

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7316227号

(P7316227)

(45)発行日 令和5年7月27日(2023.7.27)

(24)登録日 令和5年7月19日(2023.7.19)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/18 (2006.01)

A 6 1 K 31/18

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00

1 1 1

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/04

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 2 (全58頁)

(21)出願番号 特願2019-567573(P2019-567573)

(86)(22)出願日 平成30年6月6日(2018.6.6)

(65)公表番号 特表2020-524136(P2020-524136  
A)

(43)公表日 令和2年8月13日(2020.8.13)

(86)国際出願番号 PCT/EP2018/064928

(87)国際公開番号 WO2018/224563

(87)国際公開日 平成30年12月13日(2018.12.13)

審査請求日 令和3年6月3日(2021.6.3)

(31)優先権主張番号 17305664.9

(32)優先日 平成29年6月6日(2017.6.6)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 500248467

アンステティユ ナショナル ドゥ ラ サ  
ントゥ エ ドゥ ラ ルシェルシェ メデ  
ィカル(イーエヌエスエーエールエム)  
フランス国, エフ - 7 5 0 1 3 パリ,  
リュ ドゥ トルピア, 1 0 1

(73)特許権者 501089863

サントル ナショナル ドゥ ラ ルシェル  
シェ サイアンティフィク  
フランス国, エフ - 7 5 0 1 6 パリ,  
リュ ミッシェル アンジュ 3

(73)特許権者 506152885

ナント ユニベルシテ  
フランス国, エフ - 4 4 0 0 0 ナント  
, ク ドゥ トウルビル, 1

最終頁に続く

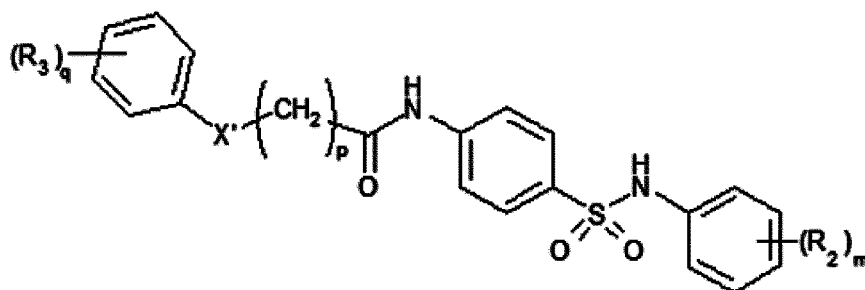
(54)【発明の名称】 がん治療のための R A C 1 阻害剤及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式 (V I) :

【化 1】



(V I)

を有する化合物を含む乳癌の治療のための医薬組成物であって、

式中：

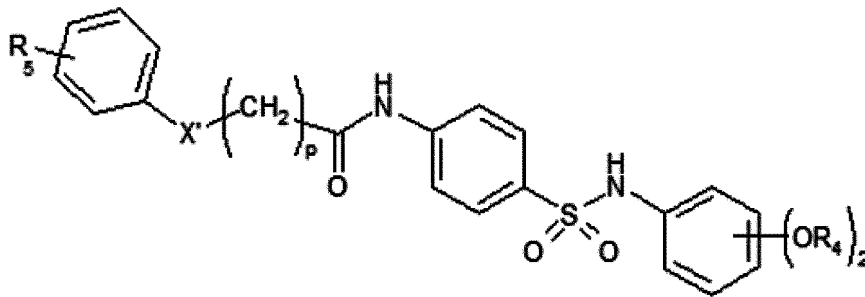
- p は、1 ~ 3 の整数であり；
- X' は、- S - であり；
- q は 0 又は 1 であり；

- $R_3$ 基は、同じでも異なってもよく、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基から選択され；
- $m$ は1又は2であり；
- $R_2$ 基は、同じでも異なってもよく、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、及び $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ基から成る群から選択される、  
医薬組成物。

## 【請求項2】

次式(VII)：

## 【化2】



(VII)

式中：

- $X'$  及び  $p$  は、請求項1に記載の通りであり；
- $R_5$  は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基であり；及び
- $R_4$  基は、同じでも異なってもよく、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基から選択される、  
を有する化合物を含む、請求項1に記載の医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、新規 RAC1 阻害剤、及び前記阻害剤を含む医薬組成物に関する。本発明は、がん、特に転移性がんの治療のために使用する前記化合物にも関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

RhoファミリーのRas関連低分子GTPアーゼメンバー、Rac1は、不活性なGDP結合「オフ」状態と活性なGTP結合「オン」状態との間をサイクルして、NADPHオキシダーゼ作用、アクチン細胞骨格形成、及び遺伝子発現の調節を含む基本的細胞機能を調節するバイナリー分子スイッチである。この活性/不活性サイクルが損なわれる場合に、Rac1作用は、発生、進行、浸潤、及び転移を含む発がんの様々なステップに関係している。Rac1の過剰発現は、結腸直腸がん、膵がん、乳がん、及び精巣がん並びに様々な白血病において報告された。さらに、Rac交換因子TIAM1、PREX1、及びECT2などのRac1の上流制御因子の異常活性化は様々ながんに関係している。最近、日光にさらされたメラノーマの9%以下のRAC1(c.85C>T)におけるホットスポット変異の発見は、メラノーマ発生の新たな役者としてRac1を同定した。RAC1 c.85C>T変異及び結果として生じた29位プロリンからセリンへの置換は、メラノーマ形成を促進するものとなるRac1タンパク質変異体[Rac1(P29S)]に対する恒常的活性を与える。事実、RAC1(P29S)変異は、BRAFV600及びNRASQ61後、メラノーマにおける3番目に多い再発性変異である。Racが、がんの他の形態において変異で活性化され得る新たな証拠もある。例えば、RAC1(P29S)変異は、乳腺腫瘍だけでなく頭頸部腫瘍において報告されている。他の形質転換しているRAC変異[Rac1(N92I)、Rac1(C157Y)、Rac2(P29L)、及びRac2(P29Q)]もヒトがんセルラインにおいて発見されたが、R

A C 1 P 2 9 S は R h o ファミリー G T P アーゼにおける最も一般的ながん関連再発性ミスセンス変異である。R a c 1 の標的枯渇は、R a c 1 野生型メラノーマ細胞増殖及び浸潤だけでなく、R a c 1 ( P 2 9 S ) 変異メラノーマの細胞増殖速度を低下させ、R a c 1 遮断は腫瘍進行及び転移を阻止する治療的価値を有し得ることを示唆している。

【 0 0 0 3 】

しかしながら、R a c 1 を阻害する現在入手可能な薬剤 ( E H T 1 8 6 4 及び N S C 2 3 7 6 6 ) は R a c 1 ( P 2 9 S ) 変異体を阻害するのに効果的でなく、危険なオフターゲットな効果を誘発し、したがって、新規な R a c 阻害剤を発見する明らかなニーズが注目されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 4 】

したがって、転移性がんなどのがんを効果的に治療するために、効果的な R a c 阻害剤を見出すニーズがある。

【 0 0 0 5 】

したがって、本発明の目的は、新規な R A C 1 阻害剤を提供することである。

【 0 0 0 6 】

本発明の別の目的は、がんの治療、特に転移性がんの治療に効果的な新規化合物を提供することである。

【 0 0 0 7 】

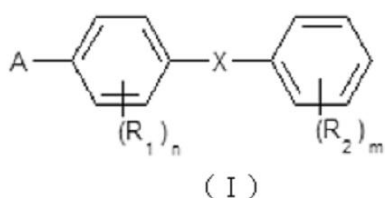
本発明の別の目的は、がんの治療に有用な R A C 1 阻害剤を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 8 】

したがって、本発明は、次式 ( I ) :

【化 1】



式中：

- A は：

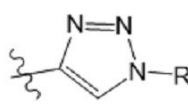
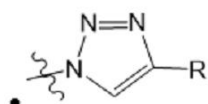
・ - N R<sub>a</sub> R<sub>b</sub> であって、R<sub>a</sub> 及び R<sub>b</sub> は、同じでも異なってもよく、H 又は ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル基である、基、好ましくは N H<sub>2</sub>、

・ - N O<sub>2</sub>、

・ - N ( C O - R<sub>c</sub> ) ( C O - R<sub>c</sub>' ) であって、R<sub>c</sub> 及び R<sub>c</sub>' は、同じでも異なってもよく、( C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルケニル基であるか、又はこれらを担持している炭素原子及び窒素原子と一緒に、5 ~ 10 個の原子を含むヘテロシクロアルキル基を形成する、基、

・ - N ( R<sub>a</sub>' ) - C ( = O ) - R、及び

【化 2】



( 式中：

\* R<sub>a</sub>' は、H 又は少なくとも 1 つのハロゲン原子によって置換されていてもよい ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル基であり、好ましくは、R<sub>a</sub>' は H であり；

10

20

30

40

50

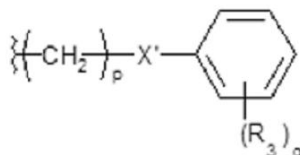
\* R は :

例えばハロゲン原子によって置換されていてもよい (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル基、  
(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニル基、

- Si R<sub>e</sub> R<sub>f</sub> R<sub>g</sub> 基によって置換されていてもよい (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキニル基であ  
って、R<sub>e</sub>、R<sub>f</sub> 及び R<sub>g</sub> は互いに独立して (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル基から選択される、基、並  
びに

次式 (I I) :

【化 3】



10

式中 :

p は、1 ~ 3 の整数であり ;

X' は、- S -、- O -、- NH -、- NR<sub>d</sub> -、- CH<sub>2</sub> -、- SO<sub>2</sub> -、及び  
- SO - から成る群から選択され、R<sub>d</sub> は H 又は (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル基であり ;

q は 0 又は 1 ~ 5 の整数であり ;

R<sub>3</sub> 基は、同じでも異なってもよく、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル基、ハロゲン  
原子、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ基、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) チオアルキル基、及び - NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> 基から  
成る群から選択され、R<sub>a</sub> 及び R<sub>b</sub> は、同じでも異なってもよく、H 又は (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)  
アルキル基であり、好ましくは - NH<sub>2</sub> である、

20

を有する基、

から成る群から選択される) ;

・ - CH<sub>2</sub> - C(=O) - R であって、式中、R は上記定義の通りである、基 ;

・ - N(R'<sub>a</sub>) - SO<sub>2</sub> - R であって、式中、R 及び R'<sub>a</sub> は上記定義の通りである、基  
であり、好ましくは、R'<sub>a</sub> は H である基 ;

・ - N(R'<sub>a</sub>) - C(=O) - OR であって、式中、R 及び R'<sub>a</sub> は上記定義の通りで  
ある、基であり、好ましくは、R'<sub>a</sub> は H である基 ;

30

・ - N(R'<sub>a</sub>) - C(=O) - N(R'<sub>a</sub>) - R であって、式中、R 及び R'<sub>a</sub> は上記定義  
の通りである、基であり、好ましくは、R'<sub>a</sub> は H である基 ;

・ - N(R'<sub>a</sub>) - SO<sub>2</sub> - N(R'<sub>a</sub>) - R であって、式中、R 及び R'<sub>a</sub> は上記定義の通  
りである、基であり、好ましくは、R'<sub>a</sub> は H である基、  
から成る群から選択され ;

- X は :

・ - SO<sub>2</sub> - N(R'<sub>b</sub>) - であって、R'<sub>b</sub> は H、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル基又は - C(=O) - CH=CH<sub>2</sub> 基である基、

・ - N(R'<sub>b</sub>) - SO<sub>2</sub> - であって、R'<sub>b</sub> は H 又は (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル基である、  
基、

40

・ - CO - NH -、

・ - NH - CO -、

・ - NH - CO - NH -、

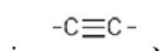
・ - NH - SO<sub>2</sub> - NH -、

・ - NH - CO - O -、

・ - CO - O -、

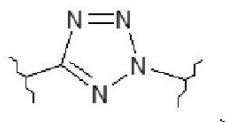
・ - HC = CH -、

【化 4】

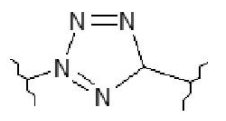


50

## 【化 5】

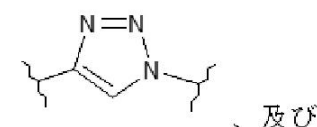


## 【化 6】



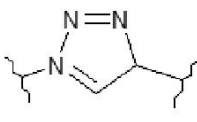
10

## 【化 7】



## 【化 8】

20



から成る群から選択され；

- n は 0 であるか、又は 1 ~ 4 の整数であり；
- R<sub>1</sub> 基は、同じでも異なってもよく、ハロゲン原子、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル基、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ基、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) チオアルキル基、-SCF<sub>3</sub>、-SF<sub>5</sub>、及び -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> 基から成る群から選択され、R<sub>a</sub> 及び R<sub>b</sub> は、同じでも異なってもよく、H 又は (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル基であり、好ましくは -NH<sub>2</sub> であり；

30

- m は 0 であるか、又は 1 ~ 5 の整数であり；
  - R<sub>2</sub> 基は、同じでも異なってもよく、ハロゲン原子、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル基、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ基、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) チオアルキル基、-SCF<sub>3</sub>、-SF<sub>5</sub>、及び -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> 基から成る群から選択され、R<sub>a</sub> 及び R<sub>b</sub> は、同じでも異なってもよく、H 又は (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル基であり、好ましくは -NH<sub>2</sub> である、
- を有し、がん、特に転移性がんの治療のための使用のための化合物に関する。

