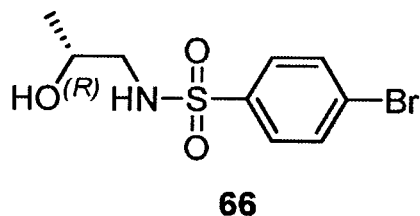
20

30

40

50

【化 8 9】



10

【0292】

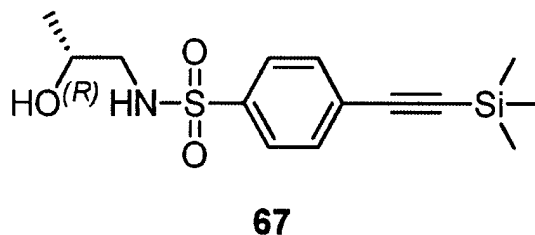
窒素下、0℃で、テトラヒドロフラン（1mL）中、（R）－1－アミノプロパン－2－オール（601mg、8.01mmol、商業的供給者：Aldrich）の攪拌溶液に、テトラヒドロフラン（1mL）に溶解させた塩化4－ブロモベンゼンスルホニル（1023mg、4.00mmol、商業的供給者：Aldrich）を滴下した。この混合物を室温で16時間攪拌した。この反応混合物を1N HClで急冷し、DCMで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して（R）－4－ブロモ－N－（2－ヒドロキシプロピル）ベンゼンスルホンアミド（1.3mg、4.00mmol、粗）を粗固体として得、これをさらなる精製を行わずに使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76-7.70 (m, 2H), 7.69-7.62 (m, 2H), 5.31 (br s, 1H), 3.96-3.84 (m, 1H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

20

【0293】

中間体67：（R）－N－（2－ヒドロキシプロピル）－4－（（トリメチルシリル）エチニル）ベンゼンスルホンアミド：

【化 9 0】



30

【0294】

トリエチルアミン（17mL）中、（R）－4－ブロモ－N－（2－ヒドロキシプロピル）ベンゼンスルホンアミド（700mg、2.380mmol、中間体66）およびエチニルトリメチルシラン（0.501mL、3.57mmol）の攪拌溶液に、ヨウ化銅（I）（18.13mg、0.095mmol）およびPd(PPh₃)₄（41.2mg、0.036mmol）を加えた。この混合物をN₂下で16時間80℃に加熱した。この混合物をセライト下で濾過し、溶媒を蒸発させ、（R）－N－（2－ヒドロキシプロピル）－4－（（トリメチルシリル）エチニル）ベンゼンスルホンアミド（726mg、2.331mmol、粗）を橙色の油状物として得た。MS m/z [M+H]⁺ = 312.22。

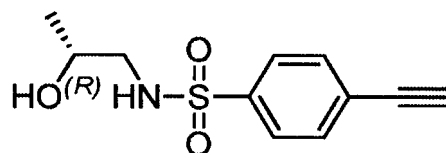
40

【0295】

中間体68：（R）－4－エチニル－N－（2－ヒドロキシプロピル）ベンゼンスルホンアミド：

50

【化 9 1】



68

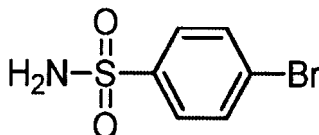
【0296】

(R)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-4-((トリメチルシリル)エチニル)ベンゼンスルホンアミド (726 mg、2.331 mmol、中間体 67) をメタノール (70 mL) に溶解させ、 K_2CO_3 (1154 mg、5.83 mmol) を加えた。この混合物を室温で 48 時間攪拌した。この混合物を濃縮し、 CH_2Cl_2 と H_2O とで分液した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; EtOAc-シクロヘキサン 0/100 から 50/50 へ) により精製した。画分を集め、真空で濃縮し、(R)-4-エチニル-N-(2-ヒドロキシプロピル)ベンゼンスルホンアミド (260 mg、1.087 mmol、46.6%) を黄色油状物として得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86-7.80 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 2H), 5.18-5.13 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.27 (s, 1H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.08 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H)。MS m/z $[M+H]^+ = 240.2$ 。

【0297】

中間体 69：4-ブロモベンゼンスルホンアミド：

【化 9 2】



69

【0298】

ジクロロメタン (100 mL) 中、塩化 4-ブロモベンゼン-1-スルホニル (5 g、19.568 mmol、商業的供給者：Alfa Aesar) の溶液に、27°C でアンモニア溶液 (35% 水溶液) (50 mL) を加え、27°C で 4 時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質を、石油エーテル中 60% 酢酸エチルで溶出させるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100~200 メッシュ) により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、4-ブロモベンゼンスルホンアミド (4 g、86%) を灰白色固体として得た。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.83-7.71 (m, 4H), 7.45 (s, 2H)。MS m/z $[M-H]^- = 233.93$ 。

【0299】

中間体 70：4-((トリメチルシリル)エチニル)ベンゼンスルホンアミド：

10

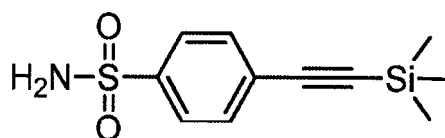
20

30

40

50

【化 9 3】



70

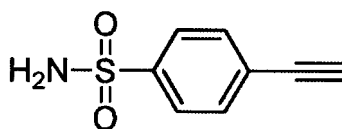
【0300】

N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中、4-ブロモベンゼンスルホンアミド (2 g、8.475 mmol、中間体 69)、トリエチルアミン (4.71 mL、33.851 mmol) およびトリメチルシリルアセチレン (1.81 mL、12.716 mmol) の、窒素でパージした溶液に、27℃でヨウ化銅 (I) (161 mg、0.845 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (392 mg、0.339 mmol) を加え、密閉試験管にて 27℃で 16 時間撹拌した。完了時に、この反応混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗物質を、石油エーテル中 60% 酢酸エチルで溶出させるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100~200 メッシュ) により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、4-((トリメチルシリル) エチニル) ベンゼンスルホンアミド (1.8 g、85.7%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (s, 2H), 0.25 (s, 9H)。MS m/z [M-H]⁻ = 252.00。

【0301】

中間体 71：4-エチニルベンゼンスルホンアミド：

【化 9 4】



71

【0302】

クロロホルム (10 mL) とメタノール (10 mL) の混合物中、4-((トリメチルシリル) エチニル) ベンゼンスルホンアミド (1.8 g、7.115 mmol、中間体 70) の溶液に、27℃で炭酸カリウム (393 mg、2.844 mmol) を加え、27℃で 16 時間撹拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で蒸発させた。残渣を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、1 N HCl (150 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させ、4-エチニルベンゼンスルホンアミド (1.4 g、粗) を褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (s, 2H), 4.42 (s, 1H)。MS m/z [M-H]⁻ = 179.97。

【0303】

中間体 72：4-(1-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド：

10

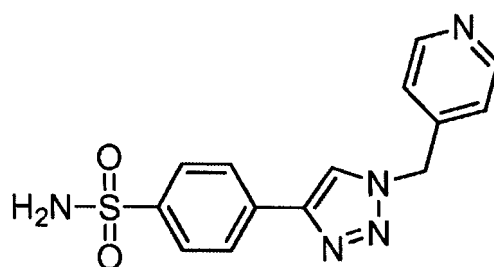
20

30

40

50

【化 9 5】



72

10

【0304】

エタノール（10 mL）と水（10 mL）の混合物中、4-エチニルベンゼンスルホンアミド（800 mg、4.419 mmol、中間体 71）および 4-（アジドメチル）ピリジン（583 mg、4.417 mmol、中間体 55）の溶液に、26℃で硫酸銅五水和物（110 mg、0.442 mmol）およびナトリウム-L-アスコルバート（262 mg、1.323 mmol）を加え、26℃で16時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質を、ジクロロメタン中10%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100～200メッシュ）により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、4-（1-（ピリジン-4-イルメチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド（500 mg、粗）を褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.65-8.55 (m, 2H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 - 7.22 (m, 4H), 5.76 (d, J = 6.7 Hz, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 316.15。

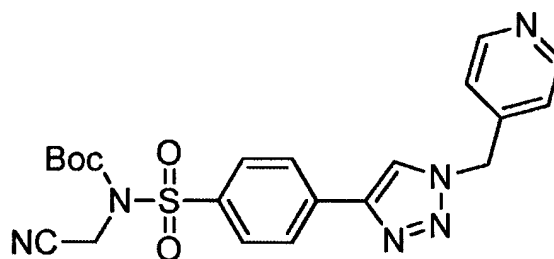
20

【0305】

中間体 73：（シアノメチル）（（4-（1-（ピリジン-4-イルメチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル）フェニル）スルホニル）カルバミン酸tert-ブチル：

【化 9 6】

30



73

40

【0306】

テトラヒドロフラン（20 mL）中、4-（1-（ピリジン-4-イルメチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド（500 mg、1.587 mmol、中間体 72）および 4-（ジメチルアミノ）ピリジン（97 mg、0.794 mmol）の溶液に、26℃でトリエチルアミン（0.3 mL、2.158 mmol）および二炭酸ジtert-ブチル（1.09 mL、4.747 mmol）を加え、26℃で8時間攪拌した後、26℃で炭酸カリウム（438.7 mg、3.174 mmol）およびブromoアセトニトリル（0.3 mL、4.31 mmol）を加えた。この反応混合物を同じ温度で16時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗

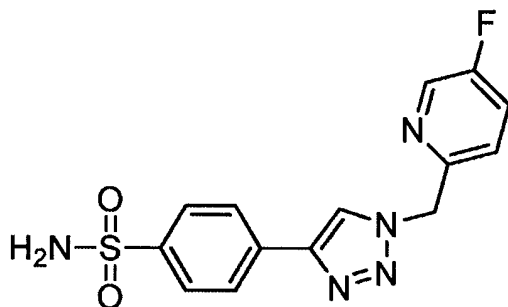
50

物質を、ジクロロメタン中10%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100～200メッシュ）により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、（シアノメチル）（（4-（1-（ピリジン-4-イルメチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル）フェニル）スルホニル）カルバミン酸tert-ブチル（500mg、粗）を褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 (s, 1H), 8.60 (br s, 2H), 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 5.78 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 1.31 (s, 9H)。MS m/z [M+H]⁺ = 455.15。

【0307】

中間体74：4-（1-（（5-フルオロピリジン-2-イル）メチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド：

【化97】



74

【0308】

エタノール（50mL）と水（50mL）の混合物中、4-エチニルベンゼンスルホンアミド（4g、22.099mmol、中間体71）および2-（アジドメチル）-5-フルオロピリジン（3.36g、22.105mmol、中間体57）の溶液に、27℃で硫酸銅五水和物（550mg、2.209mmol）およびナトリウム-L-アスコルバート（1.31g、6.616mmol）を加え、27℃で16時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質を、ジクロロメタン中4%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100～200メッシュ）により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、4-（1-（（5-フルオロピリジン-2-イル）メチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド（4.6g、63%）を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.59-8.54 (m, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.84-7.76 (m, 1H), 7.58-7.49 (m, 1H), 7.36 (s, 2H), 5.79 (s, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 334.37。

【0309】

中間体75：（シアノメチル）（（4-（1-（（5-フルオロピリジン-2-イル）メチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル）フェニル）スルホニル）カルバミン酸tert-ブチル：

10

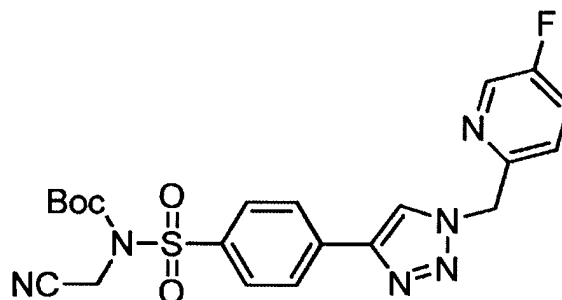
20

30

40

50

【化 9 8】



75

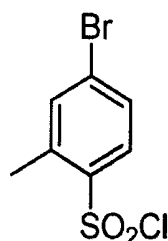
【0310】

テトラヒドロフラン (20 mL) 中、4-((1-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (2.6 g、7.808 mmol、中間体 74) および 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (477 mg、3.904 mmol) の溶液に、27℃で二炭酸ジ-tert-ブチル (5.4 mL、23.505 mmol) およびトリエチルアミン (1.6 mL、16 mmol) を加えた。この反応混合物を 27℃で 5 時間攪拌した後、27℃で炭酸カリウム (2.16 g、15.629 mmol) およびブromoアセトニトリル (1.4 mL、20.1 mmol) を加えた。この反応混合物を同じ温度で 16 時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質を、ジクロロメタン中 2% メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100~200 メッシュ) により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮した。得られた化合物をジエチルエーテル (2×20 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させ、(シアノメチル)-((4-((1-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル)スルホニル)カルバミン酸 tert-ブチル (2 g、54%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (s, 1H), 8.60-8.54 (m, 1H), 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.85-7.76 (m, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 1.30 (s, 9H)。MS m/z [M+H]⁺ = 473.22。

【0311】

中間体 76 : (塩化 4-ブromo-2-メチルベンゼンスルホニル) :

【化 9 9】



76

【0312】

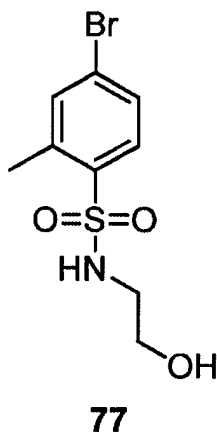
酢酸 (12.5 mL) および濃 HCl (25 mL) 中、4-ブromo-2-メチルアニリン (5.0 g、26.874 mmol、商業的供給者: Sigma Aldrich) の溶液に、NaNO₂ (2.78 g、40.31 mmol、商業的供給者: Finar) の水溶液を 0℃でゆっくり加え、30 分間攪拌した。この反応混合物を、0℃で、調製した酢酸中 SO₂ の飽和溶液 (90 mL) および塩化銅 (II) (1.8 g、13.43 mmol)

ol、商業的供給者：Alfa Aesar)に加え、室温で16時間撹拌した。完了時に、この反応混合物を水(100mL)で希釈し、酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、塩化4-ブロモ-2-メチルベンゼンスルホニル(5g、粗)を褐色ゴム質として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94-7.91 (m, 1H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 2.78 (s, 3H)。この化合物をさらなる精製を行わずに使用した。

【0313】

中間体77：4-ブロモ-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド：

【化100】



【0314】

テトラヒドロフラン(100mL)中、塩化4-ブロモ-2-メチルベンゼンスルホニル(5g、18.55mmol、中間体76)の溶液に、0℃でトリエチルアミン(7.2mL、51.94mmol、商業的供給者：Finaar)を、次いで、2-アミノエタノール(1.35g、22.26mmol、商業的供給者：Avra)を加えた。この反応混合物を26℃とし、同じ温度で3時間撹拌した。完了時に、この反応物を酢酸エチル(150mL)および水(50mL)で希釈した。水層を酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗物質を、DCM中1.5%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、4-ブロモ-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド(2.3g、40.8%)を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76-7.72 (m, 2H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H), 3.35-3.31 (m, 2H), 2.85-2.79 (m, 2H), 2.6 (s, 3H)。MS m/z [M+H]⁺ = 296.09。

【0315】

中間体78：4-シアノ-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド：

10

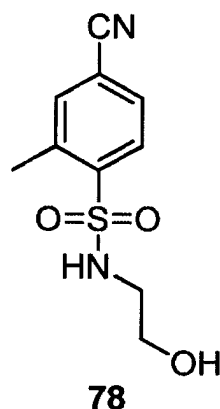
20

30

40

50

【化 1 0 1】



10

【0 3 1 6】

N, N-ジメチルホルムアミド (22 mL) 中、4-ブロモ-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド (2.2 g、7.748 mmol、中間体 77) の溶液に、26℃で $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (2.6 g、22.43 mmol、商業的供給者: Sigma Aldrich) を加えた。反応混合物を10分間窒素でパージし、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.863 g、0.747 mmol、商業的供給者: Alfa Aesar) を加え、再び26℃にて15分間窒素でパージした。得られた反応混合物をマイクロ波条件下、120℃で40分間撹拌した。完了時に、この反応混合物を酢酸エチル(200 mL)で希釈し、セライトパッドで濾過し、減圧下で蒸発させた。粗物質を、石油エーテル中35%酢酸エチルで溶出させるカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、4-シアノ-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド (1.1 g、42%) を淡黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.95-7.91 (m, 3H), 7.84-7.79 (m, 1H), 4.65 (br s, 1H), 3.33-3.27 (m, 2H), 2.87-2.84 (m, 2H), 2.65 (s, 3H)。MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 241.18$ 。

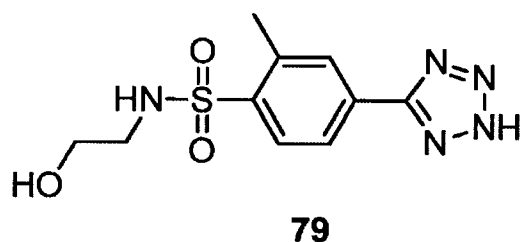
20

【0 3 1 7】

中間体 79: N-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド:

30

【化 1 0 2】



40

【0 3 1 8】

テトラヒドロフラン (10 mL) および水 (1 mL) 中、4-シアノ-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド (1.0 g、4.16 mmol、中間体 78) の溶液に、26℃でアジ化ナトリウム (1.02 g、15.81 mmol) および臭化亜鉛 (1.78 g、7.90 mmol) を加えた。この反応混合物を85℃に加熱し、16時間撹拌した。完了時に、この反応混合物を0℃に冷却し、氷冷水 (20 mL) で希釈し、濃HClでpH 2まで酸性化した。沈澱した固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させ、N-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチル-4-(2H-テトラゾール-5-

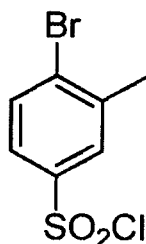
50

イル) ベンゼンスルホンアミド (600 mg) を灰白色固体として得た。MS m/z $[M+H]^+$ = 284.17。この材料をさらなる精製を行わずに次工程で使用了。

【0319】

中間体80：塩化4-ブロモ-3-メチルベンゼンスルホニル：

【化103】



80

10

【0320】

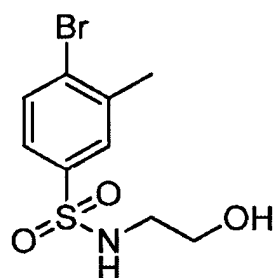
酢酸 (12.0 mL) および濃 HCl (20 mL) 中、4-ブロモ-3-メチルアニリン (5.0 g、26.87 mmol、商業的供給者：Combi-Blocks) の溶液に、NaNO₂ (2.78 g、40.31 mmol、20 mL 水、商業的供給者：Avra) の水溶液を 0℃ でゆっくり加え、30 分間攪拌した。この反応混合物を、10℃ で、調製した酢酸中 SO₂ の飽和溶液 (50 mL) および塩化銅 (II) (1.08 g、8.06 mmol、商業的供給者：Combi-Blocks) に加えた後、27℃ で 12 時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (1 L) で抽出した。合わせた有機溶液を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、塩化4-ブロモ-3-メチルベンゼンスルホニル (5 g、粗) を褐色ゴム質として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 - 7.88 (m, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 2.53 (s, 3H)。

20

【0321】

中間体81：4-ブロモ-N-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチルベンゼンスルホンアミド：

【化104】



81

40

【0322】

テトラヒドロフラン (50 mL) 中、塩化4-ブロモ-3-メチルベンゼンスルホニル (5 g、18.65 mmol、中間体80) の溶液に、トリエチルアミン (5.2 mL、37.3 mmol、商業的供給者：RCP)、次いで、0℃ で2-アミノエタノール (1.13 g、18.65 mmol、商業的供給者：RCP) を加えた。この反応混合物を 26℃ とし、同じ温度で 5 時間攪拌した。完了時に、この反応物を酢酸エチル (2 L) で希釈し、水 (1 L)、ブライン溶液 (500 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、4-ブロモ-N-(2-ヒドロキシエチル

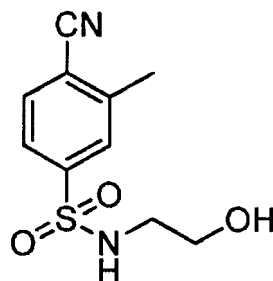
50

)-3-メチルベンゼンスルホンアミド (5 g、91%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80-7.77 (m, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 4.62 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.33 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.77 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H)。MS m/z [M+H]⁺ = 294.08。

【0323】

中間体82：4-シアノ-N-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチルベンゼンスルホンアミド：

【化105】



82

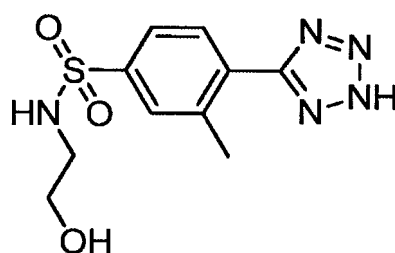
【0324】

N,N-ジメチルホルムアミド (40 mL) 中、4-ブロモ-N-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチルベンゼンスルホンアミド (4 g、13.68 mmol、中間体81) の溶液に、26℃でZn(CN)₂ (7.26 g、41.08 mmol 商業的供給者：Sigma Aldrich) を加えた。この反応混合物を窒素で10分間パージし、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (1.6 g、1.36 mmol、商業的供給者：Alfa Aesar) を加え、再び26℃にて15分間窒素でパージした。得られた反応混合物を100℃で12時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を水 (1 L) に注ぎ、酢酸エチル (2×700 mL) で抽出した。合わせた有機溶液を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗物質を、石油エーテル中20%酢酸エチルで溶出させるReveleris (登録商標) フラッシュクロマトグラフィシステムにより精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、4-シアノ-N-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチルベンゼンスルホンアミド (2.5 g、76%) を褐色の液体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04-8.0 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90-7.86 (m, 2H), 4.71-4.65 (m, 1H), 3.37 (q, J=6.0 Hz, 2H), 2.97 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H)。MS m/z [M-H]⁻ = 239.19。

【0325】

中間体83：N-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド：

【化106】



83

【0326】

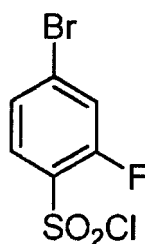
テトラヒドロフラン (23 mL) および水 (3 mL) 中、4-シアノ-N-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチルベンゼンスルホンアミド (2.3 g、9.58 mmol、中間体82) の溶液に、26℃でアジ化ナトリウム (2.36 g、36.4 mmol、商業的供給者：Avra) および臭化亜鉛 (4.09 g、18.2 mmol、商業的供給者：Combi-Blocks) を加えた。この反応混合物を85℃に加熱し、12時間撹拌した。完了時に、この反応混合物を0℃に冷却し、減圧下で蒸発させた。粗物質を、濃HCl (30 mL) でpH 2まで酸性化した。沈澱した固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させ、N-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (1.5 g、粗) を灰白色固体として得た。MS m/z [M-H]⁻ = 282.18。

10

【0327】

中間体84：塩化4-ブロモ-2-フルオロベンゼン-1-スルホニル：

【化107】



84

20

【0328】

酢酸 (5 mL) およびHCl水溶液 (8 mL) 中、4-ブロモ-2-フルオロアニリン (2.0 g、10.58 mmol、商業的供給者：Combi-Blocks) の溶液に、0℃でNaNO₂ (1.1 g、15.87 mmol、商業的供給者：Avra) の水溶液をゆっくり加え、45分間撹拌した。この反応混合物を、0℃で、調製した酢酸中SO₂の飽和溶液 (20 mL) および塩化銅 (II) (0.42 g、3.17 mmol、商業的供給者：Combi-Blocks) に加え、室温で2時間撹拌した。完了時に、この反応混合物を酢酸エチル (500 mL) で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、塩化4-ブロモ-2-フルオロベンゼン-1-スルホニル (2 g、粗) をゴム質として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92-7.88 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H)。

30

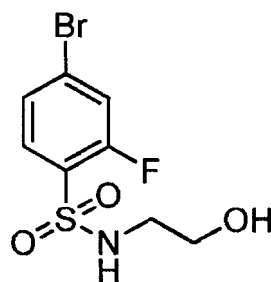
【0329】

中間体85：4-ブロモ-2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド：

40

50

【化 108】



85

10

【0330】

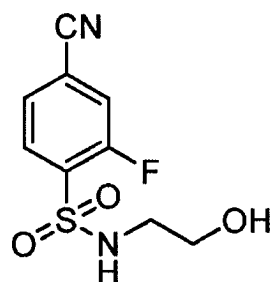
テトラヒドロフラン（20 mL）中、塩化4-ブロモ-2-フルオロベンゼン-1-スルホニル（2 g、7.35 mmol、中間体84）の溶液に、トリエチルアミン（2 mL、14.7 mmol、商業的供給者：RCP）、次いで、0℃で2-アミノエタノール（0.5 g、7.35 mmol、商業的供給者：RCP）を加えた。この反応混合物を26℃とし、同じ温度で5時間攪拌した。完了時に、この反応物を酢酸エチル（1 L）で希釈した。有機層を水（500 mL）、ブライン溶液（200 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、4-ブロモ-2-フルオロ-N-（2-ヒドロキシエチル）ベンゼンスルホンアミド（2 g、91%）を灰白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.89-7.85 (m, 1H), 7.8-7.77 (m, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 4.62 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.33 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.85 (q, J = 6.1 Hz, 2H)。MS m/z [M+2H]⁺ = 298.04。

20

【0331】

中間体86：4-シアノ-2-フルオロ-N-（2-ヒドロキシエチル）ベンゼンスルホンアミド：

【化 109】



86

30

【0332】

N, N-ジメチルホルムアミド（20 mL）中、4-ブロモ-2-フルオロ-N-（2-ヒドロキシエチル）ベンゼンスルホンアミド（2 g、6.71 mmol、中間体85）の溶液に、26℃でZn（CN）₂（3.56 g、20.3 mmol、商業的供給者：Sigma Aldrich）を加えた。この反応混合物を窒素で10分間パージし、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.77 g、0.67 mmol、商業的供給者：Alfa Aesar）を加え、再び26℃にて15分間窒素でパージした。得られた反応混合物を100℃で12時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を水（500 mL）に注ぎ、酢酸エチル（2×500 mL）で抽出した。有機層を無水Na₂

40

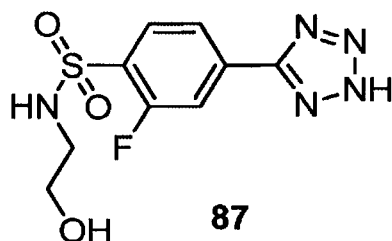
50

SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗物質を、石油エーテル中15%酢酸エチルで溶出させるReveleris（登録商標）フラッシュクロマトグラフィシステムにより精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、4-シアノ-2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド（1.1g、68%）を褐色の液体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 (s, 1H), 8.16-8.09 (m, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H), 7.90-7.86 (m, 1H), 4.71-4.65 (m, 1H), 3.37 (q, J=6.0 Hz, 2H), 2.97 (t, J=6.1 Hz, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 243.12

【0333】

中間体87：2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド：

【化110】



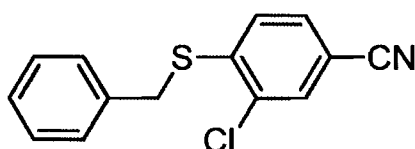
【0334】

テトラヒドロフラン（10mL）および水（1mL）中、4-シアノ-2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド（1.0g、4.098mmol）、中間体86）の溶液に、26℃でアジ化ナトリウム（1.0g、15.57mmol）および臭化亜鉛（1.75g、7.78mmol）を加えた。この反応混合物を85℃に加熱し、12時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を0℃に冷却し、濃HCl（30mL）でpH2まで酸性化した。沈澱した固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させ、2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド（1g、85%）を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09-7.98 (m, 3H), 3.42-3.25 (m, J=6.4 Hz, 2H), 2.98 (q, J=6.1 Hz, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 288.13

【0335】

中間体88：4-(ベンジルチオ)-3-クロロベンズニトリル：

【化111】



88

【0336】

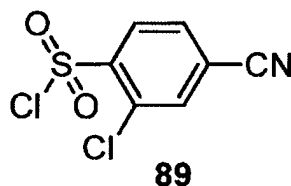
N,N-ジメチルホルムアミド（50mL）中、3,4-ジクロロベンズニトリル（5g、29.25mmol、商業的供給者：Alfa）の溶液に、28℃で炭酸カリウム（9.7g、70.19mmol）およびフェニルメタチオール（4.35g、35.1mmol、商業的供給者：Alfa）を加えた。得られた反応混合物を100℃で16時間攪拌した。反応の完了時に、この反応混合物を28℃に冷却し、酢酸エチル（200mL）で希釈した。有機層を氷水（5×100mL）およびブライン溶液（50mL）で順次洗浄した。有機層を合わせ、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃

縮し、4-(ベンジルチオ)-3-クロロベンズニトリル(4 g、28%、純度=53%)を得た。MS m/z $[M-H]^- = 258.42$

【0337】

中間体89：塩化2-クロロ-4-シアノベンゼン-1-スルホニル：

【化112】



10

【0338】

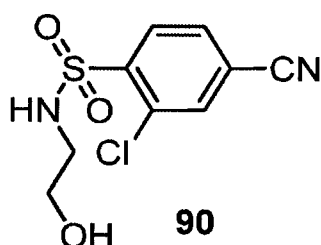
酢酸(6 mL)、水(4 mL)およびアセトニトリル(160 mL)中、4-(ベンジルチオ)-3-クロロベンズニトリル(4 g、15.443 mmol、中間体88)の溶液に、0℃で1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(3.63 g、18.531 mmol、商業的供給者：Aldrich)を加えた。この反応物を28℃で16時間攪拌した。完了時に、この反応物を減圧下で(under reduced pressure)濃縮して粗物質を得、これを酢酸エチル(200 mL)および水(50 mL)で希釈した。有機層を分離し、飽和NaHCO₃溶液(2×100 mL)で洗浄した。有機層を飽和NaCl(50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾別した。溶媒を減圧下で蒸発させた。粗物質を、ヘキサン中10%酢酸エチルで溶出させるカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100~200メッシュ)により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、塩化2-クロロ-4-シアノベンゼン-1-スルホニル(1.6 g、24%、純度54%)を褐色固体として得た。

20

【0339】

中間体90：2-クロロ-4-シアノ-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド：

【化113】



30

【0340】

テトラヒドロフラン(32 mL)中、塩化2-クロロ-4-シアノベンゼン-1-スルホニル(1.6 g、6.81 mmol、中間体89)の溶液に、0℃でトリエチルアミン(2.3 mL、17.026 mmol、商業的供給者：Finar)、次いで、2-アミノエタノール(0.49 g、8.17 mmol、商業的供給者：Avra)を加えた。この反応混合物を28℃とし、同じ温度で3時間攪拌した。完了時に、この反応物を酢酸エチル(100 mL)および水(50 mL)で希釈した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗物質を、ヘキサン中40%酢酸エチルで溶出させるカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、2-クロロ-4-シアノ-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド(1 g、53.3%)を灰白色固体として得た。MS m/z $[M+H]^+ = 261.05$ 。

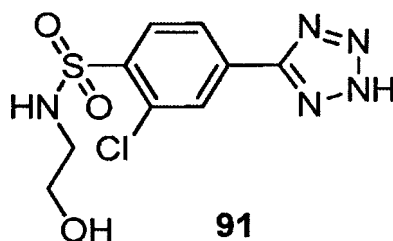
40

50

【0341】

中間体91：2-クロロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド：

【化114】



10

【0342】

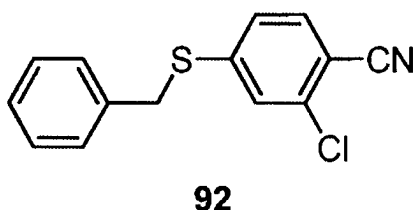
テトラヒドロフラン(10mL)および水(1mL)中、2-クロロ-4-シアノ-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド(1.0g、3.8461mmol、中間体90)の溶液に、28℃でアジ化ナトリウム(0.95g、14.615mmol、商業的供給者：Avra)および臭化亜鉛(1.6g、7.307mmol、商業的供給者：Alfa Aesar)を加えた。この反応混合物を100℃に加熱し、16時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を0℃に冷却し、氷水(20mL)で急冷した。この溶液のpHを0℃で濃HCl(35mL)をゆっくり加えることによりpH2まで調整した。次に、THFを減圧下で除去し、沈澱した固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させ、2-クロロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(100mg、60%)を灰白色固体として得た。MS m/z [M+H]⁺ = 304.04

20

【0343】

中間体92：4-(ベンジルチオ)-2-クロロベンズニトリル：

【化115】



30

【0344】

N,N-ジメチルホルムアミド(50mL)中、2-クロロ-4-フルオロベンズニトリル(5g、32.26mmol、商業的供給者：Combi-Blocks)の溶液に、28℃で炭酸カリウム(8.9g、64.52mmol)およびフェニルメタンチオール(4.8g、38.71mmol、商業的供給者：Alfa)を加えた。得られた反応混合物を100℃で16時間攪拌した。反応の完了時に、この反応混合物を28℃に冷却し、酢酸エチル(200mL)で希釈した。有機層を順次氷水(5×100mL)およびブライン溶液(100mL)で洗浄した。有機層を合わせ、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗物質を、ヘキサン中18%酢酸エチルで溶出させるカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100~200メッシュ)により精製し、4-(ベンジルチオ)-2-クロロベンズニトリル(3.5g、41.7%)を得た。MS m/z [M+2H]⁺ = 261.13

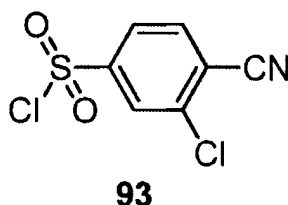
40

【0345】

中間体93：塩化3-クロロ-4-シアノベンゼン-1-スルホニル：

50

【化 1 1 6】



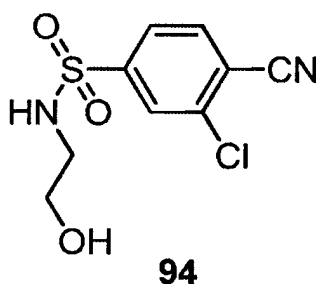
【0 3 4 6】

アセトニトリル (140 mL) 中、4-(ベンジルチオ)-2-クロロベンゾニトリル (3.5 g、13.51 mmol、中間体 92) の溶液に、0℃で酢酸 (5.25 mL)、水 (3.5 mL) および 1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (3.1 g、16.21 mmol、商業的供給者: Aldrich) を加えた。反応物を 28℃で 16 時間攪拌した。完了時に、この反応物を減圧下で (under reduced pressure) 濃縮して粗物質を得、これを酢酸エチル (200 mL) で希釈した。有機層を分離し、飽和 NaHCO₃ 溶液 (3×50 mL) で洗浄した。有機層を飽和 NaCl (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾別した。溶媒を減圧下で蒸発させた。粗物質を、ヘキサン中 10% 酢酸エチルで溶出させるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100~200 メッシュ) により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、塩化 3-クロロ-4-シアノベンゼン-1-スルホニル (1.6 g、42.5%) を淡黄色固体として得た。

【0 3 4 7】

中間体 94: 3-クロロ-4-シアノ-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド:

【化 1 1 7】



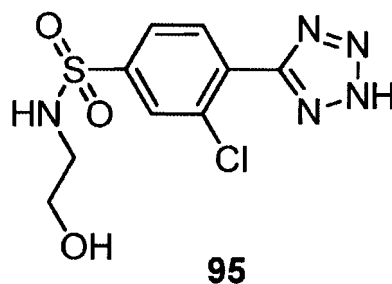
【0 3 4 8】

テトラヒドロフラン (30 mL) 中、塩化 3-クロロ-4-シアノベンゼン-1-スルホニル (1.5 g、6.38 mmol、中間体 93) の溶液に、0℃でトリエチルアミン (1.8 mL、12.77 mmol、商業的供給者: Finar)、次いで、2-アミノエタノール (0.38 g、6.38 mmol、商業的供給者: Avra) を加えた。この反応混合物を 26℃とし、同じ温度で 1 時間攪拌した。完了時に、この反応物を減圧下で (under reduced pressure) 濃縮して粗物質を得、これを酢酸エチル (100 mL) で希釈した。有機層を水 (2×50 mL) およびブライン溶液 (50 mL) で順次洗浄した。有機層を合わせ、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗物質を、ヘキサン中 50% 酢酸エチルで溶出させるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100~200 メッシュ) により精製し、3-クロロ-4-シアノ-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド (1 g、59.6%) を灰白色固体として得た。MS m/z [M-H]⁻ = 258.93。

【0 3 4 9】

中間体 95：3-クロロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド：

【化 118】



10

【0350】

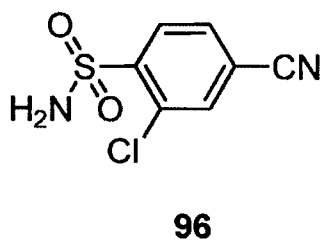
テトラヒドロフラン (10 mL) および水 (1 mL) 中、3-クロロ-4-シアノ-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド (1.0 g、3.846 mmol、中間体 94) の溶液に、28℃でアジ化ナトリウム (0.95 g、14.61 mmol) および臭化亜鉛 (1.64 g、7.31 mmol) を加えた。この反応混合物を 85℃に加熱し、16時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を 0℃に冷却し、濃 HCl (30 mL) で pH 2 まで酸性化した。次に、THF を減圧下で蒸発させ、3-クロロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (800 mg、25%) を白色固体として得た。この化合物をさらなる精製を行わずに使用した。

20

【0351】

中間体 96：2-クロロ-4-シアノベンゼンスルホンアミド：

【化 119】



30

【0352】

テトラヒドロフラン (60 mL) 中、塩化 2-クロロ-4-シアノベンゼン-1-スルホニル (6.0 g、25.416 mmol、中間体 89) の攪拌溶液を 0℃に冷却した後、アンモニアガスを 20分かけて加えた。パージした後、この反応物を 0℃で 3時間攪拌した。完了時に、この反応物を減圧下で (under reduced pressure) 濃縮して粗物質を得、これを酢酸エチル (500 mL) および水 (100 mL) で希釈した。水層を酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、飽和 NaCl 溶液 (3×100 mL) で洗浄し、無水 Na2SO4 で乾燥させ、濾別した。溶媒を減圧下で蒸発させ、2-クロロ-4-シアノベンゼンスルホンアミド (5 g、88.9%) を灰白色固体として得た。MS m/z [M-H]⁻ = 215.16。

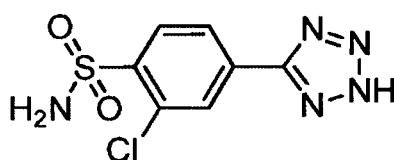
40

【0353】

中間体 97：2-クロロ-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド：

50

【化 1 2 0】



97

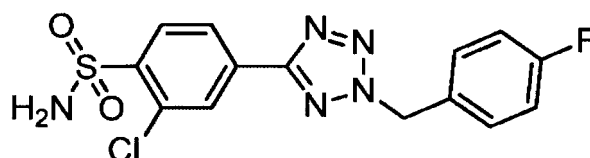
【0 3 5 4】

テトラヒドロフラン（50 mL）および水（5 mL）中、2-クロロ-4-シアノベンゼンスルホンアミド（5.0 g、23.08 mmol、中間体96）の溶液に、26℃でアジ化ナトリウム（5.7 g、87.70 mmol）および臭化亜鉛（9.8 g、43.85 mmol）を加えた。この反応混合物を85℃に加熱し、16時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を0℃に冷却した。次に、それを冷水（50 mL）で急冷し、濃HCl（30 mL）でpH 2まで酸性化した。次に、THFを減圧下で蒸発させ、得られた固体を濾過し、2-クロロ-4-（2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（5 g、80.3%）を白色固体として得た。この化合物をさらなる精製を行わずに使用した。MS m/z [M+H]⁺ = 260.14。

【0 3 5 5】

中間体98：2-クロロ-4-（2-（4-フルオロベンジル）-2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド：