## 【0009】

したがって、本発明は、式 (I) の化合物の RAC1 阻害剤の作用に基づいている。

## 【図面の簡単な説明】

40

## 【0010】

図 1 ~ 3 は、化合物 (2) (又は A4.1) による Rac 誘発性細胞機能の阻害に関する。

【図 1】A4.1 (又は (2)) は、Rac 活性化因子誘発アクチン再構成を遮断する。Rac 活性化 1 時間前に、単独、又は (2) 若しくは指定濃度の NSC23766 と一緒に、血清フリー増殖培地中で、3T3 細胞をインキュベートした。ラッフルは矢印により示されている (左図)。ラッフルを有する細胞のパーセンテージを定量した (右図)。示された結果は独立した 3 実験の代表的なものである。

【図 2】(2) は細胞遊走を減らす。3T3 細胞を (2) 若しくは NSC23766 と共にインキュベートした、又はしなかった。左図、異なる時点での細胞を示す矢印を用いた

50

代表的な記録。右図、各実験条件における細胞速度の定量。示された結果は独立した2実験の代表的なものである。

【図3】(2)は、細胞接着を減らす。上図、10  $\mu$ m (2)若しくはNSC23766で前処理した、又は前処理しなかった線維芽細胞接着の代表的速度。下図、細胞接着に定量。示された結果は独立した3実験の代表的なものである。

【図4】(2)によってがん細胞に関係するRac依存性細胞機能の阻害に関する。図4A：乳がんセルラインMDA-MB-468及び乳がん腫瘍由来原発性ヒト線維芽細胞を、(2)を含む3Dゲル又は含まない3Dゲル中に播種した。72時間後に細胞侵入を観察した(n=3独立実験)。図4B：病巣に対する(2)の効果のアッセイ。

【図5】腹腔内注射後雄C57BL/6生体マウス由来の腎臓、脳、肝臓、心臓、血漿サンプル、及び肺の分析により、化合物(2)の薬物動態に関する。この図の曲線は、時間(分)に対する濃度( $\mu$ g/g)を示す。

10

【図6】生体パラメーター：体重、糖血、肝機能及び腎機能に対する化合物(2)の長期腹腔内注射の効果に関する。

【図7】生体パラメーター：体重、糖血、肝機能及び腎機能に対する化合物(2)の長期腹腔内注射の効果に関する。

【図8】生体パラメーター：体重、糖血、肝機能及び腎機能に対する化合物(2)の長期腹腔内注射の効果に関する。

【図9】5週齢NMR1マウスにおけるMDA-MB-468(ルシフェラーゼ+)セルラインを使用する異種移植マウス腫瘍モデルにおける転移を阻害するための化合物(2)のインビボ有効性に関する。

20

【発明を実施するための形態】

【0011】

本発明によれば、がんとして：結腸直腸がん、膵がん、乳がん、精巣がん、白血病、頭頸部腫瘍、又はメラノーマを挙げることができる。

【0012】

好ましい実施形態によれば、本発明は、乳がんの治療のための上記定義された式(I)の化合物に関する。

【0013】

本発明との関連で、表現「 $C_t \sim C_z$ ( $\dots$ )」は、 $t \sim z$ 個の炭素原子を有することができる炭素ベース鎖を意味し、例えば、 $C_1 \sim C_6$ は1～6個の炭素原子を有することができる炭素ベース鎖を意味する。

30

【0014】

本願の中で、用語「アルキル基」は、特に指定されない限り、1～6個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖、飽和炭化水素ベース脂肪族基を意味する。例として、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル又はペンチル基を挙げることができる。

【0015】

本発明の中で、用語「アルケニル基」としては、特に指定されない限り、2～6個の炭素原子を含む部分的不飽和、非芳香族炭化水素基が挙げられる。

40

【0016】

本発明の中で、用語「アルキニル基」は、少なくとも1つの三重結合を含み、特に指定されない限り、2～6個の炭素原子を含む非芳香族炭化水素基を意味する。

【0017】

本発明の中で、用語「ヘテロシクロアルキル基」は、O、S又はNから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～10員飽和又は部分的不飽和単環式又は二環式基を意味する。

【0018】

本発明の中で、用語「アルコキシ基」は、アルキル基は前に定義された通りである-O-アルキルラジカルを意味する。例として、-O-( $C_1 \sim C_4$ )アルキル基、特に、O-メチル基、O-エチル基、-O- $C_3$ アルキル基として-O-プロピル基、-O-イソプロ

50

ピル基、 $-O-C_4$ アルキル基として $-O$ -ブチル基、 $-O$ -イソブチル基又は $-O$ -tert-ブチル基を挙げることができる。

本発明の中で、用語「ハロゲン原子」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を意味する。

【0019】

実施形態によれば、 $X$ が $-HC=CH-$ である場合、この二重結合はシスであってもよく、トランスであってもよい。

【0020】

実施形態によれば、式(I)において、 $A$ が $-N(CO-R_c)(CO-R'_c)$ である場合、 $R_c$ 及び $R'_c$ は、同じでも異なってもよく、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル基である。好ましくは、 $A$ は、 $-N(CO-CH=CH_2)_2$ 基である。

10

【0021】

別の実施形態によれば、式(I)において、 $A$ が $-N(CO-R_c)(CO-R'_c)$ 基である場合、 $R_c$ 及び $R'_c$ は同じでも異なってもよく、これらを担持している炭素原子及び窒素原子と一緒に、5～10個の原子を含むヘテロシクロアルキル基を形成する。したがって、この実施形態によれば、 $A$ はマレイミド又はフタルイミドから誘導される基であってもよい。

【0022】

実施形態によれば、式(I)において、 $A$ が $-N(R'_a)-C(=O)-R$ 基である場合、 $R'_a$ は好ましくは $H$ である。この実施形態によれば、 $R$ は、好ましくは上記定義された式(II)の基である。好ましくは、式(II)において、 $X'$ は $-S-$ 、 $-O-$ 又は $-CH_2-$ であり、より好ましくは $-S-$ である。

20

【0023】

好ましくは、式(II)において、 $q$ は、0、1又は2である。

【0024】

好ましくは、式(II)において、 $R_3$ は、メチル、特に、 $p$ -Meなどのアルキル基である。

【0025】

好ましい実施形態によれば、式(I)において、 $A$ は、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(CO-CH=CH_2)_2$ 、及び $-N(R'_a)-C(=O)-R$ 、 $R'_a$ 及び $R$ は上記定義の通りである、から成る群から選択される。

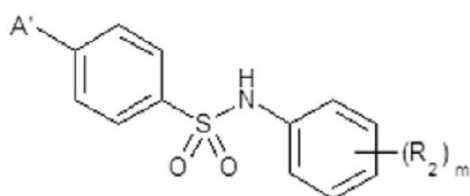
30

【0026】

好ましい実施形態によれば、式(I)において、 $A$ は、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(CO-CH=CH_2)_2$ 、及び $-NH-C(=O)-R$ 、 $R$ は上記定義の通りである、から成る群から選択される。

本発明により使用される化合物の好ましいサブグループは、次式(III)：

【化9】



(III)

40

式中：

-  $A'$  は、 $NO_2$ 又は $NH_2$ であり；及び  
-  $m$ 及び $R_2$ は、式(I)の上記定義の通りである、  
を有する化合物により構成される。

【0027】

式(III)の化合物は、 $A$ が $NO_2$ 又は $NH_2$ であり、 $n=0$ 、 $X$ が $-SO_2-NH-$

50

である、上記定義された式 ( I ) の化合物に相当する。

【 0 0 2 8 】

好ましくは、式 ( I I I ) において、 $m$  は、1 又は 2 である。

【 0 0 2 9 】

好ましくは、式 ( I I I ) において、同じでも異なってもよく、 $R_2$  基は、アルコキシ基から選択される。

【 0 0 3 0 】

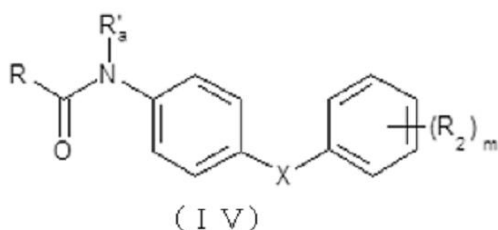
実施形態によれば、式 ( I I I ) において、 $R_2$  は、メトキシ基である。好ましくは、 $m = 1$  である場合、 $R_2$  は、オルト位又はメタ位のメトキシ基である。好ましくは、 $m = 2$  である場合、 $R_2$  は、2 位及び 5 位のメトキシ基である。

10

【 0 0 3 1 】

本発明により使用される化合物の別の好ましいサブグループは、次式 ( I V ) :

【 化 1 0 】



20

式中、 $R$ 、 $R'_a$ 、 $X$ 、 $m$ 、及び  $R_2$  は、式 ( I ) の上記定義の通りである、を有する化合物により構成される。

【 0 0 3 2 】

式 ( I V ) の化合物は、 $A$  が  $-N(R'_a)-C(=O)-R$  であり、 $n = 0$  である、上記定義された式 ( I ) の化合物に相当する。

【 0 0 3 3 】

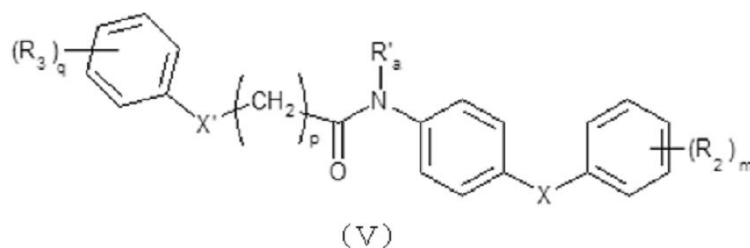
実施形態によれば、式 ( I V ) において、 $R'_a$  は  $H$  である。実施形態によれば、式 ( I V ) において、 $R$  は、上記定義された式 ( I I ) の基である。好ましくは、式 ( I I ) において、 $X'$  は  $-S-$ 、 $-O-$  又は  $-CH_2-$  であり、より好ましくは  $-S-$  である。好ましくは、式 ( I I ) において、 $q$  は、0、1 又は 2 である。好ましくは、式 ( I I ) において、 $R_3$  は、メチル、特に、 $p-Me$  などのアルキル基である。

30

【 0 0 3 4 】

本発明により使用される化合物の別の好ましいサブグループは、次式 ( V ) :

【 化 1 1 】



40

式中、 $R'_a$ 、 $X$ 、 $X'$ 、 $p$ 、 $q$ 、 $m$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  は、式 ( I ) の上記定義の通りである、を有する化合物により構成される。

【 0 0 3 5 】

式 ( V ) の化合物は、 $R$  が上記定義された式 ( I I ) の基である、上記定義された式 ( I V ) の化合物に相当する。

【 0 0 3 6 】

50



実施形態によれば、式 (V) において、 $R'_a$  は、H である。好ましくは、式 (V) の化合物について、 $X'$  は - S - 、 - O - 又は - CH<sub>2</sub> - であり、より好ましくは - S - である。

【0037】

好ましくは、式 (V) において、 $q$  は、0、1 又は 2 である。

【0038】

好ましくは、式 (V) において、 $R_3$  は、メチル、特に、 $p$ -Me などのアルキル基である。

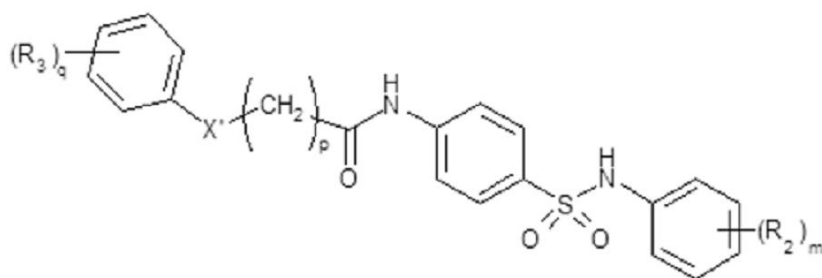
【0039】

好ましくは、式 (V) において、 $m$  は 1 又は 2 であり、 $R_2$  基は、アルキル基及びアルコキシ基から選択される。

【0040】

本発明により使用される化合物の別の好ましいサブグループは、次式 (VI) :

【化12】



(VI)

式中、 $X'$ 、 $p$ 、 $q$ 、 $m$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  は、式 (I) の上記定義の通りである、を有する化合物により構成される。

【0041】

式 (VI) の化合物は、 $R'_a$  が H であり、 $X$  が - SO<sub>2</sub> - NH - である、上記定義された式 (V) の化合物に相当する。

【0042】

好ましくは、式 (VI) において、 $q = 0$  又は 1 であり、 $R_3$  基は上記定義されたアルキル基から選択される。

【0043】

好ましくは、式 (VI) において、 $X'$  は、- CH<sub>2</sub> - 又は - S - である。

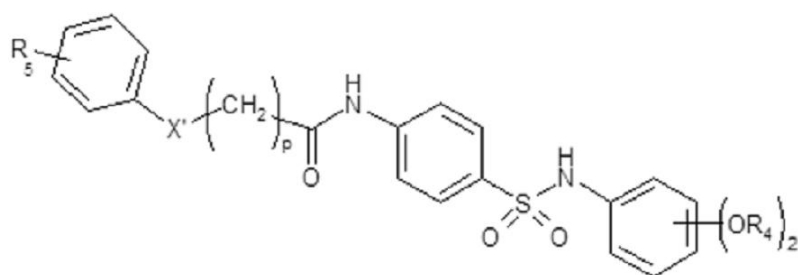
【0044】

好ましくは、式 (VI) において、 $m = 1$  又は 2 であり、 $R_2$  基は上記定義されたアルキル基及びアルコキシ基から選択される。

【0045】

本発明により使用される化合物の別の好ましいサブグループは、次式 (VII) :

【化13】



(VII)

10

20

30

40

50

式中：

- X' 及び p は、式 ( I ) の上記定義の通りであり、
- R<sub>5</sub> は、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル基であり；及び
- R<sub>4</sub> 基は、同じでも異なってもよく、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル基から選択される、  
を有する化合物により構成される。