【化 1 2 1】



98

【0 3 5 6】

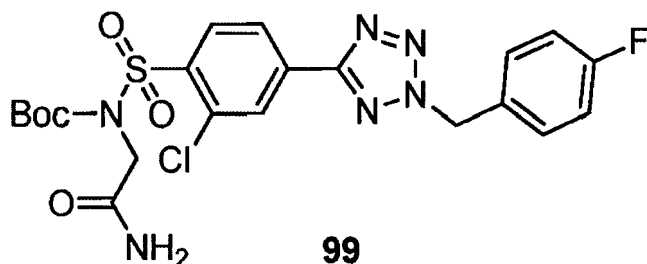
アセトニトリル（100 mL）中、2-クロロ-4-（2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（5 g、19.255 mmol、中間体97）の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（6.7 mL、38.51 mmol、商業的供給者：F i n a r）を加えた後、26℃で2-（プロモメチル）-5-フルオロピリジン（0.169 g、1.172 mmol、商業的供給者：S p e c t r o c h e m）を加えた。この反応混合物を16時間85℃に加熱した。完了時に、この反応混合物を26℃に冷却し、酢酸エチル（200 mL）および水（50 mL）で希釈した。それを15分攪拌した後、両層を分離した。水層を酢酸エチル（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（2×50 mL）で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させた。粗物質を、ヘキサン中40%酢酸エチルで溶出させるカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100～200メッシュ）により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、2-クロロ-4-（2-（4-フルオロベンジル）-2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（4.2 g）を灰白色固体として得た。MS m/z [M+H]⁺ = 368.15

【0 3 5 7】

中間体99：（2-アミノ-2-オキソエチル）（（2-クロロ-4-（2-（4-フルオロベンジル）-2H-テトラゾール-5-イル）フェニル）スルホニル）カルバミン酸

tert-ブチル：

【化122】



10

【0358】

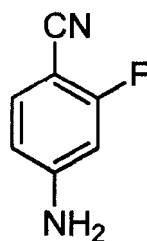
テトラヒドロフラン（20 mL）中、2-クロロ-4-（2-（4-フルオロベンジル）-2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（1 g、2.719 mmol、中間体98）の溶液に、4-（ジメチルアミノ）ピリジン（166 mg、1.36 mmol）およびトリエチルアミン（0.57 mL、4.08 mmol）、次いで、0℃でBoc-無水物（1.78 g、8.157 mmol）を加えた。この反応物を26℃で6時間攪拌した。次に、26℃で炭酸カリウム（0.75 g、5.438 mmol）およびブromoアセトニトリル（0.56 g、4.08 mmol）を加えた。得られた反応混合物を26℃で16時間攪拌した。反応の完了時に、この反応混合物を氷冷水（50 mL）で急冷し、酢酸エチル（3×50 mL）で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させた。粗物質を、ヘキサン中50%酢酸エチルで溶出させるカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100～200メッシュ）により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、（2-アミノ-2-オキソエチル）（2-クロロ-4-（2-（4-フルオロベンジル）-2H-テトラゾール-5-イル）フェニル）スルホニル）カルバミン酸tert-ブチル（440 mg、27%）を灰白色固体として得た。MS m/z [M+H]⁺ = 525.40

20

【0359】

中間体100：4-アミノ-2-フルオロベンゾニトリル：

【化123】



100

40

【0360】

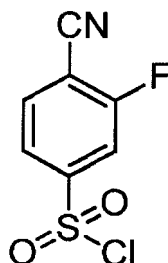
N,N-ジメチルホルムアミド（50 mL）中、4-ブromo-3-フルオロアニリン（5.0 g、26.46 mmol、商業的供給者：Matrix）の溶液に、26℃でZn(CN)₂（9.3 g、79.38 mmol、商業的供給者：Sigma Aldrich）を加えた。この反応混合物を10分間窒素でパージし、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（6.1 g、5.29 mmol、商業的供給者：Alfa Aesar）を加え、再び26℃にて10分間窒素でパージした。得られた反応混合物を

50

130℃で16時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を26℃に冷却し、酢酸エチル（2×500mL）で希釈した。有機層を水（2×100mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗物質を、石油エーテル中15%酢酸エチルで溶出させるシリカ（100～200メッシュ）を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、4-アミノ-2-フルオロベンゾニトリル（2.7g、72%）を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.31 (m, 1H), 6.47-6.38 (m, 2H), 4.26 (br s, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 137.06 [0361]

中間体101：塩化4-シアノ-3-フルオロベンゼン-1-スルホニル：
【化124】

10



101

20

【0362】

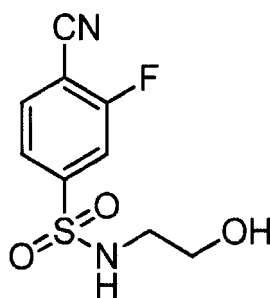
酢酸（5mL）および濃HCl（10mL）中、4-アミノ-2-フルオロベンゾニトリル（2.0g、14.69mmol、中間体100）の溶液に、NaNO₂水溶液（1.52g、22.03mmol、商業的供給者：Finar）を0℃でゆっくり加え、30分間攪拌した。この反応混合物を、-5℃で、調製した酢酸（36mL）中SO₂の飽和溶液および塩化銅（II）（0.987g、7.34mmol、商業的供給者：Alfa Aesar）に加え、室温で16時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を水（100mL）で希釈し、酢酸エチル（3×100mL）で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、塩化4-シアノ-3-フルオロベンゼン-1-スルホニル（1.5g、粗）を褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01-7.91 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H)

30

【0363】

中間体102：4-シアノ-3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド：

【化125】



102

40

【0364】

テトラヒドロフラン（30mL）中、塩化4-シアノ-3-フルオロベンゼン-1-ス

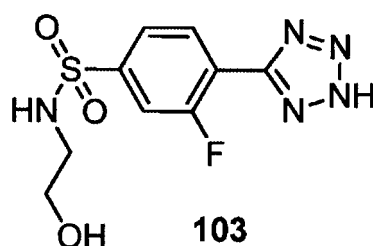
50

ルホニル（１．５ｇ、６．８３ｍｍｏｌ、中間体１０１）の溶液に、トリエチルアミン（２．３ｍＬ、１７．０７ｍｍｏｌ、商業的供給者：Ｆｉｎａｒ）を加えた後、０℃で２－アミノエタノール（５００ｍｇ、８．１４ｍｍｏｌ、商業的供給者：Ａｖｒａ）を加えた。この反応混合物を２６℃とし、同じ温度で３時間攪拌した。完了時に、この反応物を酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈した。有機層を水（３×３０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ₂ＳＯ₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗物質を、ジクロロメタン中２．５％メタノールで溶出させるシリカ（１００～２００メッシュ）を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、４－シアノ－３－フルオロ－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）ベンゼンスルホンアミド（７００ｍｇ、４２．８％）を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21-8.16 (m, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.83-7.73 (m, 1H), 4.73-4.67 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 2H), 2.91-2.87 (m, 2H)。MS m/z [M-H]⁻ = 243.12

【０３６５】

中間体１０３：３－フルオロ－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－４－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）ベンゼンスルホンアミド：

【化１２６】



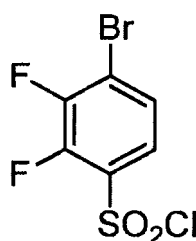
【０３６６】

テトラヒドロフラン（７ｍＬ）および水（０．７ｍＬ）中、４－シアノ－３－フルオロ－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）ベンゼンスルホンアミド（７００ｍｇ、２．８６ｍｍｏｌ、中間体１０２）の溶液に、２６℃でアジ化ナトリウム（７０８ｍｇ、１０．８９ｍｍｏｌ）および臭化亜鉛（１．２２ｇ、５．４４ｍｍｏｌ、商業的供給者：Ａｌｆａ Ａｅｓａｒ）を加えた。この反応混合物を８５℃に加熱し、１６時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を０℃に冷却し、濃ＨＣｌ（４０ｍＬ）でｐＨ２まで酸性化した。沈澱した固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させ、３－フルオロ－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－４－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）ベンゼンスルホンアミド（５００ｍｇ、５８．９％）を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32-8.25 (m, 1H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 4.65 (br s, 1H), 3.39 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.92-2.87 (m, 2H)。MS m/z [M-H]⁻ = 286.15

【０３６７】

中間体１０４：塩化４－ブromo－２，３－ジフルオロベンゼンスルホニル：

【化１２７】



10

20

30

40

50

【0368】

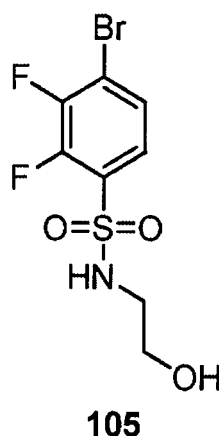
酢酸（12.5 mL）および濃HCl（25 mL）中、4-ブromo-2,3-ジフルオロアニリン（5.0 g、24.16 mmol、商業的供給者：Combi-Blocks）の溶液に、0℃でNaNO₂（2.5 g、36.24 mmol、商業的供給者：Avra）の水溶液をゆっくり加え、30分間攪拌した。この反応混合物を、-5℃で、調製した酢酸中SO₂の飽和溶液（90 mL）および塩化銅（II）（1.62 g、12.08 mmol、商業的供給者：Alfa Aesar）に加えた後、室温で16時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を水（200 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×100 mL）で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、塩化4-ブromo-2,3-ジフルオロベンゼンスルホン（5 g、粗）をゴム状の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.65 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H)

10

【0369】

中間体105：4-ブromo-2,3-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド：

【化128】



20

【0370】

テトラヒドロフラン（100 mL）中、塩化4-ブromo-2,3-ジフルオロベンゼンスルホン（5 g、17.24 mmol、中間体104）の溶液に、トリエチルアミン（6.0 mL、43.12 mmol、商業的供給者：Finar）を加えた後、0℃で2-アミノエタノール（1.65 g、20.69 mmol、商業的供給者：Avra）を加えた。この反応混合物を26℃とし、それを同じ温度で3時間攪拌した。完了時に、この反応物を酢酸エチル（200 mL）で希釈し、水（50 mL）、ブライン溶液（2×100 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗物質を、石油エーテル中50%酢酸エチルで溶出させるカラムクロマトグラフィーにより精製した。

30

純粋な画分を減圧下で濃縮し、4-ブromo-2,3-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド（2.8 g、42%）を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.18-8.14 (m, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 4.66-4.62 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 2H), 2.98-2.94 (m, 2H)。MS m/z [M-H]⁻ = 316.14

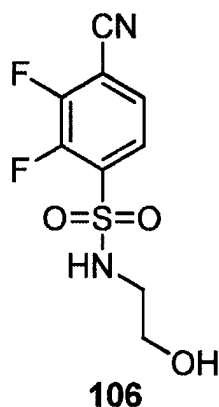
40

【0371】

中間体106：4-シアノ-2,3-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド：

50

【化 1 2 9】



10

【0 3 7 2】

N, N-ジメチルホルムアミド (28 mL) 中、4-ブロモ-2, 3-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド (2.8 g、8.89 mmol、中間体 105) の溶液に、26℃で $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (3.9 g、33.78 mmol、商業的供給者: Sigma Aldrich) を加えた。この反応混合物を 10 分間窒素でパージし、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (2.0 g、1.77 mmol、商業的供給者: Alfa Aesar) を加え、再び 26℃にて 15 分間窒素でパージした。得られた反応混合物をマイクロ波反応器にて 150℃で 30 分間攪拌した。完了時に、この反応混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、セライトパッドで濾過し、減圧下で蒸発させた。粗物質を、石油エーテル中 50% 酢酸エチルで溶出させるカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、4-シアノ-2, 3-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド (1.2 g、41%) を褐色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42-8.38 (m, 1H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 4.67-4.63 (m, 1H), 3.41-3.36 (m, 2H), 3.02-2.99 (m, 2H)。MS m/z $[\text{M-H}]^- = 261.22$

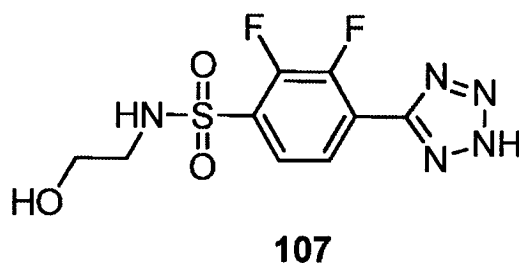
20

30

【0 3 7 3】

中間体 107: 2, 3-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド:

【化 1 3 0】



40

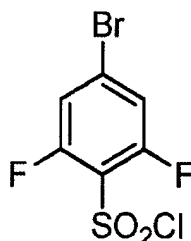
【0 3 7 4】

テトラヒドロフラン (12 mL) および水 (1.2 mL) 中、4-シアノ-2, 3-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド (1.2 g、4.57 mmol、中間体 106) の溶液に、26℃でアジ化ナトリウム (1.13 g、17.40 mmol) および臭化亜鉛 (1.95 g、8.7 mmol) を加えた。この反応混合物を 90℃に加熱し、16 時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を 0℃に冷却し、濃 HCl (10 mL) で pH 2 まで酸性化した。沈澱した固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥さ

50

せ、2,3-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(700mg、46.8%)を褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31-8.27 (m, 1H), 8.07-8.01 (m, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.04-2.98 (m, 2H)。MS m/z [M-H]⁻ = 304.19
【0375】

中間体108：塩化4-ブromo-2,6-ジフルオロベンゼン-1-スルホニル：
【化131】



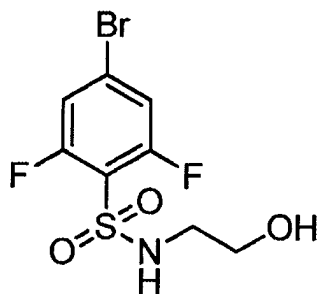
108

【0376】

酢酸(12mL)および濃HCl(25mL)中、4-ブromo-2,6-ジフルオロアニリン(5.0g、24.03mmol、商業的供給者：Combi-Blocks)の溶液に、0℃でNaNO₂(2.5g、36.05mmol、商業的供給者：Avra)の水溶液をゆっくり加え、-5℃で45分間攪拌した。この反応混合物を、調製した酢酸中SO₂の飽和溶液(50mL)および塩化銅(II)(0.96g、7.16mmol、商業的供給者：Combi-Blocks)に加え、室温で2時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を酢酸エチル(1L)で抽出した。有機層を水(500mL)およびブライン溶液(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、塩化4-ブromo-2,6-ジフルオロベンゼン-1-スルホニル(5g、71%)を褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.30 (m, 2H)

【0377】

中間体109：4-ブromo-2,6-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド：
【化132】



109

【0378】

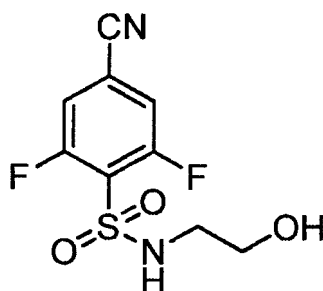
テトラヒドロフラン(50mL)中、4-ブromo-2,6-ジフルオロベンゼン-1-塩化スルホニル(5g、17.24mmol、中間体108)の溶液に、トリエチルアミン(4.8mL、34.38mmol、商業的供給者：RCP)を加えた後、0℃で2-アミノエタノール(1.05g、17.24mmol、商業的供給者：RCP)を加えた。この反応混合物を28℃とし、同じ温度で5時間攪拌した。完了時に、この反応物を酢

酸エチル（700 mL）で希釈した。有機層を水（500 mL）およびブライン溶液（100 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗物質を、石油エーテル中10～20%酢酸エチルで溶出させるReveleris（登録商標）フラッシュクロマトグラフィーシステムにより精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、4-ブromo-2,6-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド（3 g、55%）を褐色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31-8.27 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 4.71-4.66 (m, 1H), 3.41-3.38 (m, 2H), 3.03-2.97 (m, 2H)。MS m/z $[\text{M-H}]^- = 314.13$

【0379】

中間体110：4-シアノ-2,6-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド：

【化133】



110

【0380】

N,N-ジメチルホルムアミド（30 mL）中、4-ブromo-2,6-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド（3 g、9.55 mmol、中間体109）の溶液に、26℃で $\text{Zn}(\text{CN})_2$ （5.0 g、28.66 mmol、商業的供給者：Sigma Aldrich）を加えた。この反応混合物を10分間窒素でパージし、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（1.1 g、0.95 mmol、商業的供給者：Alfa Aesar）を加え、再び26℃にて15分間窒素でパージした。得られた反応混合物を80℃で18時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を水（500 mL）に注ぎ、酢酸エチル（500 mL）で抽出した。有機層を水（3×100 mL）およびブライン溶液（50 mL）で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗物質を、石油エーテル中20%酢酸エチルで溶出させるReveleris（登録商標）フラッシュクロマトグラフィーシステムにより精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、4-シアノ-2,6-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド（1.5 g、60%）を褐色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00-7.93 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 4.64 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.39 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.04 (q, $J = 6.1$ Hz, 2H)。MS m/z $[\text{M-H}]^- = 261.26$

【0381】

中間体111：2,6-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-ヒートラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド：

10

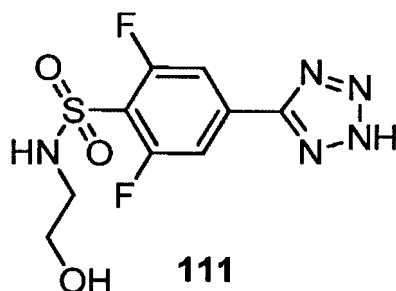
20

30

40

50

【化 1 3 4】



10

【0 3 8 2】

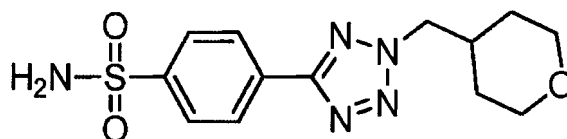
テトラヒドロフラン（15 mL）および水（1.5 mL）中、4-シアノ-2,6-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド（1.5 g、5.72 mmol、中間体 110）の溶液に、26℃でアジ化ナトリウム（1.4 g、21.73 mmol、商業的供給者：Avra）および臭化亜鉛（2.4 g、10.86 mmol、商業的供給者：Combi-Blocks）を加えた。この反応混合物を85℃に加熱し、12時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を0℃に冷却し、濃HCl（30 mL）でpH 2まで酸性化した。沈澱した固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させ、2,6-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド（1 g、粗）を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.75-7.67 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 1H), 4.75-4.68 (m, 1H), 3.43-3.38 (m, 2H), 3.06-2.98 (m, 2H)。MS m/z [M-H]⁻ = 304.22

20

【0 3 8 3】

中間体 112：4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド：

【化 1 3 5】

**113**

30

【0 3 8 4】

N,N-ジメチルホルムアミド（20 mL）中、4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド（1 g、4.439 mmol、中間体 43）の溶液に、炭酸カリウム（1.2 g、8.69 mmol、商業的供給者：RCP）を加えた後、26℃で4-(ブロモメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン（874 mg、4.88 mmol、商業的供給者：Sigma Aldrich）を加えた。この反応混合物を16時間100℃に加熱した。完了時に、この反応混合物を26℃に冷却し、減圧下で濃縮した。粗物質を、DCM中3%メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド（500 mg）を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30-8.19 (m, 2H), 8.04-7.93 (m, 2H), 7.48 (br s, 2H), 4.76-4.66 (m, 2H), 3.90-3.74 (m, 2H), 3.26-3.16 (m, 1H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 2H), 1.41-1.30 (m, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 324.18。この化合物をさらなる精製を行わずに使用した。

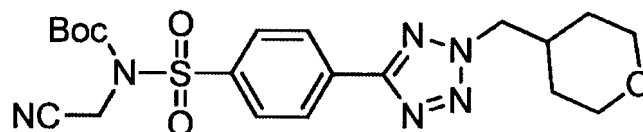
40

50

【0385】

中間体113：(シアノメチル)((4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)スルホニル)カルバミン酸tert-ブチル：

【化136】



113

10

【0386】

テトラヒドロフラン(20mL)中、4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(500mg、1.548mmol、中間体112)の溶液に、DMAP(94.4mg、0.773mmol、商業的供給者：Avra)、トリエチルアミン(0.3mL、2.15mmol、商業的供給者：RCP)を加えた後、Boc-無水物(0.71mL、3.09mmol、商業的供給者：Avra)を加え、26℃で5時間攪拌した。次に、炭酸カリウム(426.9mg、3.08mmol、商業的供給者：RCP)を加えた後、ブロモアセトニトリル(0.16mL、2.297mmol、商業的供給者：Avra)を加え、26℃で16時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質を、石油エーテル中40%酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、(シアノメチル)((4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)スルホニル)カルバミン酸tert-ブチル(400mg)を灰白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38-8.32 (m, 2 H), 8.19-8.13 (m, 2 H), 4.94 (s, 2 H), 4.74-4.67 (m, 2 H), 3.91-3.79 (m, 2 H), 3.76-3.70 (m, 1 H), 3.34-3.29 (m, 2 H), 2.34-2.22 (m, 2 H), 2.04-1.94 (m, 1 H), 1.55-1.45 (m, 1 H), 1.29-1.18 (m, 9 H)。MS m/z [M+H]⁺ = 463.30。この化合物をさらなる精製を行わずに使用した。

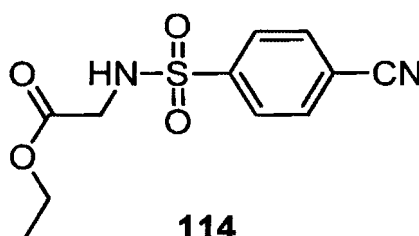
20

30

【0387】

中間体114：2-(4-シアノフェニルスルホンアミド)酢酸エチル：

【化137】



114

40

【0388】

N,N-ジメチルホルムアミド(100mL)中、2-アミノ酢酸エチル塩酸塩(8.27g、59.496mmol、商業的供給者：Avra)の溶液に、27℃でトリエチルアミン(13.8mL、99.208mmol、商業的供給者：RCP)を加えた後、0℃で塩化4-シアノベンゼン-1-スルホニル(10g、49.6mmol、商業的供給者：Combi-Blocks)を加えた。この反応混合物をゆっくり27℃とし、

50

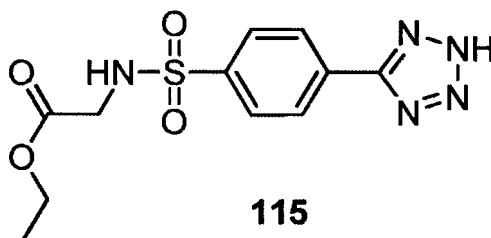
同じ温度で5時間攪拌した。完了時に、この反応物を氷水(2 L)に注いだ。沈澱した固体を濾過し、真空(vacuum)下で乾燥させ、2-(4-シアノフェニルスルホンアミド)酢酸エチル(8 g、粗)を灰白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (br s, 1H), 8.07 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 3.97 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 1.09 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。MS m/z $[\text{M-H}]^- = 267.07$

【0389】

中間体115：2-(4-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニルスルホンアミド)

酢酸エチル：

【化138】



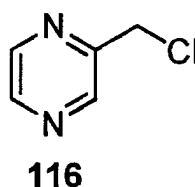
【0390】

N,N-ジメチルホルムアミド(250 mL)中、2-(4-シアノフェニルスルホンアミド)酢酸エチル(20 g、74.546 mmol、中間体114)の溶液に、27℃でアジ化ナトリウム(48.5 g、746.04 mmol、商業的供給者：Spectrochem)および塩化アンモニウム(39.9 g、745.79 mmol、商業的供給者：Chemlabs)を加えた。この反応混合物を80℃に加熱し、同じ温度で16時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を0℃に冷却し、1N HCl(800 mL)で急冷した。沈澱した固体を濾過し、真空(vacuum)下で乾燥させ、2-(4-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニルスルホンアミド)酢酸エチル(15 g、粗)を灰白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 3.98 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.77 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 1.09 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。MS m/z $[\text{M+H}]^+ = 312.04$

【0391】

中間体116：2-(クロロメチル)ピラジン：

【化139】



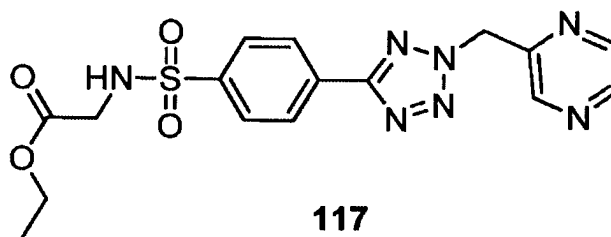
【0392】

ジクロロメタン(20 mL)中、ピラジン-2-イルメタノール(500 mg、4.545 mmol、商業的供給者：Combi-Blocks)の溶液に、0℃で塩化チオニル(0.4 mL、5.514 mmol、商業的供給者：Avra)を加えた。この反応混合物を26℃とし、同じ温度で16時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液(20 mL)で中和し、酢酸エチル(3×20 mL)で抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、2-(クロロメチル)ピラジン(400 mg、粗)を褐色の液体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (s, 1H), 8.59-8.54 (m, 2H), 4.70 (s, 2H)。MS m/z $[\text{M+H}]^+ = 129.02$ 。この化合物をさらなる精製を行わずに使用した。

【0393】

中間体117：2-（4-（2-（ピラジン-2-イルメチル）-2H-テトラゾール-5-イル）フェニルスルホンアミド）酢酸エチル：

【化140】



10

【0394】

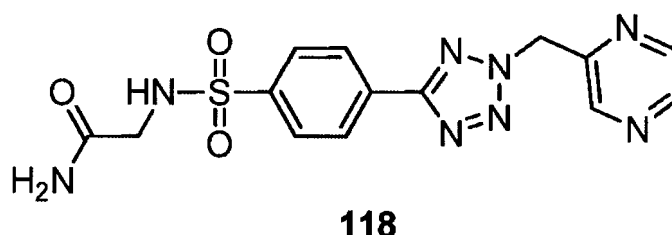
アセトニトリル（5 mL）中、2-（4-（2H-テトラゾール-5-イル）フェニルスルホンアミド）酢酸エチル（500 mg、0.0016 mol、中間体115）、2-（クロロメチル）ピラジン（204 mg、0.0016 mol、中間体116）の溶液に、26℃でN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.55 mL、0.0032 mol、商業的供給者：Finar）を加えた。この反応混合物を90℃に加熱し、同じ温度で8時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を26℃に冷却し、酢酸エチル（100 mL）に溶解させ、水（2×50 mL）で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させ、2-（4-（2-（ピラジン-2-イルメチル）-2H-テトラゾール-5-イル）フェニルスルホンアミド）酢酸エチル（400 mg、粗）を灰白色のゴム状固体として得た。MS m/z [M+H]⁺ = 403.21。この化合物をさらなる精製を行わずに使用した。

20

【0395】

中間体118：2-（4-（2-（ピラジン-2-イルメチル）-2H-テトラゾール-5-イル）フェニルスルホンアミド）アセトアミド：

【化141】



30

【0396】

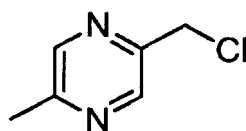
メタノール（8 mL）中、2-（4-（2-（ピラジン-2-イルメチル）-2H-テトラゾール-5-イル）フェニルスルホンアミド）酢酸エチル（400 mg、0.0009 mol、中間体117）の溶液に、26℃でメタノール性アンモニア溶液（MeOH中4 M）（4 mL、商業的供給者：HYCHEM）を加えた。この反応混合物を密閉試験管にて、60℃に加熱し、同じ温度で48時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を26℃に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル（100 mL）に溶解させ、水（2×50 mL）で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させ、2-（4-（2-（ピラジン-2-イルメチル）-2H-テトラゾール-5-イル）フェニルスルホンアミド）アセトアミド（200 mg、41%）を灰白色固体として得た。MS m/z [M+H]⁺ = 375.05。この化合物をさらなる精製を行わずに使用した。

40

【0397】

50

中間体 119：2-（クロロメチル）-5-メチルピラジン：
【化 1 4 2】



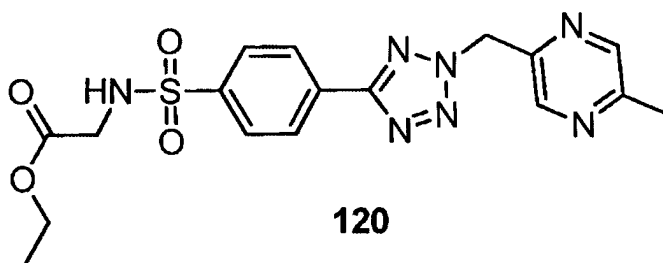
119

【0398】

ジクロロメタン（20 mL）中、（5-メチルピラジン-2-イル）メタノール（500 mg、4.028 mmol、商業的供給者：Combi-Blocks）の溶液に、0℃で塩化チオニル（0.35 mL、4.825 mmol、商業的供給者：Avra）をゆっくり加えた。この反応混合物を26℃とし、同じ温度で16時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液（20 mL）で中和し、酢酸エチル（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、2-（クロロメチル）-5-メチルピラジン（500 mg、粗）を褐色の液体として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.60 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 2.59 (s, 3H)。MS m/z [M+H]⁺ = 143.04

【0399】

中間体 120：2-（4-（2-（（5-メチルピラジン-2-イル）メチル）-2H-テトラゾール-5-イル）フェニルスルホンアミド）酢酸エチル：
【化 1 4 3】



120

【0400】

アセトニトリル（5 mL）中、2-（4-（2H-テトラゾール-5-イル）フェニルスルホンアミド）酢酸エチル（500 mg、0.0016 mol、中間体 115）、2-（クロロメチル）-5-メチルピラジン（228 mg、0.0016 mol、中間体 119）の溶液に、26℃でN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.55 mL、0.0032 mol、商業的供給者：Finar）を加えた。この反応混合物を80℃に加熱し、同じ温度で8時間攪拌した。完了時に、この反応物を26℃に冷却し、酢酸エチル（100 mL）に溶解させ、水（2×30 mL）で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、2-（4-（2-（（5-メチルピラジン-2-イル）メチル）-2H-テトラゾール-5-イル）フェニルスルホンアミド）酢酸エチル（400 mg、粗）を灰白色のゴム状固体として得た。MS m/z [M+H]⁺ = 418.23。この材料をさらなる精製を行わずに次工程で使用した。

【0401】

中間体 121：2-（4-（2-（（5-メチルピラジン-2-イル）メチル）-2H-テトラゾール-5-イル）フェニルスルホンアミド）アセトアミド：

10

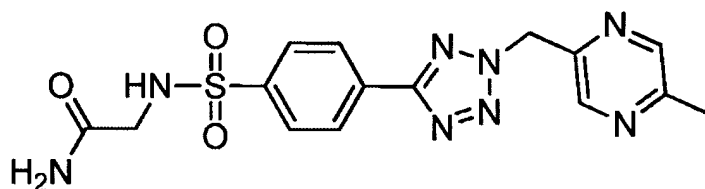
20

30

40

50

【化 1 4 4】



121

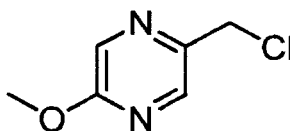
【0 4 0 2】

メタノール（8 mL）中、2-（4-（2-（（5-メチルピラジン-2-イル）メチル）-2H-テトラゾール-5-イル）フェニルスルホンアミド）酢酸エチル（400 mg、0.0009 mol、中間体120）の溶液に、26℃でメタノール性アンモニア溶液（MeOH中4 M）（4 mL、商業的供給者：HYCHEM）を加えた。この反応混合物を、密閉試験管にて、60℃に加熱し、同じ温度で48時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を26℃に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル（100 mL）に溶解させ、水（3×40 mL）で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させ、2-（4-（2-（（5-メチルピラジン-2-イル）メチル）-2H-テトラゾール-5-イル）フェニルスルホンアミド）アセトアミド（220 mg、粗）を灰白色固体として得た。MS m/z [M+H]⁺ = 389.17。この材料をさらなる精製を行わずに次工程で使用した。

【0 4 0 3】

中間体122：2-（クロロメチル）-5-メトキシピラジン：

【化 1 4 5】



122

【0 4 0 4】

ジクロロメタン（2 mL）中、（5-メトキシピラジン-2-イル）メタノール（200 mg、0.0014 mol、商業的供給者：Combi-Blocks）の溶液に、0℃で塩化チオニル（509 mg、0.0042 mol、商業的供給者：Avra）をゆっくり加えた。この反応混合物を26℃とし、同じ温度で1時間攪拌した。反応の完了時に、この反応混合物を0℃で飽和重炭酸ナトリウム溶液（50 mL）にゆっくり注ぎ、酢酸エチル（3×30 mL）で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、2-（クロロメチル）-5-メトキシピラジン（250 mg、粗）を淡黄色の液体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22-8.18 (2H), 4.65 (s, 2H), 3.98 (s, 3H)。MS m/z [M+H]⁺ = 159.01

【0 4 0 5】

中間体123：2-（4-（2-（（5-メトキシピラジン-2-イル）メチル）-2H-テトラゾール-5-イル）フェニルスルホンアミド）アセトアミド：

10

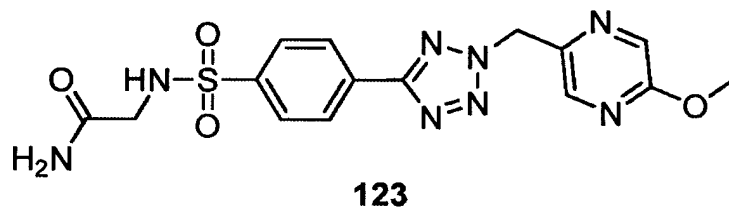
20

30

40

50

【化 1 4 6】



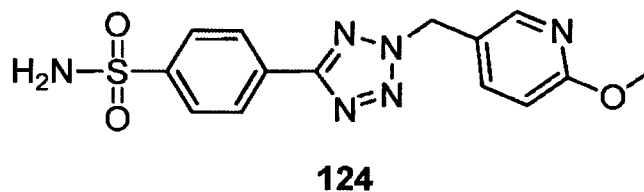
【0 4 0 6】

アセトニトリル（4 mL）中、2-（4-（2H-テトラゾール-5-イル）フェニル）スルホンアミド（400 mg、0.0014 mol、中間体25）、2-（クロロメチル）-5-メトキシピラジン（246 mg、0.0015 mol、中間体122）の溶液に、26℃でN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.48 mL、0.0028 mol、商業的供給者：Finar）を加えた。この反応混合物を80℃に加熱し、同じ温度で8時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を26℃に冷却し、酢酸エチル（100 mL）に溶解させ、水（2×50 mL）で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させ、2-（（4-（2-（（5-メトキシピラジン-2-イル）メチル）-2H-テトラゾール-5-イル）フェニル）スルホンアミド）アセトアミド（250 mg、粗）を灰白色固体として得た。MS m/z [M+H]⁺ = 405.12。材料をさらなる精製を行わずに次工程で使用了。

【0 4 0 7】

中間体124：4-（2-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）-2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド：

【化 1 4 7】



【0 4 0 8】

DMF（20 mL）中、4-（2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（500 mg、2.22 mmol、中間体43）の溶液に、炭酸カリウム（613 mg、4.44 mmol、商業的供給者：RCP）を加えた後、26℃で5-（クロロメチル）-2-メトキシピリジン（420 mg、2.66 mmol、商業的供給者：エナミン）を加えた。この反応混合物を5時間80℃に加熱した。完了時に、この反応混合物を26℃に冷却し、減圧下で濃縮した。粗物質を、DCM中3%メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、4-（2-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）-2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（2）（500 mg、粗）を得た。MS m/z [M+H]⁺ = 347.19。この化合物をさらなる精製を行わずに使用した。

【0 4 0 9】

中間体125：（シアノメチル）（（4-（2-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）-2H-テトラゾール-5-イル）フェニル）スルホニル）カルバミン酸tert-ブチル：

10

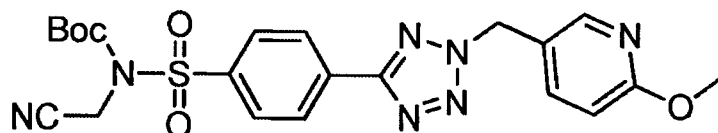
20

30

40

50

【化 1 4 8】



125

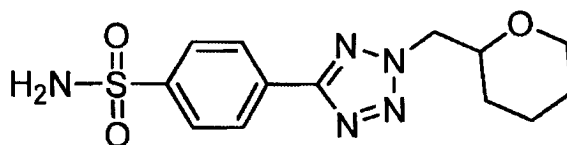
【0 4 1 0】

THF (10 mL) 中、4-(2-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (500 mg、1.445 mmol、中間体 124) の溶液に、DMAP (88 mg、0.72 mmol、商業的供給者：Avra) およびトリエチルアミン (0.3 mL、2.158 mmol、商業的供給者：RCP) を加えた後、Boc-無水物 (0.7 mL、3.047 mmol、商業的供給者：Avra) を加え、26℃で5時間攪拌した。次に、炭酸カリウム (400 mg、2.89 mmol、商業的供給者：RCP) を加えた後、ブromoアセトニトリル (0.15 mL、2.15 mmol、商業的供給者：Avra) を加え、26℃で16時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質を、石油エーテル中30%酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、(シアノメチル)((4-(2-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)スルホニル)カルバミン酸tert-ブチル (100 mg、粗) をゴム質として得た。MS m/z [M+H]⁺ = 486.35。この化合物をさらなる精製を行わずに使用した。

【0 4 1 1】

中間体 126：4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド：

【化 1 4 9】



126

【0 4 1 2】

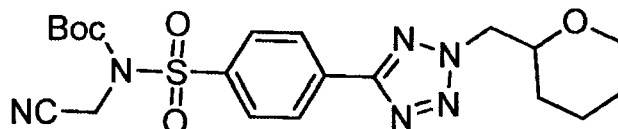
DMF (50.0 mL) 中、4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (2.0 g、8.879 mmol、中間体 43) の溶液に、炭酸カリウム (2.45 g、17.754 mmol、商業的供給者：RCP) を加えた後、26℃で2-(ブromoメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン (1.91 g、10.667 mmol、商業的供給者：Sigma Aldrich) を加えた。この反応混合物を16時間80℃に加熱した。完了時に、この反応混合物を26℃に冷却し、減圧下で蒸発させた。粗物質を、ジクロロメタン中4%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100~200メッシュ) により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (1.0 g、34.8%) を得た。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26-8.22 (m, 2H), 8.04-7.99 (m, 2H), 7.50 (br s, 2H) 4.80-4.76 (m, 2H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.83-3.77 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.75-1.68 (m, 1H),

1.57 - 1.50 (m, 1H) 1.48-1.43 (m, 2H) 1.39-1.24 (m, 2H)。MS m/z $[M+H]^+ = 324.28$ 。

【0413】

中間体127：(シアノメチル) ((4- (2- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) メチル) -2H-テトラゾール-5-イル) フェニル) スルホニル) カルバミン酸tert-ブチル：

【化150】



127

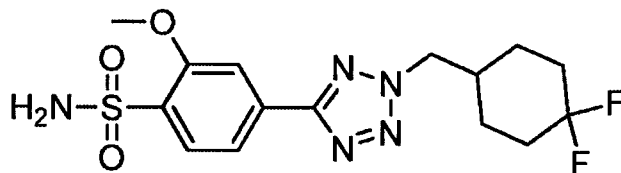
【0414】

THF (20 mL) 中、4- (2- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) メチル) -2H-テトラゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド (1.0 g、3.096 mmol、中間体126) の溶液に、DMAP (189 mg、1.547 mmol、商業的供給者：Avra) およびトリエチルアミン (0.65 mL、4.673 mmol、商業的供給者：RCP) を加え、その後、Boc-無水物 (1.42 mL、商業的供給者：Avra) を加え、26℃で6時間攪拌した。次に、炭酸カリウム (854 mg、6.188 mmol、商業的供給者：RCP) を加えた後、ブromoアセトニトリル (0.43 mL、6.173 mmol、商業的供給者：Avra) を加え、26℃で16時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質を、石油エーテル中30%酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、(シアノメチル) ((4- (2- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) メチル) -2H-テトラゾール-5-イル) フェニル) スルホニル) カルバミン酸tert-ブチル (1.0 g、粗) をゴム質として得た。この化合物をさらなる精製を行わずに使用した。