【 0 0 4 6 】

好ましくは、式 ( V I I ) において、X' は、- C H<sub>2</sub> - 又は - S - である。

【 0 0 4 7 】

本発明は、このような上記定義された次式 ( I ) を有する化合物にも関する。本発明は、前記式が上記定義された通りである、このような式 ( I I I )、( I V )、( V )、( V I )、及び ( V I I ) のうち 1 つを有する化合物にも関する。

10

本発明により使用される好ましい化合物として、次のように挙げることができる：

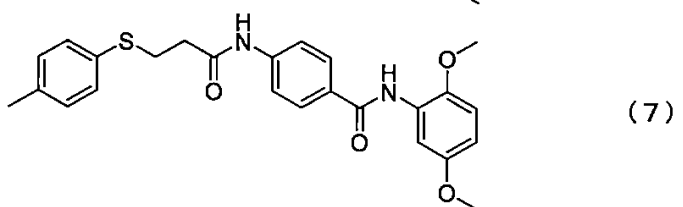
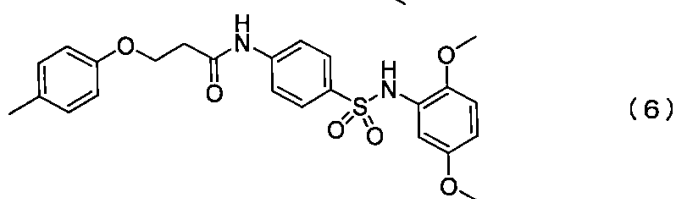
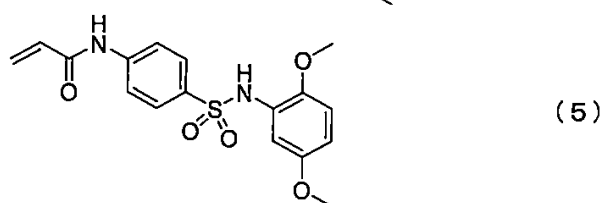
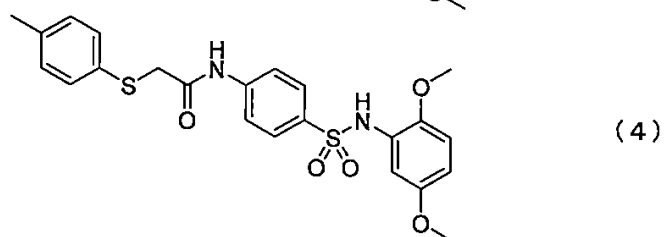
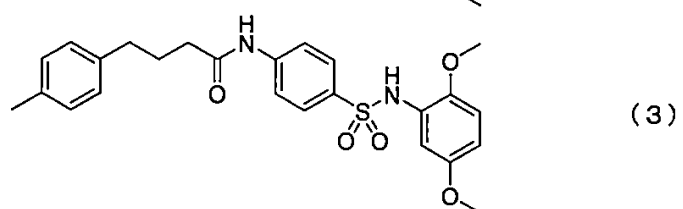
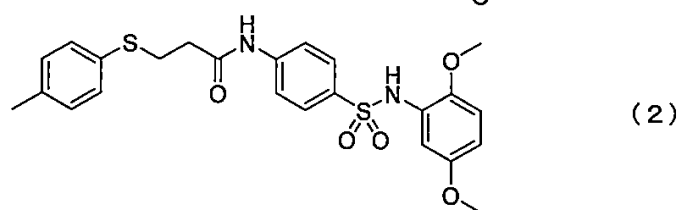
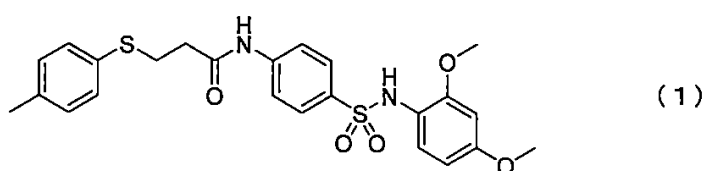
20

30

40

50

## 【化 1 4 - 1】



10

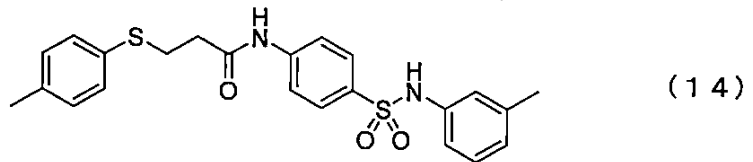
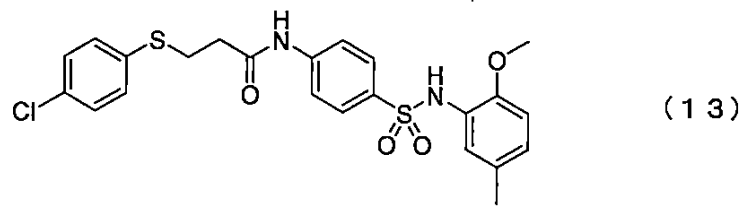
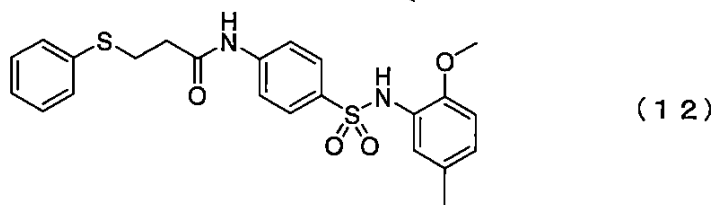
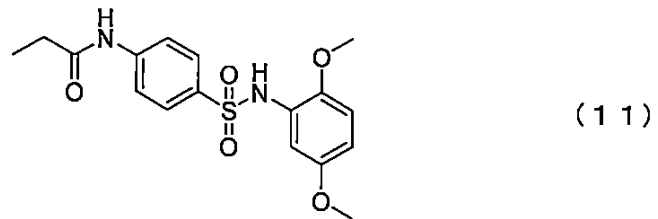
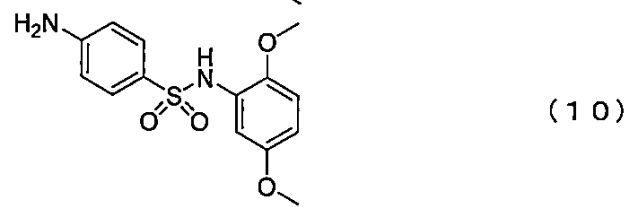
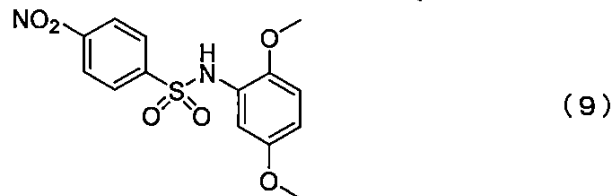
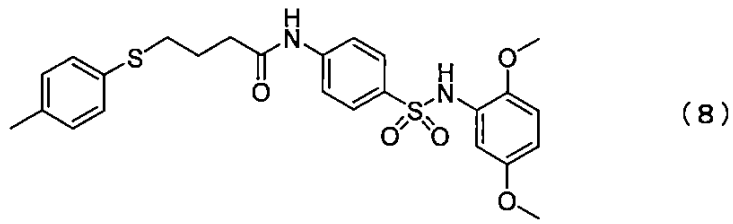
20

30

40

50

## 【化 1 4 - 2】



10

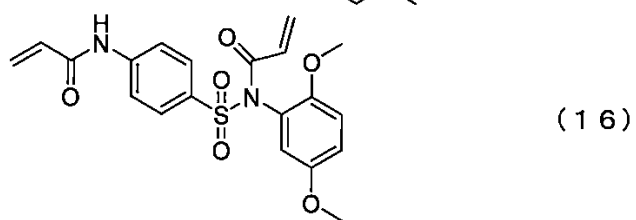
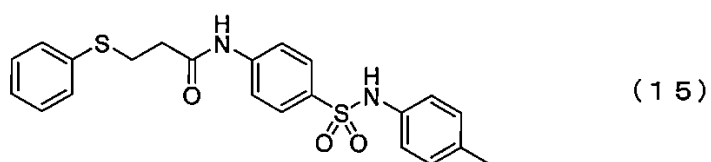
20

30

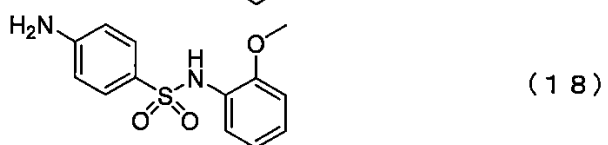
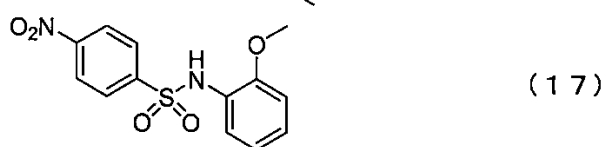
40

50

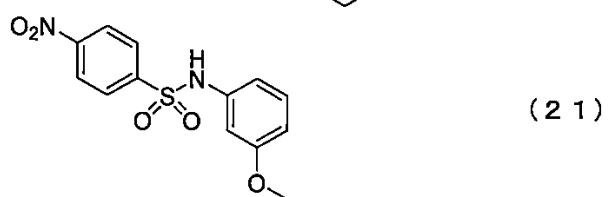
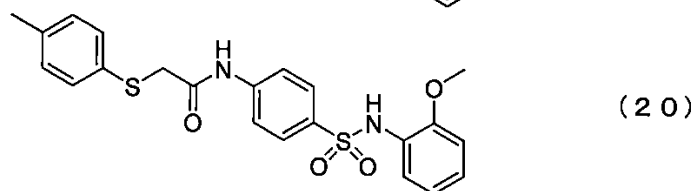
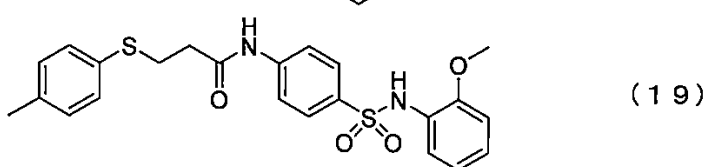
## 【化 1 4 - 3】



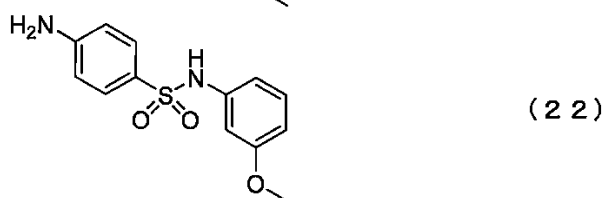
10



20



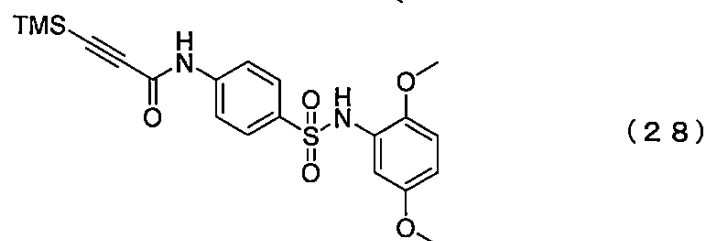
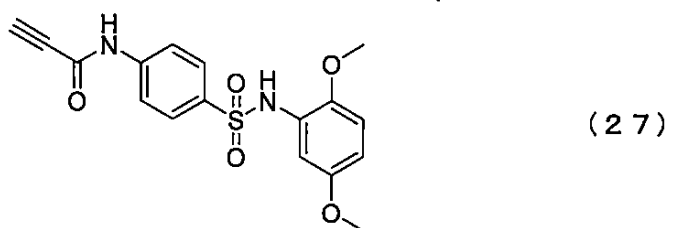
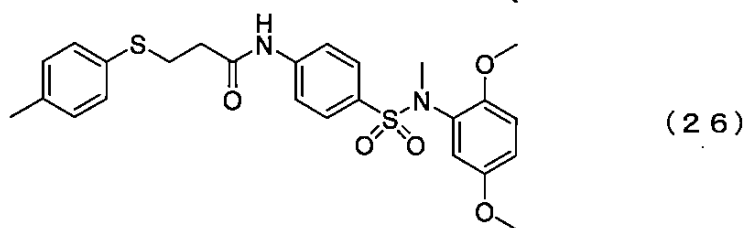
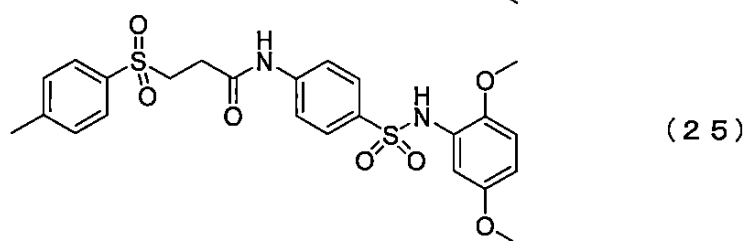
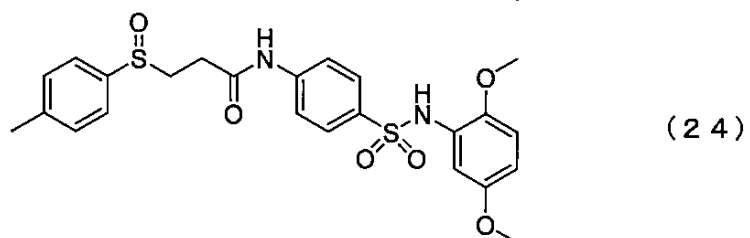
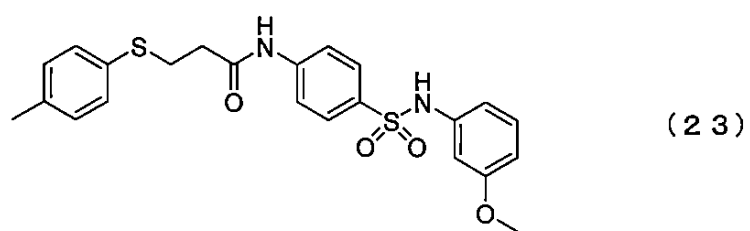
30