【0415】

中間体128：4- (2- ((4,4-ジフルオロシクロヘキシル) メチル) -2H-テトラゾール-5-イル) -2-メトキシベンゼンスルホンアミド：

【化151】



128

【0416】

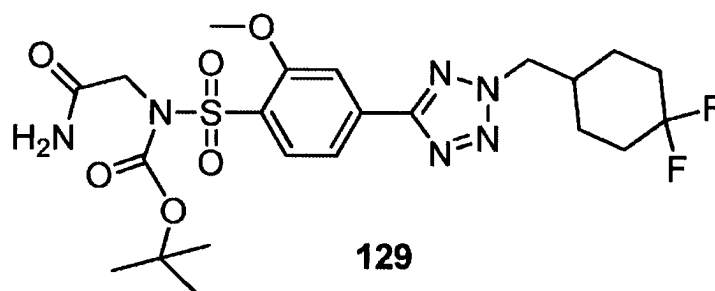
窒素雰囲気下、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (1.57 mL) 中、2-メトキシ-4- (2H-テトラゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド (120 mg、0.470 mmol、中間体51') および4- (ブromoメチル) -1,1-ジフルオロシクロヘキサン (70.8 μ L、0.470 mmol、商業的供給者：Comb i-Block) の攪拌溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (164 μ L、0.940

mmol、商業的供給者：Aldrich)を加えた。この混合物を室温で一晩、次いで、70℃で24時間撹拌した。4-(ブロモメチル)-1,1-ジフルオロシクロヘキサン(14.17μL、0.094mmol、商業的供給者：Combi-Blocks)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(82μL、0.470mmol)を加え、この混合物を70℃で6時間撹拌した。完了時に、この反応混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した(2回)。合わせた有機溶液を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させ、4-(2-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド(177mg、粗)を得、これをさらなる精製を行わずに次工程で使用した。

【0417】

中間体129：(2-アミノ-2-オキソエチル)((4-(2-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)スルホニル)カルバミン酸tert-ブチル：

【化152】



【0418】

無水テトラヒドロフラン(7mL)中、4-(2-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド(174mg、0.305mmol、中間体128)の溶液に、二炭酸ジtert-ブチル(0.21mL、0.916mmol)、Et₃N(0.051mL、0.366mmol)およびDMAP(18.66mg、0.153mmol)を加えた。得られた溶液を室温で一晩撹拌した。炭酸カリウム(84mg、0.611mmol)および2-ブロモアセトアミド(89mg、0.647mmol)を加えた。この反応混合物を室温で撹拌した。6時間後、さらなる炭酸カリウム(42.2mg、0.305mmol)および2-ブロモアセトアミド(42.1mg、0.305mmol)を加え、この混合物を一晩撹拌した。次に、この反応混合物を50℃に加熱し、この温度で週末をわたって撹拌した。完了時に、この反応混合物を飽和NaHCO₃で急冷し、酢酸エチルで抽出した(2回)。有機層を飽和NaClで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、(2-アミノ-2-オキソエチル)((4-(2-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)スルホニル)カルバミン酸tert-ブチル(210mg、粗)を得、これをさらなる精製を行わずに次工程で使用した。

【0419】

中間体130：メタンスルホン酸4-エトキシベンジル：

10

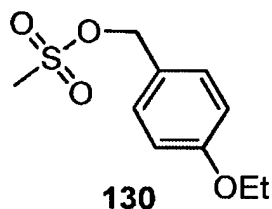
20

30

40

50

【化 1 5 3】



【0 4 2 0】

10

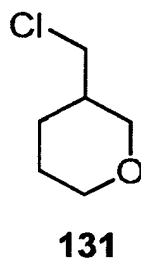
0℃で、ジクロロメタン（15 mL）中、（4-エトキシフェニル）メタノール（300 mg、1.971 mmol、商業的供給者：Apollo SCI）およびトリエチルアミン（328 μ L、2.365 mmol）の溶液に、塩化メタンスルホニル（168 μ L、2.168 mmol）を滴下した。この混合物を0℃で3時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を水およびDCMで希釈し、DCM（2×20 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水MgSO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、メタンスルホン酸4-エトキシベンジル（454 mg、100%）を得た。この生成物を、精製を行わずに次反応で使用した。

【0 4 2 1】

中間体 131：3-（クロロメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン：

20

【化 1 5 4】



【0 4 2 2】

30

ジクロロメタン（20 mL）中、（テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル）メタノール（1 g、8.621 mmol、商業的供給者：Frapps）の溶液に、0℃で塩化チオニル（1 mL、13.785 mmol、商業的供給者：Avra）をゆっくり加えた後、26℃で16時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で蒸発させ、飽和NaHCO₃溶液（50 mL）で希釈し、ジクロロメタン（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機溶液を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、3-（クロロメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン（300 mg）を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.90-3.73 (m, 4H), 3.35-3.20 (m, 2H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.77-1.50 (m, 2H), 1.35-1.17 (m, 2H)。

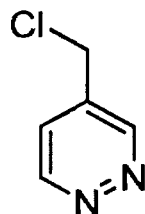
40

【0 4 2 3】

中間体 132：4-（クロロメチル）ピリダジン：

50

【化 1 5 5】



132

10

【0 4 2 4】

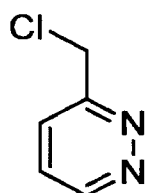
アセトニトリル (10.0 mL) 中、4-メチルピリダジン (1 g、10.625 mmol、商業的供給者：Combi-Blocks) の溶液に、26℃でトリクロロイソシアヌル酸 (1.2 g、5.163 mmol、商業的供給者：Avra) を加えた。この反応混合物を 26℃で 3 時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で蒸発させた。粗物質を、石油エーテル中 80% 酢酸エチルで溶出させるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100~200 メッシュ) により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、4-(クロロメチル)ピリダジン (400 mg、粗) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.26-9.20 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 1H), 4.58 (s, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 129.1

20

【0 4 2 5】

中間体 133：3-(クロロメチル)ピリダジン：

【化 1 5 6】



133

30

【0 4 2 6】

クロロホルム (10.0 mL) 中、3-メチルピリダジン (300 mg、3.18 mmol、商業的供給者：Alfa Aesar) の溶液に、26℃でトリクロロイソシアヌル酸 (360 mg、1.549 mmol、商業的供給者：Avra) を加えた。この反応混合物を 26℃で 3 時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で蒸発させた。粗物質を、石油エーテル中 70% 酢酸エチルで溶出させるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100~200 メッシュ) により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、3-(クロロメチル)ピリダジン (200 mg、粗) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18-9.14 (m, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.58-7.51 (m, 1H), 4.91 (s, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 129.20

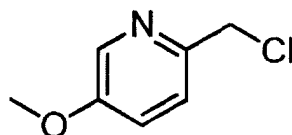
40

【0 4 2 7】

中間体 134：2-(クロロメチル)-5-メトキシピリジン：

50

【化 1 5 7】

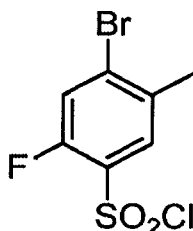
**134**

【0 4 2 8】

ジクロロメタン (3 mL) 中、(5-メトキシピリジン-2-イル) メタノール (300 mg、0.0021 mol、商業的供給者：Combi-Blocks) の溶液に、0℃で塩化チオニル (0.509 mL、0.0064 mol、商業的供給者：Avra) をゆっくり加えた。この反応混合物を 26℃とし、同じ温度で 1 時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を 0℃で飽和重炭酸ナトリウム溶液 (100 mL) にゆっくり注ぎ、酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機溶液を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、2-(クロロメチル)-5-メトキシピラジン (280 mg、82%) を褐色の液体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29-8.26 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 4.65-4.63 (m, 2H), 3.87 (s, 3H)。MS m/z [M+H]⁺ = 158.06

【0 4 2 9】

中間体 135：塩化 4-ブromo-2-フルオロ-5-メチルベンゼン-1-スルホニル：
【化 1 5 8】

**135**

【0 4 3 0】

2-ブromo-4-フルオロ-1-メチルベンゼン (6.0 g、31.9 mmol、商業的供給者：Combi-Blocks) に、0℃でクロロスルホン酸 (6.5 g、55 mmol、商業的供給者：Avra) を滴下した。この反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を氷水 (60 mL) で急冷し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機溶液を飽和 NaHCO₃ (20 mL) で洗浄した。有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、塩化 4-ブromo-2-フルオロ-5-メチルベンゼン-1-スルホニル (7 g、粗) を得た。この化合物をさらなる精製を行わずに使用した。

【0 4 3 1】

中間体 136：4-ブromo-2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチルベンゼンスルホンアミド：

10

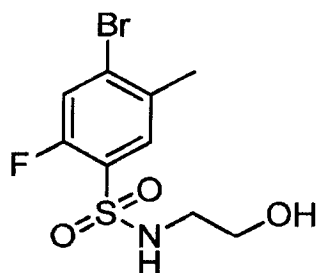
20

30

40

50

【化 1 5 9】



136

10

【0 4 3 2】

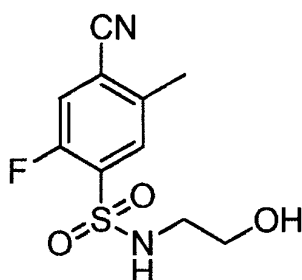
テトラヒドロフラン（80 mL）中、塩化4-ブロモ-2-フルオロ-5-メチルベンゼン-1-スルホン（7 g、24.34 mmol、中間体135）の溶液に、室温で、2-アミノエタノール（1.487 g、24.34 mmol、商業的供給者：Avra）、次いで、トリエチルアミン（6.7 mL、48.69 mmol、商業的供給者：Avra）を加えた。この反応混合物を室温で5時間攪拌した。完了時に、この反応物を氷冷水（250 mL）に注いだ後、酢酸エチル（2×500 mL）で抽出し、重炭酸ナトリウム溶液（200 mL）で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗物質を、石油エーテル中50%酢酸エチルで溶出させるカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、4-ブロモ-2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチルベンゼンスルホンアミド（5 g、66.6%）を褐色の液体として得た。

20

【0 4 3 3】

中間体137：4-シアノ-2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチルベンゼンスルホンアミド：

【化 1 6 0】



137

30

【0 4 3 4】

密閉試験管にて室温で、N,N-ジメチルホルムアミド（45 mL）中、4-ブロモ-2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチルベンゼンスルホンアミド（4.5 g、14.46 mmol、中間体136）の溶液に、Zn(CN)₂（7.68 g、43.4 mmol、商業的供給者：Avra）を加えた。この反応混合物を10分間窒素でパージし、テラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（1.67 g、1.44 mmol、商業的供給者：Alfa Aesar）を加え、再び26℃にて15分間窒素でパージした。得られた反応混合物を100℃で一晩攪拌した。完了時に、この反応混合物を酢酸エチル（200 mL）で希釈し、氷冷水（2×500 mL）で洗浄した。有機溶液を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗物質を、石油エーテル中35%酢酸エチルで溶出させるカラムクロマトグラフィーにより精製し

40

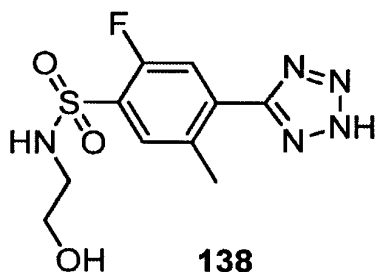
50

た。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、4-シアノ-2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチルベンゼンスルホンアミド(1.2 g、32%、純度=78%)を白色の液体として得た。MS m/z $[M-H]^- = 257.1$ 。この化合物をさらなる精製を行わずに使用した。

【0435】

中間体138：2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド：

【化161】



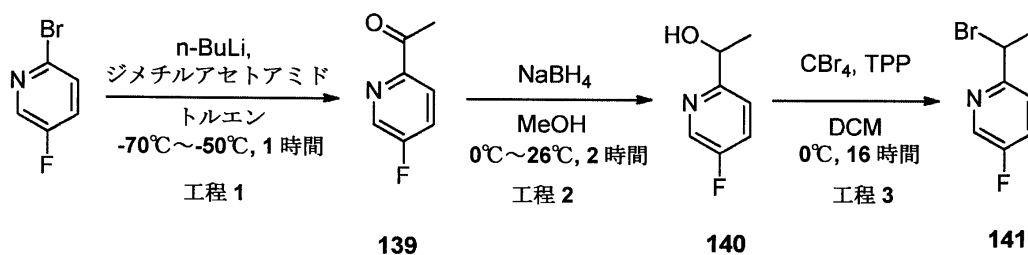
【0436】

テトラヒドロフラン(10 mL)および水(1 mL)中、4-シアノ-2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチルベンゼンスルホンアミド(1.5 g、5.807 mmol、中間体137)の溶液に、室温で臭化亜鉛(2.48 g、11.034 mmol、商業的供給者：Spectrochem)を加えた後、0℃でアジ化ナトリウム(1.623 g、24.973 mmol、商業的供給者：Avra)を加えた。この反応混合物を85℃に加熱し、一晚攪拌した。完了時に、この反応混合物を0℃に冷却し、氷冷水(100 mL)を加えた後、濃HCl(10 mL)をpH2まで加えた。次に、THFを減圧下で蒸発させて固体を得、これを濾過し、2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(1 g、粗)を褐色の液体として得た。MS m/z $[M+H]^+ = 302.1$

【0437】

(2-(1-ブロモエチル)-5-フルオロピリジン)中間体の合成

【化162】



【0438】

中間体139：1-(5-フルオロピリジン-2-イル)エタノン：

10

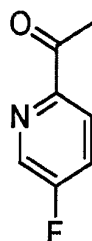
20

30

40

50

【化 1 6 3】



139

10

【0 4 3 9】

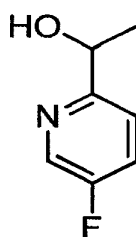
乾燥トルエン（20 mL）中、2-ブロモ-5-フルオロピリジン（2 g、0.0113 mol、商業的供給者：Combi-Blocks）の溶液に、*n*-ブチルリチウム（*n*-ヘキサン中 2.5 M）（4.5 mL、0.0113 mmol、商業的供給者：Hychem）を−70℃で滴下した後、−70℃で*N,N*-ジメチルアセトアミド（1.18 g、0.0136 mmol、商業的供給者：Alfa）を加えた。この反応混合物を−50℃で1時間攪拌した。完了時に、この反応混合物をメタノール（20 mL）で急冷し、5〜10℃で30分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液（50 mL）を加え、26℃で40分間攪拌し、酢酸エチル（3×70 mL）で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、1-(5-フルオロピリジン-2-イル)エタノン（1.8 g、85%）を淡黄色の液体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 8.16-8.07 (m, 1H), 7.55-7.46 (m, 1H), 2.70 (s, 3H)。MS *m/z* [M+H]⁺ = 140.16

20

【0 4 4 0】

中間体 1 4 0 : 1-(5-フルオロピリジン-2-イル)エタノール:

【化 1 6 4】



140

30

【0 4 4 1】

メタノール（18 mL）中、1-(5-フルオロピリジン-2-イル)エタノン（1.8 g、0.0129 mol、中間体 1 3 9）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（0.95 g、0.0258 mol、商業的供給者：Aldrich）を0℃で全部(lot wise)加えた。この反応混合物を26℃で2時間攪拌した。完了時に、この反応物を0℃にて水（30 mL）で急冷し、酢酸エチル（3×30 mL）で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、1-(5-フルオロピリジン-2-イル)エタノール（800 mg、37%）を淡褐色の液体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 4.94-4.86 (m, 1H), 3.76-3.66 (m, 1H), 1.54 (s, 3H)。MS *m/z* [M+H]⁺ = 142.01

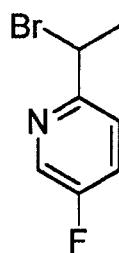
40

【0 4 4 2】

中間体 1 4 1 : 2-(1-ブロモエチル)-5-フルオロピリジン:

50

【化 1 6 5】



141

10

【0 4 4 3】

ジクロロメタン (3.5 mL) 中、1-(5-フルオロピリジン-2-イル) エタノール (700 mg、0.0049 mol、中間体 140) の溶液に、26℃でトリフェニルホスフィン (2.5 g、0.0098 mol、商業的供給者：Aldrich) を加えた。この反応混合物を同じ温度で15分間攪拌した。その後、ジクロロメタン (3.5 mL) 中、四臭化炭素 (1.6 g、0.0049 mol、商業的供給者：Avra) の溶液を0℃で滴下した。この反応混合物を16時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質を、石油エーテル中10%酢酸エチルで溶出させるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル100~200メッシュ) により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、2-(1-ブロモエチル)-5-フルオロピリジン (350 mg、30%) を淡黄色の液体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 5.24 (q, J=7.0 Hz, 1H), 2.07 (d, J=7.0 Hz, 3H)。MS m/z [M+H]⁺ & [M+2H]⁺ = 204.10 & 206.11

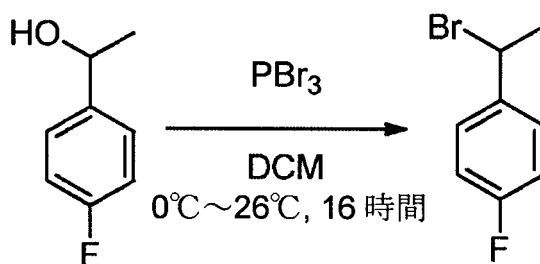
20

【0 4 4 4】

1-(1-ブロモエチル)-4-フルオロベンゼン中間体の合成

【化 1 6 6】

30



142

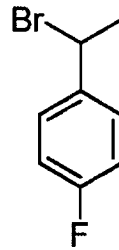
40

【0 4 4 5】

中間体 142 : 1-(1-ブロモエチル)-4-フルオロベンゼン :

50

【化 1 6 7】



142

10

【0 4 4 6】

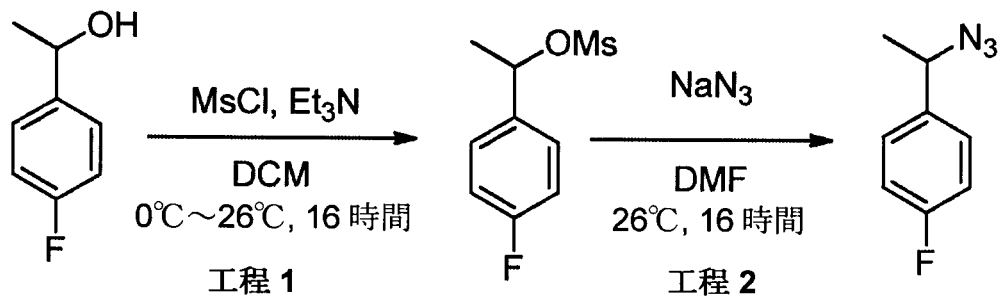
0℃で、ジクロロメタン（5 mL）中、1-（4-フルオロフェニル）エタノール（500 mg、0.0036 mol、商業的供給者：Apollo）の溶液に、PBr₃（0.5 mL、商業的供給者：TCI）をゆっくり加え、この混合物を26℃で16時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。NaHCO₃溶液（70 mL）を加え、酢酸エチル（3×30 mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（50 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗1-（1-ブロモエチル）-4-フルオロベンゼン（310 mg）を褐色の液体として得た。それをさらなる精製を行わずに次工程で使用了。

20

【0 4 4 7】

1-（1-アジドエチル）-4-フルオロベンゼン中間体の合成

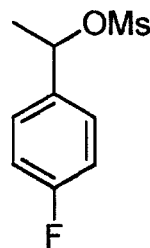
【化 1 6 8】



30

中間体 1 4 3：メタンスルホン酸 1-（4-フルオロフェニル）エチル：

【化 1 6 9】



143

40

【0 4 4 8】

ジクロロメタン（4 mL）中、1-（4-フルオロフェニル）エタノール（200 mg

50

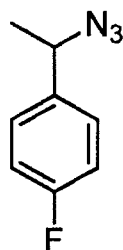
、 0.0014 mol 、商業的供給者：A o c h e m) の溶液に、 0°C でトリエチルアミン (0.4 mL 、 0.0029 mol 、商業的供給者：F i n a r) および塩化メシル (0.16 mL 、 0.0021 mol 、商業的供給者：A v r a) を加えた。この反応混合物を 26°C で16時間攪拌した。完了時に、ジクロロメタン (60 mL) および水 (10 mL) を加えた。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、粗メタンスルホン酸1-(4-フルオロフェニル)エチル (300 mg) を淡黄色 (pale yellow) の液体として得、これをさらなる精製を行わずに次工程で使用した。

【0449】

中間体144：1-(1-アジドエチル)-4-フルオロベンゼン：

【化170】

10



144

20

【0450】

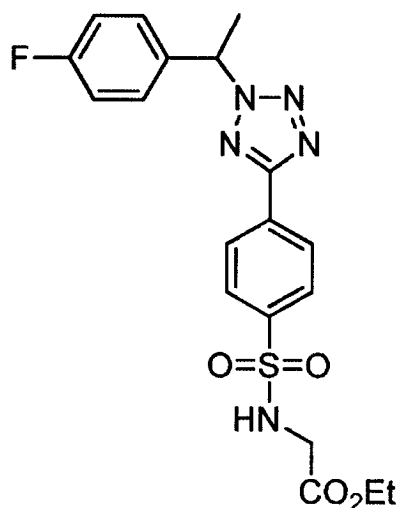
DMF (2.2 mL) 中、メタンスルホン酸1-(4-フルオロフェニル)エチル (220 mg 、 0.0010 mol 、中間体143) の溶液に、 26°C でアジ化ナトリウム (196 mg 、 0.0030 mol 、商業的供給者：A v r a) を加え、16時間攪拌した。完了時に、 0°C で 1 N HCl (10 mL) を加えた。それを酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、冷水 ($3 \times 20\text{ mL}$) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、粗1-(1-アジドエチル)-4-フルオロベンゼン (290 mg) を褐色のゴム状の液体として得、これをさらなる精製を行わずに次工程で使用した。

【0451】

30

中間体145：2-(4-(2-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニルスルホンアミド)酢酸エチル：

【化171】



145

40

50

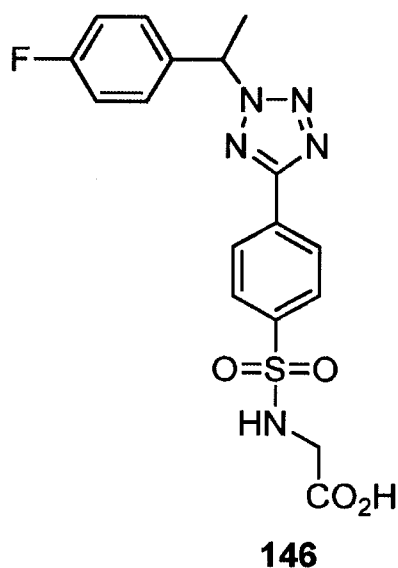
【0452】

アセトニトリル（10 mL）中、2-（4-（2H-テトラゾール-5-イル）フェニルスルホンアミド）酢酸エチル（500 mg、0.0016 mol、中間体115）の溶液に、26℃でN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.7 mL、0.0040 mol、商業的供給者：Finar）および1-（1-ブromoエチル）-4-フルオロベンゼン（389 mg、0.0019 mol、中間体142）を加え、この混合物を85℃で16時間攪拌した。完了時に、それを26℃に冷却し、酢酸エチル（100 mL）および水（20 mL）に溶解させた。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、ジクロロメタン中1.5%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100~200メッシュ）により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、2-（4-（2-（1-（4-フルオロフェニル）エチル）-2H-テトラゾール-5-イル）フェニルスルホンアミド）酢酸エチル（300 mg、41%）を灰白色固体として得た。MS m/z [M+H]⁺ = 434.26。

【0453】

中間体146：2-（4-（2-（1-（4-フルオロフェニル）エチル）-2H-テトラゾール-5-イル）フェニルスルホンアミド）酢酸：

【化172】



【0454】

THF（3 mL）およびメタノール（3 mL）中、2-（4-（2-（1-（4-フルオロフェニル）エチル）-2H-テトラゾール-5-イル）フェニルスルホンアミド）酢酸エチル（300 mg、0.00069 mol、中間体145）の溶液に、26℃でLiOH・H₂O（58 mg、0.0014 mol、商業的供給者：Fimar）を加え、2時間攪拌した。完了時に、それを減圧下で濃縮し、水に溶解させ、酢酸エチル（2×20 mL）で洗浄した。水層のpHを0℃にて2N HCl（20 mL）で酸性とした。沈澱が生じ、これを濾過し、真空下で乾燥させ、2-（4-（2-（1-（4-フルオロフェニル）エチル）-2H-テトラゾール-5-イル）フェニルスルホンアミド）酢酸（140 mg、50%）を白色固体として得た。MS m/z [M+H]⁺ = 405.05

【0455】

中間体147：4-（2-（1-（4-フルオロフェニル）エチル）-2H-テトラゾール-5-イル）-2-メトキシベンゼンスルホンアミド：

10

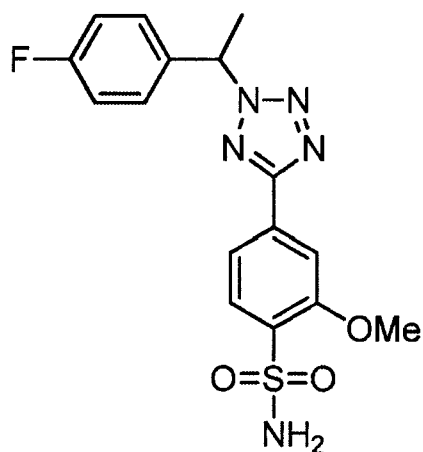
20

30

40

50

【化 1 7 3】

**147**

【0 4 5 6】

アセトニトリル（24 mL）中、2-（4-（2H-テトラゾール-5-イル）フェニル）スルホンアミド酢酸エチル（1.2 g、0.0047 mol、中間体51）および1-（1-ブロモエチル）-4-フルオロベンゼン（1.14 g、0.0056 mol、中間体142）の溶液に、26℃でN,N-ジイソプロピルエチルアミン（2.0 mL、0.0118 mol、商業的供給者：Finar）を加え、この混合物を85℃で16時間攪拌した。完了時に、それを26℃に冷却し、酢酸エチル（100 mL）および水（20 mL）に溶解させた。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、ジクロロメタン中1%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100～200メッシュ）により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、4-（2-（1-（4-フルオロフェニル）エチル）-2H-テトラゾール-5-イル）-2-メトキシベンゼンスルホンアミド（500 mg、27%）を灰白色固体として得た。MS m/z [M+H]⁺ = 378.52

【0 4 5 7】

中間体148：（2-アミノ-2-オキソエチル）（（4-（2-（1-（4-フルオロフェニル）エチル）-2H-テトラゾール-5-イル）-2-メトキシフェニル）スルホン
ニル）カルバミン酸tert-ブチル：

10

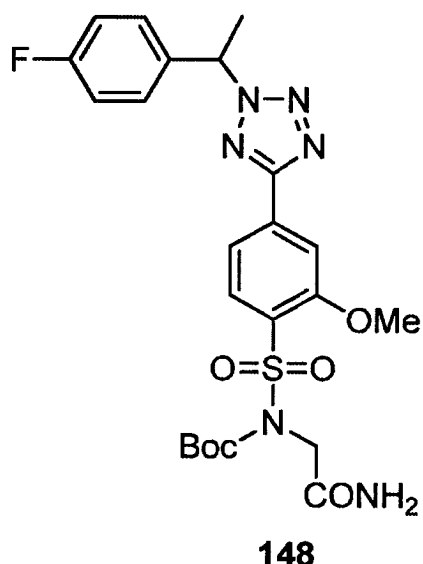
20

30

40

50

【化 1 7 4】



【0 4 5 8】

THF (5 mL) 中、4-(2-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド (500 mg、0.0013 mol、中間体 147) の溶液に、N,N-ジメチルアミノピリジン (80 mg、0.00066 mol、商業的供給者：Avra) およびトリエチルアミン (0.27 mL、0.0020 mol、商業的供給者：Finar) を加えた後、0℃で (Boc)₂O (868 mg、0.0040 mol、商業的供給者：Avra) を加え、この混合物を 26℃で 6 時間攪拌した。次に、K₂CO₃ (366 mg、0.0027 mol、商業的供給者：Finar) および 2-ブロモアセトアミド (270 mg、0.0020 mol、商業的供給者：Alfa) を加え、この混合物を 26℃で 16 時間攪拌した。完了時に、酢酸エチル (100 mL) および水 (40 mL) を加えた。水層を酢酸エチル (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、ジクロロメタン中 0.5% メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100~200 メッシュ) により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、(2-アミノ-2-オキソエチル)((4-(2-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)スルホニル)カルバミン酸 tert-ブチル (300 mg、41%) を灰白色固体として得た。MS m/z [M-Boc+H]⁺ = 435.18

【0 4 5 9】

実施例

実施例 1：(4-(2-(4-フルオロベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド)：

10

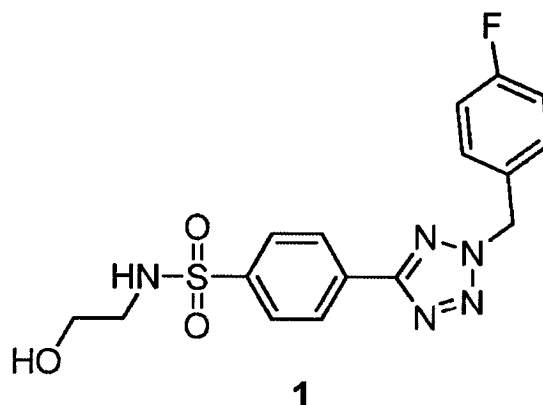
20

30

40

50

【化 1 7 5】



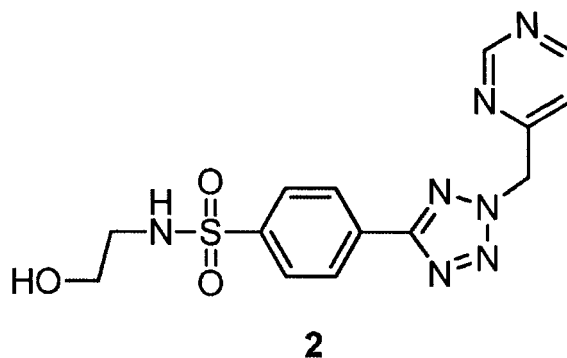
【0 4 6 0】

N, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 中、N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-ヒドトロゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (1.3 g、4.832 mmol、中間体 17)、炭酸カリウム (1.333 g、9.665 mmol) の溶液に、26℃で1-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼン (1.826 g、9.665 mmol、商業的供給者: Aldrich) を加えた。この反応混合物を同じ温度で5時間攪拌した。反応をTLCによりモニタリングした。反応の完了時に、この反応混合物を氷水 (200 mL) に注ぎ、沈澱した固体化合物を濾過した。ゴム状の固体をジクロロメタン中10%メタノール (50 mL) に溶解させ、減圧下で濃縮した。粗物質を、ジクロロメタン中2%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル100~200メッシュ) により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、(370 mg、20%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26-8.21 (m, 2H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.54-7.47 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 2H), 6.02 (s, 2H), 4.65 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.40-3.33 (m, 2H), 2.86-2.79 (m, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 378.26

【0 4 6 1】

実施例 2: N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-(ピリミジン-4-イルメチル)-2-ヒドトロゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド:

【化 1 7 6】



【0 4 6 2】

N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中、N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-ヒドトロゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (100 mg、0.371 mmol、中間体 17)、炭酸カリウム (103 mg、0.746 mmol) の溶液に、26℃で4-(ブロモメチル)ピリミジン (64 mg、0.37 mmol、中間体 1) を加えた。この反応混合物を26℃で16時間攪拌した。反応をTLCによりモニタリングし

た。反応の完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質を、ジクロロメタン中 5 % メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 100 ~ 200 メッシュ）により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮した。得られた化合物をさらに分取 HPLC により精製し、N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (2 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド (22 mg、16 %) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56-7.62 (m, 1H), 6.27 (s, 2H), 4.67 (br s, 1H), 3.37 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 6.3 Hz, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 362.12。

【0463】

分取 HPLC 条件：

カラム：kromasil PHENYL (250 × 25) mm、10 μ

移動相：A - 10 mM 重炭酸アンモニウム（水溶液）、B - アセトニトリル

方法（分 / B の %）：A : B = 68 : 32、無勾配

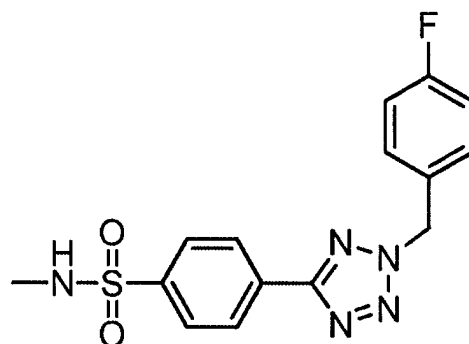
流速：25 mL / 分

温度：周囲

【0464】

実施例 3：4 - (2 - (4 - フルオロベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - メチルベンゼンスルホンアミド：

【化 177】



3

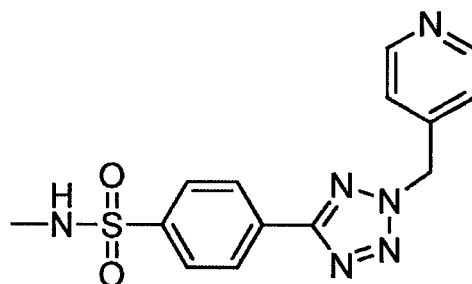
【0465】

N, N - ジメチルホルムアミド (8 mL) 中、N - メチル - 4 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド (296 mg、1.238 mmol、中間体 21)、炭酸カリウム (342 mg、2.477 mmol) の溶液に、27 °C で 1 - (ブロモメチル) - 4 - フルオロベンゼン (233 mg、1.2385 mmol、商業的供給者：Combi-Blocks) を加えた。得られた反応混合物を 27 °C で 2 時間攪拌した。反応の進行を TLC によりモニタリングした。反応の完了時に、この反応混合物を水 (60 mL) に注いだ。沈澱した固体化合物を濾過し、真空下で乾燥させた。粗物質を、ジクロロメタン中 3 % メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 100 ~ 200 メッシュ）により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、4 - (2 - (4 - フルオロベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - メチルベンゼンスルホンアミド (104 mg、24 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28-8.22 (m, 2H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.02 (s, 2H), 2.44 (d, J = 4.6 Hz, 3H)。MS m/z [M+H]⁺ = 348.14

【0466】

実施例 4：N - メチル - 4 - (2 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 2 H - テトラゾール

－５－イル）ベンゼンスルホンアミド：
【化１７８】



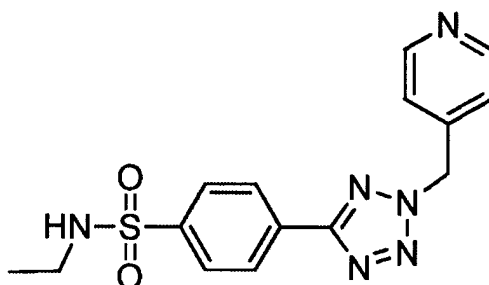
4

【０４６７】

N，N－ジメチルホルムアミド（８ｍＬ）中、N－メチル－４－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）ベンゼンスルホンアミド（２９６ｍｇ、１．２３８ｍｍｏｌ、中間体２１）、炭酸カリウム（５１３ｍｇ、３．７１５ｍｍｏｌ）の溶液に、２７℃で４－（クロロメチル）ピリジン塩酸塩（２０３ｍｇ、１．２３８ｍｍｏｌ、商業的供給者：A l f a A e s a r）を加え、この反応混合物を２時間撹拌した。得られた反応混合物を８０℃に加熱し、同じ温度で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによりモニタリングした。反応の完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗化合物を、ジクロロメタン中３％メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー（シリカゲル１００～２００メッシュ）により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、N－メチル－４－（２－（ピリジン－４－イルメチル）－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）ベンゼンスルホンアミド（４０ｍｇ、９％）を灰白色固体として得た。¹H NMR（４００ MHz，DMSO-*d*₆） δ 8.60 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 8.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 6.13 (s, 2H), 2.44 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H)。MS *m/z* [*M*+*H*]⁺ = 331.12

【０４６８】

実施例５：N－エチル－４－（２－（ピリジン－４－イルメチル）－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）ベンゼンスルホンアミド：
【化１７９】



5

【０４６９】

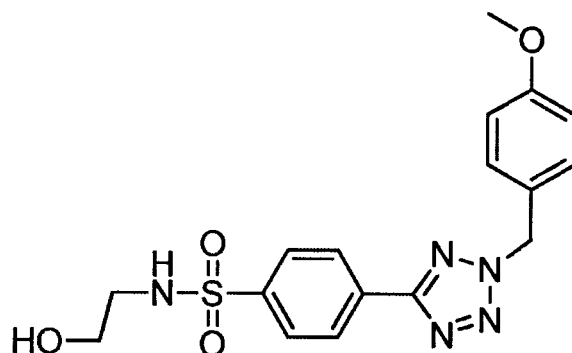
N，N－ジメチルホルムアミド（７ｍＬ）中、N－エチル－４－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）ベンゼンスルホンアミド（３５０ｍｇ、１．３８３ｍｍｏｌ、中間体２３）、炭酸カリウム（５７３ｍｇ、４．１５０ｍｍｏｌ）の溶液に、２７℃で４－（クロロメチル）ピリジン塩酸塩（２２７ｍｇ、１．３８３ｍｍｏｌ、商業的供給者：A l f a A

e s a r) を加えた。得られた反応混合物を 27℃で 24 時間攪拌した。反応の進行を T L C によりモニタリングした。反応の完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗化合物を、ジクロロメタン中 3 %メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100 ~ 200 メッシュ) により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、N-エチル-4-(2-(ピリジン-4-イルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (60 mg、12%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63-8.57 (m, 2H), 8.29-8.23 (m, 2H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.69 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 6.13 (s, 2H), 2.87-2.76 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS m/z [M+H]⁺ = 345.06

【0470】

実施例 6 : N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド :

【化180】



6

【0471】

アセトニトリル (1 mL) 中、N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (100 mg、0.0003 mol、中間体 17) の溶液に、0℃で N,N-ジイソプロピルエチルアミン (70 mg、0.0006 mol) を加え、0℃で 10 分間攪拌した。その後、0℃で 1-(ブromoメチル)-4-メトキシベンゼン (89 mg、0.0004 mol、商業的供給者 : Alfa Aesar) を加えた。次に、この反応混合物を 28℃で 16 時間攪拌した。反応を T L C によりモニタリングした。反応の完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質を、ジクロロメタン中 1.5 %メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100 ~ 200 メッシュ) により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (64 mg、54%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26-8.19 (m, 2H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.73 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 6.98-6.93 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 4.65 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.39-3.33 (m, 2H), 2.86-2.79 (m, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 390.13

【0472】

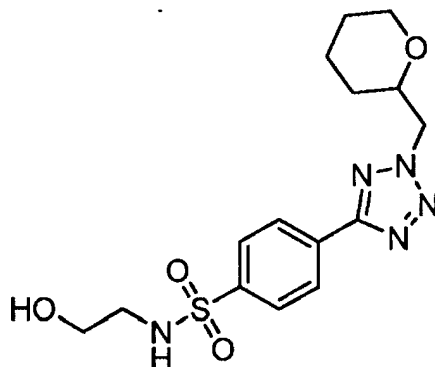
テトラゾールのアルキル化のための一般手順

窒素下、室温で、N,N-ジメチルホルムアミド (0.3 M) 中、N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (1 当量) およびアルキル化剤 (1 または 2 当量) の攪拌溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1 ~ 4 当量) を滴下した。この混合物を室温で 1 ~ 16 時間攪拌した。いくつかの反応は 50℃での加熱と 16 時間の攪拌、加えて 70℃ ~ 80℃へのさらなる加熱とさらに 2 時間または一晩の攪拌を要した。この混合物を減圧下で濃縮した。粗化合物を精製し

た。目的の画分を集め、真空で濃縮して生成物を得た。

【0473】

実施例7：N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド：
【化181】



7

【0474】

窒素下、室温で、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (3714 μ l) 中、N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (300 mg、1.114 mmol、中間体17') および2-(ブロモメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン (285 μ l、2.228 mmol、商業的供給者：Aldrich) の攪拌溶液に、DIPEA (778 μ l、4.46 mmol) を滴下した。この混合物を室温で3日間攪拌した。出発材料が残存していたので、それを70℃で一晩攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮した。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ；EtOAc-シクロヘキサン0/100から50/50へ) により精製した。目的の画分を集め、真空で濃縮し、ラセミ混合物として生成物N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (49 mg、0.133 mmol、28%) を得た。¹H NMR (400 MHz, アセトン-d₆) δ 7.84-7.78 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.33 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.37-4.32 (m, 2H), 4.25 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.50-3.44 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.94-2.90 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.41-2.37 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 2H), 1.12-0.85 (m, 4H)。MS m/z [M-H]⁻ = 366.2