40

50

【化 1 4 - 4】



10

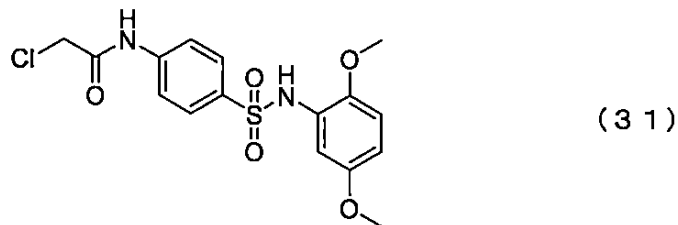
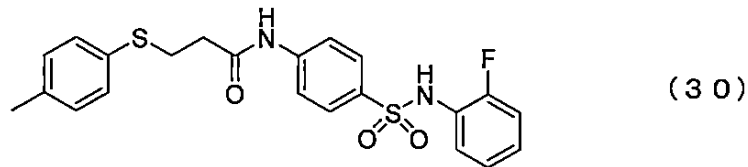
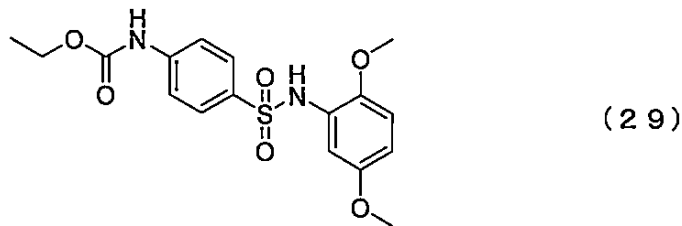
20

30

40

50

## 【化 1 4 - 5】



## 【0048】

このような好ましい化合物として、次のものを挙げることができる：(3)、(4)、(5)、(6)、(7)、(8)、(9)、(10)、(11)、(16)、(17)、(18)、(19)、(20)、(21)、(22)、(23)、(24)、(25)、(26)、(27)、(28)、(29)、(30)、及び(31)。

## 【0049】

本発明は、上記定義された化合物、特に式(I)、(III)、(IV)、(V)、(VI)又は(VII)のうち1つを有する化合物を含む薬物にも関する。

## 【0050】

本発明は、上記定義された化合物、特に式(I)、(III)、(IV)、(V)、(VI)又は(VII)のうち1つを有する化合物、及び少なくとも1つの薬剂的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物にも関する。

## 【0051】

これらの医薬組成物は、本発明による少なくとも1つの化合物、又は薬剂的に許容可能な塩の効果的投与量、及び少なくとも1つの薬剂的に許容可能な賦形剤を含む。

## 【0052】

前記賦形剤は、医薬品形態及び所望の投与方法に応じて、当業者に公知の通常の賦形剤から選択される。

## 【実施例】

## 【0053】

式(I)の化合物の製造

本発明の1つの実施形態は、次のスキームにより表されるスルホンアミド化合物に関する。

## 【0054】

これらの系列の代表例として、スルホンアミド誘導体の合成はスキーム1に示されているように様々な末端アニリン化合物の機能付与するに進む。スキーム1に示されているように塩基条件下、第一級アニリンと適切な塩化p-ニトロベンゼンスルホニルとを反応させることにより、スルホンアミドを導入した。鉄の存在下、ニトロ基をさらに還元することにより、スルホンアミド部分を有するアニリンを得る。それから、最終的に、得ら

10

20

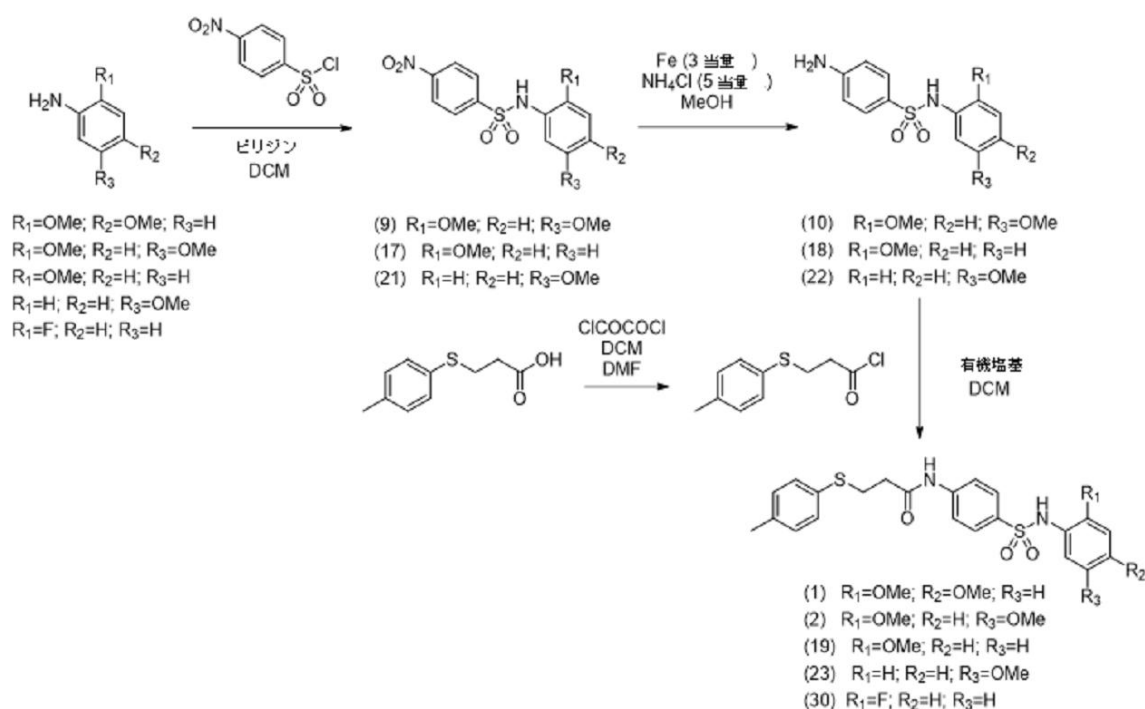
30

40

50

れた第一級アニリンを適切な塩化アシルでアシル化することにより、式 (V I) に示されたものの 1 つと同様な所望の誘導体を得る。

## 【化 1 5】

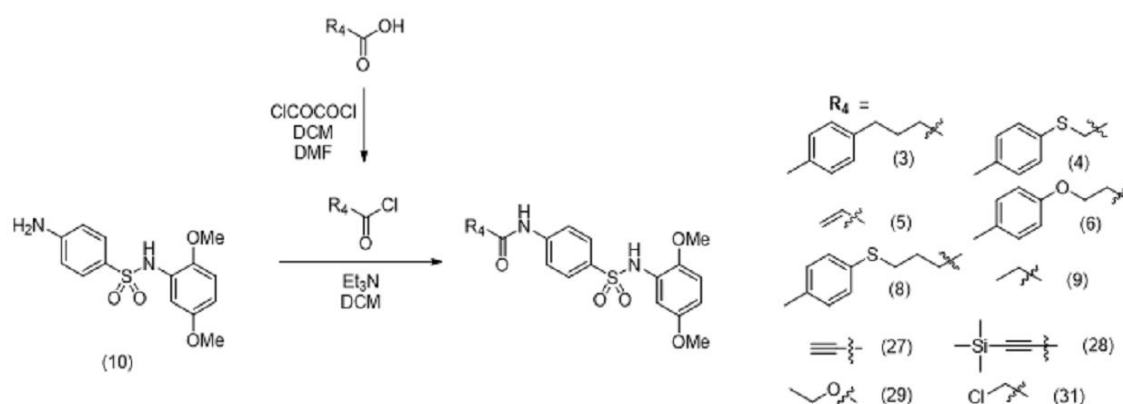


スキーム 1

【 0 0 5 5 】

本発明の別の実施形態は、スルホンアミドの末端アミドの様々な官能基を特徴とする化合物の別のサブグループに関する。スキーム 2 は、これらの修飾の代表例を示す。合成は、スルホンアミドにより事前に得られた置換第一級アニリン（例えば、スキーム 2）の化合物（10）で示されているように）から開始する。様々な塩化アシル誘導体の存在下、塩基性条件下でアシル化を行う。

## 【化 1 6】



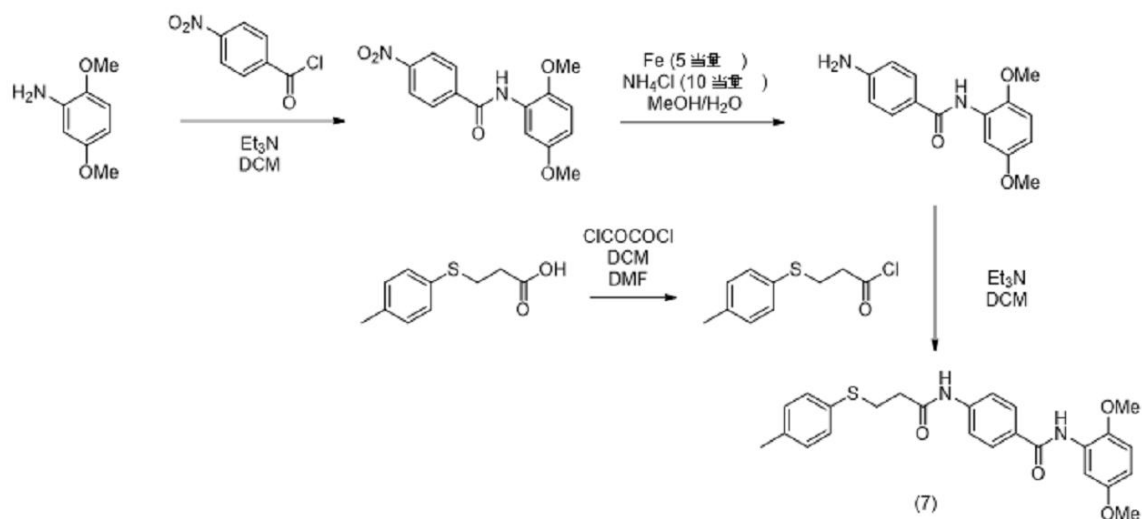
スキーム 2

【 0 0 5 6 】

スキーム 3 は、スルホンアミド化合物の代わりに、化合物 (7) を得る次の例で表されたアミド化合物に関する。



## 【化 17】

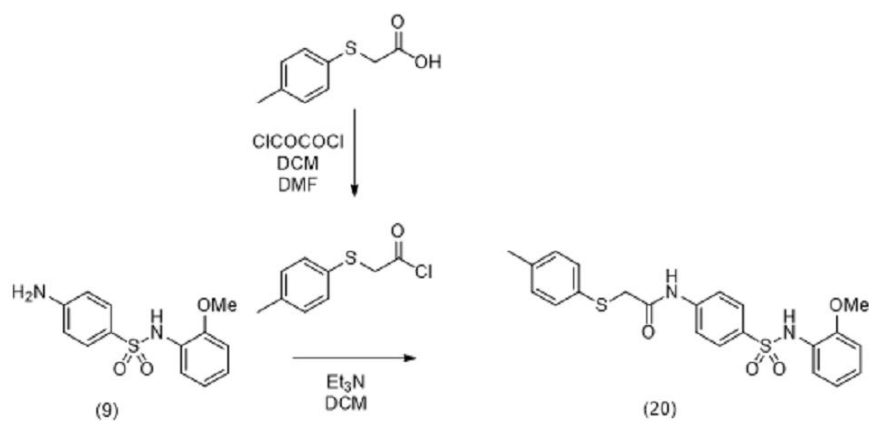


スキーム 3

## 【0057】

スキーム 4 は、化合物 (2) の最初の芳香環の変型と、その最初のアシル化試薬の修飾を合わせたスルホンアミド誘導体の例の合成を示す。この合成は、標準条件下、第一級アニリンのアシル化を含む。

## 【化 18】

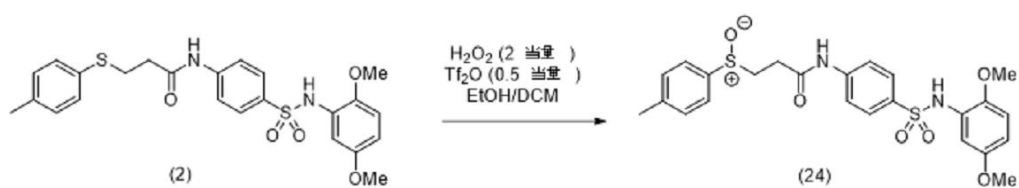


スキーム 4

## 【0058】

スキーム 5 及びスキーム 6 は、元のスルホンアミドサブグループから生じるスルホキシド及びスルホン化合物の合成の代表例を示す。

## 【化 19】



スキーム 5

10

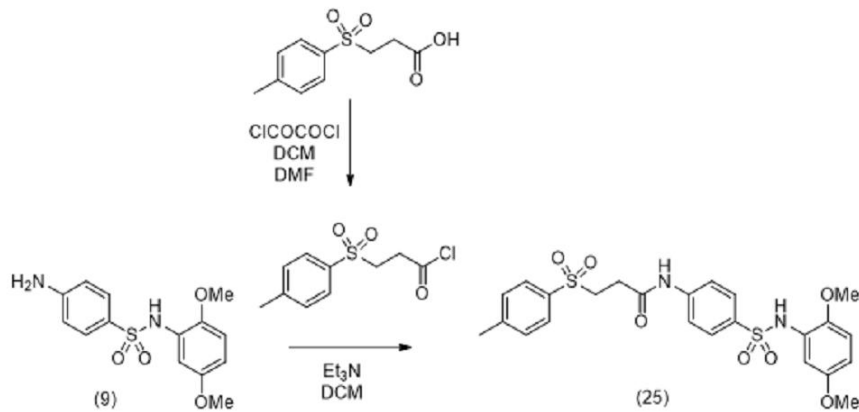
20

30

40

50

## 【化 2 0】

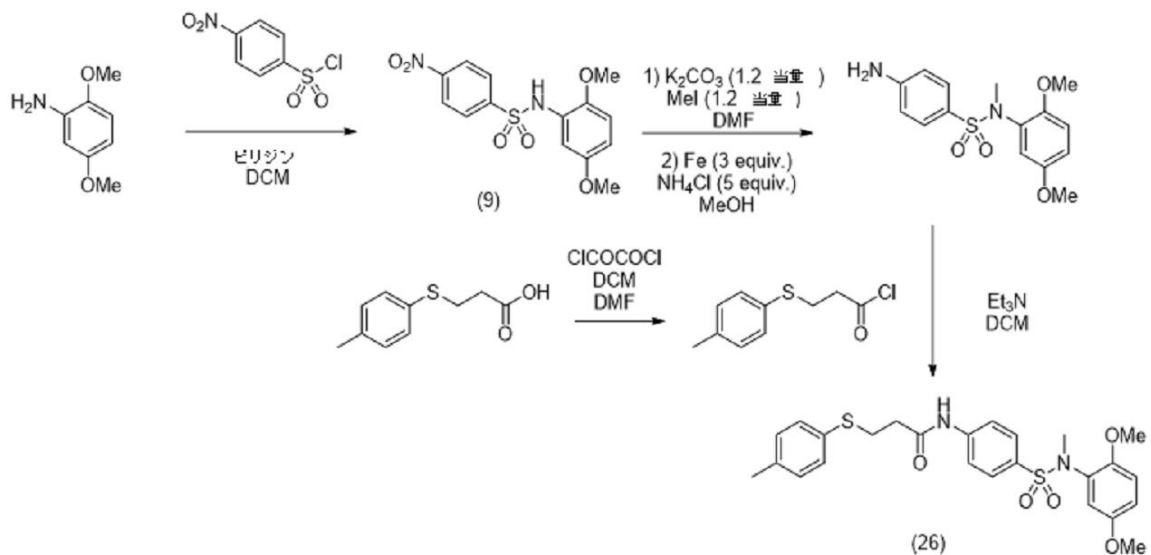


スキーム 6

## 【 0 0 5 9】

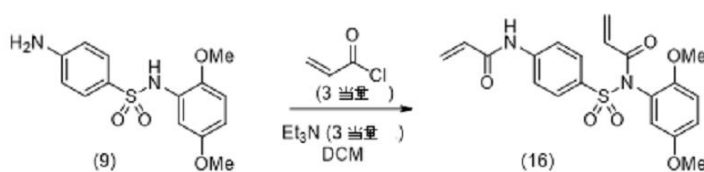
実施形態の別の代表例として、スキーム 7 及び 8 は、窒素原子上に更なる官能基を有するスルホンアミドを示す。スルホンアミドの遊離  $\text{NH}$  の官能基化は、塩基性条件下、ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体のアルキル化により得られる。その後のニトロ基の還元及び得られた第一級アニリンのアシル化の後、これらの化学変換によりスキーム 7 の実施例 (26) で示されたように  $\text{N}$ -置換スルホンアミドを得る。スルホンアミドの遊離  $\text{NH}$  の官能基化は、スキーム 8 に示されているようにアシル化条件下でも得られる。

## 【化 2 1】



スキーム 7

## 【化 2 2】



スキーム 8

## 【 0 0 6 0】

実験詳細全般

10

20

30

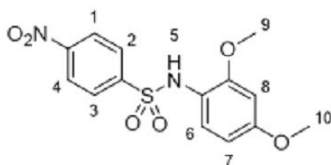
40

50

使用前に標準的方法により溶媒を精製した；あるいは、MB SPS-800-無水溶媒システムを使用してジクロロメタンを乾燥した。市販試薬を、Sigma Aldrichから購入し、精製しないで使用した。1時間水素化カルシウムと共に溶媒を還流することにより、無水ジクロロメタンを得て、アルゴン下で蒸留した。反応に使用するガラス器具は真空下又はアルゴン流下のいずれかで数分間火力乾燥した。厳密な無水条件下及びアルゴン流/アルゴン陽圧下で反応を行った。 $^1\text{H}$ 及び $^{13}\text{C}$  NMRスペクトルを、300・13 MHz ( $^1\text{H}$ 用) 及び75・47 MHz ( $^{13}\text{C}$ 用) に慎重に調節され、プローブの温度は室温(約293~294 K)に設定された5 mm内径BBOプローブを取り付けたBruker Avance 300分光装置、並びに400・13 MHz ( $^1\text{H}$ 用) 及び100・61 MHz ( $^{13}\text{C}$ 用) に慎重に調節された5 mm内径BBO+プローブを取り付けたBruker Avance 400分光装置で記録した。スペクトルに対しては、分析を実施する溶媒を参照する( $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$ については7.26 ppm及び $^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$ については77.16 ppm、 $^1\text{H}$  DMSOについては2.5 ppm及び $^{13}\text{C}$  DMSOについては39.52 ppm)。化学シフト( )はppmが使用され、カップリング定数(J)はHzが使用され、次のスプリットの略記が使用される：s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線、q = 四重線、qt = 五重線、sx = 六重線、sp = 七重線、m = 山状及びbr = ブロード。標準的パルスプログラムを使用して、二次元 $^1\text{H}$ 、 $^1\text{H}$ (COSY)、又は $^1\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ (HSQC、HMBC)実験を用いて全帰属を確認した。市販プレートートのTLC(Kieselgel 60 F254)により全反応をモニターし、 $\text{KMnO}_4$ 溶液 [ $\text{KMnO}_4$ (3 g)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (20 g)、NaOH(5%水溶液；5 mL)、 $\text{H}_2\text{O}$ (300 mL)] 及び加熱又は可能な場合UV(254 nm)により化合物を可視化した。高純度グレード(Merkグレード9385)細孔径60、230~400メッシュ粒度シリカゲル(Sigma Aldrich)を使用して、フラッシュカラムクロマトグラフィーを行った。クロマトグラフィー用に使用される溶媒を、Buchirota vapor R-220-SEで事前に蒸留した。化学イオン化(CI)用にThermoFinnigan DSQII四極分光装置(TracUltra GC装置と連結)、及びエレクトロスプレーイオン化(ESI)用にThermoFinnigan LCQ Advantage分光装置で、低分解能質量分析(MS)を記録した。ThermoFinnigan MAT95XL分光装置(CI用)及びThermoFisher Scientific LTQ-Orbitrap分光装置(ESI用)で、高分解能質量分析(HRMS)を記録した。

#### 【0061】

実施例1：N-(2,4-ジメトキシフェニル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド【化23】



#### 【0062】

無水DCM(175 mL)に溶解された2,4-ジメトキシアニリン(4.87 g、31.59 mmol)の溶液に、ピリジン(2.56 mL、31.59 mmol)を添加した。無水DCMに溶解された塩化4-ニトロベンゼンスルホン(7 g、31.59 mmol)を滴下した。室温で24時間攪拌後、反応混合物を水でクエンチした。DCMで抽出後、有機層を10%  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 水溶液、次いで、NaCl飽和水溶液で洗浄した。 $\text{MgSO}_4$ で乾燥後、ろ過及び真空下濃縮することにより、粗生成物を得た。シリカゲルカラムのクロマトグラフィー(PE/EtOAc：7/3)により粗混合物を精製して淡褐色固体の所望のN-(2,4-ジメトキシフェニル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド(7.8 g、23 mmol)を収率78%で得た。(Rf = 0.82 (EP/EtOAc

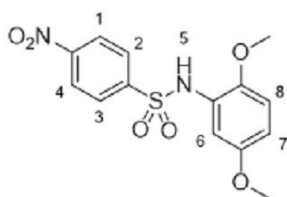
: 1 / 1) ); mp = 161 。RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.22 (d, 2H,  $\text{H}^1 - \text{H}^4$ ), 7.84 (d, 2H,  $\text{H}^2 - \text{H}^3$ ), 7.46 (d, 1H,  $\text{H}^8$ ), 6.66 (s, 1H,  $\text{H}^5$ ), 6.47 (dd, 1H,  $\text{H}^7$ ), 6.27 (d, 1H,  $\text{H}^6$ ), 3.77 (s, 3H,  $\text{H}^{10}$ ), 3.47 (s, 3H,  $\text{H}^9$ )。RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 159.2 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 152.1 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 150.0 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 144.9 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 128.6 ( $\text{C}^2 - \text{C}^3$ ), 125.7 ( $\text{C}^8$ ), 123.7 ( $\text{C}^1 - \text{C}^4$ ), 117.2 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 104.6 ( $\text{C}^7$ ), 98.7 ( $\text{C}^6$ ), 55.5 ( $\text{CH}_3$ ), 55.4 ( $\text{CH}_3$ )。HRMS:  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  計算値: 361.0470; 実測値: 361.0470。IR: 3269 (N-H), 3109 (Car-H), 2840 (OC-H), 1523 (as  $\text{NO}_2$ ), 1352 (s  $\text{NO}_2$ ), 128 (as  $\text{SO}_2$ ), 1159 (s  $\text{SO}_2$ )。

10

## 【0063】

実施例2: N-(2,5-ジメトキシフェニル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド(9)

## 【化24】



20

## 【0064】

DCM (175 mL) 中の 2,5-ジメトキシアニリン (4.87 g、31.59 mmol) の溶液に、ピリジン (2.56 mL、31.59 mmol) 及び DCM 中の塩化 4-ニトロベンゼンスルホニル (7 g、31.59 mmol) の溶液を逐次滴下した。室温で 24 時間攪拌後、反応混合物を  $\text{H}_2\text{O}$  でクエンチした。DCM で 3 回抽出後、有機層を 10%  $\text{K}_2\text{CO}_3$  水溶液、及び  $\text{NaCl}$  飽和水溶液で洗浄した。 $\text{MgSO}_4$  で乾燥、ろ過及び真空下での濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィー (PE/AcOEt: 7/3) により粗生成物を精製して、黄色固体の所望の化合物 (9) (7.8 g、23 mmol) を収率 78% で得た。(Rf = 0.88 (EP/EtOAc: 1/1)); mp = 165 。RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.24 (d, 2H,  $\text{H}^1 - \text{H}^4$ ), 7.94 (d, 2H,  $\text{H}^2 - \text{H}^3$ ), 7.17 (d, 1H,  $\text{H}^6$ ), 7.06 (s, 1H,  $\text{H}^5$ ), 6.67 (dd, 1H,  $\text{H}^8$ ), 6.61 (d, 1H,  $\text{H}^7$ ), 3.77 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.59 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )。RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 159.0 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 150.2 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 144.8 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 143.9 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 128.5 ( $\text{C}^2 - \text{C}^3$ ), 125.4 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 124.0 ( $\text{C}^1 - \text{C}^4$ ), 111.5 ( $\text{C}^8$ ), 110.8 ( $\text{C}^7$ ), 108.3 ( $\text{C}^6$ ), 56.7 ( $\text{CH}_3$ ), 55.8 ( $\text{CH}_3$ )。HRMS:  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  計算値: 361.0470; 実測値: 361.0470。IR: 3310 (N-H), 3107 (Car-H), 2841 (OC-H), 1534 (as  $\text{NO}_2$ ), 1391 (s  $\text{NO}_2$ ), 1345 (as  $\text{SO}_2$ ), 1157 (as  $\text{NO}_2$ )。

30

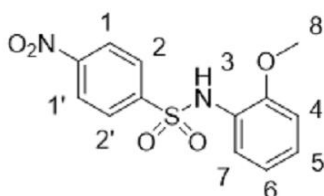
40

## 【0065】

実施例3: N-(2-メトキシフェニル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド(17)

50

## 【化 2 5】



## 【0066】

10

DCM (40 mL) 中の *o*-アニシジン (2 mL、15 mmol) の溶液に、無水ピリジン (1.15 mL、15 mmol) 及び DCM (40 mL) 中の塩化 4-ニトロベンゼンスルホニル (3.32 g、15 mmol) の溶液を逐次滴下した。室温で 24 時間攪拌後、反応混合物を H<sub>2</sub>O (80 mL) でクエンチした。DCM で 3 回抽出後、有機層を 10 % K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (60 mL)、及び NaCl 飽和水溶液 (60 mL) で洗浄した。MgSO<sub>4</sub> で乾燥、ろ過及び真空下での濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc: 90/10 ~ 0/100) により粗生成物を精製して、黄色固体の所望の化合物 (17) (4.28 g、13.9 mmol) を収率 93 % で得た。 (R<sub>f</sub> = 0.74 (PE/EtOAc: 7/3), mp = 156.5 °C) <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.23 (dt, J<sub>2-2'</sub> = 2, 1 Hz, J<sub>2-1'</sub> = 9, 0 Hz, 2H, H<sub>2</sub> 及び H<sub>2'</sub>), 7.91 (dt, J<sub>1-1'</sub> = 2, 1 Hz, J<sub>1-2'</sub> = 9, 0 Hz, 2H, H<sub>1</sub> 及び H<sub>1'</sub>), 7.55 (dd, J<sub>7-5</sub> = 1.6 Hz, J<sub>7-6</sub> = 7.8 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.10 (dt, J<sub>6-4</sub> = 1.6 Hz, J<sub>6-7</sub> = 7.8 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.04 (bs, 1H, H<sub>3</sub>), 6.94 (dt, J<sub>6-4</sub> = 1.2 Hz, J<sub>5-4</sub> = 7.8 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 6.74 (dd, J<sub>4-5</sub> = 7.8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.62 (s, 3H, H<sub>8</sub>)。 <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 150.3, 150.0, 145.0 (C<sup>IV</sup> Ar), 128.6 (C<sub>2</sub> 及び C<sub>2'</sub>), 126.7 (C<sub>6</sub>), 124.0 (C<sub>1</sub> 及び C<sub>1'</sub>), 122.3 (C<sub>7</sub>), 121.4 (C<sub>5</sub>), 110.9 (C<sub>4</sub>), 77.4 (C<sup>IV</sup> Ar), 55.7 (C<sub>8</sub>)。 MS (EI, m/z): [M<sup>++</sup>] = 308.0: HRMS [M+Na]<sup>+</sup> 計算値: 331.0356; 実測値: 331.0359。 IR (cm<sup>-1</sup>): 3244 (NH), 3100 (=C-H), 1525 (NO<sub>2</sub>), 1310 (as SO<sub>2</sub>)。