【0475】

実施例8～17は、アルキル化試薬および塩基の条件を表1に示したものに置き換えて、実施例7に関して記載したものと同様の方法により製造した。精製に使用した方法を脚注として示す。

【0476】

10

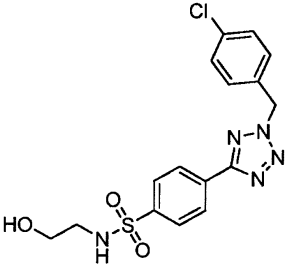
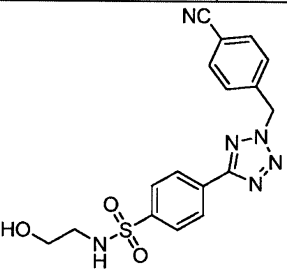
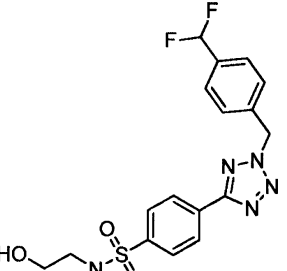
20

30

40

50

【表 1】

実施例	構造	条件	アルキル化剤 および 条件	収率および物理データ
8	 4-(2-(4-クロロベンジル)-2H-tetrアゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド (脚注 a 参照)	DIPEA (1 当量, 78 μ l, 0.446 mmol) / 中間体 17'	臭化 4-クロロベンジル(1 当量, 92 mg, 0.446 mmol, 商業的供給者: <i>Aldrich</i>); 室温で 16 時間攪拌	収率: 66%, 白色固体 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25-8.21 (m, 2H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.76 (br s, 1H), 7.50-7.43 (m, 4H), 6.04 (s, 2H), 4.67 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.38-3.33 (m, 2H), 2.83-2.80 (m, 2H). MS m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ = 392.1
9	 4-(2-(4-シアノベンジル)-2H-tetrアゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド (脚注 a 参照)	DIPEA (1 当量, 55.1 μ l, 0.316 mmol) / 中間体 17'	4-(プロモメチル)ベンゾニトリル (1 当量, 61.9 mg, 0.316 mmol) (商業的供給者: <i>Aldrich</i>); 室温で 3 時間攪拌	収率: 73%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26-8.22 (m, 2H), 7.99-7.93 (m, 2H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.76 (br s, 1H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.17 (s, 2H), 4.67 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.38-3.33 (m, 2H), 2.84-2.80 (m, 2H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 385.08
10	 4-(2-(4-(ジフルオロメチル)ベンジル)-2H-tetrアゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド (脚注 b 参照)	DIPEA (1 当量, 78 μ l, 0.446 mmol) / 中間体 17	4-(ジフルオロメチル)ベンジル臭化 (1 当量, 99 mg, 0.446 mmol) (商業的供給者: <i>Apollo UK</i>); 室温で 16 時間攪拌	収率: 21%, 白色固体 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25-8.23 (m, 2H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.77 (br s, 1H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.56-7.54 (m, 2H), 6.12 (s, 2H), 4.68 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.38-3.32 (m, 2H), 2.84-2.79 (m, 2H). MS m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ = 408.2

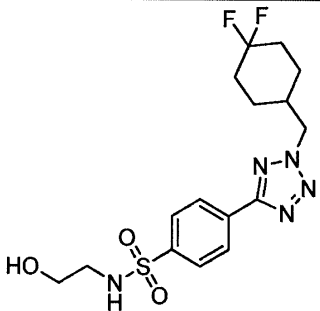
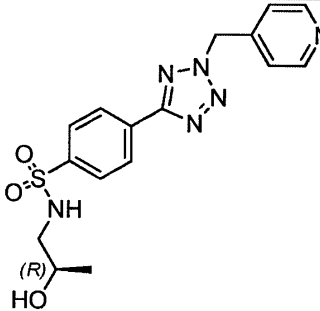
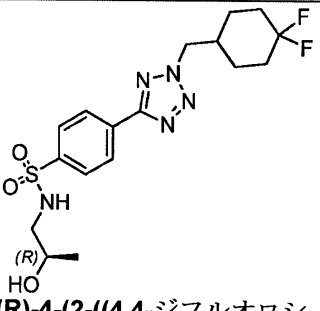
10

20

30

40

50

11	 4-(2-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2H-tetrアゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド (脚注 a 参照)	DIPEA (1 当量, 97 μ l, 0.557 mmol) / 中間体 17'	4-(ブロモメチル)-1,1-ジフルオロシクロヘキサン (1 当量, 84 μ l, 0.557 mmol, 商業的供給者: <i>Fluolochem</i>); 室温で 16 時間、次いで、50 °C で 72 時間攪拌	収率: 52%, 白色固体 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27-8.22 (m, 2H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.81-7.74 (m, 1H), 4.74 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.69 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.39-3.33 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.27-2.12 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.92-1.63 (m, 4H), 1.40-1.28 (m, 2H). MS m/z [M-H] $^-$ = 400.01
12	 (R)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-4-(2-(ピリジン-4-イルメチル)-2H-tetrアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (脚注 c 参照)	DIPEA (4 当量, 518 μ l, 2.96 mmol) / 中間体 18	臭化水素酸 4-(ブロモメチル)ピリジン (1 当量, 375 mg, 1.482 mmol, 商業的供給者: <i>Aldrich</i>); 室温で 16 時間、次いで、50 °C で 3 時間攪拌	収率: 66%, 白色固体 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.62-8.56 (m, 2H), 8.28-8.23 (m, 2H), 7.99-7.93 (m, 2H), 7.74 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 6.14 (s, 2H), 4.68 (br s, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 2.74-2.61 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.1 Hz, 3H). MS m/z [M+H] $^+$ = 375.3
13	 (R)-4-(2-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2H-tetrアゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシプロピル)ベンゼンスルホンアミド (脚注 d 参照)	DIPEA (1.5 当量, 76 μ l, 0.436 mmol) / 中間体 18	4-(ブロモメチル)-1,1-ジフルオロシクロヘキサン (1.5 当量, 65.9 μ l, 0.436 mmol, 商業的供給者: <i>フルオロchem</i>); 室温で 16 時間、次いで、50 °C で 16 時間、最後に 80 °C でさらに 2 時間攪拌	収率: 46%, 白色固体 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29-8.25 (m, 2H), 8.01-7.96 (m, 2H), 7.74 (br s, 1H), 4.75 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.70 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.63-3.57 (m, 1H), 2.76-2.65 (m, 2H), 2.25-2.14 (m, 1H), 2.10-1.97 (m, 2H), 1.92-1.65 (m, 4H), 1.42-1.20 (m, 2H), 1.00 (d, J = 6.3 Hz, 3H). MS m/z [M-H] $^-$ = 414.2

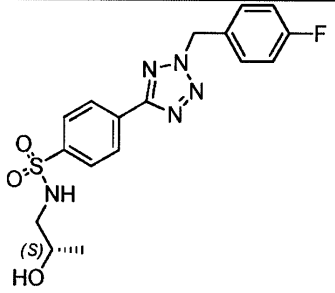
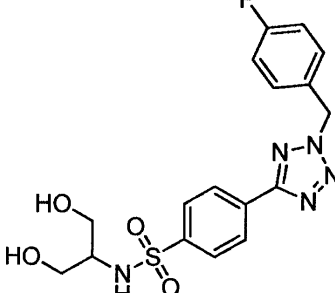
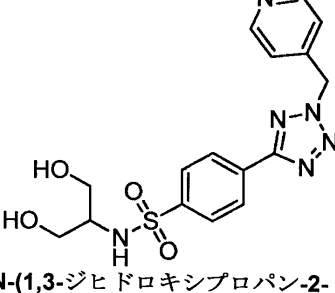
10

20

30

40

50

14	 (S)-4-(2-(4-フルオロベンジル)-2H-tetrazol-5-イル)-N-(2-ヒドロキシプロピル)ベンゼンスルホンアミド (脚注e参照)	DIPEA (1 当量, 67.8 μ l, 0.388 mmol) / 中間体 18'	臭化 4-フルオロベンジル(1 当量, 48.3 μ l, 0.388 mmol, 商業的供給者: Aldrich); 室温で 4 時間攪拌	収率: 39%, 白色固体 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25-8.20 (m, 2H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.73 (br s, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 2H), 6.03 (s, 2H), 4.68 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.63-3.53 (m, 1H), 2.74-2.61 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.3 Hz, 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 392.05
15	 N-(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(2-(4-フルオロベンジル)-2H-tetrazol-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (脚注 d 参照)	DIPEA (1 当量, 37.3 μ l, 0.214 mmol) / 中間体 19	1-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼン (1 当量, 26.6 μ l, 0.214 mmol, 商業的供給者: Aldrich); 室温で 3 時間攪拌	収率: 53%, 白色固体 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23-8.16 (m, 2H), 8.02-7.94 (m, 2H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 2H), 6.02 (s, 2H), 4.54 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.11-3.04 (m, 1H). MS m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ = 406.2
16	 N-(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(2-(ピリジン-4-イルメチル)-2H-tetrazol-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (脚注 f 参照)	DIPEA (2 当量, 65.4 μ l, 0.374 mmol) / 中間体 19	臭化水素酸 4-(ブロモメチル)ピリジン (1 当量, 47.3 mg, 0.187 mmol, 商業的供給源: Aldrich); 室温で 16 時間、次いで、50 $^{\circ}\text{C}$ で 20 時間攪拌	収率: 7%, 白色固体 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.62-8.58 (m, 2H), 8.24-8.20 (m, 2H), 8.01-7.96 (m, 2H), 7.62 (br s, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 6.13 (s, 2H), 4.54 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.34-3.26 (m, 2H), 3.12-3.06 (m, 1H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 391.4

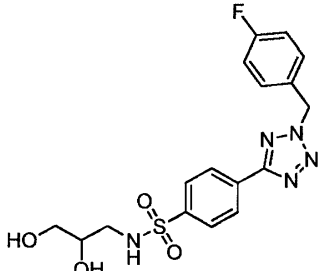
10

20

30

40

50

17	 N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-(2-(4-フルオロベンジル)-2H-tetrazol-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (脚注 e 参照)	DIPEA (1 当量, 35.0 μ l, 0.200 mmol) / 中間体 20	臭化 4-フルオロベンジル(1 当量, 24.93 μ l, 0.200 mmol, 商業的供給者: Aldrich); 室温で 1 時間攪拌	収率: 25%, 白色固体 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26-8.20 (m, 2H), 7.99-7.93 (m, 2H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 2H), 6.03 (s, 2H), 4.75 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.54-4.48 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.28-3.18 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 408.09
----	---	---	---	--

10

表 1

- a) 残渣をシクロヘキサン中 EtOAc 0/100 から 50/50 を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。
- b) 残渣を X-Bridge カラム(30x150 mm)直線勾配 30-100% ACN/ H_2O (10mM NH_4HCO_3)を用いる分取 HPLC により精製した。
- c) 残渣をフラッシュクロマトグラフィー EtOAc/EtOH (3:1)-シクロヘキサン 0/100 から 50/50、次いで、EtOAc-シクロヘキサン 0/100 から 50/50 により精製した。
- d) 残渣をフラッシュクロマトグラフィー EtOAc/EtOH (3:1)-シクロヘキサン 0/100 から 50/50 により精製した。
- e) 反応混合物を 1N HCl で急冷し、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した
- f) 残渣をフラッシュクロマトグラフィー EtOAc/EtOH (3:1)-シクロヘキサン 0/100 から 50/50 により精製し、次いで、生成物を ACN で摩砕し、最後に X-Bridge カラム(30x150 mm) 直線勾配 20-100% ACN/ H_2O (10mM NH_4HCO_3)を用いる分取 HPLC により精した

20

30

【 0 4 7 7 】

テトラゾールのアルキル化のための一般手順

N, N-ジメチルホルムアミド (0.3 M) 中、N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (1 当量) の攪拌溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1~4 当量) を加えた。次に、アルキル化剤 (1 または 2 当量) を加え、この混合物を室温で少なくとも 16 時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮した。粗化合物を主としてフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。目的の画分を集め、真空で濃縮して最終生成物を得た。

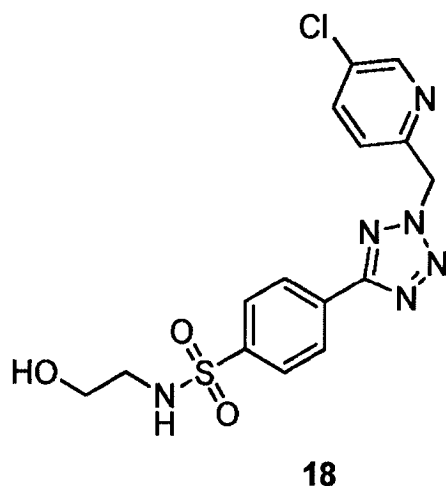
【 0 4 7 8 】

実施例 18: 4-(2-((5-クロロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド:

40

50

【化 1 8 2】



【0 4 7 9】

N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (2.476 mL) 中、N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド (1 当量、0.200 g、0.743 mmol、中間体 17') の攪拌溶液に、DIPEA (4 当量、0.519 mL、2.97 mmol) を加えた。次に、2-(ブロモメチル)-5-クロロピリジン (2 当量、0.307 g、1.485 mmol、商業的供給者: Biogen Organics) を加え、この混合物を室温で 72 時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮した。粗化合物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; EtOAc-シクロヘキサン 0/100 から 100/0 へ) により精製した。目的の画分を集め、真空で濃縮し、4-(2-(5-クロロピリジン-2-イル) メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド (205 mg、70%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.26-8.21 (m, 2H), 8.02 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.77 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.68 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.35 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.82 (q, J = 6.2 Hz, 2H)。MS m/z [M-H]⁻ = 393.05

【0 4 8 0】

実施例 19~28 は、アルキル化試薬および塩基の条件を表 2 に示したものに置き換えて、実施例 18 に関して記載したものと同様の方法により製造した。精製に使用した方法が実施例 18 と異なる場合には、それを示す。

【0 4 8 1】

10

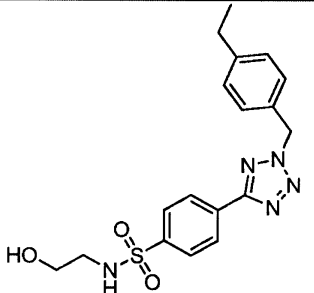
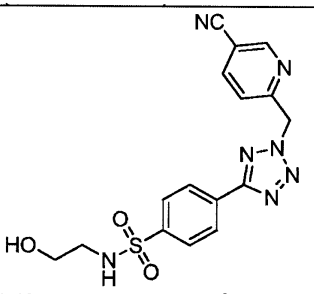
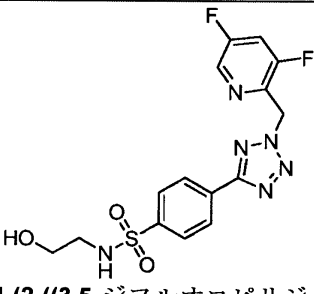
20

30

40

50

【表 2】

実施例	構造	条件	アルキル化剤および条件	収率および物理データ
19	 4-(2-(4-エチルベンジル)-2H-tetra-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド (脚注 a 参照)	DIPEA (2 当量, 259 μ l, 1.485 mmol) / 中間体 17'	1-(プロモメチル)-4-エチルベンゼン (1 当量, 148 mg, 0.743 mmol, 商業的供給者: Ukrorgsynthesis BV); 室温で 16 時間攪拌	収率: 70%, 白色固体 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.26-8.20 (m, 2H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 2H), 5.97 (s, 2H), 4.67 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.37-3.33 (m, 2H), 2.86-2.78 (m, 2H), 2.61-2.54 (m, 2H), 1.14 (t, $J=7.6$ Hz, 3H). MS m/z [M-H] $^-$ = 386.1
20	 4-(2-(5-シアノピリジン-2-イル)メチル)-2H-tetra-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド (脚注 b,c 参照)	DIPEA (4 当量, 389 μ l, 2.228 mmol) / 中間体 17'	6-(プロモメチル)ニコチノニトリル (2 当量, 220 mg, 1.114 mmol, 商業的供給者: ARK PHARM-USA); 室温で一晩攪拌	収率: 35%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.96 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.40 (dd, $J=8.1, 2.0$ Hz, 1H), 8.28-8.21 (m, 2H), 8.00-7.92 (m, 2H), 7.78 (br s, 1H), 7.72 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.69 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 3.39-3.31 (m, 2H), 2.82 (t, $J=6.3$ Hz, 2H). MS m/z [M-H] $^-$ = 384.2
21	 4-(2-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-tetra-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド (脚注 d 参照)	DIPEA (2 当量, 259 μ l, 1.485 mmol) / 中間体 17'	メタンスルホン酸 (3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メチル (1 当量, 182 mg, 0.817 mmol, 中間体 12); 室温で 16 時間攪拌	収率: 14%, 白色固体 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.26-8.20 (m, 2H), 8.12-8.05 (m, 1H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.77 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.24 (m, 2H), 4.69 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.39-3.35 (m, 2H), 2.86-2.79 (m, 2H). MS m/z [M-H] $^-$ = 395.1

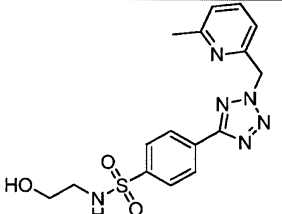
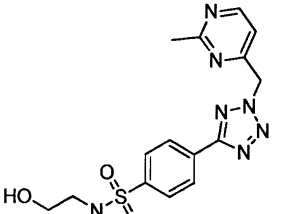
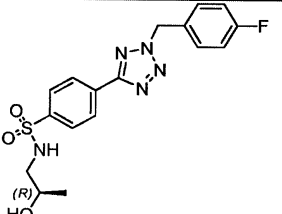
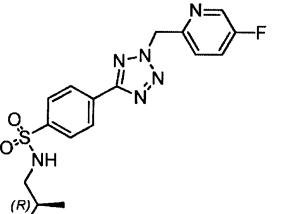
10

20

30

40

50

22	 N-(2-ヒドロキシエチル)-4-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)-2H-tetrアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (脚注 b, e 参照)	DIPEA (4 当量, 389 μ l, 2.228 mmol) / 中間体 17'	2-(プロモメチル)-6-メチルピリジン (1.5 当量, 155 mg, 0.836 mmol, 商業的供給者: Aldrich); 室温で 3 日間攪拌	収率: 21%, 白色固体 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27-8.21 (m, 2H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.78-7.71 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.07 (s, 2H), 4.67 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.39-3.32 (m, 2H), 2.82 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 375.3$
23	 N-(2-ヒドロキシエチル)-4-((2-メチルピリミジン-4-イル)メチル)-2H-tetrアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (脚注 f, g 参照)	DIPEA (2 当量, 259 μ l, 1.485 mmol) / 中間体 17'	メタンスルホン酸 (2-メチルピリミジン-4-イル)メチル (1 当量, 150 mg, 0.743 mmol, 中間体 13); 室温で 16 時間攪拌	収率: 12%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.73 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.29-8.22 (m, 2H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.29 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.68 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.39-3.33 (m, 2H), 2.82 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H). MS m/z $[\text{M}-\text{H}]^- = 374.1$
24	 (R)-4-((2-(4-フルオロベンジル)-2H-tetrアゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシプロピル)ベンゼンスルホンアミド (脚注 a 参照)	DIPEA (1 当量, 154 μ l, 0.882 mmol) / 中間体 18	臭化 4-フルオロベンジル (1 当量, 110 μ l, 0.882 mmol, 商業的供給者: Aldrich); 室温で 5 時間攪拌	収率: 43%, 白色固体 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26-8.19 (m, 2H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.73 (br s, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 2H), 6.03 (s, 2H), 4.68 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 2.74-2.60 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.1 Hz, 3H). MS m/z $[\text{M}-\text{H}]^- = 390.2$
25	 (R)-4-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-tetrアゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシプロピル)ベンゼンスルホンアミド (脚注 a 参照)	および DIPEA (2 当量, 222 μ l, 1.271 mmol) / 中間体 18	2-(クロロメチル)-5-フルオロピリジン塩酸塩 (1 当量, 116 mg, 0.635 mmol, 中間体 9'); 室温で一晩攪拌	収率: 19%, 白色固体 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.26-8.20 (m, 2H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.82 (dt, J = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.7, 4.4 Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.68 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 2.73-2.61 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.1 Hz, 3H). MS m/z $[\text{M}-\text{H}]^- = 391.1$

10

20

30

40

50

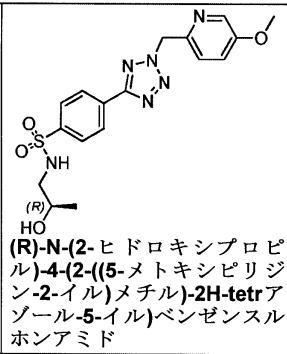
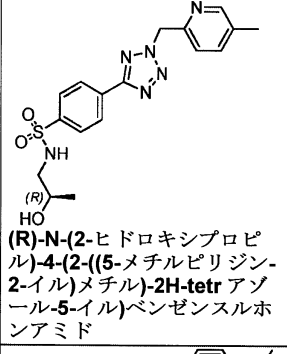
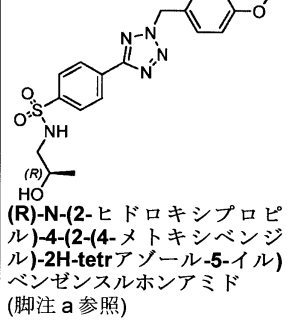
26	 (R)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-4-(2-((5-メトキシピリジン-2-イル)メチル)-2H-tetrアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド	DIPEA (1 当量, 117 μ l, 0.671 mmol) / 中間体 18	メタンスルホン酸 (5-メトキシピリジン-2-イル)メチル (1 当量, 146 mg, 0.671 mmol, 中間体 14); 室温で一晩攪拌	収率: 28%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24-8.20 (m, 3H), 7.97-7.92 (m, 2H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.67 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62-3.53 (m, 1H), 2.74-2.61 (m, 2H), 0.97 (d, $J=6.3$ Hz, 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 405.2$
27	 (R)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-4-(2-((5-メチルピリジン-2-イル)メチル)-2H-tetrアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド	DIPEA (1 当量, 123 μ l, 0.706 mmol) / 中間体 18	メタンスルホン酸 (5-メチルピリジン-2-イル)メチル (1 当量, 142 mg, 0.706 mmol, 中間体 15); 室温で一晩、次いで、50°C で 1 時間攪拌	収率: 34%, 白色固体 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37-8.33 (m, 1H), 8.26-8.20 (m, 2H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 6.08 (s, 2H), 4.67 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 0.97 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 389.3$
28	 (R)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-4-(2-((4-メトキシベンジル)-2H-tetrアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (脚注 a 参照)	DIPEA (1 当量, 123 μ l, 0.706 mmol) / 中間体 18	1-(ブロモメチル)-4-メトキシベンゼン (1 当量, 142 mg, 0.706 mmol, 商業的の供給者: ABCChem-Canada); 室温で一晩攪拌	収率: 24%, 白色固体 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.73 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.93 (s, 2H), 4.67 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62-3.53 (m, 1H), 2.74-2.61 (m, 2H), 0.97 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 402.2$

表 2

- 残渣をフラッシュクロマトグラフィー EtOAc-シクロヘキサン 0/100 から 50/50 により精製した。
- 反応混合物を水で希釈し、DCM で 2 回抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した
- 残渣をフラッシュクロマトグラフィー EtOAc-シクロヘキサン 0/100 から 100/0、次いで、EtOAc/EtOH (3:1)-シクロヘキサン 0/100 から 50/50 により精製した。最後に、残渣を X-Bridge カラム(19x150 mm) 直線勾配 20-100% ACN/ H_2O (10mM NH_4HCO_3)を用いる分取 HPLC により精製した。
- 残渣をフラッシュクロマトグラフィー EtOAc-シクロヘキサン 0/100 から 50/50 (2 回)により精製した。
- 残渣をフラッシュクロマトグラフィー EtOAc-シクロヘキサン 0/100 から 30/70 により精製した。
- 残渣をフラッシュクロマトグラフィー EtOAc-シクロヘキサン 0/100 から 100/0 により精製した。
- 残渣を分取 HPLC X-Bridge カラム(19x150 mm) 直線勾配 10-100% ACN/ H_2O (10mM NH_4HCO_3)により精製した。

【0482】

実施例 29 (中間体 9' および 17' を経て製造: 4-(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド:

10

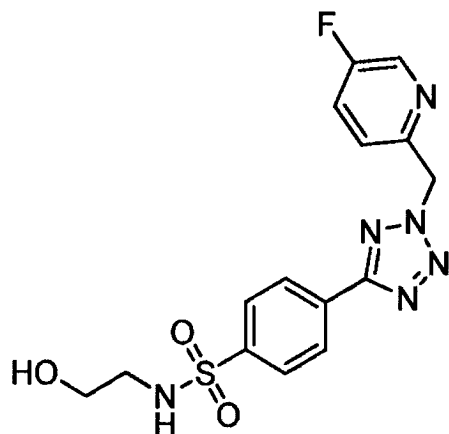
20

30

40

50

【化 1 8 3】



29

【0 4 8 3】

N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (7.19 mL) 中、N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド (0.581 g、2.158 mmol、中間体 17') の攪拌溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.507 mL、8.63 mmol、商業的供給者: Aldrich) を加えた。次に、2-(クロロメチル)-5-フルオロピリジン塩酸塩 (0.393 g、2.158 mmol、中間体 9') を加え、この混合物を室温で 16 時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮した。粗化合物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; EtOAc-シクロヘキサン 0/100 から 100/0) により精製した。目的の画分を集め、真空で濃縮した。この黄色油状物を Et₂O で沈澱させ、濾過し、4-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド (178 mg、0.447 mmol、20.7%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.82 (dt, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.64 (dd, J = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.68 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.35 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 2.82 (q, J = 5.6 Hz, 2H)。MS m/z [M-H]⁻ = 377.2

【0 4 8 4】

テトラゾールのアルキル化のための一般手順

アセトニトリル中、N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド (1 当量) およびアルキル化剤 (1~1.6 当量) の溶液に、28℃で N, N-ジイソプロピルエチルアミン (2~4 当量) を加えた。この反応混合物を 80℃に加熱し、同じ温度で 16 時間攪拌した。反応の進行を TLC によりモニタリングした。反応の完了時に、この反応混合物を 28℃に冷却し、酢酸エチルに溶解させ、水で洗浄した (3×)。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗化合物を精製した。目的の画分を集め、真空で濃縮して生成物を得た。

【0 4 8 5】

実施例 29 (中間体 9 および 17 を経て製造) : 4-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド :

10

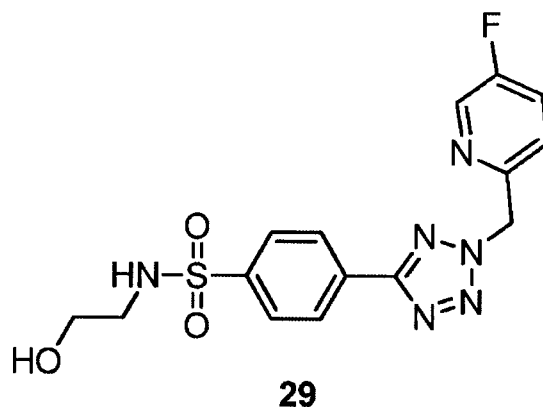
20

30

40

50

【化 1 8 4】



10

【0 4 8 6】

アセトニトリル (90 mL) 中、N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (6 g、0.0223 mol、中間体 17)、2-(クロロメチル)-5-フルオロピリジン (5 g、0.0267 mol、中間体 9) の溶液に、28℃でN,N-ジイソプロピルエチルアミン (11 mL、0.0669 mol) を加えた。この反応混合物を80℃に加熱し、同じ温度で16時間攪拌した。反応の進行をTLCによりモニタリングした。反応の完了時に、この反応混合物を28℃に冷却し、酢酸エチル (800 mL) に溶解させ、水 (3×200 mL) で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗物質を、ジクロロメタン中2%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル100~200メッシュ) により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮した。得られた固体化合物をさらに分取HPLCにより精製し、凍結乾燥後に4-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド (2.88 g、34%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.26-8.21 (m, 2H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.85-7.78 (m, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.65 (br s, 1H), 3.36 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.2 Hz, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 379.05。

20

30

【0 4 8 7】

分取HPLC条件：

カラム：PURITAS C18 (250×30) mm、10 μ

移動相：A-10 mM重炭酸アンモニウム (水溶液)、B-アセトニトリル

方法 (分/Bの%)：0/30、1/30、10/70、10.5/100、13/100、13.5/30

流速：30 mL/分

温度：周囲

40

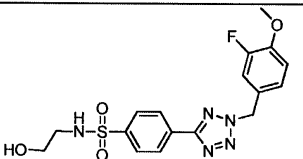
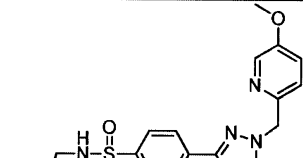
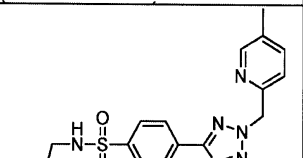
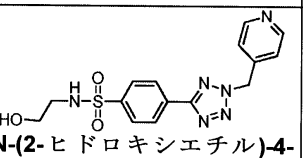
【0 4 8 8】

実施例 30~44 は、アルキル化試薬および塩基の条件を表 3 に示したものに置き換えて、実施例 29 に関して記載したものと同様の方法により製造した。精製に使用した方法を脚注として示す。

【0 4 8 9】

50

【表 3】

実施例	構造	条件	アルキル化剤および条件	収率および物理データ
30	 4-(2-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)-2H-tetr アゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド (脚注 a 参照)	DIPEA (2 当量, 0.245 mL, 1.48 mmol) / 中間体 17	4-(プロモメチル)-2-フルオロ-1-メトキシベンゼン (1.1 当量, 179 mg, 0.81 mmol, 商業的供給者: Aldrich)	収率: 16%, off-白色固体 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.26-8.21 (m, 2H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.73 (br s, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.65 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.36 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.2 Hz, 2H). MS m/z [M-H] ⁻ = 406.11.
31	 N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-((5-メトキシピリジン-2-イル)メチル)-2H-tetr アゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (脚注 b 参照)	DIPEA (3 当量, 0.39 mL, 0.0022 mol) / 中間体 17	臭化水素酸 2-(プロモメチル)-5-メトキシピリジン (1.2 当量, 250 mg, 0.00089 mol, 中間体 4)	収率: 11%, 白色固体 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.25-8.19 (m, 3H), 7.96-7.92 (m, 2H), 7.52-7.42 (m, 2H), 6.05 (s, 2H), 4.68 (br s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.38-3.32 (m, 2H), 2.82 (t, J = 6.4 Hz, 2H). MS m/z [M+H] ⁺ = 391.07.
32	 (N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-((5-メチルピリジン-2-イル)メチル)-2H-tetr アゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド) (脚注 c および d 参照)	DIPEA (2.4 当量, 230 mg, 0.0017 mol) / 中間体 17	2-(プロモメチル)-5-メチルピリジン (1.6 当量, 211 mg, 0.0011 mol, 中間体 2); 後処理無し	収率: 18.3%, 白色固体 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.37-8.34 (m, 1H), 8.25-8.21 (m, 2H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 4.65 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.36 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 2.83 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H). MS m/z [M+H] ⁺ = 375.08.
33	 N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-(ピリジン-4-イルメチル)-2H-tetr アゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (脚注 e および f 参照)	DIPEA (4 当量, 15 mL, 0.088 mol) / 中間体 17	4-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩 (1.5 当量, 5.4 g, 0.033 mol, 商業的供給者: Combi-Blocks); 80°C に加熱し、48 時間攪拌 後処理無し	収率: 26%, 白色固体 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.62-8.59 (m, 2H), 8.30-8.24 (m, 2H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.76 (br s, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 4.67 (br s, 1H), 3.41-3.34 (m, 2H), 2.84 (t, J = 6.4 Hz, 2H). MS m/z [M+H] ⁺ = 361.06

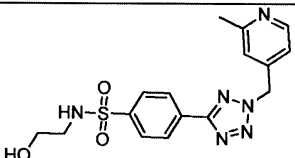
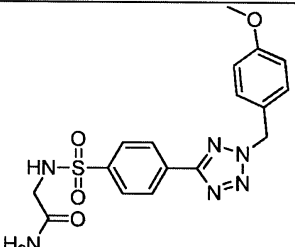
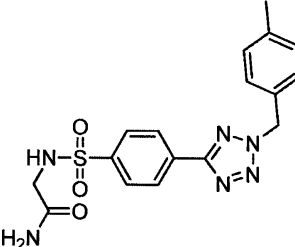
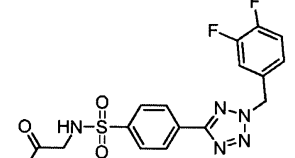
10

20

30

40

50

34	 N-(2-ヒドロキシエチル)-4-((2-(2-メチルピリジン-4-イル)メチル)-2H-tetrアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (脚注 g 参照)	DIPEA (2 当量, 196 mg, 1.52 mmol) / 中間体 17	4-(クロロメチル)-2-メチルピリジン (1.1 当量, 118 mg, 0.83 mmol, 中間体 10)	収率: 39%, 白色固体 solid. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48-8.43 (m, 1H), 8.28-8.23 (m, 2H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.68-4.63 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 375.08$
35	 2-(4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-tetrアゾール-5-イル)フェニルスルホンアミド)アセトアミド (脚注 h 参照)	DIPEA (3 当量, 271 mg, 0.0021 mol) / 中間体 25	1-(ブロモメチル)-4-メトキシベンゼン (1.2 当量, 170 mg, 0.00085 mol, 商業的供給者: Alfa Aesar)	収率: 28%, 白色固体 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23-8.17 (m, 2H), 8.02 (br s, 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.24 (br s, 1H), 7.03 (br s, 1H), 6.99-6.92 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.41 (s, 2H). MS m/z $[\text{M}-\text{H}]^- = 401.14$
36	 2-(4-(2-(4-メチルベンジル)-2H-tetrアゾール-5-イル)フェニルスルホンアミド)アセトアミド (脚注 i 参照)	DIPEA (3 当量, 271 mg, 0.0021 mol) / 中間体 25	1-(ブロモメチル)-4-メチルベンゼン (1.2 当量, 156 mg, 0.00085 mol, 商業的供給者 Alfa Aesar).	収率: 36%, 白色固体 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23-8.17 (m, 2H), 7.99 (br s, 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.26-7.17 (m, 3H), 7.02 (br s, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.28 (s, 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 387.04$.
37	 2-(4-(2-(3,4-ジフルオロベンジル)-2H-tetrアゾール-5-イル)フェニルスルホンアミド)アセトアミド (脚注 j 参照)	DIPEA (2 当量, 0.23 mL, 1.4 mmol) / 中間体 25	4-(ブロモメチル)-1,2-ジフルオロベンゼン (1.1 当量, 158 mg, 0.77 mmol, 商業的供給者: Alfa Aesar)	収率: 14%, off 白色固体 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26-8.21 (m, 2H), 8.01 (br s, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.54-7.44 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.26 (br s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 6.05 (s, 2H), 3.43 (s, 2H). MS m/z $[\text{M}-\text{H}]^- = 407.07$

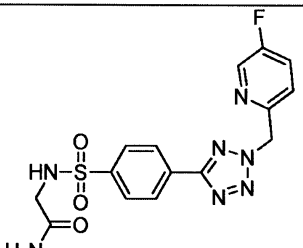
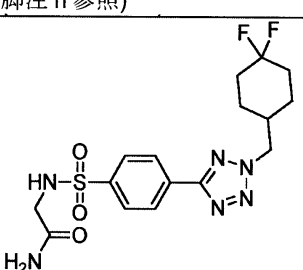
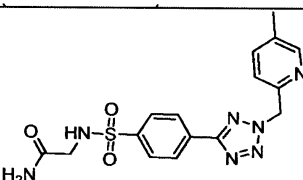
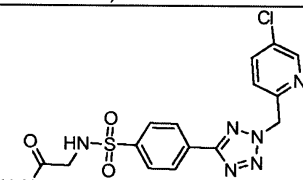
10

20

30

40

50

38	 2-(4-(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-tetrアゾール-5-イル)フェニルスルホンアミド)アセトアミド (脚注 h 参照)	DIPEA (3 当量, 271 mg, 0.0021 mol) / 中間体 25	2-(クロロメチル)-5-フルオロピリジン (1.2 当量, 123 mg, 0.00085 mol, 中間体 9)	収率: 26%, 白色固体 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.53 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.25-8.19 (m, 2H), 8.02-7.93 (m, 3H), 7.81 (dt, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.054 (br s, 1H), 6.16 (s, 2H), 3.42 (s, 2H). MS m/z [M+H] ⁺ = 392.01.
39	 2-(4-(2-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2H-tetrアゾール-5-イル)フェニルスルホンアミド)アセトアミド (脚注 k 参照)	DIPEA (3 当量, 271 mg, 0.0021 mol) / 中間体 25	4-(ブロモメチル)-1,1-ジフルオロシクロヘキサン (1.1 当量, 180 mg, 0.0008 mol, 中間体 3)	収率: 37%, 白色固体 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.26-8.21 (m, 2H), 7.99-7.895 (m, 2H), 7.40 (br s, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.04 (br s, 1H), 4.77-4.71 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.26-2.13 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.91-1.64 (m, 4H), 1.40-1.27 (m, 2H). MS m/z [M+H] ⁺ = 415.05
40	 2-(4-(2-((5-メチルピリジン-2-イル)メチル)-2H-tetrアゾール-5-イル)フェニルスルホンアミド)アセトアミド (脚注 l 参照)	DIPEA (2 当量, 0.23 mL, 1.4 mmol) / 中間体 25	2-(クロロメチル)-5-メチルピリジン (1.1 当量, 110 mg, 0.77 mmol, 中間体 11)	収率: 12%, off 白色固体 solid. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.37-8.34 (m, 1H), 8.24-8.19 (m, 2H), 8.01-7.93 (m, 3H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.03 (br s, 1H), 6.08 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.28 (s, 3H). MS m/z [M+H] ⁺ = 388.11
41	 2-(4-(2-((5-クロロピリジン-2-イル)メチル)-2H-tetrアゾール-5-イル)フェニルスルホンアミド)アセトアミド (脚注 c 参照)	DIPEA (2 当量, 0.24 mL, 0.0014 mol) / 中間体 25	2-(ブロモメチル)-5-クロロピリジン (1 当量, 159 mg, 0.0007 mol, 中間体 8)	収率: 20.4%, off 白色固体 solid. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60-8.56 (m, 1H), 8.25-8.19 (m, 2H), 8.05-7.92 (m, 4H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.04 (br s, 1H), 6.18 (s, 2H), 3.46-3.39 (m, 2H). MS m/z [M+H] ⁺ = 408.14