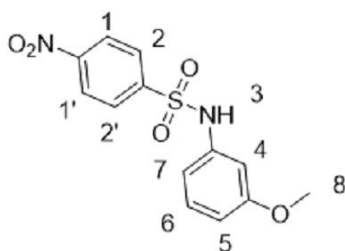
20

30

## 【0067】

実施例 4: N-(3-メトキシフェニル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド (21)

## 【化 2 6】



40

## 【0068】

DCM (40 mL) 中の *m*-アニシジン (2 mL、15 mmol) の溶液に、無水ピリジン (1.15 mL、15 mmol) 及び DCM (40 mL) 中の塩化 4-ニトロベンゼンスルホニル (4.54 g、14.6 mmol) の溶液を逐次滴下した。室温で 24 時間攪拌後、反応混合物を H<sub>2</sub>O (80 mL) でクエンチした。DCM で 3 回抽出後、有機層を 10 % K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (60 mL)、及び NaCl 飽和水溶液 (60 mL) で洗浄した。

50

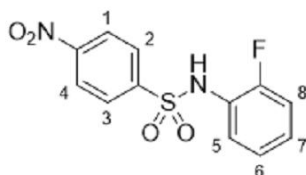
MgSO<sub>4</sub>で乾燥、ろ過及び真空下での濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィー（PE/EtOAc：90/10～0/100）により粗生成物を精製して、黄色固体の所望の化合物（21）（4.53 g、14.7 mmol）を収率98%で得た。（R<sub>f</sub> = 0.58（PE/EtOAc：5/5）；mp = 119.4）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz, CDCl<sub>3</sub>）：8.27（dt, J<sub>2-2'</sub> = 2, 1 Hz, J<sub>2-1</sub> = 9, 0 Hz, 2H, H<sub>2</sub>及びH<sub>2'</sub>）、7.97（dt, J<sub>1-1'</sub> = 2, 1 Hz, J<sub>1-2</sub> = 9, 0 Hz, 2H, H<sub>1</sub>及びH<sub>1'</sub>）、7.15（m, 1H, H<sub>7</sub>）、7.09（s, 1H, H<sub>3</sub>）、6.69（m, 2H, H<sub>4</sub>及びH<sub>6</sub>）、6.62（m, 1H, H<sub>5</sub>）、3.75（s, 3H, H<sub>8</sub>）。<sup>13</sup>C NMR（75 MHz, CDCl<sub>3</sub>）160.6, 150.4, 144.6, 136.7（C<sup>IV</sup> Ar）130.6（C<sub>7</sub>）、128.7（C<sub>1</sub>及びC<sub>1'</sub>）、124.4（C<sub>2</sub>及びC<sub>2'</sub>）、114.0（C<sub>5</sub>）、121.5（C<sub>5</sub>）、111.7, 108.1（C<sub>4</sub>及びC<sub>6</sub>）、55.5（C<sub>8</sub>）。MS（EI, m/z）：[M<sup>+</sup>] = 308.0 HRMS：[M+H]<sup>+</sup> 計算値：309.0537；実測値：309.0540。IR（cm<sup>-1</sup>）：3245（NH）、3113（=C-H）、1528（NO<sub>2</sub>）、1306（as SO<sub>2</sub>）。

10

## 【0069】

実施例5：N-（2,4-ジメトキシフェニル）-4-ニトロベンゼンスルホンアミド【化27】

20



## 【0070】

無水DCM（60 mL）に溶解された4-フルオロアニリン（15 mmol、1.45 mL）の溶液に、ピリジン（15 mmol、1.15 mL）及び無水DCMに溶解された塩化4-ニトロベンゼン-1-スルホニル（15 mmol、3.32 g）を滴下した。室温で24時間攪拌後、反応混合物を水でクエンチした。水層をDCMで2回抽出した。合わせた有機層をH<sub>2</sub>Oで洗浄してから、10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液及びNaCl飽和水溶液で洗浄した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥、ろ過及び真空下での濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィー（精製DCM）により粗生成物を精製して、N-（2,4-ジメトキシフェニル）-4-ニトロベンゼンスルホンアミド（3.3 g、11.15 mmol）を収率75%で得た（R<sub>f</sub> = 0.53（DCM 100%）；mp = 166）。RMN <sup>1</sup>H（300 MHz, CDCl<sub>3</sub>）：8.29（d, 2H, H<sup>1</sup>-H<sup>4</sup>）、7.94（d, 2H, H<sup>2</sup>-H<sup>3</sup>）、7.55-7.65（m, 1H, H<sup>6</sup>）、7.10-7.17（m, 2H, H<sup>5</sup>-H<sup>7</sup>）、6.92-7.15（m, 1H, H<sup>8</sup>）、6.80（s, 1H, NH）。RMN <sup>13</sup>C（75 MHz, CDCl<sub>3</sub>）：[153.0 - 156.3]（C-F）、150.6（C<sup>IV</sup>）、144.6（C<sup>IV</sup>）、128.6（C<sup>2</sup>-C<sup>3</sup>）、[127.7 - 127.8]（Car）、[125.2 - 125.3]（Car）、124.8（C<sup>6</sup>）、124.5（C<sup>1</sup>-C<sup>4</sup>）、[123.4 - 123.6]（C<sup>IV</sup>）、[115.8 - 116.0]（C<sup>8</sup>）。HRMS：[M+Na]<sup>+</sup> 計算値：319.0173；実測値：319.0165。IR（cm<sup>-1</sup>）：3259（NH）、1604, 1519（NO<sub>2</sub>）、1341（as SO<sub>2</sub>）；1309；1160。

30

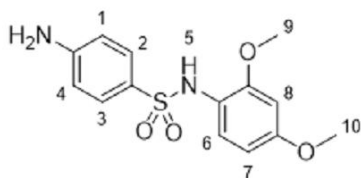
40

## 【0071】

実施例6：4-アミノ-N-（2,4-ジメトキシフェニル）ベンゼンスルホンアミド

50

## 【化 2 8】



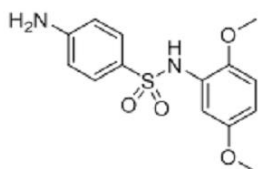
## 【0072】

MeOH中のN-(2,4-ジメトキシフェニル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド(2g、6.48mmol)の溶液に、鉄(1.06g、19mmol)及びNH<sub>4</sub>Cl水溶液(20mLのH<sub>2</sub>O中に1.72g、32.46mmol)を連続的に添加した。70℃で60時間撹拌後、反応混合物を焼結ロート上のセライトパッドによりろ過した。アセトン、DCM及び酢酸エチルで連続的に洗浄した後、二相になった混合物を分離した。水層をDCMで2回抽出した。合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を真空下濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EtOAc:1/1)により精製して、淡褐色固体の所望の化合物(1.37g、4.44mmol)を収率68%で得た。(R<sub>f</sub>: 0.22 (EP/EtOAc: 1/1); mp: 115℃)。RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.41 (d, 2H, H<sup>2</sup>-H<sup>3</sup>), 7.37 (d, 1H, H<sup>8</sup>), 6.562 (s, 1H, H<sup>5</sup>), 6.537 (d, 2H, H<sup>1</sup>-H<sup>2</sup>), 6.420 (dd, 1H, H<sup>8</sup>), 6.280 (d, 1H, H<sup>6</sup>), 3.754 (s, 3H, H<sup>10</sup>), 3.534 (s, 3H, H<sup>9</sup>)。RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 158.153 (C<sup>6'</sup>), 151.798 (C<sup>5'</sup>), 150.448 (C<sup>0</sup>), 129.404 (C<sup>3</sup>-C<sup>4</sup>), 127.423 (C<sup>4'</sup>), 124.273 (C<sup>7</sup>), 119.209 (C<sup>5</sup>), 113.601 (C<sup>1</sup>-C<sup>2</sup>), 104.216 (C<sup>8</sup>), 98.756 (C<sup>6</sup>), 55.533 (C<sup>10</sup>), 55.487 (C<sup>9</sup>)。HRMS: [M+Na]<sup>+</sup> 計算値: 331.0728; 実測値: 331.0723。IR: 3362 (as NH<sub>2</sub>), 2937 (Car-H), 2837 (OC-H), 1590 (NH<sub>2</sub>), 1207 (Csp<sup>2</sup>-O-Csp<sup>3</sup>)。

## 【0073】

実施例7: 4-アミノ-N-(2,5-ジメトキシフェニル)ベンゼンスルホンアミド(10)

## 【化 2 9】



## 【0074】

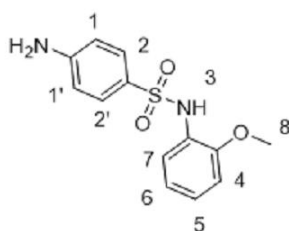
MeOH中のN-(2,5-ジメトキシフェニル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド(2g、6.48mmol)の溶液に、鉄(1.06g、19mmol)及びNH<sub>4</sub>Cl水溶液(20mLのH<sub>2</sub>O中に1.72g、32.46mmol)を連続的に添加した。70℃で60時間撹拌後、反応混合物を焼結ロート上のセライトパッドによりろ過した。アセトン、DCM及び酢酸エチルで連続的に洗浄した後、二相になった混合物を分離した。水層をDCMで2回抽出した。合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を真空下濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EtOAc:1/1)により精製して、淡褐色固体の所望の化合物(10)(1.4g、4.54mmol)を収率70%で得た。(R<sub>f</sub>: 0.36 (EP/EtOAc: 1/1); mp: 126℃)。

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.55 (d, 2H,  $\text{H}^2 - \text{H}^3$ ), 7.10 (d, 1H,  $\text{H}^6$ ), 6.99 (s, 1H,  $\text{H}^5$ ), 7.65 (d, 2H,  $\text{H}^8$ ), 6.56 (d, 1H,  $\text{H}^2 - \text{H}^4$ ), 6.51 (m, 1H,  $\text{H}^6$ ), 3.73 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.63 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )。RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 154.1 (CO), 151.0 (CO), 143.6 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 130.0 ( $\text{C}^2 - \text{C}^3$ ), 127.5 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 127.4 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 112.0 ( $\text{C}^1 - \text{C}^4$ ), 111.7 ( $\text{C}^8$ ), 109.5 ( $\text{C}^7$ ), 106.9 ( $\text{C}^6$ ), 56.5 ( $\text{CH}_3$ ), 55.9 ( $\text{CH}_3$ )。HRMS:  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  計算値: 331.0728; 実測値: 331.0728。IR: 3368 ( $\text{as NH}_2$ ), 3008 (Car-H), 2834 (OC-H), 1590 ( $\text{NH}_2$ ), 1214 ( $\text{Csp}^2 - \text{O} - \text{Csp}^3$ )。

10

【0075】

実施例8: 4-アミノ-N-(2-メトキシフェニル)ベンゼンスルホンアミド(18)  
【化30】



20

【0076】

MeOH中のN-(2-メトキシフェニル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド(0.800g、2.60mmol)の溶液に、鉄(0.850g、15.2mmol)及び $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液(20mLの $\text{H}_2\text{O}$ 中に1.380g、26mmol)を連続的に添加した。65で24時間攪拌後、反応混合物を焼結ロート上のセライトパッドによりろ過した。アセトン、DCM及び酢酸エチルで連続的に洗浄した後、二相になった混合物を分離した。水層をDCMで2回抽出した。合わせた有機層を $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、溶媒を真空下濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(80/20~0/100)により精製して、淡褐色固体の所望の化合物(18)(0.61g、2.2mmol)を収率84%で得た。(Rf = 0.26 (PE/EtOAc: 6/4); mp = 193.9)。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO): 8.80 (s, 1H, NH), 7.35 (dd,  $J_{7-5} = 1.6\text{Hz}$ ,  $J_{7-6} = 7.8\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_7$ ), 7.03 (m, 1H,  $\text{H}_6$ ), 6.90 (dd,  $J_{4-6} = 1.3\text{Hz}$ ,  $J_{4-5} = 8.1\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_4$ ), 6.82 (dt,  $J_{5-6} = 1.3\text{Hz}$ ,  $J_{5-4} = 8.1\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_5$ ), 6.51 (m, 2H,  $\text{H}_1$  及び  $\text{H}_{1'}$ ), 5.92 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3.59 (s, 3H,  $\text{H}_8$ )。  $^{13}\text{C}$  NMR (75MHz, DMSO): 152.7, 151.3 ( $\text{C}^{\text{IVAr}}$ ), 128.7 ( $\text{C}_2$ ), 126.4 ( $\text{C}^{\text{IVAr}}$ ), 125.4 ( $\text{C}_6$ ), 125.2 ( $\text{C}^{\text{IVAr}}$ ), 122.9 ( $\text{C}_7$ ), 120.3 ( $\text{C}_4$ ), 112.2 ( $\text{C}_1$ ), 111.6 ( $\text{C}_5$ ), 55.5 ( $\text{C}_8$ )。MS (EI, m/z):  $[\text{M}^{++}] = 278.0$  HRMS:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  計算値: 279.0798; 実測値: 279.0796。IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3458 ( $\text{NH}_{\text{ar}}$ ), 3366 (s  $\text{NH}_{2\text{ar}}$ ), 3328 ( $\text{as NH}_{2\text{ar}}$ ), 1315 ( $\text{as SO}_2$ )。

30

40

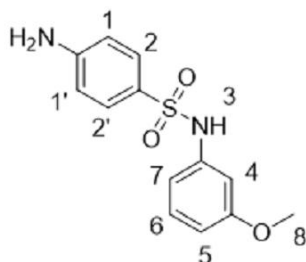
【0077】

実施例9: 4-アミノ-N-(2-メトキシフェニル)ベンゼンスルホンアミド(25)

50



## 【化 3 1】



10

## 【0078】

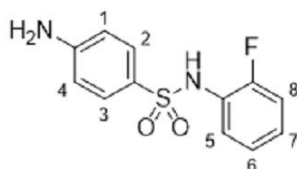
MeOH中の4-アミノ-N-(2-メトキシフェニル)ベンゼンスルホンアミド(1.2g、3.9mmol)の溶液に、鉄(1.28g、22.8mmol)及びNH<sub>4</sub>Cl水溶液(30mLのH<sub>2</sub>O中に2.07g、39mmol)を連続的に添加した。65℃で6時間攪拌後、反応混合物を焼結ロート上のセライトパッドによりろ過した。アセトン、DCM及び酢酸エチルで連続的に洗浄した後、二相になった混合物を分離した。水層をDCMで2回抽出した。合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を真空下濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(80/20~0/100)により精製して、淡褐色固体の所望の化合物A427(0.73g、2.6mmol)を収率67%で得た。(R<sub>f</sub> = 0.26 (PE/EtOAc: 6/4); mp = 140.6)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.54 (m, 2H, H<sub>2</sub>及びH<sub>2'</sub>), 7.49 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 7.00 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 6.95 (bs, 1H, H<sub>3</sub>), 6.87 (dt, J<sub>6-4</sub> = 1.2Hz, J<sub>5-4</sub> = 7.8Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 6.74 (dd, J<sub>4-6</sub> = 1.2Hz, J<sub>4-5</sub> = 7.8Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 6.56 (m, 2H, H<sub>1</sub>及びH<sub>1'</sub>), 3.67 (s, 3H, H<sub>8</sub>)。 <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 160.5, 150.9, 138.3 (C<sup>IV</sup>Ar), 130.1 (C<sub>2</sub>), 129.6 (C<sub>1</sub>), 114.1 (C<sub>ar</sub>), 113.7 (C<sup>IV</sup>Ar), 113.5 (C<sub>ar</sub>), 110.9 (C<sub>ar</sub>), 107.1 (C<sub>5</sub>), 55.5 (C<sub>8</sub>)。 MS (EI, m/z): [M<sup>+</sup>] = 278.1; HRMS [M+H]<sup>+</sup> 計算値: 279.0798; 実測値: 279.0796。 IR (cm<sup>-1</sup>): 3407 (NH<sub>ar</sub>), 3338 (s NH<sub>2</sub>ar), 3139 (=C-H), 1315 (as SO<sub>2</sub>)。

20

30

## 【0079】

実施例10: N-(2,4-ジメトキシフェニル)-4-アミノベンゼンスルホンアミド  
【化 3 2】



40

## 【0080】

N-(2,4-ジメトキシフェニル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド(11.15mmol、3.30g)をメタノール(125mL)中に溶解した。それから、蒸留水(67mL)に溶解した塩化アンモニウム(113mmol、6g)及び鉄(65.33mmol、3.65g)を反応混合物に添加した。65℃で一夜攪拌後、反応混合物を焼結ロート上のセライトパッドによりろ過した。アセトン、DCM及び酢酸エチルで連続的に洗浄した後、二相になった混合物を分離した。水層をDCMで2回抽出した。合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を真空下濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、N-(2,4-ジメトキシフェニル)-4-ニトロベンゼンスル

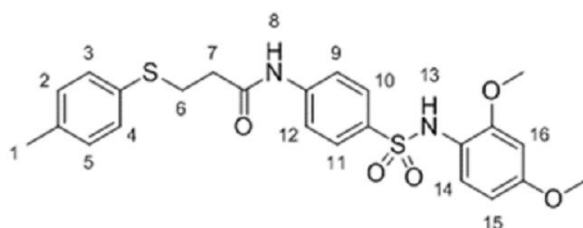
50

ホンアミド (7.89 mmol、2.10 g) を収率 70% で得た。 (Rf: 0.44 (DCM 100%); mp = 190)。RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.41 (s, 1H, NH), 7.34 (d, 2H, H<sup>2</sup>-H<sup>3</sup>), 7.21-7.25 (m, 1H, H<sup>6</sup>), 7.09-7.12 (m, 3H, H<sup>5</sup>-H<sup>7</sup>-H<sup>8</sup>), 6.54 (d, 2H, H<sup>1</sup>-H<sup>4</sup>), 5.96 (s, 2H, NH<sub>2</sub>)。RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ): [154.0 - 156.4] (C-F), 152.9 (C<sup>IV</sup>), 128.6 (C<sup>2</sup>-C<sup>3</sup>), [126.3 - 126.4] (C<sub>ar</sub>), 125.6 (C<sup>6</sup>), [125.2 - 125.3] (C<sup>IV</sup>), 124.7 (C<sup>IV</sup>), [124.3 - 124.4] (C<sup>IV</sup>), [115.7 - 115.9] (C<sup>8</sup>), 112.5 (C<sup>1</sup>-C<sup>4</sup>)。HRMS: [M+Na]<sup>+</sup> 計算値: 289.0423; 実測値: 289.0435。IR (cm<sup>-1</sup>): 3402 (NH<sub>ar</sub>), 3337 (s NH<sub>2ar</sub>), 1644, 1592, 1495, 1318 (as SO<sub>2</sub>), 1148, 1090。

# 【0081】

実施例 11: N-(4-(N-(2,4-ジメトキシフェニル)スルファモイル)フェニル)-3-(p-トリルチオ)プロパンアミド (1)

# 【化33】



# 【0082】

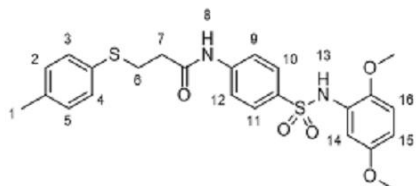
50 mL フラスコに、3-(p-トリルチオ)プロパン酸 (0.5 g、2.55 mmol) をアルゴン雰囲気下無水 DCM (10 mL) に溶解した。塩化オキサリル (0.22 mL、2.55 mmol) 及び DMF (0.03 mL) を、反応混合物に連続的に 0 で添加した。攪拌 15 分後、気泡の発生は止まった。塩化オキサリル及び DCM を真空下蒸発させた。無水 DCM (15 mL) 中のこの得られた塩化 3-(p-トリルチオ)プロパノイルの溶液に、2 mL の無水 DCM に溶解した 4-アミノ-N-(2,4-ジメトキシフェニル)ベンゼンスルホンアミド (0.7 g、2.55 mmol) 及び数個の結晶 DMAc を 0 で滴下した。室温で 48 時間攪拌後、反応混合物を 5% 重炭酸ナトリウム溶液でクエンチした。水層を DCM で 3 回抽出した。合わせた有機層を、1 M の HCl 溶液、次いで塩水で連続的に洗浄した。MgSO<sub>4</sub> で乾燥及び真空下での溶媒除去後、シリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc: 7/3 ~ 6/4) により粗生成物を精製して、白色固体の所望の化合物 (1) (480 mg、0.99 mmol) を収率 40% で得た。 (Rf: 0.46 (PE/EtOAc: 1/1); mp: 153。RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.59 (d, 2H, H<sup>10</sup>-H<sup>11</sup>), 7.49 (d, 2H, H<sup>9</sup>-H<sup>12</sup>), 7.41 (d, 1H, H<sup>14</sup>), 7.27 (d, 2H, H<sup>3</sup>-H<sup>4</sup>), 7.10 (d, 2H, H<sup>2</sup>-H<sup>5</sup>), 6.63 (s, 1H, H<sup>13</sup>), 6.42 (dd, 1H, H<sup>15</sup>), 6.26 (d, 1H, H<sup>16</sup>), 3.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.21 (t, 2H, H<sup>6</sup>), 2.63 (t, 2H, H<sup>7</sup>), 2.31 (s, 3H, H<sup>1</sup>)。RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 169.76 (CO), 158.6 (CO), 152.0 (CO), 141.7 (C<sup>IV</sup>), 137.3 (C<sup>IV</sup>), 134.1 (C<sup>IV</sup>), 131.0 (C<sup>IV</sup>), 130.9 (C<sup>3</sup>-C<sup>4</sup>), 130.1 (C<sup>2</sup>-C<sup>5</sup>), 128.7 (C<sup>10</sup>-C<sup>11</sup>), 124.7 (C<sup>14</sup>), 119.0 (C<sup>9</sup>-C<sup>12</sup>), 118.6 (C<sup>IV</sup>), 104.5 (C<sup>15</sup>),

98.9 ( $C^{16}$ ), 55.7 ( $CH_3$ ), 55.6 ( $CH_3$ ), 37.3 ( $C^7$ ), 30.0 ( $C^6$ ), 21.2 ( $C^1$ ). HRMS:  $[M+Na]^+$  計算値: 509.1180; 実測値: 509.1175. IR: 3358 (N-H), 3263 (N-H), 3001 (Car-H), 2936 (Cal-H), 2837 (OC-H), 1687 (C=O), 1326 (as  $SO_2$ ), 1303 (アミド III), 1160 (s  $SO_2$ ).

#### 【0083】

実施例12: N-(4-(N-(2,5-ジメトキシフェニル)スルファモイル)フェニル)-3-(p-トリルチオ)プロパンアミド(2)

#### 【化34】



#### 【0084】

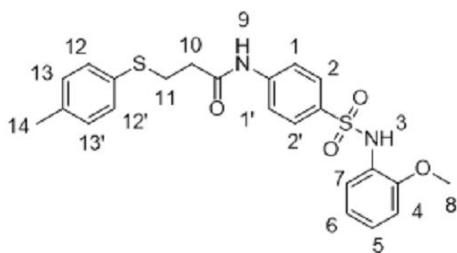
50 mL フラスコに、3-(p-トリルチオ)プロパン酸(0.38 g、1.95 mmol)をアルゴン雰囲気下無水DCM(10 mL)に溶解した。塩化オキサリル(0.17 mL、1.95 mmol)及びDMF(0.03 mL)を、0 で、反応混合物に連続的に添加した。攪拌15分後、気泡の発生は止まった。塩化オキサリル及びDCMを真空下蒸発させた。無水DCM(10 mL)中のこの得られた塩化3-(p-トリルチオ)プロパノイルの溶液に、無水DCM(10 mL)に溶解した4-アミノ-N-(2,5-ジメトキシフェニル)ベンゼンスルホンアミド(0.6 g、1.95 mmol)及びEt<sub>3</sub>N(0.15 mL、1.95 mmol)を0 で滴下した。室温で48時間攪拌後、反応混合物を5%重炭酸ナトリウム溶液でクエンチした。水層をDCMで3回抽出した。合わせた有機層を、1MのHCl溶液、次いで塩水で連続的に洗浄した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥及び真空下での溶媒除去後、シリカゲルクロマトグラフィー(EP/AcOEt/DCM: 5/2/3、次いでEP/AcOEt: 1/1)により粗生成物を精製して、白色固体の所望の化合物(2)(0.745 g、1.53 mmol)を収率78%で得た。(Rf: 0.56 (EP/EtOAc: 1/1); mp: 136)。RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.72 (d, 2H, H<sup>10</sup>-H<sup>11</sup>), 7.53 (m, 2H, H<sup>9</sup>-H<sup>12</sup>-H<sup>13</sup>), 7.29 (d, 2H, H<sup>9</sup>-H<sup>12</sup>), 7.12 (m, 4H, H<sup>2</sup>-H<sup>5</sup>-H<sup>14</sup>), 6.65 (d, 1H, H<sup>16</sup>), 6.52 (dd, 1H, H<sup>15</sup>), 3.74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.21 (t, 2H, H<sup>6</sup>), 2.62 (t, 2H, H<sup>7</sup>), 2.31 (s, 3H, H<sup>1</sup>). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 169.6 (CO), 153.9 (CO), 143.5 (CO), 141.8 (C<sup>IV</sup>), 137.2 (C<sup>IV</sup>), 134.0 (C<sup>IV</sup>), 130.9 (C<sup>3</sup>-C<sup>4</sup>), 130.7 (C<sup>IV</sup>), 130.0 (C<sup>2</sup>-C<sup>5</sup>), 128.6 (C<sup>10</sup>-C<sup>11</sup>), 126.5 (C<sup>IV</sup>), 119.0 (C<sup>9</sup>-C<sup>12</sup>), 111.5 (C<sup>16</sup>), 109.7 (C<sup>15</sup>), 107.0 (C<sup>14</sup>), 56.2 (CH<sub>3</sub>), 55.8 (CH<sub>3</sub>), 37.2 (C<sup>7</sup>), 29.9 (C<sup>8</sup>), 21.0 (C<sup>1</sup>). HRMS:  $[M+Na]^+$  計算値: 509.1181; 実測値: 509.1181. IR: 3308 (N-H), 3066 (Car-H), 2952 (Cal-H), 2832 (OC-H), 1689 (C=O), 1329 (as  $SO_2$ ), 1307 (アミド III), 1148 (s  $SO_2$ ).