10

20

30

40

50

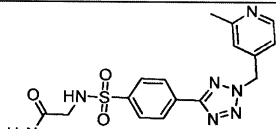
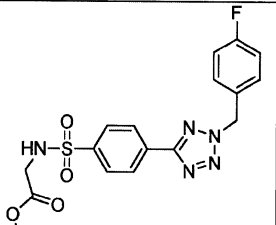
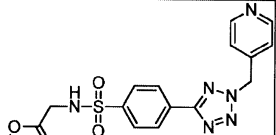
42	 2-(4-(2-((2-メチルピリジン-4-イル)メチル)-2H-tetrアゾール-5-イル)フェニルスルホンアミド)アセトアミド (脚注 m 参照)	DIPEA (2 当量, 0.23 mL, 1.4 mmol) / 中間体 25	4-(クロロメチル)-2-メチルピリジン (1.1 当量, 110 mg, 0.77 mmol 中間体 10)	収率: 19%, off 白色固体 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.47-8.44 (m, 1H), 8.26-8.21 (m, 2H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.86 (br s, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 7.04 (br s, 1H), 6.07 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.45 (s, 3H). MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 388.11
43	 2-(4-(2-(4-フルオロベンジル)-2H-tetrアゾール-5-イル)フェニルスルホンアミド)酢酸メチル (脚注 c および n 参照)	トリエチルアミン (2 当量, 0.36 mL, 0.0026 mol) / 中間体 27	1-(プロモメチル)-4-フルオロベンゼン (1.2 当量, 303 mg, 0.0016 mol, 商業的供給者: Combi-Blocks); No 後処理	収率: 46%, 白色固体 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.31 (br s, 1H), 8.27-8.20 (m, 2H), 8.01-7.92 (m, 2H), 7.58-7.47 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.03 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.51 (s, 3H). MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 406.03
44	 2-(4-(2-(ピリジン-4-イルメチル)-2H-tetrアゾール-5-イル)フェニルスルホンアミド)酢酸メチル (脚注 o 参照)	トリエチルアミン (2 当量, 0.9 mL, 0.0066 mol) / 中間体 27	4-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩 (1.2 当量, 650 mg, 0.004 mol, 商業的供給者: Combi-Blocks); 後処理無し	収率: 37%, off 白色固体 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.69-8.57 (m, 2H), 8.38 (br s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.77 Hz, 2H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.55 Hz, 2H), 7.40-7.31 (m, 2H), 6.14 (s, 2H), 3.77 (br s, 2H), 3.52 (s, 3H). MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 389.05

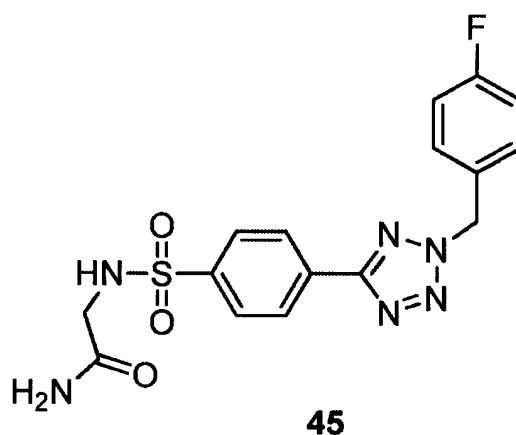
表 3

- a) 残渣を分取 HPLC X-Bridge C18 カラム(19x150 mm, 5μ, 流速: 16 mL/分) 移動相: A: H₂O (10mM NH₄HCO₃) B: ACN; 方法 (分/B の%): 0/10, 10/50, 10.2/100, 12/100, 12.2/100 により精製した。
- b) 残渣を分取 HPLC YMC Triart C18 カラム(25x150 mm, 10μ 流速: 25 mL/分) 移動相: A: H₂O (10mM NH₄HCO₃) B: ACN; 方法 (分/B の%): 0/20, 8/55, 9/55, 9.2/98, 13/98, 13.1/20, 16/20 により精製した。
- c) 残渣をフラッシュクロマトグラフィー DCM/MeOH (2%)により精製した。
- d) 残渣を分取 HPLC Puritas C18 カラム(30x550 mm, 10μ 流速: 25 mL/分) 移動相: A: H₂O (10mM NH₄HCO₃) B: ACN; 方法 (分/B の%): 0/10, 10/60, 14/100, 14.3/100, 15/10, 18/10 により精製した。
- e) 残渣をジクロロメタン中 1.5%メタノールを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。
- f) 残渣を分取 HPLC Diasogel C18 カラム(25x150 mm, 流速: 25 mL/分) 移動相: A: H₂O (10mM NH₄HCO₃) B: ACN; 方法 (分/B の%): 0/35, 1/40, 8/50, 12/50, 12.2/100 により精製した。

- g) 残渣を分取 HPLC Kromasil C18 カラム(25x150 mm, 10 μ , 流速: 25 mL/分) 移動相: A: H₂O (10mM NH₄HCO₃) B: ACN; 方法 (分/ B の%): 0/10, 1/10, 10/55, 10.5/100, 14/100, 14.5/10 により精製した。
- h) 残渣を分取 HPLC X-SELECT C18 カラム(19x150 mm, 5 μ , 流速: 20 mL/分) 移動相: A: H₂O (10mM NH₄HCO₃) B: ACN; 方法 (分/ B の%): 0/10, 10/60, 10.3/100, 12.7/100, 13/10, 15/10 により精製した。
- i) 残渣を分取 HPLC Puritas C18 カラム(30x250 mm, 10 μ 流速: 30 mL/分) 移動相: A: H₂O (10mM NH₄HCO₃) B: ACN; 方法 (分/B の%): 0/35, 1/35, 8/75, 10.5/75, 11/100, 15.5/100, 16/35, 20/35 により精製した。 10
- j) 残渣を分取 HPLC X-Terra RP C18 カラム(19x150 mm, 5 μ , 流速: 18 mL/分) 移動相: A: H₂O (10mM NH₄HCO₃) B: ACN; 方法 (分/B の%): 0/20, 1/20, 10/45, 11/45, 11.5/100, 14/100 により精製した。
- k) 残渣を分取 HPLC X-Bridge C18 カラム(19x150 mm, 5 μ , 流速: 15 mL/分) 移動相: A: H₂O (10mM NH₄HCO₃) B: ACN; 方法 (分/B の%): 0/10, 8/45, 8.2/100, 12.5/100, 12.7/10, 15/10 により精製した。
- l) 残渣を分取 HPLC Luna C18 カラム(25x150 mm, 10 μ 流速: 25 mL/分) 移動相: A: H₂O (10mM NH₄HCO₃) B: ACN; 方法 (分/B の%): 0/20, 8/50, 8.2/100, 9/100 により精製した。 20
- m) 残渣を分取 HPLC YMC Triart C18 カラム(25x150 mm, 10 μ 流速: 20 mL/分) 移動相: A: H₂O (10mM NH₄HCO₃) B: ACN; 方法 (分/B の%): 0/20, 1/20, 10/50, 11.5/50, 12/100, 14/100, 14.5/100 により精製した。
- n) 残渣を分取 HPLC Kromasil C18 カラム(25x150 mm, 10 μ , 流速: 25 mL/分) 移動相: A: H₂O (10mM NH₄HCO₃) B: ACN; 方法 (分/ B の%): 0/30, 1/30, 10/70, 10.5/100, 13/100, 13.5/30 により精製した。
- o) 残渣をジクロロメタン中 2.5%メタノールを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

【 0 4 9 0 】 30

実施例 45 : 2 - (4 - (2 - (4 - フルオロベンジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イ
 ル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド :
 【 化 1 8 5 】



【 0 4 9 1 】

N, N - ジメチルホルムアミド (2 . 2 mL) 中、 2 - (4 - (2 - (4 - フルオロベン
 ジル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニルスルホンアミド) 酢酸 (2 2 0 mg

50

、0.00056 mol、中間体28)、塩化アンモニウム(44 mg、0.00084 mol)の溶液に、0℃でN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.24 mL、0.0014 mol)およびHATU(319 mg、0.00084 mol)を加えた。この反応混合物を28℃で16時間攪拌した。反応をTLCによりモニタリングした。反応の完了時に、この反応混合物を0℃に冷却し、氷水(20 mL)で急冷した。沈澱した固体化合物を濾過し、真空下で乾燥させた。粗物質を分取HPLCにより精製し、2-(4-(2-(4-フルオロベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニルスルホンアミド)アセトアミド(62 mg、28%)を灰白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24-8.19 (m, 2H), 8.03 (br s, 1H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 3H), 7.06 (br s, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.41 (s, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 391.05

【0492】

分取HPLC条件：

カラム：Kromasil C18(150×25) mm、10 μ

移動相：A-10 mM重炭酸アンモニウム(水溶液)、B-アセトニトリル

方法(分/Bの%)：0/20、1/20、10/20、10.2/100、11/100、11.2/20、15/20

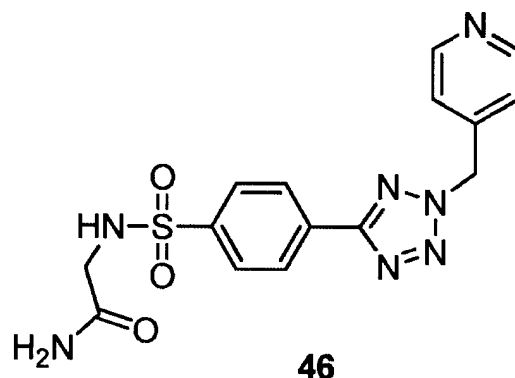
流速：25 mL/分

温度：周囲

【0493】

実施例46：2-(4-(2-(ピリジン-4-イルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニルスルホンアミド)アセトアミド：

【化186】

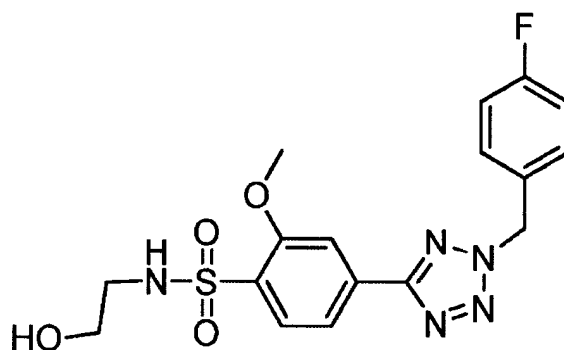


【0494】

N,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)中、2-(4-(2-(ピリジン-4-イルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニルスルホンアミド)酢酸(200 mg、0.00056 mol、中間体29)、塩化アンモニウム(42 mg、0.00084 mol)の溶液に、0℃でN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.209 mL、0.0012 mol)およびHATU(304 mg、0.00084 mol)を加えた。この反応混合物の温度を28℃に上昇させ、同じ温度で16時間攪拌した。反応の進行をTLCによりモニタリングした。反応の完了時に、この反応混合物を0℃に冷却し、氷水(20 mL)で急冷し、15分間攪拌した。沈澱した固体を濾過し、真空下で乾燥させ、2-(4-(2-(ピリジン-4-イルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニルスルホンアミド)アセトアミド(70 mg、36%)を灰白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63-8.56 (m, 2H), 8.28-8.20 (m, 2H), 8.08-8.00 (m, 1H), 8.00-7.92 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.28 (br s, 1H), 7.06 (br s, 1H), 6.14 (s, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 374.06

【0495】

実施例 47：（4-（2-（4-フルオロベンジル）-2H-テトラゾール-5-イル）-N-（2-ヒドロキシエチル）-2-メトキシベンゼンスルホンアミド）：
【化 187】



47

【0496】

N, N-ジメチルホルムアミド（2 mL）中、N-（2-ヒドロキシエチル）-2-メトキシ-4-（2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（200 mg、0.0006 mol、中間体 33）、1-（ブロモメチル）-4-フルオロベンゼン（150 mg、0.0008 mol、商業的供給者：Combi-Blocks）の溶液に、28℃で炭酸カリウム（165 mg、0.0012 mol）を加えた。この反応混合物を100℃に加熱し、同じ温度で16時間攪拌した。反応をTLCによりモニタリングした。反応の完了時に、この反応混合物を28℃に冷却し、減圧下で濃縮した。粗物質を、分取HPLCにより精製し、4-（2-（4-フルオロベンジル）-2H-テトラゾール-5-イル）-N-（2-ヒドロキシエチル）-2-メトキシベンゼンスルホンアミド（23 mg、9%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.91-7.87（m, 1H），7.77-7.72（m, 2H），7.52-7.49（m, 2H），7.28-7.21（m, 2H），7.18（br s, 1H），6.03（s, 2H），4.60（br s, 1H），3.99（s, 3H），3.37-3.30（m, 2H），2.87-2.81（m, 2H）。MS m/z [M+H]⁺ = 408.04

【0497】

分取HPLC条件：

カラム：YMC Triart C18（150×25）mm、10 μ

移動相：A-10 mM重炭酸アンモニウム（水溶液）、B-アセトニトリル

方法（分/Bの%）：0/20、10/60、12/60、12.3/100、15.5/100、15.8/20、18/20

流速：25 mL/分

温度：周囲

【0498】

実施例 48：（N-（2-ヒドロキシエチル）-2-メトキシ-4-（2-（ピリジン-4-イルメチル）-2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド）：

10

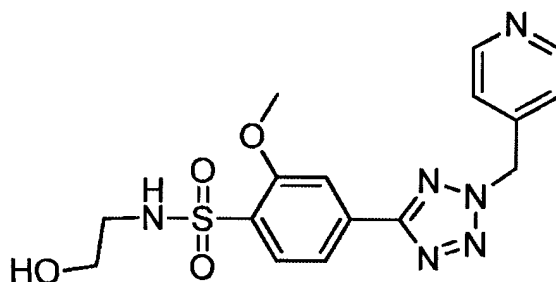
20

30

40

50

【化 1 8 8】



48

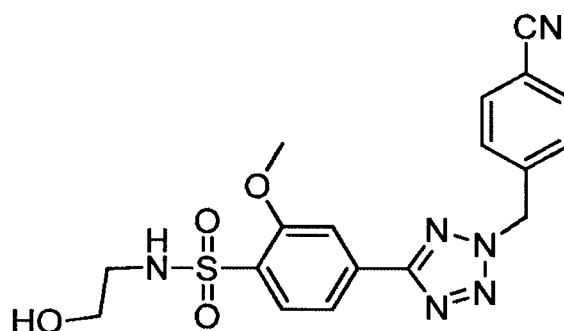
【0 4 9 9】

アセトニトリル（4 mL）中、N-（2-ヒドロキシエチル）-2-メトキシ-4-（2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（200 mg、0.0006 mol、中間体33）の溶液に、28℃でトリエチルアミン（121 mg、0.0012 mol）を加え、28℃で15分間攪拌した。その後、28℃で4-（クロロメチル）ピリジン塩酸塩（131 mg、0.0008 mol、商業的供給者：Combi-Blocks）を加えた。この反応混合物を80℃に加熱し、同じ温度で16時間攪拌した。反応をTLCによりモニタリングした。反応の完了時に、この反応混合物を28℃に冷却し、減圧下で濃縮した。粗物質を、ジクロロメタン中1.5%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100~200メッシュ）により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮した。得られた化合物をSCXカラムにより精製し、N-（2-ヒドロキシエチル）-2-メトキシ-4-（2-（ピリジン-4-イルメチル）-2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（21 mg、8.6%）を灰白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.62-8.58（m, 2H）, 7.93-7.87（m, 1H）, 7.80-7.74（m, 2H）, 7.35-7.30（m, 2H）, 7.23-7.17（m, 1H）, 6.14（s, 2H）, 4.63-4.58（m, 1H）, 4.00（s, 3H）, 3.37-3.30（m, 2H）, 2.88-2.82（m, 2H）。MS m/z [M+H]⁺ = 391.23。

【0 5 0 0】

実施例49：（4-（2-（4-シアノベンジル）-2H-テトラゾール-5-イル）-N-（2-ヒドロキシエチル）-2-メトキシベンゼンスルホンアミド）：

【化 1 8 9】



49

【0 5 0 1】

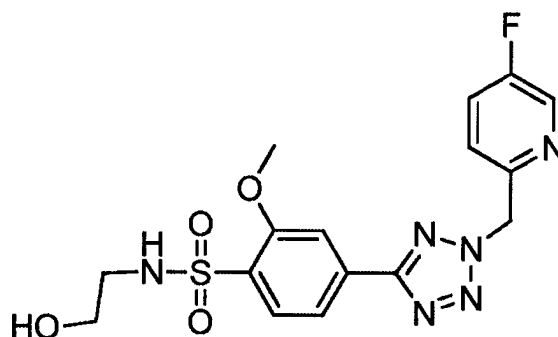
アセトニトリル（2 mL）中、N-（2-ヒドロキシエチル）-2-メトキシ-4-（2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（200 mg、0.0006 m

ol、中間体33)の溶液に、28℃でトリエチルアミン(0.16mL、0.0012mol)を加え、28℃で5分間攪拌した。その後、28℃で4-(ブロモメチル)ベンゾニトリル(156mg、0.0008mol、商業的供給者:AK scientific)を加えた。この反応混合物を80℃に加熱し、同じ温度で16時間攪拌した。反応をTLCによりモニタリングした。反応の完了時に、この反応混合物を28℃に冷却し、減圧下で濃縮した。粗物質を、ジクロロメタン中2.5%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100~200メッシュ)により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮した(50mg、粗)。この反応を、各回200mgの中間体33で出発して2回繰り返し、得られた粗物質を合わせ、ジクロロメタン中2.5%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100~200メッシュ)により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、4-(2-(4-シアノベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド(28mg、11%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.92-7.86 (m, 3H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.21 (t, J=5.9 Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.61 (br s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.37-3.30 (m, 2H), 2.87-2.80 (m, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 415.2

【0502】

実施例50: (4-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド):

【化190】



50

【0503】

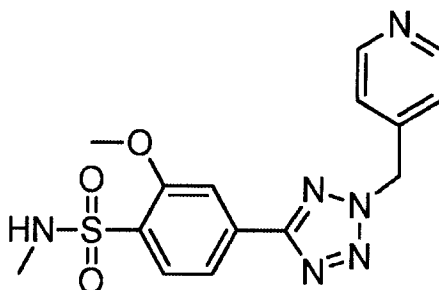
アセトニトリル(2.2mL)中、N-(2-ヒドロキシエチル)-2-メトキシ-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(220mg、0.0007mol、中間体33)、2-(クロロメチル)-5-フルオロピリジン(106mg、0.0007mol、中間体9)の溶液に、26℃でN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.24mL、0.0014mol)を加えた。この反応混合物を80℃に加熱し、同じ温度で16時間攪拌した。反応をTLCによりモニタリングした。反応の完了時に、この反応混合物を26℃に冷却し、減圧下で濃縮した。粗物質を、ジクロロメタン中2.1%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100~200メッシュ)により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮した。得られた化合物を、移動相としてジクロロメタン中2%メタノールで溶出させる分取TLCにより精製した。純粋な画分を集め、単離し、4-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド(28mg、9.6%)を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.7

5 (s, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H) 7.21-7.17 (m, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.63-4.58 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.37-3.30 (m, 2H), 2.84 (q, J=6.4 Hz, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 409.13

【0504】

実施例 51：（2-メトキシ-N-メチル-4-（2-（ピリジン-4-イルメチル）-2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド）：

【化191】



51

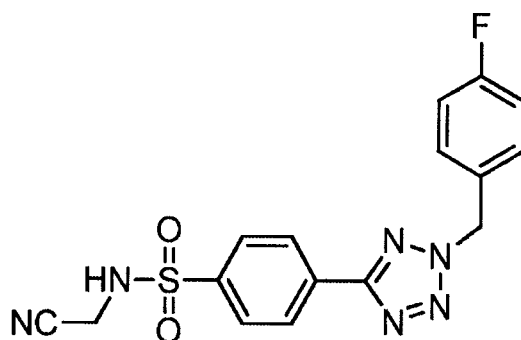
【0505】

N, N-ジメチルホルムアミド（10 mL）中、2-メトキシ-N-メチル-4-（2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（300 mg、1.114 mmol、中間体 35）の溶液に、27℃で炭酸カリウム（308 mg、2.229 mmol）および4-（クロロメチル）ピリジン塩酸塩（183 mg、1.116 mmol、商業的供給者：Combi-Blocks）を加えた。この反応混合物を80℃に加熱し、同じ温度で3時間撹拌した。反応の進行をTLCによりモニタリングした。反応の完了時に、この反応混合物を27℃に冷却し、減圧下で濃縮した。粗物質を、ジクロロメタン中3%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100~200メッシュ）により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、2-メトキシ-N-メチル-4-（2-（ピリジン-4-イルメチル）-2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（101 mg、25%）を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63-8.58 (m, 2H), 7.92-7.87 (m, 1H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 1H), 6.14 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.43 (d, J=4.8 Hz, 3H)。MS m/z [M+H]⁺ = 361.0

【0506】

実施例 52：（N-（シアノメチル）-4-（2-（4-フルオロベンジル）-2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド）：

【化192】



52

【0507】

エタノール（10 mL）中、4-（2-（4-フルオロベンジル）-2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（400 mg、1.2 mmol、中間体44）の溶液に、27℃でベンゾトリアゾール（144 mg、1.208 mmol）およびホルムアルデヒド（30%水溶液）（0.44 mL、5.867 mmol）を加え、27℃で48時間攪拌した。沈澱した反応混合物を濾過し、この固体をエタノール：ジエチルエーテル（1：1、3×10 mL）の混合物で洗浄した。この固体を真空下で乾燥させ、27℃にて24時間、水（2 mL）中、シアン化カリウム（400 mg、6.142 mmol）で処理した。反応をTLCによりモニタリングした。反応の完了時に、この反応混合物を濾過し、エタノール：ジエチルエーテル（1：1、3×10 mL）の混合物で洗浄し、濾液を濃縮した。残渣を水（10 mL）に溶解させ、ジクロロメタン（2×10 mL）で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗物質を分取HPLCにより精製し、N-（シアノメチル）-4-（2-（4-フルオロベンジル）-2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（39 mg、8%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.75 (br s, 1H), 8.28-8.23 (m, 2H), 8.02-7.96 (m, 2H), 7.54-7.47 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.03 (s, 2H), 4.13 (s, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 373.00。

10

【0508】

分取HPLC条件：

カラム：KROMASIL phenyl（250×25）mm、10 μ

20

移動相：A-10 M重炭酸アンモニウム（水溶液）、B-アセトニトリル

方法（分/Bの%）：0/20、10/65、10.2/100、13/100、13.2/100、18/20

流速：25 mL/分

温度：周囲

【0509】

Boc脱保護のための一般手順

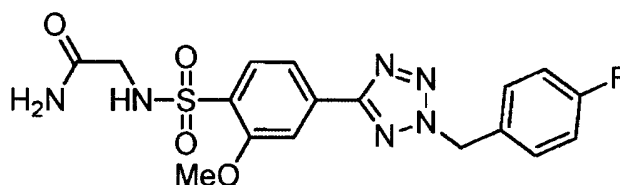
ジクロロメタン（0.2～0.04 M）中、Bocテトラゾール誘導体（1当量）の溶液に、窒素下、0℃で、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸（5当量）を加えた。この反応混合物を室温で4～16時間攪拌した。次に、この溶液を水で希釈し、DCMで2回抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗化合物をフラッシュクロマトグラフィーEtOAc-シクロヘキサン0/100から100/0へにより精製した。あるいは、この反応混合物を減圧下で濃縮した場合には、粗化合物を分取HPLCにより精製した。目的の画分を集め、真空で濃縮して最終生成物を得た。

30

【0510】

実施例53：2-（4-（2-（4-フルオロベンジル）-2H-テトラゾール-5-イル）-2-メトキシフェニル）スルホンアミド）アセトアミド：

【化193】



53

40

【0511】

ジクロロメタン（2.3 mL）中、（2-アミノ-2-オキソエチル）（（4-（2-（4-フルオロベンジル）-2H-テトラゾール-5-イル）-2-メトキシフェニル）

50

スルホニル)カルバミン酸tert-ブチル(240mg、0.461mmol、中間体37)の溶液に、窒素下、0℃で、2,2,2-トリフルオロ酢酸(0.165mL、2.305mmol)を加えた。この反応混合物を室温で16時間攪拌した。この溶液を水で希釈し、DCMで2回抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; EtOAc-シクロヘキサン0/100から100/0へ)により精製した。画分を集め、真空で濃縮し、2-(4-(2-(4-フルオロベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-メトキシフェニルスルホンアミド)アセトアミド(26mg、25%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91-7.86 (m, 1H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.40 (br s, 1H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.19 (br s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.30 (s, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 421.2。

10

【0512】

実施例54～61は、中間体、溶媒および酸の条件を表4に示したものに置き換えて、実施例53に関して記載したものと同様の方法により製造した。精製に使用した方法を脚注として示す。

【0513】

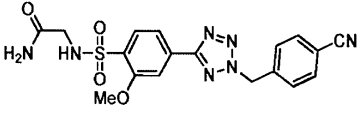
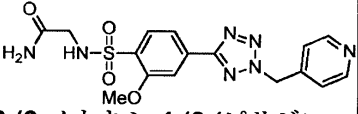
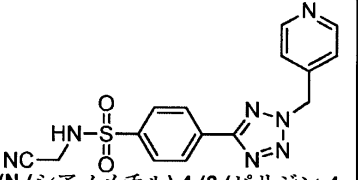
20

30

40

50

【表 4】

実施例	構造	中間体	DCM/TFA	収率および物理データ
54	 2-(4-(2-(4-シアノベンジル)-2H-tetrアゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)スルホンアミド (脚注 a 参照)	(2-アミノ-2-オキソエチル)((4-(2-(4-シアノベンジル)-2H-tetrアゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)スルホン酸 tert-ブチル (1 当量, 240 mg, 0.364 mmol, 中間体 39)	3 mL/ 0.26 mL	収率: 44.4 %, 白色固体 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96-7.85 (m, 3H), 7.79-7.70 (m, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 7.43 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.07 (br s, 1H), 6.20 (s, 2H), 4.02 - 3.95 (m, 3H), 3.48 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H). MS <i>m/z</i> [<i>M</i> - <i>H</i>] ⁻ = 426.11.
55	 2-(2-メトキシ-4-(2-(ピリジン-4-イルメチル)-2H-tetrアゾール-5-イル)フェニル)スルホンアミド (脚注 a 参照)	(2-アミノ-2-オキソエチル)((2-メトキシ-4-(2-(ピリジン-4-イルメチル)-2H-tetrアゾール-5-イル)フェニル)スルホン酸 tert-ブチル (1 当量, 39 mg, 0.077 mmol, 中間体 41)	2 mL/ 0.056 mL	収率: 38 %, 白色固体 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.67-8.57 (m, 2H), 7.95-7.86 (m, 1H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.49-7.40 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.08 (br s, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.48 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 2H). MS <i>m/z</i> [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ = 404.11.
56	 (N-(シアノメチル)-4-(2-(ピリジン-4-イルメチル)-2H-tetrアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド) (脚注 b 参照)	(シアノメチル)((4-(2-(ピリジン-4-イルメチル)-2H-tetrアゾール-5-イル)フェニル)スルホン酸 tert-ブチル (100 mg, 0.219 mmol, 中間体 46)	5 mL/0.2 mL	収率: 18%, off 白色固体 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.75-8.55 (m, 3 H), 8.30 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2 H), 8.02 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2 H), 7.35 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 2 H), 6.15 (s, 2 H), 4.15 (s, 2 H). MS <i>m/z</i> [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ = 356.00

10

20

30

40

50

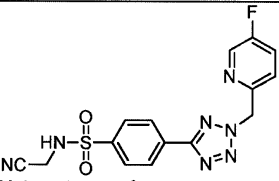
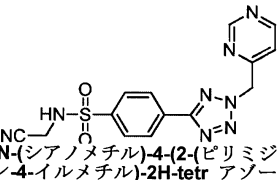
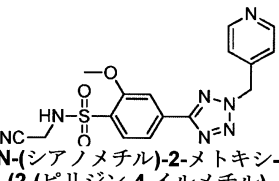
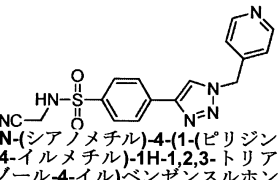
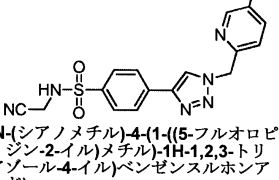
57	 (N-(シアノメチル)-4-(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-tetr アゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド)	(シアノメチル)((4-(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-tetr アゾール-5-イル)フェニル)スルホニル)カルバミン酸 tert-ブチル (600 mg, 1.268 mmol, 中間体 48)	12 mL/9 mL	収率: 20%, 白色固体 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.70 (br s, 1 H), 8.54 (d, <i>J</i> =3.1 Hz, 1 H), 8.32-8.26 (m, 2 H), 8.05-7.98 (m, 2 H), 7.86-7.81 (m, 1 H), 7.68-7.64 (m, 1 H), 6.18 (s, 2 H), 4.14 (s, 2 H). MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 374.02.
58	 (N-(シアノメチル)-4-(2-(ピリミジン-4-イルメチル)-2H-tetr アゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (脚注 d 参照))	シアノメチル(4-(2-(ピリミジン-4-イルメチル)-2H-tetr アゾール-5-イル)フェニル)スルホニル)カルバミン酸 tert-ブチル (250 mg, 0.548 mmol, 中間体 50)	5 mL/3.5 mL	収率: 17%, off 白色固体 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.11 (d, <i>J</i> =1.1 Hz, 1 H), 8.85 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1 H), 8.25 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2 H), 7.97 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2 H), 7.57 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 6.25 (s, 2 H), 4.09 (s, 2 H). MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 357.03.
59	 (N-(シアノメチル)-2-メトキシ-4-(2-(ピリジン-4-イルメチル)-2H-tetr アゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (脚注 e 参照))	(シアノメチル)((2-メトキシ-4-(2-(ピリジン-4-イルメチル)-2H-tetr アゾール-5-イル)フェニル)スルホニル)カルバミン酸 tert-ブチル (300 mg, 0.618 mmol, 中間体 53)	10 mL/1 mL	収率: 29%, off 白色固体 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.65-8.56 (m, 2H), 8.31 (br s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.84-7.75 (m, 2H), 7.44-7.26 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.03 (s, 3H). MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 386.16.
60	 (N-(シアノメチル)-4-(1-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (脚注 f 参照))	(シアノメチル)((4-(1-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル)スルホニル)カルバミン酸 tert-ブチル (500 mg, 1.1 mmol, 中間体 73)	10 mL/2 mL	収率: 36%, off 白色固体 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.86 (s, 1H), 8.68-8.50 (m, 3H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.41-7.24 (m, 2H), 5.77 (s, 2H), 4.13 (s, 2H). MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 355.14
61	 (N-(シアノメチル)-4-(1-(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (脚注 g 参照))	(シアノメチル)((4-(1-(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル)スルホニル)カルバミン酸 tert-ブチル (2 g, 4.233 mmol, 中間体 75)	20 mL/10 mL	収率: 41%, 白色固体 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.12-8.07 (m, 2H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.12 (s, 2H). MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 373.09

表 4

- a) 残渣をフラッシュクロマトグラフィー EtOAc-シクロヘキサン 0/100 から 100/0 により精製した。
- b) 残渣分取 HPLC Kromasil C18 カラム(25x150 mm, 10 μ , 流速: 30 mL/分) 移動相: A: H₂O (10mM NH₄HCO₃) B: ACN; 方法 (分/ B の%): 0/10, 1/10, 10/45, 10.5/100, 12.5/100, 13/10, 15/10 をにより精製した。
- c) 残渣を分取 HPLC Diasogel C18 カラム(25x150 mm, 8 μ , 流速: 20 mL/分) 移動相: A: H₂O (10mM NH₄HCO₃) B: ACN; 方法 (分/B の%): 0/30, 1/30, 10/55, 11.5/55, 11.8/98, 14/98, 14.5/30, 17/30 により精製した。
- d) 残渣を分取 HPLC Diasogel C18 カラム(25x150 mm, 8 μ , 流速: 20 mL/分) 移動相: A: H₂O (10mM NH₄HCO₃) B: ACN; 方法 (分/B の%): 0/35, 7.5/35, 8/100, 10/100, 10.2/35, 13/35 により精製した。
- e) 残渣を分取 HPLC Phenomenex Luna C18 カラム(21.2x250 mm, 5 μ 流速: 30 mL/分) 移動相: A: H₂O (10mM NH₄HCO₃) B: ACN+メタノール; 方法 (分/B の%): 0/30, 1/20, 10/60, 11.5/100, 13/100, 13.5/30, 16/30 により精製した。
- f) 残渣を分取 HPLC Luna C18 カラム(21.2x250 mm, 5 μ 流速: 20 mL/分) 移動相: A: H₂O (10mM NH₄HCO₃) B: ACN; 方法 (分/B の%): 0/10, 10/60, 10.3/100, 12.7/100, 13/10, 15/10 により精製した。
- g) 残渣を分取 HPLC Luna C18 カラム(25x150 mm, 10 μ 流速: 25 mL/分) 移動相: A: H₂O (10mM NH₄HCO₃) B: ACN; 方法 (分/B の%): 0/30, 1/30, 7/60, 10/60, 10.2/100 により精製した。

10

20

【0514】

クリックシクロ付加による 1, 4-二置換 1, 2, 3-トリアゾールのための一般手順

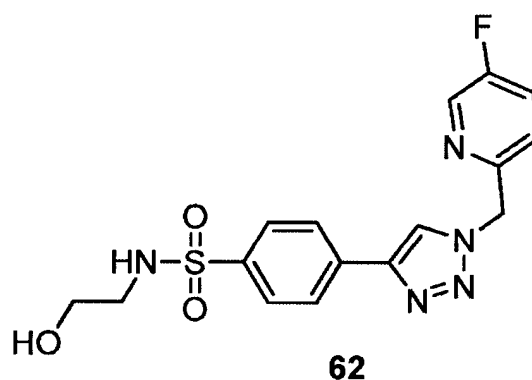
エタノール (0.2 M) と水 (0.2 M) の 1 : 1 混合物中、末端アセチレン (1 当量) および芳香族アジド (1 当量) の溶液に、室温で硫酸銅五水和物 (0.1 当量) および L-アスコルビン酸ナトリウム (0.3 当量) を加えた。得られた反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応の進行を TLC によりモニタリングした。反応の完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗化合物を精製した。目的の画分を集め、真空で濃縮して生成物を得た。

30

【0515】

実施例 62 : (4 - (1 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド) :

【化 194】



40

【0516】

エタノール (5 mL) および水 (5 mL) 中、4-エチニル-N-(2-ヒドロキシエ

50

チル) ベンゼンスルホンアミド (200 mg、0.8888 mmol、中間体 62) およ
び 2-(アジドメチル)-5-フルオロピリジン (135 mg、0.8888 mmol、
中間体 57) の溶液に、27℃で硫酸銅五水和物 (22 mg、0.0888 mmol) お
よび L-アスコルビン酸ナトリウム (53 mg、0.2666 mmol) を加えた。得ら
れた反応混合物を 27℃で 16 時間攪拌した。反応の進行を TLC によりモニタリングし
た。反応の完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗化合物を、ジクロロメタン
中 2% メタノールを用いるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100~200 メッ
シュ) により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮した。得られた化合物を分取 HPLC
により精製し、4-(1-(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-1H-
1,2,3-トリアゾール-4-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホン
アミド (52 mg、15%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)
δ 8.78 (s, 1H), 8.55 (d, J=3.1 Hz, 1H), 8.08-8.03 (m, 2H), 7.88-7.82 (m, 2H),
7.82-7.75 (m, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.65 (br
s, 1H), 3.36 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.81 (t, J=6.4 Hz, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 378.40
[0517]

分取 HPLC 条件:

カラム: Puritas C18 (250×30) mm、10 μ

移動相: A-10 mM 重炭酸アンモニウム (水溶液)、B-アセトニトリル

方法 (分/B の%) = 0/10、10/60、10.3/100、12.7/100、1
3/10、15/10

流速: 25 mL/分

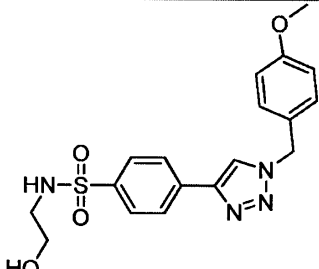
温度: 周囲

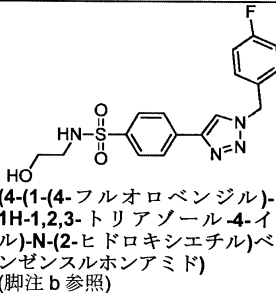
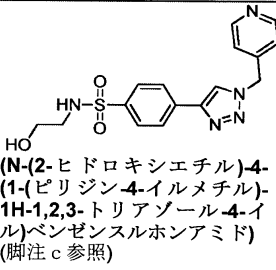
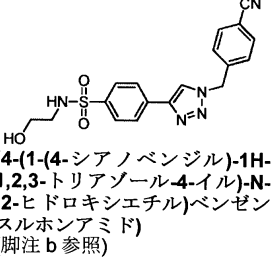
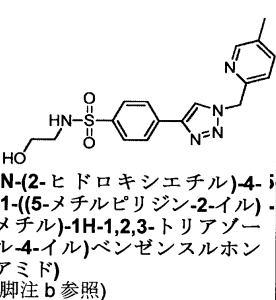
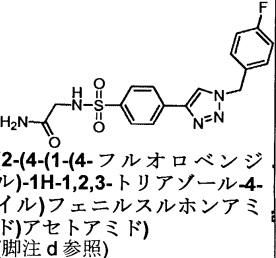
[0518]

実施例 63~69 は、中間体を表 5 に示したものと置き換えて、実施例 62 に関して記
載したものと同様の方法により製造した。精製に使用した方法を脚注として示す。

[0519]

[表 5]

実施 例	構造	末端 アセチレン	芳香族 アジド	収率および物理データ
63	 (N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド) (脚注 a 参照)	4-エチニル-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド (200 mg, 0.8888 mmol, 中間体 62)	1-(アジドメチル)-4-メトキシベンゼン (145 mg, 0.8888 mmol, 商業的供給者: Alfa Aesar)	収率: 28%, off 白色固体 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.84 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.59 (t, J=5.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.02-6.88 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 4.65 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.39-3.31 (m, 2H), 2.83-2.77 (m, 2H). MS m/z [M-H] ⁻ = 387.17

64	 (4-(1-(4-フルオロベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド) (脚注 b 参照)	4-エチニル-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド (1 g, 4.439 mmol, 中間体 62)	1-(アジドメチル)-4-フルオロベンゼン (2M in ジエチルエーテル) (100 mL) (中間体 54)	収率: 30%, off-白色固体 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.06-8.01 (m, 2H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 2H), 5.66 (s, 2H), 4.64 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.40-3.31 (m, 2H), 2.83-2.77 (m, 2H). MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 377.16
65	 (N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(1-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド) (脚注 c 参照)	4-エチニル-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド (500 mg, 2.222 mmol, 中間体 62)	4-(アジドメチル)ピリジン (293 mg, 2.22 mmol, 中間体 55)	収率: 32%, off-白色固体 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.59-8.56 (m, 2H), 8.09-8.04 (m, 2H), 7.91-7.83 (m, 2H), 7.60 (br s, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 5.76 (s, 2H), 4.65 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 3.39-3.33 (m, 2H), 2.84-2.78 (m, 2H). MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 360.1.
66	 (4-(1-(4-シアノベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド) (脚注 b 参照)	4-エチニル-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド (500 mg, 2.222 mmol, 中間体 62)	4-(アジドメチル)ベンゾニトリル (351 mg, 2.222 mmol, 中間体 56)	収率: 32%, off-白色固体 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.08-8.01 (m, 2H), 7.90-7.83 (m, 4H), 7.60 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 5.81 (s, 2H), 4.65 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.36 (q, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.81 (q, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H). MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 384.08.
67	 (N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(1-(5-メチルピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド) (脚注 b 参照)	4-エチニル-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド (200 mg, 0.889 mmol, 中間体 62)	2-(アジドメチル)-5-メチルピリジン (131 mg, 0.885 mmol, 中間体 58)	収率: 36%, off-白色固体 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.65 (br s, 1H), 3.41-3.31 (m, 2H), 2.81 (q, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H). MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 374.08.
68	 (2-(4-(1-(4-フルオロベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニルスルホンアミド)アセトアミド) (脚注 d 参照)	2-(4-エチニルフェニルスルホンアミド)アセトアミド (500mg, 0.0021 mol, 中間体 65)	1-(アジドメチル)-4-フルオロベンゼン (317 mg, 0.0021 mol, 中間体 54)	収率: 8.5%, 白色固体 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.05-7.99 (m, 2H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.27-7.18 (m, 3H), 7.05 (br s, 1H), 6.89 (br s, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.38 (s, 2H). MS <i>m/z</i> [M-H] ⁻ = 388.12

10

20

30

40

50

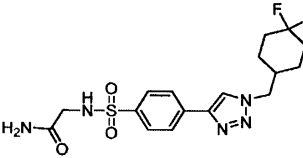
69	 (2-(4-(1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニルスルホンアミド)アセトアミド (脚注 d 参照 e)	2-(4-エチニルフェニルスルホンアミド)アセトアミド (400mg, 0.0016 mol, 中間体 65)	4-(アジドメチル)-1,1-ジフルオロシクロヘキサン (294 mg, 0.0016 mol, 中間体 59)	収率: 2.8%, off-白色固体 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.86 (br s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 4.37 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.10-1.96 (m, 3H), 1.89-1.61 (m, 4H), 1.36-1.21 (m, 2H). MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 414.1.
----	---	---	--	---

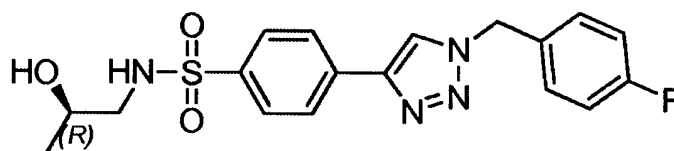
表 5

- a) 残渣をジクロロメタン中 2%メタノールを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。
- b) 残渣をジクロロメタン中 5%メタノールを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。
- c) 残渣をジクロロメタン中 10%メタノールを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。最後に、残渣を分取 HPLC Kromasil フェニルカラム(25x150 mm, 10μ, 流速: 30 mL/分) 移動相: A: H₂O (10mM NH₄HCO₃) B: ACN; 方法 (分/ B の%): 0/20, 1/20, 8.5/53.3, 9/100, 11.5/100, 12/20, 14/20 を用いる分取 HPLC により精製した。
- d) 残渣を分取 HPLC Kromasil C18 カラム(25x150 mm, 10μ, 流速: 25 mL/分) 移動相: A: H₂O (10mM NH₄HCO₃) B: ACN; 方法 (分/ B の%): 0/37, 7/37, 7.5/100, 9/100, 9.5/37 により精製した。
- e) 残渣をジクロロメタン中 5%メタノールを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。最後に、残渣を using 分取 HPLC Kromasil C18 カラム(25x150 mm, 10μ, 流速: 25 mL/分) 移動相: A: H₂O (10mM NH₄HCO₃) B: ACN; 方法 (分/ B の%): 0/10, 1/10, 10.5/100, 14/100, 14.5/10 を用いる分取 HPLC により精製した。

【 0 5 2 0 】

実施例 70 : (R) - 4 - (1 - (4 - フルオロベンジル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ベンゼンスルホンアミド :

【 化 1 9 5 】



70

【 0 5 2 1 】

1 : 1 エタノール (1 mL) / 水 (1 mL) 中、1 - (アジドメチル) - 4 - フルオロベンゼン (45 mg、0.420 mmol、中間体 54) および (R) - 4 - エチニル - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ベンゼンスルホンアミド (50 mg、0.209 mmol、中間体 68) の溶液に、CuSO₄ (6 mg、0.042 mmol) およびアスコル

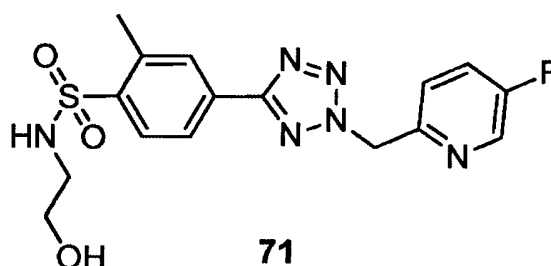
ビン酸ナトリウム (24 mg、0.126 mmol) をそれぞれ一度に加えた。得られた懸濁液を室温で16時間攪拌した。得られた混合物を水 (30 mL) と EtOAc (50 mL) とで分液した。水層をさらなる EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、(R)-4-(1-(4-フルオロベンジル)-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-N-(2-ヒドロキシプロピル)ベンゼンスルホンアミド (54 mg、0.138 mmol、66.2%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.06-8.02 (m, 2H), 7.87-7.81 (m, 2H), 7.60 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 2H), 5.66 (s, 2H), 4.69 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.61-3.53 (m, 1H), 2.71-2.58 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。MS m/z [M+H]⁺ = 391.2。

10

【0522】

実施例 71：4-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド：

【化196】



20

【0523】

アセトニトリル (5 mL) 中、N-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (250 mg、0.882 mmol、中間体 79) の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.46 mL、2.64 mmol、商業的供給者：Vinsas) を加えた後、26℃で2-(クロロメチル)-5-フルオロピリジン (192.6 mg、1.32 mmol、中間体 9) を加えた。この反応混合物を16時間85℃に加熱した。完了時に、この反応混合物を26℃に冷却し、酢酸エチル (50 mL) で希釈し、水 (20 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させた。粗物質を、ジクロロメタン中1.5%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル100~200メッシュ) により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、4-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド (89 mg、25.4%) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.07-7.97 (m, 3H), 7.84-7.75 (m, 2H), 7.66-7.63 (m, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.63 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.33 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.86 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H)。MS m/z [M+H]⁺ = 393.06。

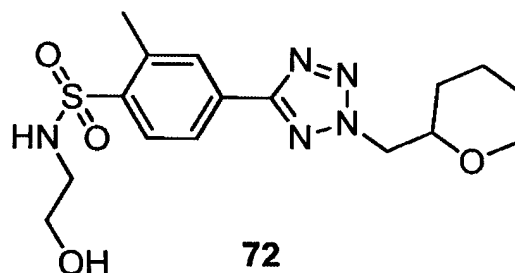
30

【0524】

実施例 72：N-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチル-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド：

50

【化 197】



10

【0525】

アセトニトリル（7.0 mL）中、N-（2-ヒドロキシエチル）-2-メチル-4-（2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（350 mg、1.23 mmol、中間体79）の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（1.07 mL、6.17 mmol、商業的供給者：Vinsa）を加えた後、26℃で2-（ブロモメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン（663 mg、3.70 mmol、商業的供給者：Sigma Aldrich）を加えた。この反応混合物を16時間85℃に加熱した。完了時に、この反応混合物を26℃に冷却し、酢酸エチル（100 mL）で希釈し、水（20 mL）で洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させた。粗物質を、ジクロロメタン中1.5%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100~200メッシュ）により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、N-（2-ヒドロキシエチル）-2-メチル-4-（2-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）メチル）-2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミドを得、これに対してキラルSFC分割を行った。

20

【0526】

SFC条件：

カラム／寸法：Chiralcel OJ-H（21×250 mm）、5 μ

%CO₂：90.0%

%補助溶媒：10.0%（100% MeOH）

30

総流速：60.0 g／分

背圧：90.0 バール

UV：254 nm

スタック時間：4.3 分

ロード／インジェクション：3.7 mg

【0527】

集めたSFC画分を減圧下で濃縮し、淡黄色ゴム質としての異性体1（21 mg）および別の画分（25 mg）を得た。

【0528】

異性体1：¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.09-7.97（m, 3H），7.79（br s, 1H），4.79-4.72（m, 2H），4.64（br s, 1H），3.93-3.88（m, 1H），3.83-3.78（m, 1H），3.38-3.33（m, 2H），3.29-3.27（m, 1H），2.89-2.85（m, 2H），2.67（s, 3H），1.85-1.68（m, 2H），1.56-1.31（m, 4H）。MS m/z [M-H]⁻ = 380.14. ee% = 98.30%。

40

【0529】

他の画分（25 mg）に対して再びキラルSFCを行い、淡黄色ゴム質としての異性体2（12 mg）を得た。

【0530】

SFC条件：

カラム／寸法：Chiralcel OJ-H（21×250 mm）、5 μ

%CO₂：80.0%

50

%補助溶媒：20.0% (100% MeOH)

総流速：60.0 g/分

背圧：90.0 バール

UV：254 nm

スタック時間：2.0 分

ロード/インジェクション：0.78 mg

【0531】

異性体 2: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.16-7.98 (m, 3H), 7.82 (br s, 1H), 4.82-4.76 (m, 2H), 4.68 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.37-3.34 (m, 2H), 3.28-3.23 (m, 1H), 2.86 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.75-1.69 (m, 1H), 1.55-1.38 (m, 4H), 1.28-1.23 (m, 1H)。MS m/z $[\text{M}-\text{H}]^- = 380.05$. ee% = 97.41%。

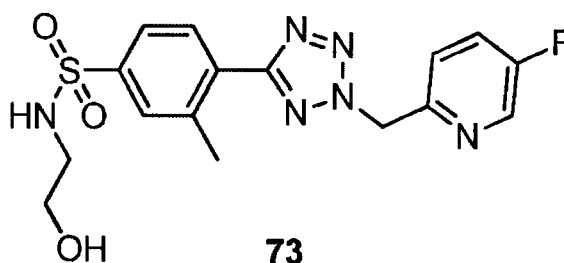
【0532】

絶対配置は決定されなかった。

【0533】

実施例 73: 4-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチルベンゼンスルホンアミド:

【化198】



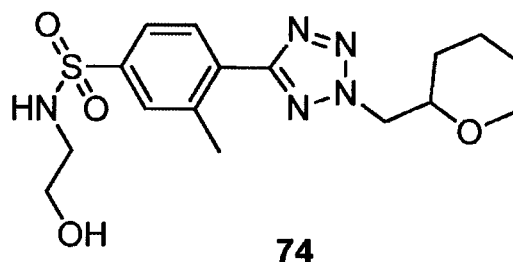
【0534】

アセトニトリル (10 mL) 中、N-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.6 g、2.11 mmol、中間体 83) の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.9 mL、5.27 mmol、商業的供給者: Vinsa) を加えた後、26°C で 2-(クロロメチル)-5-フルオロピリジン (0.43 g、1.56 mmol、中間体 9) を加えた。この反応混合物を 16 時間 85°C に加熱した。完了時に、この反応混合物を酢酸エチル (250 mL) で希釈し、水 (2×100 mL) およびブライン溶液 (100 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗物質を、分取 HPLC (分取 HPLC 条件 s: XBridge C18 カラム (250×19) mm、5 μ ; 移動相 A: 10 mM 重炭酸アンモニウム (水溶液)、移動相 B: アセトニトリル; 方法 (分/B の %): 0/10、1/10、10/30、12.8/100、17.8/100、18/30、21/30; 流速: 16 mL/分、温度: 周囲) により精製した。純粋な画分を集め、凍結乾燥させ、ペンタンで摩砕し、4-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチルベンゼンスルホンアミド (145 mg、34.7%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.56-8.53 (m, 1H), 8.14-8.10 (m, 1H), 7.86-7.75 (m, 3H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.0 (br s, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.69-4.63 (m, 1H), 3.38 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.62 (s, 3H)。MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 391.17$ 。

【0535】

実施例 74：N－（2－ヒドロキシエチル）－3－メチル－4－（2－（（テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル）メチル）－2H－テトラゾール－5－イル）ベンゼンスルホンアミド：

【化 199】



【0536】

N，N－ジメチルホルムアミド（10.0 mL）中、N－（2－ヒドロキシエチル）－3－メチル－4－（2H－テトラゾール－5－イル）ベンゼンスルホンアミド（1.0 g、3.32 mmol、中間体 83）の溶液に、炭酸カリウム（0.97 g、7.04 mmol、商業的供給者：RCP）を加えた後、26℃で2－（プロモメチル）テトラヒドロ－2H－ピラン（0.75 g、4.22 mmol、商業的供給者：Sigma Aldrich）を加えた。この反応混合物を12時間100℃に加熱した。完了時に、この反応混合物を26℃に冷却し、氷冷水（100 mL）で急冷した。この混合物を水（3×100 mL）およびブライン溶液（50 mL）で洗浄した。有機抽出液を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗物質を、DCM中2%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮して生成物を得、これをさらに分取HPLC（YMC Triart C18カラム（25×150 mm、10 μm 流速：25 mL/分）、移動相：A：H₂O（10 mM NH₄HCO₃）B：ACN；方法（分/Bの%）：0/25，1/25，10/65，105/100，12/100，12.5/25，15/25；温度：周囲）により精製した。純粋な画分を集め、凍結乾燥させ、N－（2－ヒドロキシエチル）－3－メチル－4－（2－（（テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル）メチル）－2H－テトラゾール－5－イル）ベンゼンスルホンアミドを得、これに対してキラルSFC分割を行った。

【0537】

SFC条件：

カラム／寸法：Lux Cellulose-2（30×250 mm）、5 μm

%CO₂：60.0%

%補助溶媒：40.0%（100% MeOH）

総流速：60.0 g/分

背圧：100.0 バール

UV：214 nm

スタック時間：3.5 分

ロード／インジェクション：10.0 mg

【0538】

集めたSFC画分を減圧下で濃縮し、下記を得た：

異性体 1：（33 mg）灰白色固体として。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.14（d, J = 8.1 Hz, 1H），7.81（d, J = 1.4 Hz, 1H），7.81-7.76（m, 1H），7.73（s, 1H），4.83-4.79（m, 2H），4.71（t, J = 5.5 Hz, 1H），3.96-3.90（m, 1H），3.84-3.79（m, 1H），3.41-3.36（m, 2H），3.30-3.27（m, 1H），2.84（t, J = 6.2 Hz, 2H），2.66（s, 3H），1.86-1.79（m, 1H），1.76-1.70（m, 1H），1.56-1.35（m, 4H）。MS m/z [M-H]⁻ = 380.21。ee% = 99.80%

【0539】

異性体2：(33mg) 灰白色固体として。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.16-8.12 (m, 1H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.70-7.65 (m, 1H), 4.81-4.78 (m, 2H), 4.68-4.64 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 2H), 3.28-3.24 (m, 1H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.85-1.71 (m, 2H), 1.60-1.37 (m, 4H)。MS m/z $[\text{M}-\text{H}]^- = 380.14$. ee% = 94.23%

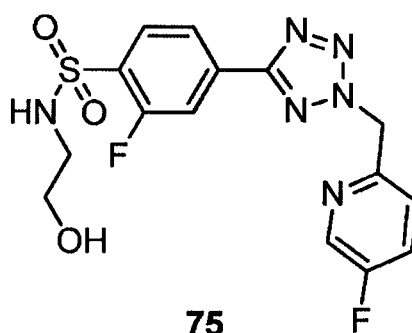
【0540】

それらの絶対配置は決定されなかった。

【0541】

実施例75：2-フルオロ-4-(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド：

【化200】



【0542】

アセトニトリル中、2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(300mg、1.044mmol、中間体87)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.54mL、3.13mmol、商業的供給者：Vinsa)を加えた後、26℃で2-(クロロメチル)-5-フルオロピリジン(228mg、1.56mmol、中間体9)を加えた。この反応混合物を16時間85℃に加熱した。完了時に、この反応混合物を26℃に冷却し、酢酸エチル(100mL)と水(20mL)とで分液した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗物質を、ジクロロメタン中1.3%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100~200メッシュ)により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、2-フルオロ-4-(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド(145mg、34.7%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.06-7.97 (m, 4H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.69-7.62 (m, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.65 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.41-3.36 (m, 2H), 2.99-2.94 (m, 2H)。MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 397.06$ 。

【0543】

実施例76：2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド：

10

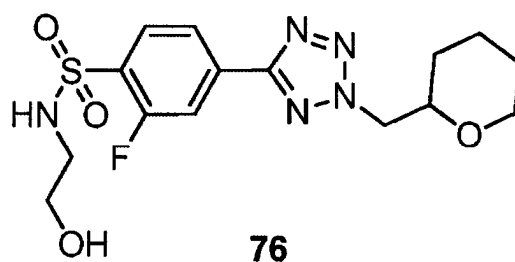
20

30

40

50

【化 2 0 1】



10

【0 5 4 4】

アセトニトリル (8.0 mL) 中、2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド (400 mg、1.392 mmol、中間体 87) の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.21 mL、6.96 mmol、商業的供給者: Vinsa) を加えた後、26℃で2-(ブロモメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン (747 mg、4.17 mmol、商業的供給者: Sigma Aldrich) を加えた。この反応混合物を16時間85℃に加熱した。完了時に、この反応混合物を25℃に冷却し、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、水 (20 mL) で洗浄した。有機相を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗物質を、ジクロロメタン中1.5%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル100~200メッシュ) により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) メチル)-2H-テトラゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミドを得、これに対してキラルSFC分割を行った。

20

【0 5 4 5】

SFC条件: カラム/寸法

Lux Cellulose-2 (30×250 mm)、5 μ

%CO₂: 65.0%

%補助溶媒: 35.0% (100% MeOH)

総流速: 60.0 g/分

背圧: 90.0 バール

UV: 254 nm

スタック時間: 3.5 分

ロード/インジェクション: 13.0 mg

【0 5 4 6】

集めたSFC画分を減圧下で濃縮して下記を得た:

異性体 1: (32 mg) 灰白色固体として。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07-7.97 (m, 4H), 4.83-4.78 (m, 2H), 4.65 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.39 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.53-1.31 (m, 4H)。MS m/z [M-H]⁻ = 384.24。ee% = 99.45%

40

【0 5 4 7】

異性体 2: (50 mg) 灰白色固体として。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08-7.96 (m, 4H), 4.84-4.78 (m, 2H), 4.66 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.88-1.67 (m, 2H), 1.56-1.33 (m, 4H)。MS m/z [M-H]⁻ = 384.17。ee% = 96.16%

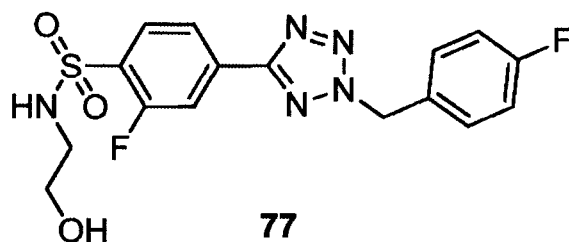
【0 5 4 8】

それらの絶対配置は決定されなかった。

【0 5 4 9】

50

実施例 77：2-フルオロ-4-(2-(4-フルオロベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド：
【化 202】



10

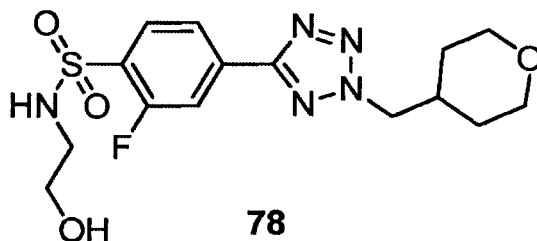
【0550】

アセトニトリル (5 mL) 中、2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (250 mg、0.871 mmol、中間体 87) の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.3 mL、1.742 mmol、商業的供給者：Finar) を加えた後、26℃で1-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼン (0.16 g、0.871 mmol、商業的供給者：Alfa) を加えた。この反応混合物を16時間85℃に加熱した。完了時に、この反応混合物を26℃に冷却し、酢酸エチル (80 mL) と水 (20 mL) とで分液した。水層を酢酸エチル (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させた。粗物質を、ジクロロメタン中1.5%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル100~200メッシュ) により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、2-フルオロ-4-(2-(4-フルオロベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド (137 mg、38%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02-7.97 (m, 4H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 2H), 6.04 (s, 2H), 4.66-4.64 (m, 1H), 3.40-3.34 (m, 2H), 2.98-2.94 (m, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 396.04

20

【0551】

実施例 78：2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド：
【化 203】



40

【0552】

アセトニトリル (5 mL) 中、2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (250 mg、0.871 mmol、中間体 87) の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.3 mL、1.742 mmol、商業的供給者：Finar) を加えた後、26℃で4-(ブロモメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン (0.15 g、0.871 mmol、商業的供給者：Ap

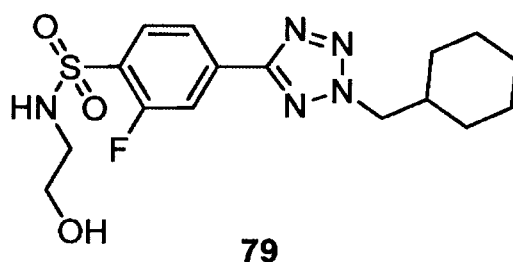
50

ollo Scientific)を加えた。この反応混合物を16時間85℃に加熱した。完了時に、この反応混合物を26℃に冷却し、酢酸エチル(100mL)と水(30mL)とで分液した。水層を酢酸エチル(2×40mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させた。粗物質を、ジクロロメタン中1.5%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100~200メッシュ)により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(71mg、21%)を灰白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06-7.97 (m, 4H), 4.72-4.70 (m, 2H), 4.67-4.64 (m, 1H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.41-3.36 (m, 2H), 3.00-2.94 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 1H), 1.52-1.45 (m, 2H), 1.40-1.29 (m, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 386.10

【0553】

実施例79：4-(2-(シクロヘキシルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド：

【化204】



79

【0554】

アセトニトリル(5mL)中、2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(250mg、0.871mmol、中間体87)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.3mL、1.742mmol、商業的供給者：Finar)を加えた後、26℃で(ブロモメチル)シクロヘキサン(0.153g、0.871mmol、商業的供給者：Apollo Scientific)を加えた。この反応混合物を16時間85℃に加熱した。完了時に、この反応混合物を26℃に冷却し、酢酸エチル(100mL)と水(30mL)とで分液した。水層を酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させた。粗物質を、ジクロロメタン中1.5%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100~200メッシュ)により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、4-(2-(シクロヘキシルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド(38mg、11%)を灰白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07-7.97 (m, 4H), 4.68-4.62 (m, 3H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.01-2.94 (m, 2H), 2.07-1.06 (m, 1H), 1.72-1.54 (m, 5H), 1.28-1.00 (m, 5H)。MS m/z [M+H]⁺ = 384.10

【0555】

実施例80：2-クロロ-4-(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド：

10

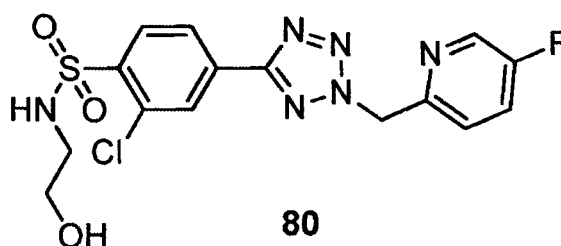
20

30

40

50

【化 2 0 5】



10

【0 5 5 6】

アセトニトリル（6 mL）中、2-クロロ-N-（2-ヒドロキシエチル）-4-（2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（300 mg、0.990 mmol、中間体91）の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.34 mL、1.98 mmol、商業的供給者：F i n a r）を加えた後、26℃で2-（クロロメチル）-5-フルオロピリジン（0.172 g、1.188 mmol、中間体9）を加えた。この反応混合物を16時間85℃に加熱した。完了時に、この反応混合物を26℃に冷却し、アセトニトリルを蒸発させた。粗物質を酢酸エチル（100 mL）で希釈し、水（3×50 mL）、次いで、ブライン（50 mL）で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させた。粗物質を、ジクロロメタン中1.5%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100～200メッシュ）により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、2-クロロ-4-（2-（（5-フルオロピリジン-2-イル）メチル）-2H-テトラゾール-5-イル）-N-（2-ヒドロキシエチル）ベンゼンスルホンアミド（208 mg、50.8%）を灰白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.54-8.53 (m, 1H), 8.20-8.18 (m, 1H), 8.16-8.13 (m, 2H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.66-4.63 (t, 1H), 3.39-3.35 (m, 2H), 2.96-2.92 (m, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 412.98

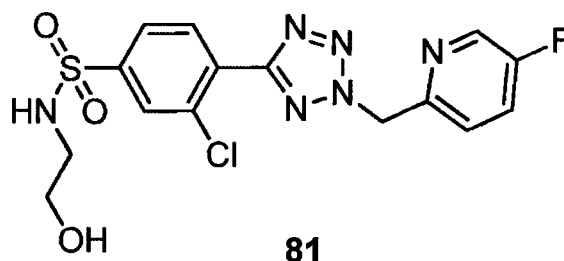
20

【0 5 5 7】

実施例 8 1：3-クロロ-4-（2-（（5-フルオロピリジン-2-イル）メチル）-2H-テトラゾール-5-イル）-N-（2-ヒドロキシエチル）ベンゼンスルホンアミド：

30

【化 2 0 6】



40

【0 5 5 8】

アセトニトリル（5.9 mL）中、3-クロロ-N-（2-ヒドロキシエチル）-4-（2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（800 mg（粗、純度37%）、0.977 mmol、中間体95）の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.34 mL、1.95 mmol、商業的供給者：F i n a r）を加えた後、26℃で2-（クロロメチル）-5-フルオロピリジン（0.169 g、1.172 mmol、中間体9）を加えた。この反応混合物を16時間85℃に加熱した。完了時に、この反応

50

混合物を28℃に冷却し、酢酸エチル(80mL)で希釈し、粗物質を水(2×40mL)、次いで、ブライン(40mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させた。粗物質を、ジクロロメタン中1%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100~200メッシュ)により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮した。得られた固体化合物をさらに分取HPLCにより精製し、凍結乾燥後に3-クロロ-4-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド(22mg、5.4%)を灰白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.92-7.81 (m, 3H), 7.66-7.63 (m, 1H), 6.20 (s, 2H), 4.71-4.68 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 2H), 2.90-2.87 (m, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 412.98

10

【0559】

分取HPLC条件:

カラム: Kromasil C18カラム(25×150mm、10μ)

移動相: A: H₂O(10mM NH₄HCO₃) B: ACN

方法(分/Bの%): 0/20、1/20、10/50、10.5/100、13/100、13.1/20

流速: 25mL/分

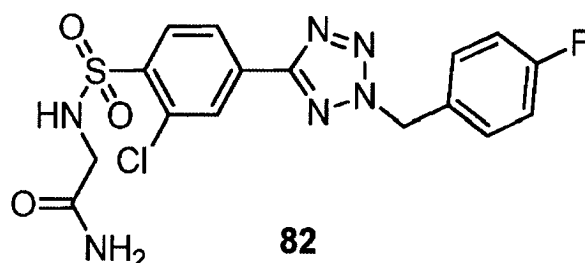
温度: 周囲

【0560】

20

実施例82: 2-(2-クロロ-4-(2-(4-フルオロベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニルスルホンアミド)アセトアミド:

【化207】



30

【0561】

1,4-ジオキサン(4.4mL)中、(2-アミノ-2-オキソエチル)((2-クロロ-4-(2-(4-フルオロベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニルスルホニル)カルバミン酸tert-ブチル(440mg、0.838mmol、中間体99)の溶液に、26℃で1,4-ジオキサン中4M HCl(4.4mL)を加えた。得られた反応混合物を26℃で3時間攪拌した。完了時に、この反応物を減圧下で(under reduced pressure)濃縮して粗物質を得、これを水(30mL)で溶解させた。次に、それを飽和NaHCO₃溶液(20mL)で塩基性とし、EtOAc(3×30mL)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾別した。溶媒を減圧下で蒸発させた。粗物質を、ジクロロメタン中2%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100~200メッシュ)により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、2-(2-クロロ-4-(2-(4-フルオロベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニルスルホンアミド)アセトアミド(140mg、37%)を灰白色固体として得た。MS m/z [M-H]⁻ = 422.91。

40

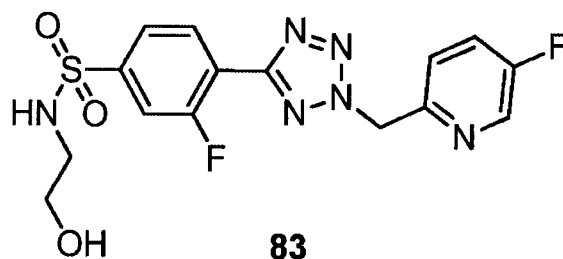
【0562】

実施例83: 3-フルオロ-4-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンア

50

ミド：

【化208】



10

【0563】

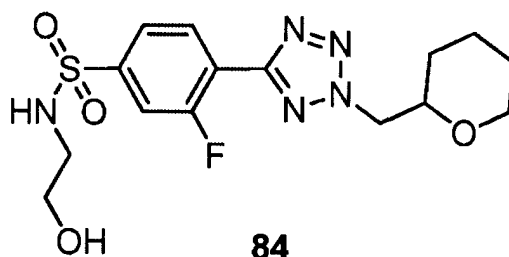
アセトニトリル（5.0 mL）中、3-フルオロ-N-（2-ヒドロキシエチル）-4-（2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（250 mg、0.87 mmol、中間体103）の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.53 mL、3.04 mmol、商業的供給者：Vinsa）を加えた後、26℃で2-（クロロメチル）-5-フルオロピリジン（190 mg、1.30 mmol、中間体9）を加えた。この反応混合物を16時間85℃に加熱した。完了時に、この反応混合物を26℃に冷却し、酢酸エチル（40 mL）で希釈し、水（40 mL）で洗浄した。有機相を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗物質を、ジクロロメタン中1.5%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100～200メッシュ）により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、3-フルオロ-4-（2-（（5-フルオロピリジン-2-イル）メチル）-2H-テトラゾール-5-イル）-N-（2-ヒドロキシエチル）ベンゼンスルホンアミド（160 mg、45.7%）を灰白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.55-8.53（m, 1H），8.32-8.28（m, 1H），7.91-7.80（m, 4H），7.67-7.62（m, 1H），6.20-6.18（m, 2H），4.69-4.65（m, 1H），3.38（q, J = 6.0 Hz, 2H），2.91-2.84（m, 2H）。MS m/z [M+H]⁺ = 397.12。

20

【0564】

実施例84：3-フルオロ-N-（2-ヒドロキシエチル）-4-（2-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）メチル）-2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド：

【化209】



40

【0565】

アセトニトリル（4.0 mL）中、3-フルオロ-N-（2-ヒドロキシエチル）-4-（2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（200 mg、0.696 mmol、中間体103）の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.6 mL、3.48 mmol、商業的供給者：Vinsa）を加えた後、26℃で2-（ブロモメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン（373 mg、2.08 mmol、商業的供給者：S

50

igma Aldrich)を加えた。この反応混合物を16時間85℃に加熱した。完了時に、この反応混合物を26℃に冷却し、酢酸エチル(50mL)で希釈し、水(15mL)で洗浄した。有機相を合わせ、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗物質を、ジクロロメタン中1.5%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100~200メッシュ)により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドを得、これに対してキラルSFC分割を行った。

【0566】

SFC条件：カラム／寸法

Lux Cellulose-2 (4.6*250mm)、5μ

%CO₂：60.0%

%補助溶媒：40.0%(100%MeOH)

総流速：60.0g/分

背圧：100.0バー

【0567】

集めたSFC画分を減圧下で濃縮して下記を得た：

異性体1：(22mg)灰白色固体として。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.84 - 4.78 (m, 2H), 4.71 - 4.67 (m, 1H), 3.94 - 3.89 (m, 1H), 3.83 - 3.78 (m, 1H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 3.28 - 3.24 (m, 1H), 2.89 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.86 - 1.80 (m, 1H), 1.76 - 1.70 (m, 1H), 1.53 - 1.29 (m, 4H)。MS m/z [M-H]⁻ = 384.17。ee% = 99.11%

【0568】

異性体2：(16mg)灰白色固体として。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.85 - 4.79 (m, 2H), 4.75 - 4.69 (m, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 1H), 3.84 - 3.78 (m, 1H), 3.38 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.27 - 3.23 (m, 1H), 2.88 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.85 - 1.71 (m, 2H), 1.55 - 1.30 (m, 4H)。MS m/z [M-H]⁻ = 384.17。ee% = 97.35%

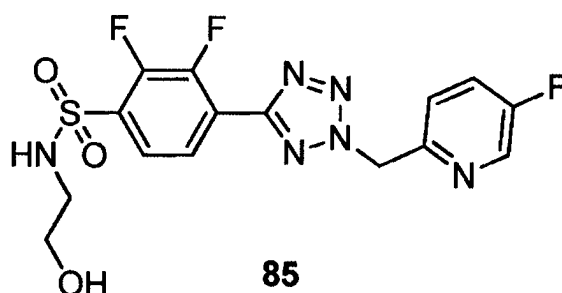
【0569】

それらの絶対配置は決定されなかった。

【0570】

実施例85：2,3-ジフルオロ-N-(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド：

【化210】



85

【0571】

アセトニトリル(5mL)中、2,3-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(250mg、0.819mmol、中間体107)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.42mL、2.458mmol、商業的供給者：Vinsa)を加えた後、26℃で2-(ク

ロクロメチル) - 5 - フルオロピリジン (154 mg、1.06 mmol、中間体9) を加えた。この反応混合物を16時間85℃に加熱した。完了時に、この反応混合物を26℃に冷却し、酢酸エチル (60 mL) および水 (10 mL) で希釈した。有機相を水 (2 × 30 mL)、ブライン (2 × 30 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗物質を分取HPLCにより精製した。純粋な画分を凍結乾燥させ、2,3-ジフルオロ-4-(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド (196 mg、57%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52-8.49 (m, 1H), 8.22-8.18 (m, 1H), 8.06-8.00 (m, 1H), 7.84-7.79 (m, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 6.19 (s, 2H), 4.64-4.60 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 2H), 3.01-2.96 (m, 2H)。MS m/z [M-H]⁻ = 412.94。

【0572】

分取HPLC条件：

カラム：YMC C8 (150 × 19) mm、10 μ

移動相：A - 10 mM重炭酸アンモニウム (水溶液)、B - アセトニトリル

方法 (分/Bの%)：0/10、1/20、8/55

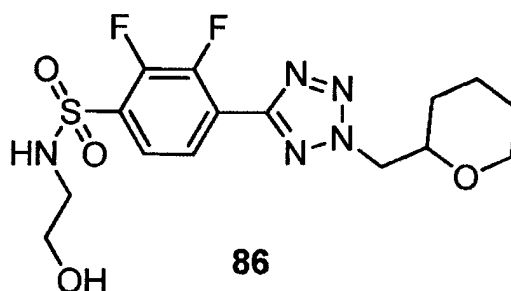
流速：30 mL/分

温度：周囲

【0573】

実施例86：2,3-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド：

【化211】



【0574】

アセトニトリル (9.0 mL) 中、2,3-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (450 mg、1.47 mmol、中間体107) の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.28 mL、7.37 mmol、商業的供給者：Vinsa) を加えた後、26℃で2-(ブロモメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン (525 mg、2.95 mmol、商業的供給者：Sigma Aldrich) を加えた。この反応混合物を16時間85℃に加熱した。完了時に、この反応混合物を26℃に冷却し、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、水 (20 mL) で洗浄した。有機相を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗物質を、ジクロロメタン中1.5%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル100~200メッシュ) により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、2,3-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドを得、これに対してキラルSFC分割を行った。

【0575】

SFC条件：カラム/寸法

Lux Cellulose-2 (30 × 250 mm)、5 μ

%CO₂ : 60.0%

%補助溶媒 : 40.0% (100% MeOH)

総流速 : 90.0 g/分

背圧 : 90.0 バール

UV : 254 nm

スタック時間 : 4.0 分

ロード/インジェクション : 3.0 mg

【0576】

集めたSFC画分を減圧下で濃縮して下記を得た：

異性体1：(26 mg) 灰白色固体として。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (br s, 1H), 8.04 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.88-4.80 (m, 2H), 4.64 (br s, 1H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.03-2.94 (m, 2H), 1.87-1.71 (m, 2H), 1.57-1.37 (m, 4H), 1.25-1.20 (m, 1H)。MS m/z [M+H]⁺ = 404.18。ee% = 99.48%。

【0577】

異性体2：(22 mg) 灰白色固体として。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (br s, 1H), 8.05 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.88-4.79 (m, 2H), 4.65 (br s, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.04-2.95 (m, 2H), 1.87-1.70 (m, 2H), 1.56-1.32 (m, 4H), 1.27-1.21 (m, 1H)。MS m/z [M+H]⁺ = 404.18。ee% = 97.96%。

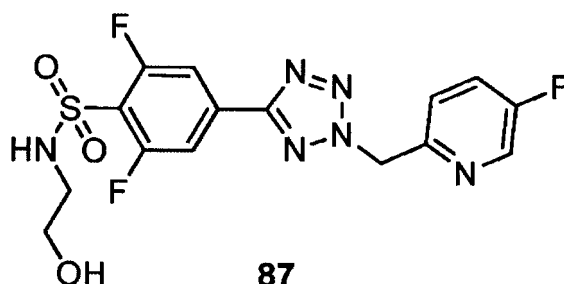
【0578】

それらの絶対配置は決定されなかった。

【0579】

実施例87：2, 6-ジフルオロ-4-(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド：

【化212】



87

【0580】

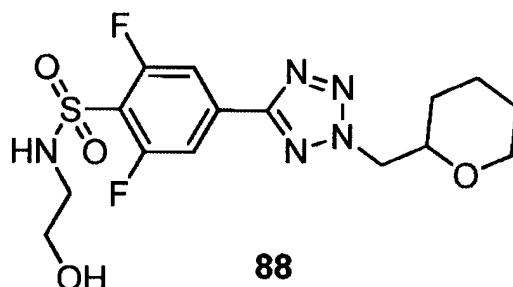
アセトニトリル(6.0 mL)中、2, 6-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(300 mg、0.983 mmol、中間体111)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.51 mL、2.95 mmol、商業的供給者：Vinsa)を加えた後、26℃で2-(クロロメチル)-5-フルオロピリジン(185 mg、1.27 mmol、中間体9)を加えた。この反応混合物を16時間85℃に加熱した。完了時に、この反応混合物を26℃に冷却し、酢酸エチル(100 mL)および水(20 mL)で希釈した。有機相を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗物質を、石油エーテル中15%酢酸エチルで溶出させるカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮した。得られた固体化合物をさらに分取HPLC(Kromasil phenylカラム(25×150 mm、10 μm 流速：25 mL/分)、移動相：A：H₂O(10 mM NH₄HCO₃) B：ACN；方法(分/Bの%)：0/30, 1/30, 8/50, 10/50, 10.2/100, 12/100, 12.1/

30, 14/30; 温度: 周囲) により精製した。純粋な画分を凍結乾燥させ、2, 6-ジフルオロ-4-(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド (45 mg、10%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.85-7.81 (m, 3H), 7.69-7.63 (m, 2H), 6.18 (s, 2H), 4.61 (br s, 1H), 3.41-3.39 (m, 2H), 3.03 (t, J = 6.3 Hz, 2H)。MS m/z [M-H]⁻ = 413.01。

【0581】

実施例 88: (R)-2, 6-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド:

【化213】



88

【0582】

アセトニトリル (14.0 mL) 中、2, 6-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (700 mg、2.295 mmol、中間体 111) の溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (2 mL、11.475 mmol、商業的供給者: Vinsa) を加えた後、26°C で2-(ブロモメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン (817 mg、4.59 mmol、商業的供給者: Aldrich) を加えた。この反応混合物を16時間85°C に加熱した。完了時に、この反応混合物を26°C に冷却し、酢酸エチル (50 mL) および水 (10 mL) で希釈した。有機相を分離し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗物質を、ジクロロメタン中1.5%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮した。得られた固体化合物をさらに分取HPLC (Luxキラルセルロースカラム (30×250 mm、5 μ)、%CO₂: 60%の補助溶媒: 40% (100%メタノール); 総流速: 90 g/分、背圧: 90.0 バール、UV: 254 nm、スタック時間: 4.2分、ロード/インジェクション: 13 mg) により精製した。純粋な画分を蒸発させ、単一の既知の鏡像異性体2, 6-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (5 mg) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86-7.84 (m, 2H), 4.82-4.79 (m, 2H), 4.66 (t, J=5.5 Hz, 1H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.10-2.99 (m, 2H), 1.83-1.24 (m, 8H)。MS m/z [M-H]⁻ = 402.05, キラル純度 ee = 99.4%。

【0583】

実施例 89: N-(シアノメチル)-4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド:

10

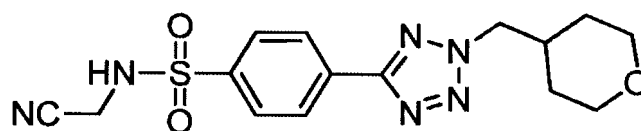
20

30

40

50

【化 2 1 4】



89

【0 5 8 4】

DCM (10 mL) 中、(シアノメチル) ((4 - (2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) スルホニル) カルバミン酸 tert - ブチル (400 mg、0.865 mmol、中間体 113) の溶液に、0℃でトリフルオロ酢酸 (4.0 mL、商業的供給者: Avra) を加えた。次に、この反応物を 26℃とし、それを 26℃で 4 時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質を分取 HPLC により精製した。

【0 5 8 5】

分取 HPLC 条件:

カラム: - YMC Trait C18 (150 × 25) mm、10 μ

移動相 A: 10 mM 重炭酸アンモニウム (水溶液)、移動相 B: - アセトニトリル

流速: 25 mL / 分

方法 (分 / B の %): 0 / 10, 1 / 10, 10 / 60, 11 / 100

温度: 周囲

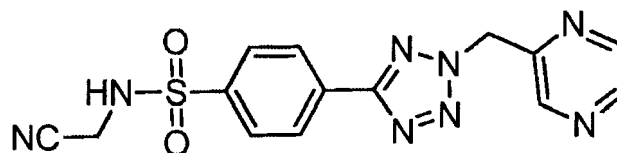
【0 5 8 6】

純粋な画分を凍結乾燥させて N - (シアノメチル) - 4 - (2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド (46 mg、15%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (br s, 1H), 8.29 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.02 (d, J=8.6 Hz, 2H), 4.71 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.52-1.46 (m, 2H), 1.41-1.29 (m, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 363.10。

【0 5 8 7】

実施例 90: N - (シアノメチル) - 4 - (2 - (ピラジン - 2 - イルメチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド:

【化 2 1 5】



90

【0 5 8 8】

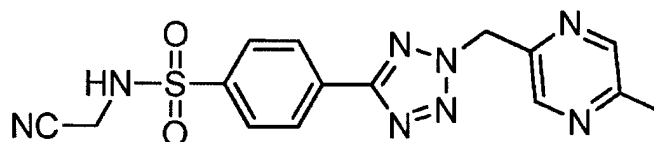
塩化ホスホリル (2 mL、商業的供給者: Avra) 中、2 - (4 - (2 - (ピラジン - 2 - イルメチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) スルホンアミド) アセトアミド (200 mg、0.0005 mol、中間体 118) の溶液を 100℃に加熱し、同じ温度で 2 時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を 26℃に冷却し、冷飽和重炭酸ナトリウム溶液 (0℃) (100 mL) に滴下して注ぎ、酢酸エチル (4 × 30 mL) で

抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗物質を、ジクロロメタン中2%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100~200メッシュ）により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、N-（シアノメチル）-4-（2-（ピラジン-2-イルメチル）-2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（32mg、17%）を灰白色固体として得た。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO-d_6 ） δ 8.89 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.74-8.66 (m, 2H), 8.64-8.61 (m, 1H), 8.31-8.25 (m, 2H), 8.04-7.98 (m, 2H), 6.28 (s, 2H), 4.15 (s, 2H)。MS m/z $[\text{M-H}]^- = 355.12$ 。

【0589】

実施例91：N-（シアノメチル）-4-（2-（（5-メチルピラジン-2-イル）メチル）-2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド：

【化216】



91

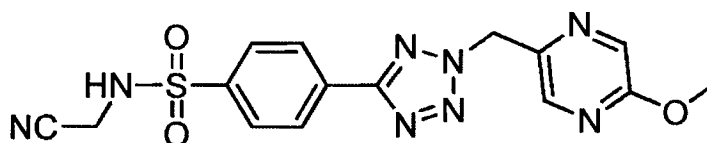
【0590】

塩化ホスホリル（2.2mL、商業的供給者：Avra）中、2-（4-（2-（（5-メチルピラジン-2-イル）メチル）-2H-テトラゾール-5-イル）フェニルスルホンアミド）アセトアミド（220mg、0.0005mol、中間体121）の溶液を100℃に加熱し、同じ温度で2時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を26℃に冷却し、氷冷飽和重炭酸ナトリウム水溶液（0℃）（100mL）に滴下して注ぎ、酢酸エチル（4×30mL）で抽出した。合わせた有機溶液を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗物質を、ジクロロメタン中1.5%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100~200メッシュ）により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、N-（シアノメチル）-4-（2-（（5-メチルピラジン-2-イル）メチル）-2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（52mg、27.5%）を灰白色固体として得た。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO-d_6 ） δ 8.74 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 8.0 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 6.21 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 2.49 (s, 3H)。MS m/z $[\text{M+H}]^+ = 371.12$ 。

【0591】

実施例92：N-（シアノメチル）-4-（2-（（5-メトキシピラジン-2-イル）メチル）-2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド：

【化217】



92

【0592】

塩化ホスホリル（2.5mL、商業的供給者：Avra）中、2-（4-（2-（（5-メトキシピラジン-2-イル）メチル）-2H-テトラゾール-5-イル）フェニルス

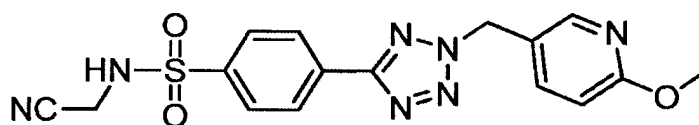
ルホンアミド) アセトアミド (250 mg、0.0006 mol、中間体123) の溶液を100℃に加熱し、同じ温度で2時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を26℃に冷却し、0℃で飽和重炭酸ナトリウム溶液(100 mL)にゆっくり注いだ。得られた反応混合物を酢酸エチル(3×50 mL)で抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗物質を、ジクロロメタン中1.5%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100~200メッシュ)により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、N-(シアノメチル)-4-(2-((5-メトキシピラジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(35 mg、14%)を灰白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (br s, 1H), 8.49 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.31-8.24 (m, 3H), 8.04-7.98 (m, 2H), 6.13 (s, 2H), 4.15 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H)。MS m/z [M+H]⁺ = 387.06。

10

【0593】

実施例93：N-(シアノメチル)-4-(2-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド：

【化218】



93

20

【0594】

DCM(10 mL)中、(シアノメチル)((4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)スルホニル)カルバミン酸tert-ブチル(100 mg、0.206 mmol、中間体125)の溶液に、トリフルオロ酢酸(1.0 mL、商業的供給者：Advent)を加え、26℃で4時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質を分取HPLC(分取HPLC条件：カラム：XBridge C18(150×19) mm、5 μm；移動相A：10 mM重炭酸アンモニウム(水溶液)、移動相B：アセトニトリル、流速：16 mL/分、方法(分/Bの%)：0/10, 1/10, 13/50, 16.8/50, 17/100, 21.8/100, 22/10, 25/10；温度：周囲)により精製した。純粋な画分を集め、凍結乾燥させ、N-(シアノメチル)-4-(2-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(15 mg、19%)を灰白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (br s, 1H), 8.35-8.38 (m, 1H), 8.25-8.28 (m, 2H), 7.99-8.02 (m, 2H), 7.79-7.83 (m, 1H), 6.85-6.88 (m, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。MS m/z [M-H]⁻ = 384.1

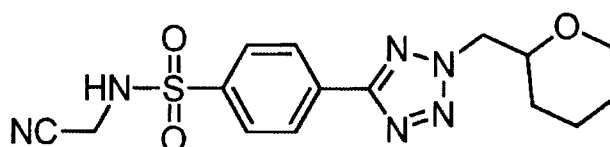
30

【0595】

実施例94：N-(シアノメチル)-4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド：

40

【化219】



94

50

【0596】

DCM (20 mL) 中、(シアノメチル) ((4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)スルホンイル)カルバミン酸tert-ブチル (1.0 g、2.162 mmol、中間体127) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (10.0 mL、商業的供給者: Advent) を加え、この反応混合物を26℃で4時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で濃縮し、N-(シアノメチル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (1.1 g、粗) を得た。2つの粗バッチ (1.4 g および 300 mg) を混合し、真空下で乾燥させて、合わせたバッチ (1.4 g) を得、これを分取HPLC (分取HPLC条件s: Kromasil C18 カラム (150×25) mm 10 μ; 移動相A: 10 mM重炭酸アンモニウム (水溶液) 移動相B: アセトニトリル; 方法 (分/Bの%) : 0/30, 1/30, 10/70, 10.5/100, 12/100, 12.5/30, 15/30; 流速: 25 mL/分、温度: 周囲) により精製した。純粋な画分を集め、16時間凍結乾燥させ、N-(シアノメチル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (250 mg) を得、これに対して分取SFCを行った。

10

【0597】

SFC条件:

カラム/寸法: Chiralpak AD-H (4.6×250 mm)、5 μ

20

%CO₂: 60.0%

%補助溶媒: 40.0% (100% MeOH)

総流速: 4.0 g/分

背圧: 90.0 バール

UV: 254 nm

スタック時間: 10.0 分

ロード/インジェクション: 8.5 mg

【0598】

集めたSFC画分を減圧下で濃縮し、灰白色固体としての異性体1 (90 mg) と灰白色固体としての異性体2 (24 mg) を得た。

30

【0599】

異性体1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = ppm 8.76 (br s, 1H), 8.32 - 8.25 (m, 2H), 8.04 - 8.00 (m, 2H), 4.85 - 4.76 (m, 2H), 4.1 (s, 2H), 3.95 - 3.90 (m, 1H), 3.83 - 3.77 (m, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 1.87 - 1.71 (m, 2H), 1.54 - 1.38 (m, 4H)。MS m/z [M-H]⁻ = 361.11, キラル純度ee = 99.82%。

【0600】

異性体2: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = ppm 8.81 (br s, 1H), 8.25 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.98 (d, J=8.55 Hz, 2H), 4.83 - 4.77 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.94 - 3.88 (m, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 1H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 1.87 - 1.71 (m, 2H), 1.57 - 1.36 (m, 4H)。MS m/z [M-H]⁻ = 361.03, キラル純度ee = 99.82%。

40

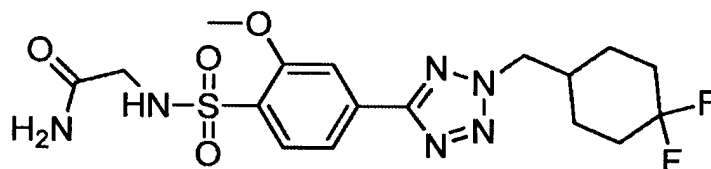
【0601】

それらの絶対配置は決定されなかった。

【0602】

実施例95: 2-(4-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)スルホンアミド)アセトアミド

【化 2 2 0】



95

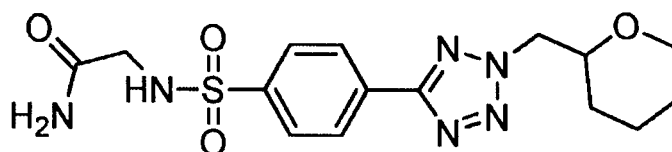
【0 6 0 3】

ジクロロメタン（5 mL）中、（2-アミノ-2-オキソエチル）（（4-（2-（（4, 4-ジフルオロシクロヘキシル）メチル）-2H-テトラゾール-5-イル）-2-メトキシフェニル）スルホニル）カルバミン酸 tert-ブチル（210 mg、0.270 mmol、中間体 129）の溶液に、窒素下、0℃で、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸（97 μL、1.350 mmol）を滴下した。この反応混合物を室温で一晩攪拌した。窒素下、0℃で、さらなる 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸（97 μL、1.350 mmol）を滴下し、この混合物を室温で一晩攪拌した。粗物質を水で希釈し、DCMで2回抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル；MeOH/CH₂Cl₂ 0/100から20/80へ）により精製した。画分を集め、真空で濃縮し、2-（（4-（2-（（4, 4-ジフルオロシクロヘキシル）メチル）-2H-テトラゾール-5-イル）-2-メトキシフェニル）スルホンアミド）アセトアミド（20 mg、16.7%）を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.42 (br s, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.08 (br s, 1H), 4.75 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.26-1.65 (m, 7H), 1.34 (m, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 445.3。

【0 6 0 4】

実施例 96：2-（（4-（2-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）メチル）-2H-テトラゾール-5-イル）フェニル）スルホンアミド）アセトアミド：

【化 2 2 1】



96

【0 6 0 5】

N, N-ジメチルホルムアミド（4 mL）中、2-（（4-（2H-テトラゾール-5-イル）フェニル）スルホンアミド）アセトアミド（200 mg、0.709 mmol、中間体 25'）の攪拌溶液に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（371 μL、2.126 mmol、商業的供給者：Aldrich）を加えた。この混合物を70℃に加熱した後、2-（プロモメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン（91 μL、0.709 mmol、商業的供給者：Aldrich）を加え、この反応混合物を70℃で週末をわたって攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ；MeOH/CH₂Cl₂ 0/100から10/90へ）により精製した。画分を真空で濃縮し、2-（（4-（2-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）メチル）-2H-テトラゾール-5-イル）フェニル）スルホンアミド）アセトアミド）を得た。最小量の不純物を除去するために、この固体をEt₂O中で摩砕

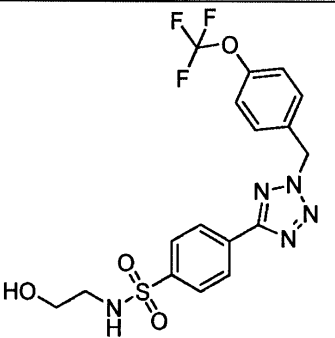
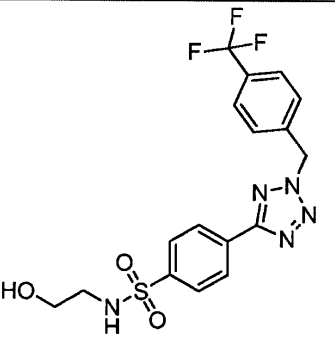
し、濾過した。その後、それをDCMに溶解させ、水で洗浄した（2回）。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、2-（（4-（2-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）メチル）-2H-テトラゾール-5-イル）フェニル）スルホンアミド）アセトアミド（26mg、9.6%）を帯黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (m, 2H), 8.04 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.29 (br s, 1H), 7.08 (br s, 1H), 4.83-4.75 (m, 2H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.54-1.31 (m, 4H)。MS m/z [M+H]⁺ = 381.2。

【0606】

実施例97～100は、アルキル化試薬および塩基の条件を表6に示したものに置き換えて、実施例18に関して記載したものと同様の方法により製造した。精製に使用した方法を脚注として示す。

【0607】

【表6】

実施例	構造	条件	アルキル化剤および条件	収率および物理データ
97	 N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)-2H-tetrアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (脚注 a、次いで、b 参照)	DIPEA (3 当量, 389 μL, 2.233 mmol) / 中間体 17'	1-(ブロモメチル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (2 当量, 238 μL, 1.486 mmol, 商業的供給者: Aldrich); 室温で 16 時間、次いで、50 °C で 2 時間攪拌	収率: 53.7%, 白色固体 solid. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.25 (m, 2H), 7.97 (m, 2H), 7.78 (br s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 6.10 (s, 2H), 4.69 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H). MS m/z [M-H] ⁻ = 442.1.
98	 N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2H-tetrアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (脚注 a 参照)	DIPEA (3 当量, 389 μL, 2.233 mmol) / 中間体 17'	1-(クロロメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (2 当量, 220 μL, 1.486 mmol, 商業的供給者: Aldrich); 室温で一晩、次いで、50 °C で 2 時間攪拌	収率: 42 %, 白色固体 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.25 (m, 2H), 7.97 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.63 (m, 2H), 6.19 (s, 2H), 4.69 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H). MS m/z [M-H] ⁻ = 426.1

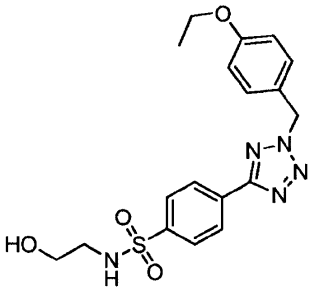
99	 4-(2-(4-エトキシベンジル)-2H-tetr アゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド (脚注 b,d 参照)	DIPEA (2.8 当量, 363 μ L, 2.079 mmol) / 中間体 17'	メタンスルホン酸 4-エトキシベンジル (1.5 当量, 257mg, 1.114 mmol, 中間体 130); 室温で一晩攪拌	収率: 13%, 白色固体 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (m, 2H), 7.96 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 4.01 (q, $J=7$ Hz, 2H), 3.36 (q, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.83 (q, $J=6.2$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J=6.9$ Hz, 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 404.2$
----	---	---	---	---

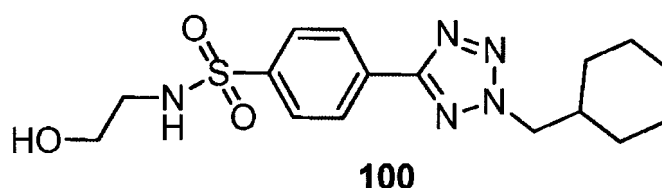
表 6

- h) 残渣をフラッシュクロマトグラフィー EtOAc-シクロヘキサン 0/100 から 100/0.により精製した。
 i) 残渣をフラッシュクロマトグラフィー EtOAc-シクロヘキサン 0/100 から 50/50 により精製した。
 j) 得られた固体を Et_2O 中で洗浄し、濾過して最終生成物を得た。
 k) 最後に、残渣を分取 HPLC using X-Bridge カラム(19x150 mm) 直線勾配 50-100% ACN/ H_2O (10mM NH_4HCO_3)により精製した。

【 0 6 0 8 】

実施例 100 : 4 - (2 - (シクロヘキシルメチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド :

【 化 2 2 2 】



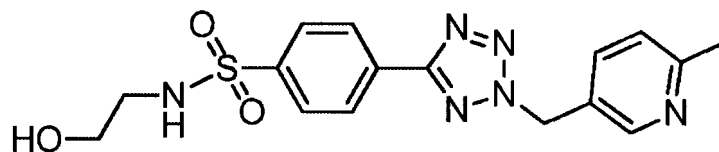
【 0 6 0 9 】

N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (10.0 mL) 中、N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (200 mg、0.743 mmol、中間体 17) の溶液に、炭酸カリウム (205 mg、1.48 mmol、商業的供給者: RCP) を加えた後、26°C で (ブロメチル)シクロヘキサン (158 mg、0.89 mmol、商業的供給者: Sigma Aldrich) を加えた。この反応混合物を 16 時間 100°C に加熱した。完了時に、この反応混合物を 26°C に冷却し、減圧下で蒸発させた。粗物質を、ジクロロメタン中 3% メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100~200 メッシュ) により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、4-(2-(シクロヘキシルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド (50 mg、18%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.28-8.24 (m, 2H), 8.00-7.96 (m, 2H), 7.74 (br s, 1H), 4.69-4.61 (m, 3H), 3.37 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.72-1.56 (m, 5H), 1.27-1.05 (m, 5H)。

MS m/z $[M+H]^+ = 366.18$ 。

【0610】

実施例101：N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド：
【化223】



101

10

【0611】

N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (10.0 mL) 中、N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (200 mg、0.743 mmol、中間体17) の溶液に、炭酸カリウム (205 mg、1.48 mmol、商業的供給者：RCP) を加えた後、26℃で5-(クロロメチル)-2-メチルピリジン (126 mg、0.89 mmol、商業的供給者：AstaTech) を加えた。この反応混合物を4時間80℃に加熱した。完了時に、この反応混合物を26℃に冷却し、減圧下で蒸発させた。粗物質を、ジクロロメタン中5%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル100~200メッシュ) により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮してバッチを得、これを分取HPLCにより精製した。

20

【0612】

分取HPLC条件：

カラム：Kromasil C18 (150×25) mm、10 μ

移動相：A-10 mM重炭酸アンモニウム (水溶液)、B-アセトニトリル

方法 (分/Bの%)：0/10, 1/10, 10/40, 10.5/100, 13/100, 13.5/10

30

流速：25 mL/分

温度：周囲

【0613】

純粋な画分を凍結乾燥させ、N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (100 mg、36%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25-8.23 (m, 2H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.66 (br s, 1H), 3.36 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H)。MS m/z $[M+H]^+ = 375.12$ 。

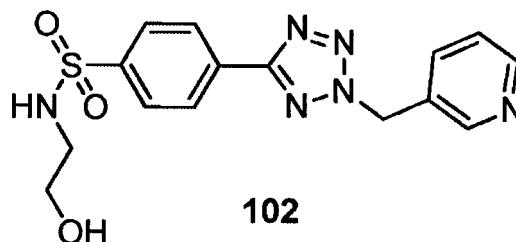
【0614】

40

実施例102：N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-(ピリジン-3-イルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド：

50

【化 2 2 4】



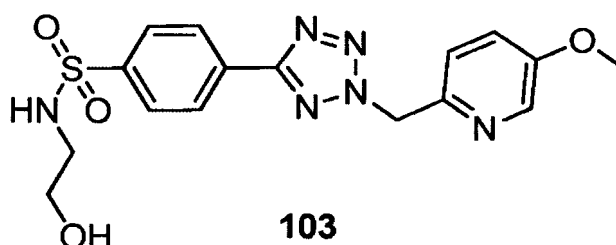
【0615】

アセトニトリル（10.0 mL）中、N-（2-ヒドロキシエチル）-4-（2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（200 mg、0.743 mmol、中間体17）の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（191 mg、1.478 mmol、商業的供給者：Avra）を加えた後、26℃で塩酸3-（クロロメチル）ピリジン（146 mg、0.89 mmol、商業的供給者：Combi-Blocks）を加えた。この反応混合物を16時間80℃に加熱した。完了時に、この反応混合物を26℃に冷却し、減圧下で蒸発させた。粗物質を、ジクロロメタン中5%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100~200メッシュ）により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、N-（2-ヒドロキシエチル）-4-（2-（ピリジン-3-イルメチル）-2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（65 mg、24%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ = 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 1.6 Hz, 4.7 Hz, 1H), 8.27-8.23 (m, 2H), 7.99-7.96 (m, 2H), 7.88-7.86 (m, 1H), 7.78 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 4.8, 7.9 Hz, 1H), 6.12 (s, 2H), 4.69 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.40-3.34 (m, 2H), 2.83 (d, J = 6.1 Hz, 1H)。MS m/z [M+H]⁺ = 361.12。

【0616】

実施例103：（N-（2-ヒドロキシエチル）-4-（2-（（5-メトキシピリジン-2-イル）メチル）-2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド）：

【化 2 2 5】



【0617】

アセトニトリル（10.0 mL）中、N-（2-ヒドロキシエチル）-4-（2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（1）（200 mg、0.743 mmol、中間体17）の溶液に、炭酸カリウム（205 mg、0.88 mmol、商業的供給者：RCP）を加えた後、26℃で2-（クロロメチル）-5-メトキシピリジン（140 mg、0.89 mmol、商業的供給者：エナミン）を加えた。この反応混合物を16時間80℃に加熱した。完了時に、この反応混合物を26℃に冷却し、減圧下で蒸発させた。粗物質を、ジクロロメタン中3%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100~200メッシュ）により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮してバッチ（100 mg、63%）を得、これに対して分取HPLC精製を行った。

【0618】

分取HPLC条件：

移動相A：－10mM重炭酸アンモニウム（水溶液）、移動相B：－アセトニトリル
 カラム：－X Bridge C18（150*19）mm、5u 流速：－16ml／分、方法
 （t／Bの％）：－0／10、1／10、10／55、22／100、22.2／35.5、
 25／35.5。溶解度：－ACN+THF+水 温度：－周囲。

【0619】

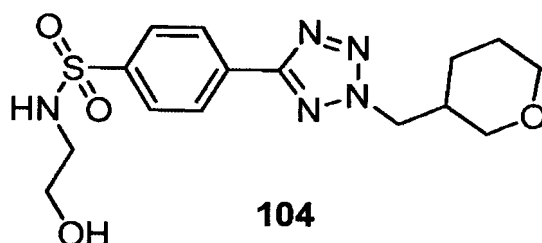
純粋な画分を凍結乾燥させ、N－（2－ヒドロキシエチル）－4－（2－（（5－メトキシピリジン－2－イル）メチル）－2H－テトラゾール－5－イル）ベンゼンスルホンアミド（28mg、10％）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.36（d, J = 2.4 Hz, 1H）, 8.26-8.23（m, 2H）, 7.98-7.96（m, 2H）, 7.83-7.79（m, 2H）, 6.86（d, J = 8.6 Hz, 1H）, 5.99（s, 2H）, 4.65（br s, 1H）, 3.85（s, 3H）, 3.38-3.36（m, 2H）, 2.86-2.83（m, 2H）。MS m/z [M+H]⁺ = 391.12。

10

【0620】

実施例104：N－（2－ヒドロキシエチル）－4－（2－（（テトラヒドロ－2H－ピラン－3－イル）メチル）－2H－テトラゾール－5－イル）ベンゼンスルホンアミド

【化226】



20

【0621】

N，N－ジメチルホルムアミド（10mL）中、N－（2－ヒドロキシエチル）－4－（2H－テトラゾール－5－イル）ベンゼンスルホンアミド（200mg、0.743mmol、中間体17）の溶液に、炭酸カリウム（205mg、1.478mmol、商業的供給者：RCP）を加えた後、26℃で3－（クロロメチル）テトラヒドロ－2H－ピラン（120mg、0.89mmol、中間体131）を加えた。この反応混合物を16時間100℃に加熱した。完了時に、この反応混合物を26℃に冷却し、減圧下で蒸発させた。粗物質を、ジクロロメタン中2％メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100～200メッシュ）により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、LCMSによる純度が80％の化合物を得、これをさらに分取HPLCにより精製した。

30

【0622】

分取HPLC条件：

カラム：YMC-Triart C8（150×25）mm、10u
 移動相A：10mM重炭酸アンモニウム（水溶液） B：アセトニトリル
 方法（分／Bの％）：0／20，1／20，10／40，10.5／100，15／100，15.5／20
 流速：25ml／分
 温度：周囲

40

【0623】

純粋な画分を集め、凍結乾燥させ、N－（2－ヒドロキシエチル）－4－（2－（（テトラヒドロ－2H－ピラン－3－イル）メチル）－2H－テトラゾール－5－イル）ベンゼンスルホンアミド（28mg、24％）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.26（d, J=8.3 Hz, 2H）, 7.98（d, J=8.3 Hz, 2H）, 7.75（br s, 1H）, 4.80-4.63（m, 3H）, 3.77-3.66（m, 2H）, 3.43-3.35（m, 3H）, 3.26（s, 1H）, 2.90-2.80（m, 2H），2

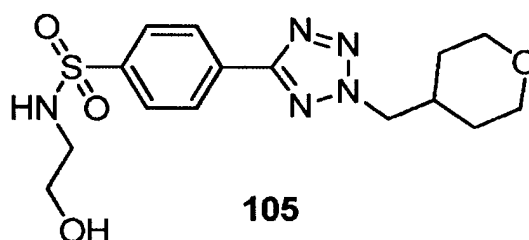
50

.26 (br s, 1H), 1.79-1.60 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 1H), 1.39-1.28 (m, 1H)。MS m/z $[M+H]^+ = 368.18$ 。

【0624】

実施例105：N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド：

【化227】



10

【0625】

N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中、N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (200 mg、0.743 mmol、中間体17) の溶液に、炭酸カリウム (205 mg、1.485 mmol、商業的供給者：RCP) を加えた後、26℃で4-(ブロモメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン (159 mg、0.88 mmol、商業的供給者：Aldrich) を得た。この反応混合物を8時間80℃に加熱した。完了時に、この反応混合物を26℃に冷却し、減圧下で蒸発させた。粗物質を、ジクロロメタン中5%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル100~200メッシュ) により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (80 mg、18%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28-8.24 (m, 2H), 7.98 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.79-7.72 (m, 1H), 4.73-4.65 (m, 3H), 3.88-3.80 (m, 2H), 3.38 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 3.29-3.27 (m, 2H), 2.85 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.52-1.46 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 2H)。MS m/z $[M+H]^+ = 368.12$ 。

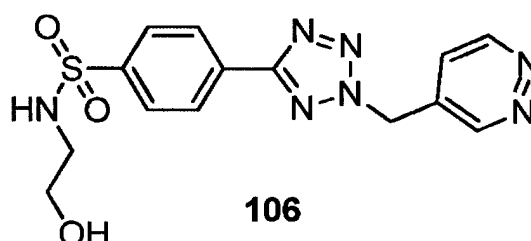
20

30

【0626】

実施例106：N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-(ピリダジン-4-イルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド：

【化228】



40

【0627】

N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中、N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (200 mg、0.743 mmol、中間体17) の溶液に、炭酸カリウム (205 mg、1.485 mmol、商業的供給者：RCP) を加えた後、26℃で4-(クロロメチル)ピリダジン (115 mg、0.89 mmol、中間体132) を加えた。この反応混合物を26℃で16時間攪拌

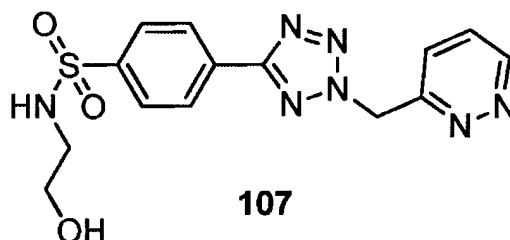
50

した。完了時に、この反応混合物を減圧下で蒸発させた。粗物質を、ジクロロメタン中4%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100～200メッシュ）により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、N-（2-ヒドロキシエチル）-4-（2-（ピリダジン-4-イルメチル）-2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（10mg、3.7%）を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.35-9.32 (m, 1H), 9.28-9.26 (m, 1H), 8.28-8.25 (m, 2H), 7.98 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.80-7.72 (m, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 6.23-6.21 (m, 2H), 4.68-4.65 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 2H), 2.88-2.81 (m, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 362.12。

【0628】

実施例107：N-（2-ヒドロキシエチル）-4-（2-（ピリダジン-3-イルメチル）-2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド：

【化229】



107

【0629】

N, N-ジメチルホルムアミド（10mL）中、N-（2-ヒドロキシエチル）-4-（2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（200mg、0.743mmol、中間体17）の溶液に、炭酸カリウム（205mg、1.485mmol、商業的供給者：RCP）を加えた後、26℃で3-（クロロメチル）ピリダジン（115mg、0.89mmol、中間体133）を加えた。この反応混合物を26℃で16時間撹拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で蒸発させた。粗物質を、ジクロロメタン中5%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100～200メッシュ）により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、LCMSによる純度が77%の化合物を得た。この化合物をさらに分取HPLCにより精製した。

【0630】

分取HPLC条件：

カラム：Kromasil C18（150×25）mm、10μ

移動相：A-10mM重炭酸アンモニウム（Aq）、B-アセトニトリル

方法（分/Bの%）：0/40，1/40，10/75，13/75，13.2/100，17/100，17.2/40，20/40

流速：25mL/分、

温度：周囲

【0631】

純粋な画分を集め、凍結乾燥させ、N-（2-ヒドロキシエチル）-4-（2-（ピリダジン-3-イルメチル）-2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（66mg、24.6%）を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.28-9.23 (m, 1H), 8.29-8.24 (m, 2H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.85-7.73 (m, 3H), 6.40 (m, 2H), 4.66 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.40-3.36 (m, 2H), 2.84 (d, J = 6.3 Hz, 2H)。MS m/z [M-H]⁻ = 360.12。

【0632】

実施例108：4-（2-（4-シアノベンジル）-2H-テトラゾール-5-イル）-N-メチルベンゼンスルホンアミド：

10

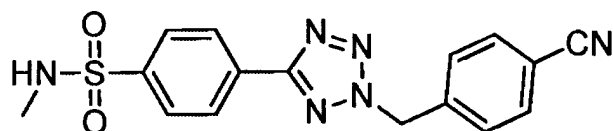
20

30

40

50

【化 2 3 0】



108

【0 6 3 3】

N, N-ジメチルホルムアミド (7 mL) 中、N-メチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド (500 mg、2.092 mmol、中間体 21) の溶液に、炭酸カリウム (577 mg、4.184 mmol、商業的供給者: Avra) を加えた後、26 °C で 4-(ブロモメチル) ベンズニトリル (410 mg、2.092 mmol、商業的供給者: Alfa Aesar) を加え、24 時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を減圧下で蒸発させた。粗物質を、ジクロロメタン中 2% メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100~200 メッシュ) により精製し、得られた生成物をさらに分取 HPLC により精製した。

【0 6 3 4】

分取 HPLC 条件:

カラム: Xselect CSH Phenyl-Hexyl (150×19) mm、5 μ

移動相: A-10 mM 重炭酸アンモニウム (Aq) B-アセトニトリル

方法 (分/B の %): 0/25、10/55、10.3/100、12.7/100、13/25、15/25

流速: 20 mL/分

温度: 周囲

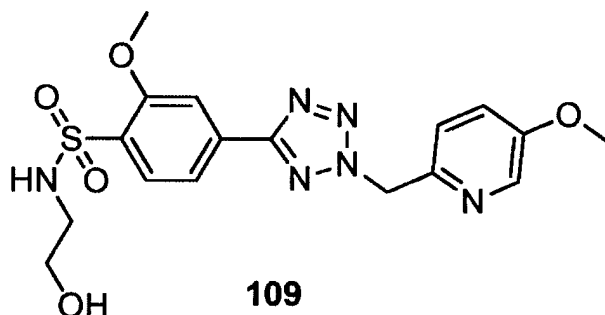
【0 6 3 5】

純粋な画分を減圧下で濃縮し、4-(2-(4-シアノベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド (170 mg、22%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 6.18 (s, 2H), 2.45 (s, 3H)。MS m/z [M+H]⁺ = 355.10。

【0 6 3 6】

実施例 109: N-(2-ヒドロキシエチル)-2-メトキシ-4-(2-(5-メトキシピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド:

【化 2 3 1】



109

【0 6 3 7】

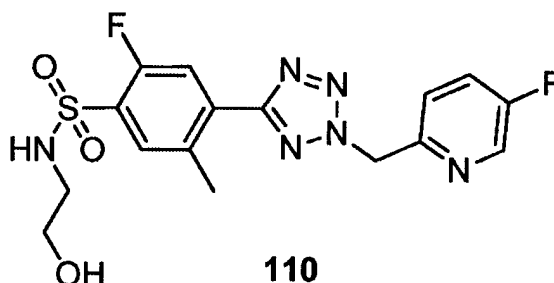
アセトニトリル (7.6 mL) 中、N-(2-ヒドロキシエチル)-2-メトキシ-4-

ー（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）ベンゼンスルホンアミド（３８０ｍｇ、０．００１２ｍｏｌ、中間体３３）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．７９ｍＬ、０．００４８ｍｏｌ、商業的供給者：Ｆｉｎａｒ）を加えた後、２６℃で２－（クロロメチル）－５－メトキシピリジン（２３９ｍｇ、０．００１５ｍｏｌ、中間体１３４）を得た。この反応混合物を１６時間８０℃に加熱した。完了時に、この反応混合物を２６℃に冷却し、酢酸エチル（５０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）で希釈した。水層を酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出し、無水Ｎａ₂ＳＯ₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗物質を、ジクロロメタン中２％メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－２－メトキシ－４－（２－（（５－メトキシピリジン－２－イル）メチル）－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）ベンゼンスルホンアミド（７ｍｇ）を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.18 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.60 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.38 - 3.33 (m, 2H), 2.88-2.83 (m, 2H)。MS m/z [M+H]⁺ = 421.13。

【０６３８】

実施例１１０：２－フルオロ－４－（２－（（５－フルオロピリジン－２－イル）メチル）－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－５－メチルベンゼンスルホンアミド：

【化２３２】

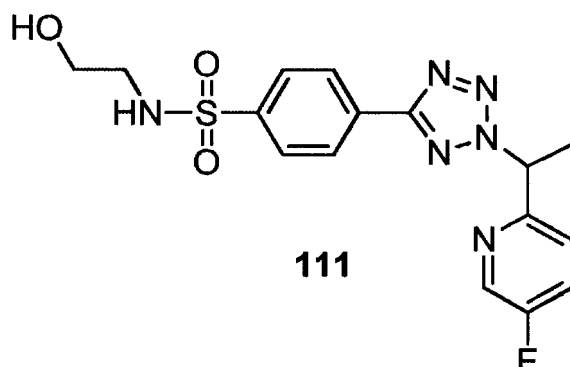


【０６３９】

アセトニトリル（１０ｍＬ）中、２－フルオロ－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－５－メチル－４－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）ベンゼンスルホンアミド（１ｇ、３．３２ｍｍｏｌ、中間体１３８）の溶液に、室温で臭化水素酸２－（ブロモメチル）－５－フルオロピリジン（１．０７ｇ、３．９８ｍｍｏｌ、中間体５）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．７１ｍＬ、９．９６ｍｍｏｌ、商業的供給者：Ａｖｒａ）を加えた。この反応混合物を９０℃で一晩撹拌した。完了時に、この反応混合物を氷冷水（２００ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（２×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ₂ＳＯ₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗物質を、石油エーテル中３０％酢酸エチルで溶出させるカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮した後、それを分取ＨＰＬＣ（分取ＨＰＬＣ条件：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８カラム（１５０×１９）ｍｍ、５μ；移動相Ａ：１０ｍＭ重炭酸アンモニウム（水溶液）、移動相Ｂ：アセトニトリル；方法（分／Ｂの％）：０／１０、１５／１０；流速：１６ｍＬ／Ｍｉｎ、温度：周囲）により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で（under reduced pressure）濃縮し、２－フルオロ－４－（２－（（５－フルオロピリジン－２－イル）メチル）－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－５－メチルベンゼンスルホンアミド（１５７ｍｇ、１１．４％）を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55-8.54 (m, 1H), 8.01-7.88 (m, 2H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.66-7.63 (m, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.65 (bs, 1H), 3.38 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H)。MS m/z [M+H]⁺ = 411.10

【0640】

実施例111：(4-(2-(1-(5-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド：
【化233】



111

10

【0641】

アセトニトリル(4 mL)中、N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(400 mg、0.0014 mol、中間体17)、2-(1-ブromoエチル)-5-フルオロピリジン(301 mg、0.0014 mol、中間体141)の溶液に、26℃でN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.46 mL、0.0028 mol、商業的供給者：Finar)を加えた。この反応混合物を80℃に加熱し、同じ温度で16時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を酢酸エチル(100 mL)に溶解させ、水(2×30 mL)で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮した。粗物質を分取HPLCにより精製し、純粋な画分を凍結乾燥下で乾燥させ、4-(2-(1-(5-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド(200 mg、36%)を灰白色固体として得た。

20

【0642】

分取HPLC条件：

カラム：YMC Triart C8 (150×25) mm、10 μ

移動相：H₂O (10 mM NH₄HCO₃) B：ACN

方法(分/Bの%)：0/30、1/30、10/65、11/65、11.5/100、13.5/100、14/30、16/30

流速：20 mL/分

温度：周囲

30

【0643】

得られたラセミ化合物に対して異性体の分割のためのキラル分取SFCを行った。

【0644】

SFC分取条件：

カラム：Chiralpak AD-H (30×250 mm)、5 μ

%CO₂：70%：%補助溶媒：30%(100%エタノール)

流速：70 g/mm、背圧：100バール、UV：253 nm、スタック時間：3.5 min

ロード量：4 mg、溶解度：MeOH、インジェクション数：55

機器モデル：Make/モデル：SFC-80

40

【0645】

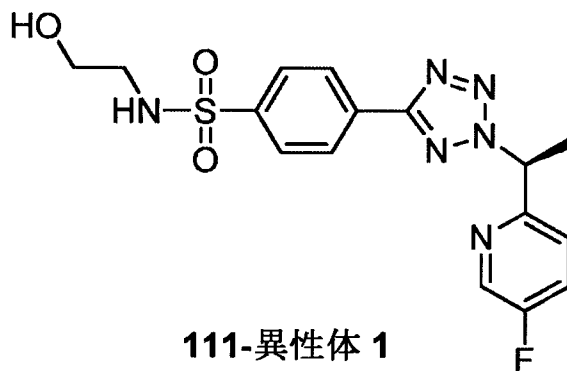
2つの純粋な画分を凍結乾燥下で乾燥させて下記を得た：

【0646】

(S)-4-(2-(1-(5-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド：

50

【化 2 3 4】



111-異性体 1

10

【0 6 4 7】

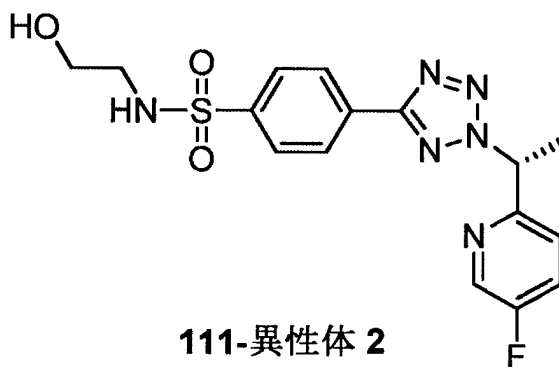
(78 mg、14%) 灰白色固体として。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.85-7.75 (m, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.66-7.58 (m, 1H), 6.48 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.66 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 3.36 (q, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.83 (q, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.06 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 393.14$, キラル純度: $ee\% = 99.86\%$ 。絶対配置は *ab initio* として振動円偏光二色性 (VCD) により決定した。

20

【0 6 4 8】

(R)-4-(2-(1-(5-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド:

【化 2 3 5】



111-異性体 2

30

【0 6 4 9】

(69 mg、13%) 淡黄色ゴム質として。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.85-7.77 (m, 1H), 7.74 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.65-7.58 (m, 1H), 6.48 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.66 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.36 (q, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.83 (q, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.06 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 393.14$, キラル純度: $ee\% = 97.5\%$ 。絶対配置は *ab initio* として振動円偏光二色性 (VCD) により決定した。

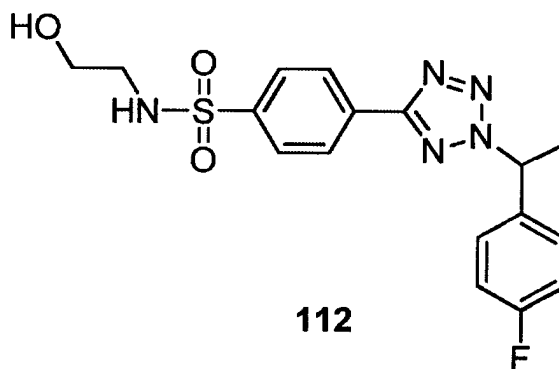
40

【0 6 5 0】

実施例 112: 4-(2-(1-(5-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド:

50

【化 2 3 6】



10

【0 6 5 1】

アセトニトリル（6 mL）中、N-（2-ヒドロキシエチル）-4-（2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（300 mg、0.0011 mol、中間体17）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.38 mL、0.0022 mol、商業的供給者：Finar）の溶液に、26℃で1-（1-プロモエチル）-4-フルオロベンゼン（271 mg、0.0013 mol、中間体142）を加えた。この反応混合物を85℃に加熱し、同じ温度で16時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を26℃に冷却し、酢酸エチル（10 mL）に溶解させ、水（30 mL）およびブライン（40 mL）で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、ジクロロメタン中1.5%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100~200メッシュ）により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、（4-（2-（1-（5-フルオロピリジン-2-イル）エチル）-2H-テトラゾール-5-イル）-N-（2-ヒドロキシエチル）ベンゼンスルホンアミド（110 mg、26%）を灰白色固体として得た。

20

【0 6 5 2】

得られたラセミ化合物に対して異性体の分割のためにキラル分取SFCを行った。

30

【0 6 5 3】

SFC分取条件：

カラム：Chiralpak IG（30×250 mm）、5 μ
 %CO₂：55%：%補助溶媒：45%（100%メタノール）
 流速：90 g/mm、背圧：90 バール、UV：254 nm、スタック時間：5.5 mn
 ロード量：8.6 mg、溶解度：MeOH、インジェクション数：20
 機器モデル：Make／モデル：SFC-200-002

【0 6 5 4】

2つの純粋な画分を凍結乾燥下で乾燥させて下記を得た：

異性体1：（43 mg、10%）褐色のゴム状固体として、かつ、単一の未知の鏡像異性体として。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.24（d, J=8.1 Hz, 2H）, 7.96（d, J=8.3 Hz, 2H）, 7.52-7.49（m, 2H）, 7.26-7.21（m, 2H）, 6.44-6.39（m, 1H）, 3.38-3.35（m, 2H）, 2.85-2.82（m, 2H）, 2.02（d, J=7 Hz, 3H）。MS m/z [M+H]⁺ = 392.05, キラル純度: ee% = 99.53%。

40

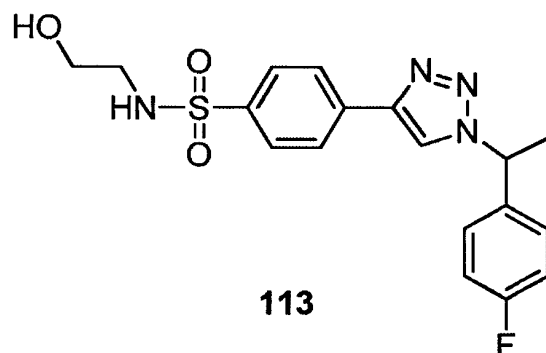
【0 6 5 5】

異性体2：（49 mg、11%）褐色のゴム状固体として、かつ、単一の未知の鏡像異性体として。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.25（d, J=8.3 Hz, 2H）, 7.97（d, J=8.3 Hz, 2H）, 7.76-7.73（m, 1H）, 7.52-7.49（m, 2H）, 7.26-7.21（m, 2H）, 6.44-6.39（m, 1H）, 4.67-4.64（m, 1H）, 3.39-3.34（m, 2H）, 2.86-2.81（m, 2H）, 2.03-2.01（m, 3H）。MS m/z [M+H]⁺ = 392.02, キラル純度: ee% = 99.80%。

50

【0656】

実施例113：4-（1-（1-（4-フルオロフェニル）エチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル）-N-（2-ヒドロキシエチル）ベンゼンスルホンアミド：
【化237】



10

【0657】

エタノール（6.2 mL）および水（6.2 mL）中、4-エチニル-N-（2-ヒドロキシエチル）ベンゼンスルホンアミド（310 mg、0.0014 mol、中間体62）、および1-（1-アジドエチル）-4-フルオロベンゼン（227 mg、0.0014 mol、中間体144）の溶液に、L-アスコルビン酸ナトリウム（81.8 mg、0.00041 mol、商業的供給者：Aldrich）およびCuSO₄・5H₂O（34.3 mg、0.00014 mol、商業的供給者：Finar）を加え、この反応混合物を26℃で16時間撹拌した。完了時に、真空中でエタノールを除去した。この反応混合物を酢酸エチル（100 mL）に溶解させ、ブライン（2×30 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、ジクロロメタン中1.8%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100~200メッシュ）により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、4-（1-（1-（4-フルオロフェニル）エチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル）-N-（2-ヒドロキシエチル）ベンゼンスルホンアミド（170 mg、32%）を得た。

20

【0658】

得られたラセミ化合物に対して異性体の分割のためにキラル分取SFCを行った。

【0659】

SFC分取条件：

カラム：（R,R） Wheelk-01（30×250 mm）、5 μ
%CO₂：70%：%補助溶媒：30%（100%イソプロパノール）
流速：90 g/mm、背圧：90 バール、UV：261 nm、スタック時間：6.4 mn
ロード量：6 mg、溶解度：MeOH、インジェクション数：30
機器モデル：Make / モデル：SFC-200-003

【0660】

2つの純粋な画分を凍結乾燥下で乾燥させて下記を得た：

異性体1：（68 mg、12%）灰白色固体として、かつ、単一の未知の鏡像異性体として。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.88 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.85 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.59 (br s, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 2H), 6.07-6.01 (m, 1H), 4.66-4.64 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 2H), 2.83-2.80 (m, 2H), 1.93 (d, J=7.2 Hz, 3H)。MS m/z [M+H]⁺ = 391.04, キラル純度: ee% = 99.38%。

【0661】

異性体2：（43 mg、8%）灰白色固体として、かつ、単一の未知の鏡像異性体として。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.89 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.85 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 2H), 6.

30

40

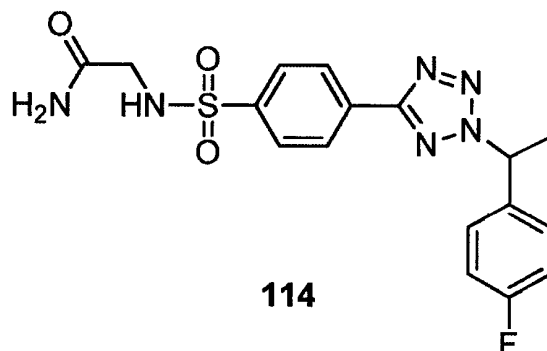
50

07-6.01 (m, 1H), 4.67-4.64 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 2H), 2.84-2.79 (m, 2H), 1.93 (d, J=7 Hz, 3H)。MS m/z [M+H]⁺ = 391.10, キラル純度: ee% = 97.59%。

【0662】

実施例114: 2-(4-(2-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニルスルホンアミド)アセトアミド:

【化238】



【0663】

DMF (1.4 mL) 中、2-(4-(2-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニルスルホンアミド)酢酸 (140 mg、0.00035 mol、中間体146) の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.12 mL、0.00069 mol、商業的供給者: Finar)、NH₄Cl (27 mg、0.00052 mol、商業的供給者: Finar) および HATU (144 mg、0.00038 mol、商業的供給者: Aldrich) を加え、この混合物を 26℃ で 16 時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を酢酸エチル (100 mL) に溶解させ、冷水 (4×50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、ジクロロメタン中 2% メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100~200 メッシュ) により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、2-(4-(2-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニルスルホンアミド)アセトアミド (130 mg、92%) を得た。

【0664】

得られたラセミ化合物に対して異性体の分割のためにキラル分取 SFC を行った。

【0665】

SFC 分取条件:

カラム: Chiralpak AD-H (30×250 mm)、5 μ

%CO₂: 70% : %補助溶媒: 30% (100%メタノール)

流速: 70 g/mm、背圧: 90 バール、UV: 254 nm、スタック時間: 11.0 mn

ロード量: 4.5 mg、溶解度: MeOH+MeCN、インジェクション数: 30

機器モデル: Make/モデル: SFC-80

【0666】

2つの純粋な画分を凍結乾燥下で乾燥させて下記を得た:

異性体 1: (23 mg、16%) 灰白色固体として、かつ、単一の未知の鏡像異性体として。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (d, J=8.3 Hz, 2H), 8.01 (br s, 1H), 7.97 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 3H), 7.04 (br s, 1H), 6.44-6.39 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.02 (d, J=6.8 Hz, 3H)。MS m/z [M+H]⁺ = 405.05, キラル純度: ee% = 99.34%。

【0667】

異性体 2: (30 mg、21%) 灰白色固体として、かつ、単一の未知の鏡像異性体として。キラル純度: ee% = 90.09%。それを再び、キラル-SFC (カラム: Chiralpak AD-H (30×250 mm)、5 μ

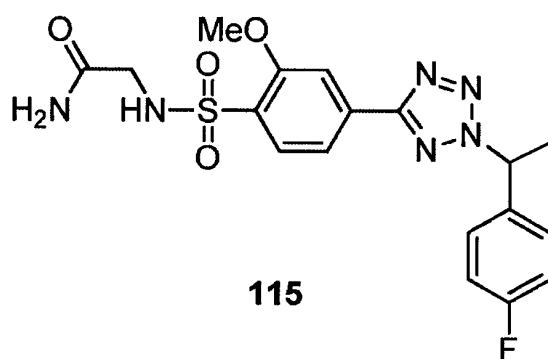
ralpak AD-H (30×250mm)、5 μ ；%CO₂：70%；%補助溶媒：30%（100%メタノール）；流速：70g/mm、背圧：90バール、UV：254nm、スタック時間：12.0mn；ロード量：2.3mg、溶解度：MeOH+MeCN、インジェクション数：10；機器モデル：Make／モデル：SFC-80）により再精製した。純粋な化合物を凍結乾燥下で乾燥させ、2-（4-（2-（1-（4-フルオロフェニル）エチル）-2H-テトラゾール-5-イル）フェニルスルホンアミド）アセトアミド（14mg、10%）を灰白色固体として、かつ、単一の未知の鏡像異性体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.96 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 3H), 7.03 (br s, 1H), 6.44-6.39 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.02 (d, J=7 Hz, 3H)。MS m/z [M+H]⁺ = 405.05, キラル純度: ee% = 99.26%。

10

【0668】

実施例115：2-（4-（2-（1-（4-フルオロフェニル）エチル）-2H-テトラゾール-5-イル）-2-メトキシフェニルスルホンアミド）アセトアミド：

【化239】



20

【0669】

1, 4-ジオキサン（3mL）中、（2-アミノ-2-オキソエチル）（（4-（2-（1-（4-フルオロフェニル）エチル）-2H-テトラゾール-5-イル）-2-メトキシフェニル）スルホニル）カルバミン酸tert-ブチル（300mg、0.00056mol、中間体148）の溶液に、4M HCl（1.5mL、商業的供給者：Hychem）を0℃でゆっくり加え、この混合物を26℃で5時間攪拌した。完了時に、この反応混合物を濃縮し、酢酸エチル（100mL）および飽和NaHCO₃溶液に溶解させた。有機層を分離し、水層を酢酸エチル(ethyl acetate)（2×30mL）で抽出した。合わせた有機液を減圧下で濃縮した。粗物質を、ジクロロメタン中1.5%メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100～200メッシュ）により精製した。純粋な画分を集め、減圧下で濃縮し、2-（4-（2-（1-（4-フルオロフェニル）エチル）-2H-テトラゾール-5-イル）-2-メトキシフェニルスルホンアミド）アセトアミド（220mg、90%）を得た。

30

40

【0670】

得られたラセミ化合物に対して異性体の分割のためにキラル分取SFCを行った。

【0671】

SFC分取条件：

カラム：Chiralpak OJ-H（21×250mm）、5 μ

%CO₂：90%；%補助溶媒：10%（100%エタノール）

流速：70g/mm、背圧：90バール、UV：214nm、スタック時間：6.5mn

ロード量：5.1mg、溶解度：MeOH+MeCN、インジェクション数：40

機器モデル：Make／モデル：SFC-80

【0672】

50

2つの純粋な画分を凍結乾燥下で乾燥させて下記を得た：

異性体 1：（58 mg、24%）灰白色固体として、かつ単一の未知の鏡像異性体として。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90-7.88 (m, 1H), 7.74-7.73 (m, 2H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.38 (br s, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.18 (br s, 1H), 7.04 (br s, 1H), 6.44-6.39 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.02 (d, J=7 Hz, 3H)。MS m/z [M+H]⁺ = 435.05, キラル純度: ee% = 99.61%。

【0673】

異性体 2：（58 mg、24%）白色固体として、かつ、単一の未知の鏡像異性体として。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90-7.88 (m, 1H), 7.74-7.73 (m, 2H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.38 (br s, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.18 (br s, 1H), 7.04 (br s, 1H), 6.44-6.39 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.02 (d, J=7 Hz, 3H)。MS m/z [M+H]⁺ = 435.11, キラル純度: ee% = 98.69%。

【0674】

生物活性

結核菌 H37Rv 阻害アッセイ（全細胞アッセイ）

各供試化合物に関する結核菌 H37Rv に対する最小阻害濃度（MIC）の測定は、96 ウェル平底ポリスチレンマイクロタイタープレートで最終容量 200 μL として行った。80 μM で始まる純 DMSO での 2 倍薬物希釈を第 1 列～第 10 列に行った。第 11 列に 4 μg/mL で始まる 2 倍希釈として、イソニアジド（INH）（Sigma Aldrich）を陽性対照、すなわち、用量応答化合物対照として使用した。G-12 および H-12 には、非増殖対照としてリファンピシンを 1 μg/mL で分注した。A12～F12 には、増殖対照として DMSO を分注する。

【0675】

接種物はおおよそ 1×10^7 cfu/mL に標準化し、ADC を添加した Middlebrook 7H9 培養液（Difco）で 1：200 希釈した。この接種物（200 μL および 10^4 CFU/ウェル）をプレート全体に加えた。

【0676】

周辺のウェルの乾燥を防ぐために総てのプレートを密閉ボックスに入れ、37℃で振盪せずに 6 日間インキュベートした。

【0677】

レサズリン溶液は、レサズリン 1 錠（生乳検査用レサズリン錠；Ref 330884 Y' VWR International Ltd）を 30 mL の無菌 PBS（リン酸緩衝生理食塩水）に溶解させることにより調製した。この溶液のうち 25 μL を各ウェルに加えた。

【0678】

蛍光を測定した（Spectramax M5 Molecular Devices、Excitation）。

【0679】

結核菌 H37Rv 阻害アッセイ（全細胞アッセイ）の結果

総ての実施例を本質的に上記の全細胞アッセイに従って試験した。

【0680】

10

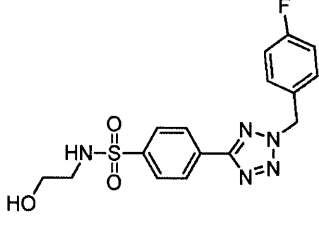
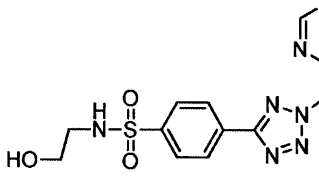
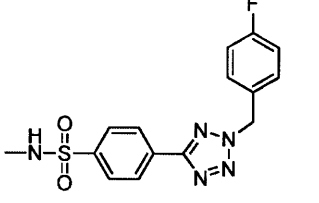
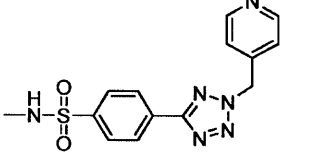
20

30

40

50

【表 7】

実施例	構造	MIC_H37Rv (μM)
1		+++++
2		+++
3		+++
4		+++

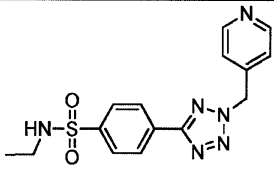
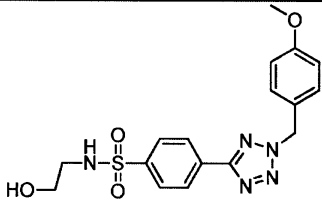
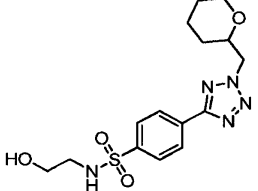
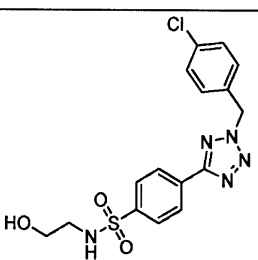
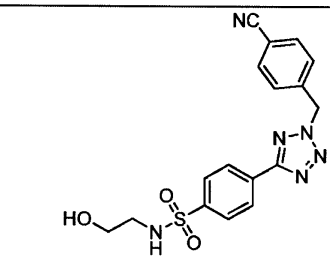
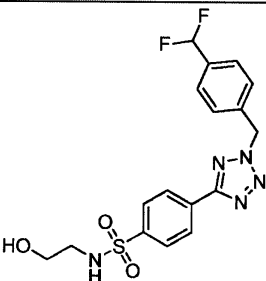
10

20

30

40

50

5		+
6		++++
7		++++
8		+++++
9		+++++
10		++++

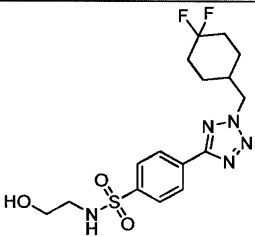
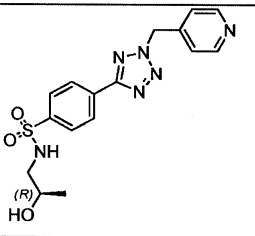
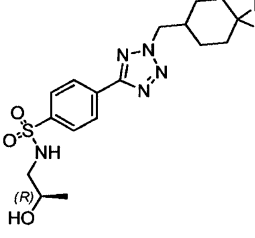
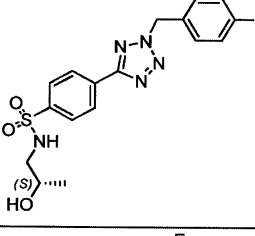
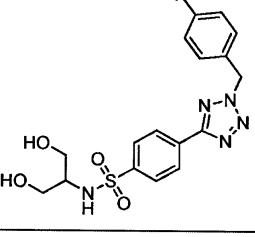
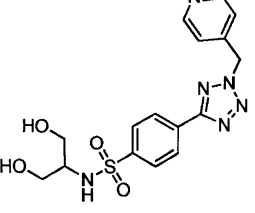
10

20

30

40

50

11		++++
12		++++
13		+
14		+++
15		++
16		++

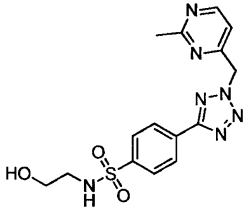
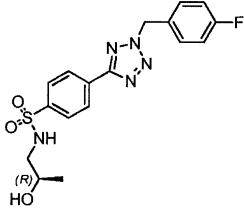
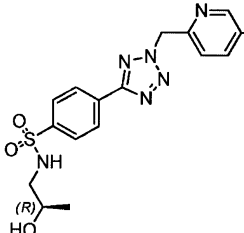
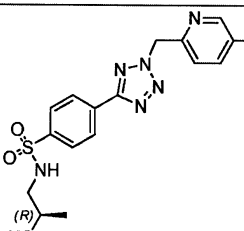
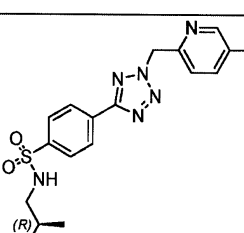
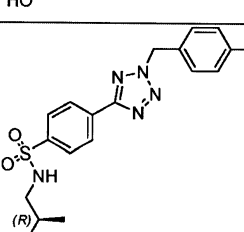
10

20

30

40

50

23		++
24		++++
25		++++
26		+
27		+
28		+++

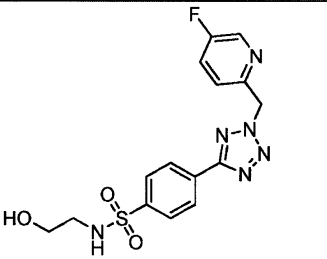
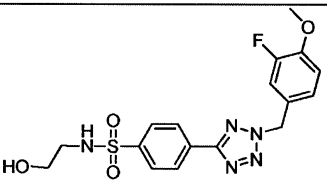
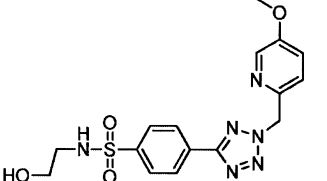
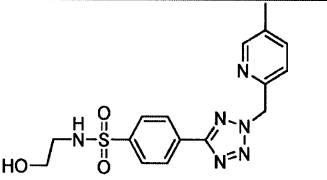
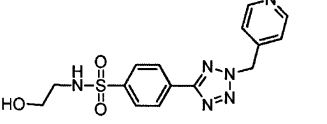
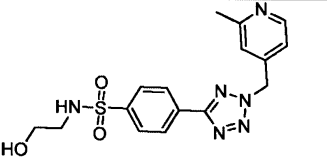
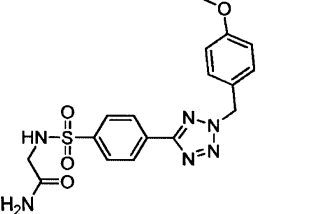
10

20

30

40

50

29	 29	++++
30		++++
31		+++
32		+++
33		++++
34		+++
35		+++++

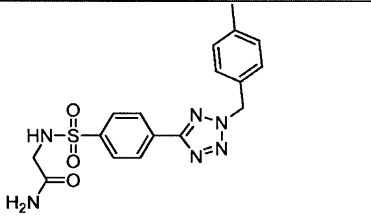
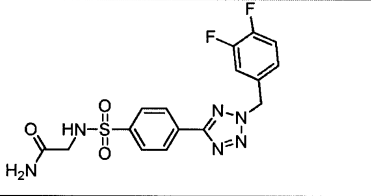
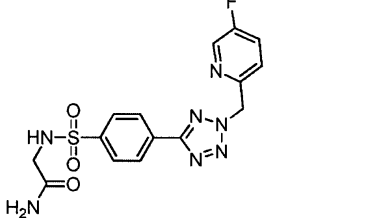
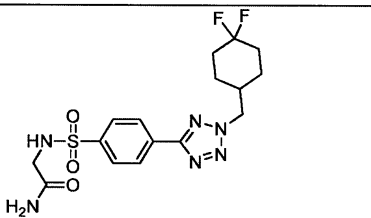
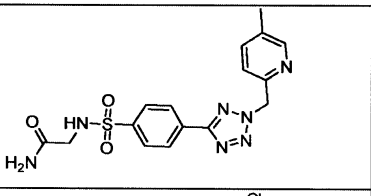
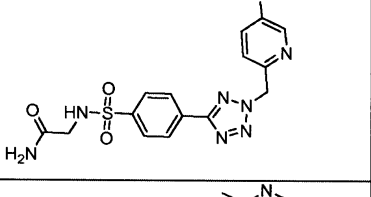
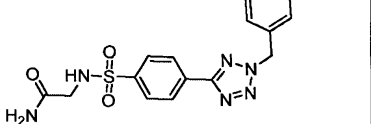
10

20

30

40

50

36	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)N1=NN=C(N1)S(=O)(=O)NC(=O)CN</chem>	+++++
37	 <chem>Fc1ccc(cc1)N1=NN=C(N1)S(=O)(=O)NC(=O)CN</chem>	+++++
38	 <chem>Fc1ccc(cc1)N1=NN=C(N1)S(=O)(=O)NC(=O)CN</chem>	++++
39	 <chem>Fc1ccccc1N1=NN=C(N1)S(=O)(=O)NC(=O)CN</chem>	++++
40	 <chem>Cc1ccc(cc1)N1=NN=C(N1)S(=O)(=O)NC(=O)CN</chem>	++++
41	 <chem>Clc1ccc(cc1)N1=NN=C(N1)S(=O)(=O)NC(=O)CN</chem>	+++++
42	 <chem>Cc1ccncc1N1=NN=C(N1)S(=O)(=O)NC(=O)CN</chem>	++++

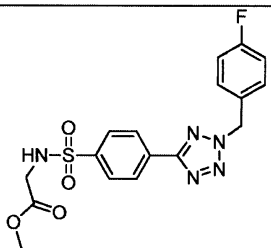
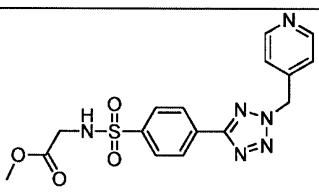
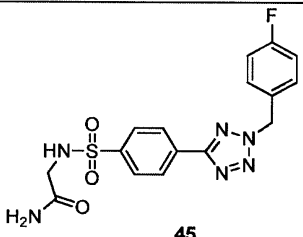
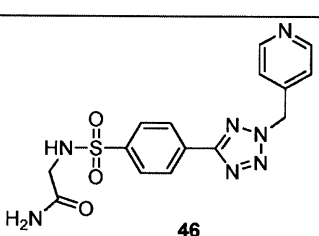
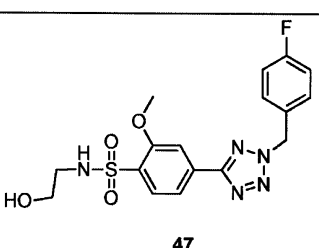
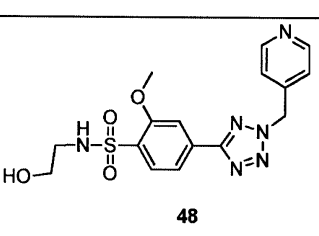
10

20

30

40

50

43	 <chem>COC(=O)CNS(=O)(=O)c1ccc(cc1)-c2nnn(Cc3ccc(F)cc3)c2</chem>	+++
44	 <chem>COC(=O)CNS(=O)(=O)c1ccc(cc1)-c2nnn(Cc3ccncc3)c2</chem>	++
45	 <chem>NCC(=O)NS(=O)(=O)c1ccc(cc1)-c2nnn(Cc3ccc(F)cc3)c2</chem> 45	+++++
46	 <chem>NCC(=O)NS(=O)(=O)c1ccc(cc1)-c2nnn(Cc3ccncc3)c2</chem> 46	++++
47	 <chem>OCNCC(=O)NS(=O)(=O)c1cc(OC)ccc1-c2nnn(Cc3ccc(F)cc3)c2</chem> 47	++++
48	 <chem>OCNCC(=O)NS(=O)(=O)c1cc(OC)ccc1-c2nnn(Cc3ccncc3)c2</chem> 48	+++

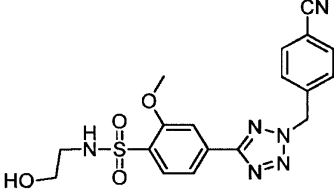
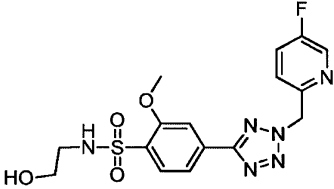
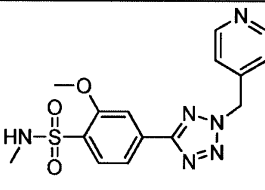
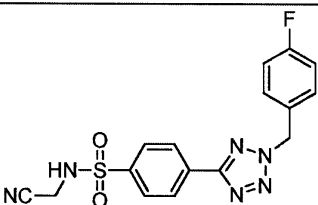
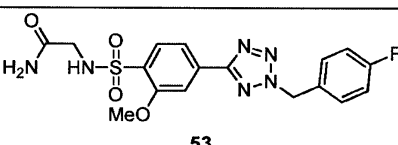
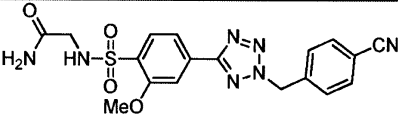
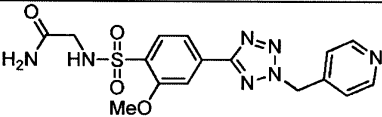
10

20

30

40

50

49	 49	++++
50	 50	+++
51	 51	+++
52	 52	+++++
53	 53	+++++
54	 54	+++++
55	 55	++++

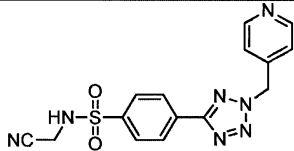
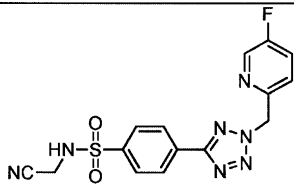
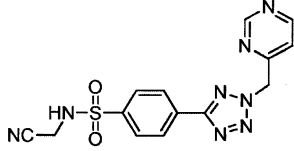
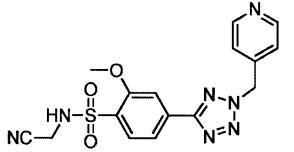
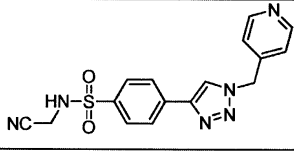
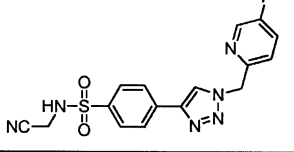
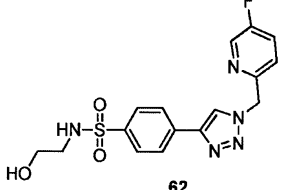
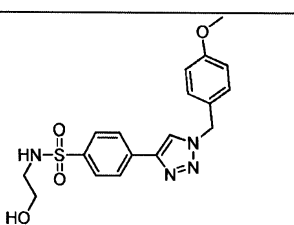
10

20

30

40

50

56		++++
57		+++++
58		++++
59		+++++
60		++++
61		++++
62	 62	+++
63		++++

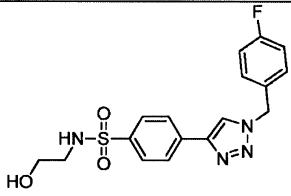
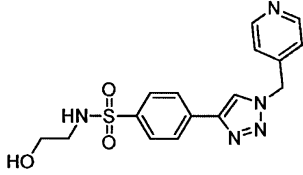
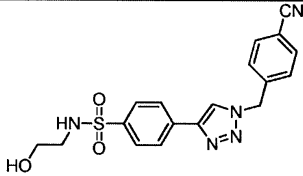
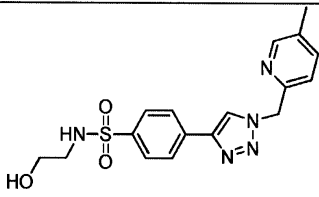
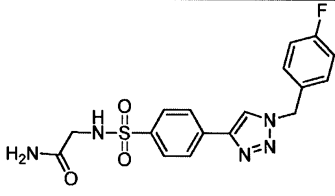
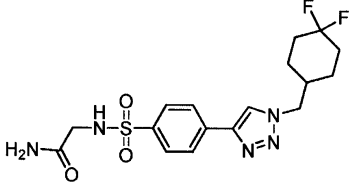
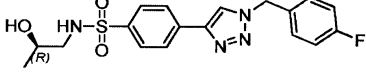
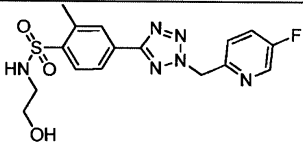
10

20

30

40

50

64		+++++
65		++++
66		++++
67		+
68		+++++
69		+++
70		++++
71		++++

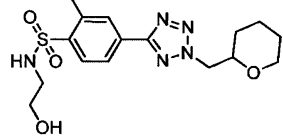
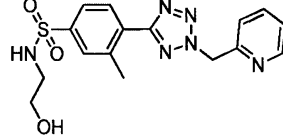
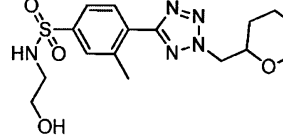
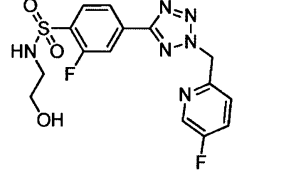
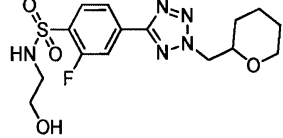
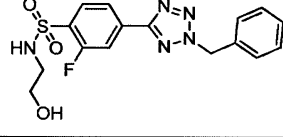
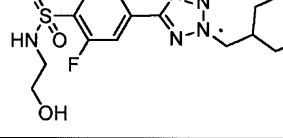
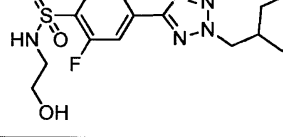
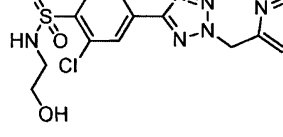
10

20

30

40

50

72		+++ (異性体 1) + (異性体 2)
73		++++
74		++ (異性体 1) + (異性体 2)
75		++++
76		++++ (異性体 1) ++ (異性体 2)
77		+++++
78		++++
79		++++
80		+++++

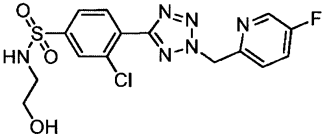
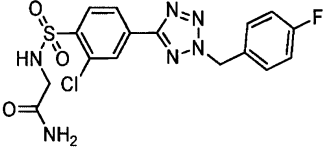
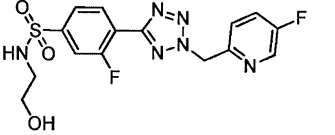
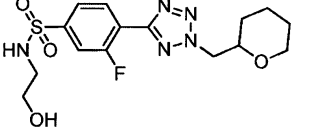
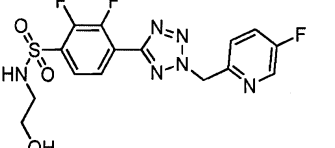
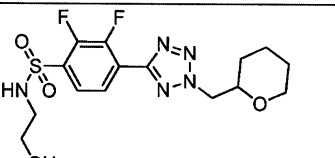
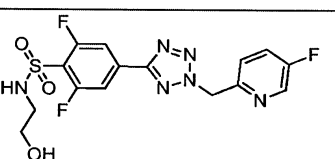
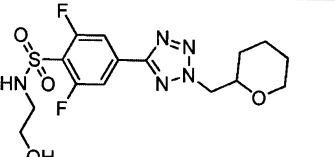
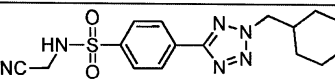
10

20

30

40

50

81		++++
82		+++++
83		+++++
84		++++ (異性体 1) +++ (異性体 2)
85		+++++
86		++++ (異性体 1) ++ (異性体 2)
87		+++++
88		++++ (異性体 1) +++ (異性体 2)
89		++++

10

20

30

40

50

90		++++
91		++++
92		+++
93		++++
94		++++ (異性体 1) +++ (異性体 2)
95		+++
96		++++
97		+++
98		++
99		++++

10

20

30

40

50

100		++++
101		++++
102		++++
103		++++
104		++
105		+++
106		++++
107		*
108		+++
109		+++

10

20

30

40

50

110		++++
111		+++
112		++++ (異性体 1) + (異性体 2)
113		+++ (異性体 1) + (異性体 2)
114		+++ (異性体 1) ++++ (異性体 2)
115		+ (異性体 1) ++++ (異性体 2)

$<0.1 \mu\text{M} = \text{+++++}$
 $\geq 0.1 \mu\text{M} \sim <1 \mu\text{M} = \text{++++}$
 $\geq 1 \mu\text{M} \sim <5 \mu\text{M} = \text{+++}$
 $\geq 5 \mu\text{M} \sim <10 \mu\text{M} = \text{++}$
 $\geq 10 \mu\text{M} \sim \leq 25 \mu\text{M} = \text{+}$

【0681】

特に、実施例 25 は、 $0.6 \mu\text{M}$ の MIC (化合物を 2 回試験することにより決定) を有することが判明した。

【0682】

実施例 29 は、 $0.07 \sim 0.16 \mu\text{M}$ の範囲の MIC 値 (化合物を 12 回試験することにより決定) を有することが判明した。

【0683】

実施例 53 は、 $0.04 \mu\text{M}$ の MIC 値 (化合物を 6 回試験することにより決定) を有することが判明した。

【0684】

実施例75は、 $0.16\ \mu\text{M}$ のMIC値（化合物を2回試験することにより決定）を有することが判明した。

【0685】

実施例87は、 $\leq 0.04\ \mu\text{M}$ のMIC値（化合物を4回試験して $\leq 0.16\ \mu\text{M}$ を得、1回試験して $\leq 0.04\ \mu\text{M}$ を得たことにより決定）を有することが判明した。

【0686】

実施例111（S-異性体）は、 $0.6\sim 1.875\ \mu\text{M}$ の範囲のMIC値（化合物を3回試験することにより決定）を有することが判明した。

【0687】

実施例115異性体2は、 $0.45\sim 1.25\ \mu\text{M}$ の範囲のMIC値（化合物を2回試験することにより決定）を有することが判明した。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/4192(2006.01)	A 6 1 K	31/41
A 6 1 K	31/4439(2006.01)	A 6 1 K	31/4192
A 6 1 K	31/497(2006.01)	A 6 1 K	31/4439
A 6 1 K	31/501(2006.01)	A 6 1 K	31/497
A 6 1 K	31/506(2006.01)	A 6 1 K	31/501
A 6 1 P	31/06(2006.01)	A 6 1 K	31/506
		A 6 1 P	31/06

藤井 宏行

(74)代理人 100126099

弁理士 反町 洋

(72)発明者 カルロス、アレムパルテガジャルド

スペイン国マドリッド、トレス、カントス、カジェ、ドクトル、セベロ、オチョア、パルケ、テク
ノロヒコ、デ、マドリッド、グラクソスミスクライン

(72)発明者 ルーデス、エンシーナス

スペイン国マドリッド、トレス、カントス、カジェ、ドクトル、セベロ、オチョア、パルケ、テク
ノロヒコ、デ、マドリッド、グラクソスミスクライン

(72)発明者 ホルヘ、エスキビアス、プロベンシオ

スペイン国マドリッド、トレス、カントス、カジェ、ドクトル、セベロ、オチョア、パルケ、テク
ノロヒコ、デ、マドリッド、グラクソスミスクライン

審査官 柳本 航佑

(56)参考文献 国際公開第2017/066964 (WO, A1)

国際公開第1999/004780 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 5 7 / 0 0 - 2 5 7 / 1 2

C 0 7 D 2 4 9 / 0 0 - 2 4 9 / 2 4

C 0 7 D 4 0 1 / 0 0 - 4 0 1 / 1 4

C 0 7 D 4 0 3 / 0 0 - 4 0 3 / 1 4

C 0 7 D 4 0 5 / 0 0 - 4 0 5 / 1 4

A 6 1 K 3 1 / 4 1

A 6 1 K 3 1 / 5 0 6

A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 9

A 6 1 K 3 1 / 4 1 9 2

A 6 1 K 3 1 / 4 9 7

A 6 1 K 3 1 / 5 0 1

A 6 1 P 3 1 / 0 6

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)