#### 【0085】

実施例13: N-(4-(N-(2-メトキシフェニル)スルファモイル)フェニル)

- 3 - ( p - トリルチオ ) プロパンアミド ( 19 )

【化 35】



10

【0086】

50 mL フラスコに、3 - ( p - トリルチオ ) プロパン酸 ( 1.68 g、8.40 mmol ) をアルゴン雰囲気下無水 DCM ( 25 mL ) に溶解した。塩化オキサリル ( 1.8 mL、8.62 mmol ) 及び DMF ( 0.03 mL ) を、0 で、反応混合物に連続的に添加した。攪拌 15 分後、気泡の発生は止まった。塩化オキサリル及び DCM を真空下蒸発させた。無水 DCM ( 10 mL ) 中のこの得られた塩化 3 - ( p - トリルチオ ) プロパノイルの溶液に、無水 DCM ( 20 mL ) に溶解した 4 - アミノ - N - ( 2 - メトキシフェニル ) ベンゼンスルホンアミド ( 0.56 g、1.81 mmol ) 及び Et<sub>3</sub>N ( 0.60 mL、8.2 mmol ) を 0 で滴下した。室温で 48 時間攪拌後、n - ブチルアミン ( 1 mL ) の添加後、反応混合物を室温で 48 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、粗生成物を EtOAc 及び PE で再結晶化により精製して、白色固体の所望の化合物 ( 19 ) ( 0.261 g、0.5 mmol ) を収率 20 % で得た。 ( R<sub>f</sub> = 0.26 ( PE / EtOAc : 7 / 3 ) ; mp = 143.5 )。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.68 ( m, 2 H, H<sub>2</sub> 及び H<sub>2</sub>' ), 7.55 ( s, 1 H, N - H<sub>3</sub> 又は N - H<sub>9</sub> ), 7.50 ( m, 3 H, H<sub>1</sub>, H<sub>1</sub>' 及び H<sub>7</sub> ), 7.27 ( m, 2 H, H<sub>12</sub> 及び H<sub>12</sub>' ), 7.10 ( m, 2 H, H<sub>13</sub> 及び H<sub>13</sub>' ), 7.02 ( dt, J<sub>7-5</sub> = 1.6 Hz, J<sub>7-6</sub> = 7.8 Hz, 1 H, H<sub>6</sub> ), 6.98 ( s, 1 H, N - H<sub>3</sub> 又は N - H<sub>9</sub> ), 6.88 ( dt, J<sub>6-4</sub> = 1.2 Hz, J<sub>5-4</sub> = 7.8 Hz, 1 H, H<sub>5</sub> ), 6.73 ( dd, J<sub>4-6</sub> = 1.2 Hz, J<sub>4-5</sub> = 7.8 Hz, 1 H, H<sub>4</sub> ), 3.64 ( s, 3 H, H<sub>8</sub> ), 3.21 ( t, J<sub>11-10</sub> = 6.9 Hz, 2 H, H<sub>11</sub> ), 2.61 ( t, J<sub>10-11</sub> = 6.9 Hz, 2 H, H<sub>10</sub> ), 2.30 ( s, 3 H, H<sub>14</sub> )。 <sup>13</sup>C NMR ( 75 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 169.7, 149.7, 141.9, 137.4, 134.3 ( C<sup>IV</sup> Ar ), 131.0 ( C<sub>12</sub> ), 131.0 ( C<sup>I</sup> Ar ), 130.1 ( C<sub>13</sub> ), 128.7 ( C<sub>2</sub> ), 126.0 ( C<sub>6</sub> ), 121.3 ( C<sub>7</sub> ), 121.3 ( C<sub>5</sub> ), 119.2 ( C<sub>1</sub> ), 110.8 ( C<sub>4</sub> ), 55.8 ( C<sub>8</sub> ), 37.4 ( C<sub>10</sub> ), 30.1 ( C<sub>11</sub> ), 21.2 ( C<sub>14</sub> )。 MS ( EI, m/z ) : [ M<sup>+</sup> ] = 456.1 HRMS : [ M + H ]<sup>+</sup> 計算値 : 457.1250 ; 実測値 : 457.1250。 IR ( cm<sup>-1</sup> ) : 3359 ( NH<sub>ar</sub> ), 3169 ( = C - H ), 1692 ( C = O ), 1337 ( as SO<sub>2</sub> ), 651 ( C - S )。

20

30

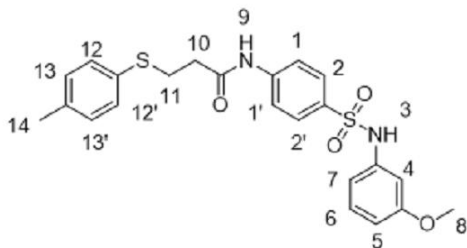
40

【0087】

実施例 14 : N - ( 4 - ( N - ( 3 - メトキシフェニル ) スルファモイル ) フェニル ) - 3 - ( p - トリルチオ ) プロパンアミド ( 23 )

50

## 【化 3 6】



## 【0088】

10

50 mL フラスコに、3 - (p - トリルチオ) プロパン酸 (0.84 g、4.31 mmol) をアルゴン雰囲気下無水 DCM (20 mL) に溶解した。塩化オキサリル (0.89 mL、4.64 mmol) 及び DMF (0.03 mL) を、反応混合物に連続的に 0 で添加した。撹拌 15 分後、気泡の発生は止まった。塩化オキサリル及び DCM を真空下蒸発させた。無水 DCM (20 mL) 中のこの得られた塩化 3 - (p - トリルチオ) プロパノイルの溶液に、無水 DCM (20 mL) に溶解した 4 - アミノ - N - (2 - メトキシフェニル) ベンゼンスルホンアミド (0.6 g、2.16 mmol) 及び Et<sub>3</sub>N (0.60 mL、8.2 mmol) を 0 で滴下した。室温で 48 時間撹拌後、真空下での溶媒除去し、粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (EP / AcOEt : 1 / 1) により精製してから、EtOAc 及び PE で再結晶化して、白色固体の所望の化合物 (23) (0.168 g、0.37 mmol) を収率 17% で得た。 (R<sub>f</sub> = 0.26 (PE / EtOAc : 7 / 3); mp = 156.8)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.70 (m, 2H, H<sub>2</sub> 及び H<sub>2'</sub>), 7.59 (s, 1H, N - H<sub>3</sub> 又は N - H<sub>9</sub>), 7.55 (m, 2H, H<sub>1</sub> 及び H<sub>1'</sub>), 7.28 (m, 2H, H<sub>12</sub> 及び H<sub>12'</sub>), 7.11 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 6.62 (m, 4H, H<sub>ar</sub>), 3.74 (s, 3H, H<sub>8</sub>), 3.22 (t, J<sub>11-10</sub> = 6.9 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 2.63 (t, J<sub>10-11</sub> = 6.9 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 2.31 (s, 3H, H<sub>14</sub>)。 <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 169.8, 160.5, 142.0, 137.7 (C<sup>IV</sup> Ar), 134.1 (C<sub>ar</sub>), 131.1 (C<sub>12</sub>), 130.8, 130.3 (C<sup>IV</sup> Ar), 130.2 (C<sub>ar</sub>), 128.8 (C<sub>2</sub>), 119.4 (C<sub>1</sub>), 113.7, 111.2, 107.4, 104.8 (C<sub>ar</sub>), 55.5 (C<sub>8</sub>), 37.4 (C<sub>10</sub>), 30.1 (C<sub>11</sub>), 21.2 (C<sub>14</sub>)。 MS (EI, m/z): [M<sup>++</sup>] = 456.1: HRMS [M + H]<sup>+</sup> 計算値: 457.1250; 実測値: 457.1249。 IR (cm<sup>-1</sup>): 3346 (NH<sub>ar</sub>), 3180 (=C-H), 1680 (C=O), 1332 (as SO<sub>2</sub>), 833 (C-S)。

20

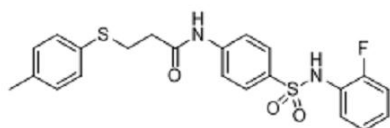
30

## 【0089】

実施例 15: N - (4 - (N - (2 - フルオロフェニル) スルファモイル) フェニル) - 3 - (p - トリルチオ) プロパンアミド (30)

40

## 【化 3 7】



## 【0090】

25 mL フラスコに、3 - (p - トリルチオ) プロパン酸 (0.222 g、1.13 mmol) をアルゴン雰囲気下無水 DCM (4 mL) に溶解した。塩化オキサリル (0.1

50

mL、1.13 mmol) 及び DMF (0.03 mL) を、反応混合物に連続的に 0 で添加した。攪拌 15 分後、気泡の発生は止まった。塩化オキサリル及び DCM を真空下蒸発させた。

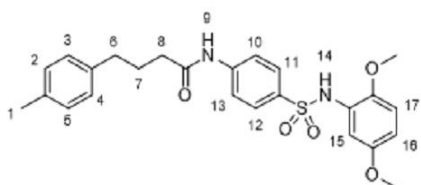
#### 【0091】

無水 DCM (5 mL) 中のこの得られた塩化 3 - (p - トリルチオ) プロパノイルの溶液に、無水 DCM (5 mL) に溶解した 4 - アミノ - N - (2 - フルオロフェニル) ベンゼンスルホンアミド (0.3 g、1.13 mmol) 及び Et<sub>3</sub>N (0.16 mL、1.13 mmol) を 0 で滴下した。室温で 24 時間攪拌後、反応混合物を 5 % 重炭酸ナトリウム溶液でクエンチした。水層を DCM で 3 回抽出した。合わせた有機層を、1 M の HCl 溶液、次いで塩水で連続的に洗浄した。MgSO<sub>4</sub> で乾燥及び真空下での溶媒除去後、冷 MeOH を用いて粗生成物から所望の化合物を沈殿させて、白色固体の所望の化合物 (30) を得た。(Rf: 0.12 (DCM); mp: 162 °C)。RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>): 10.33 (s, 1H, NH), 10.03 (s, 1H, NH), 7.70 (d, 2H, Har), 7.63 (d, 2H, Har), 7.11 - 7.28 (m, 8H, Har), 3.18 (t, 2H, H<sub>6</sub>), 2.65 (t, 2H, H<sub>7</sub>), 2.26 (s, 3H, H<sub>1</sub>)。RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>): 170.0 (CO), [157.3 - 154.0] (CF), 142.9 (C<sup>IV</sup>), 135.6 (C<sup>IV</sup>), 133.6 (C<sup>IV</sup>), 131.8 (C<sup>IV</sup>), 129.8 (C<sup>2</sup> - C<sup>5</sup>), 129.2 (C<sup>3</sup> - C<sup>4</sup>), 127.9 (C<sup>9</sup> - C<sup>10</sup>), [127.3 - 127.2] (C<sup>13</sup>), 126.5 (C<sup>IV</sup>), [124.7 - 124.6] (C<sup>14</sup>), [124.6 - 124.4] (C<sup>15</sup>), 118.6 (C<sup>8</sup> - C<sup>11</sup>), [116.1 - 115.9] (C<sup>12</sup>), 36.3 (C<sup>7</sup>), 28.4 (C<sup>6</sup>), 20.5 (C<sup>1</sup>)。HRMS: [M + H]<sup>+</sup> 計算値: 445.1056; 実測値: 445.1045。IR: 3316 (N - H), 3019 (C - H), 1672 (C = O), 1492 (C = C), 1332 (SO<sub>2</sub>), 653 (C - H), 603 (N - H)。

#### 【0092】

実施例 16: N - (4 - (N - (2, 5 - ジメトキシフェニル) スルファモイル) フェニル) - 4 - (p - トリル) ブタンアミド (3)

#### 【化 38】



#### 【0093】

25 mL フラスコに、3 - (p - トリルチオ) プロパン酸 (0.95 g、5.43 mmol) をアルゴン雰囲気下無水 DCM (17 mL) に溶解した。塩化オキサリル (0.46 mL、5.43 mmol) 及び DMF (0.03 mL) を、反応混合物に連続的に 0 で添加した。攪拌 15 分後、気泡の発生は止まった。塩化オキサリル及び DCM を真空下蒸発させた。

#### 【0094】

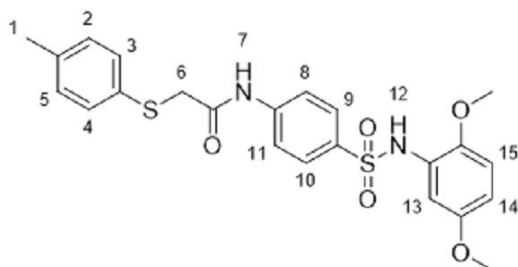
無水 DCM (1.5 mL) 中のこの得られた塩化 3 - (p - トリルチオ) プロパノイルの溶液に、12 mL の無水 DCM に溶解した 4 - アミノ - N - (2, 5 - ジメトキシフェニル) ベンゼンスルホンアミド (0.56 g、1.81 mmol) 及び Et<sub>3</sub>N (0.36 mL、2.7 mmol) を 0 で滴下した。室温で 24 時間攪拌後、反応混合物を 5 % 重炭酸ナトリウム溶液でクエンチした。水層を DCM で 3 回抽出した。合わせた有機層を、1 M の HCl 溶液、次いで塩水で連続的に洗浄した。MgSO<sub>4</sub> で乾燥及び真空下での溶媒

除去後、シリカゲルクロマトグラフィー（PE/EtOAc：8/2～1/1）により粗生成物を精製して、白色固体の所望の化合物（3）（0.250 g、0.533 mmol）を収率30%で得た。（R<sub>f</sub>：0.62（DCM/EtOAc：9/1）；mp：126）。RMN <sup>1</sup>H（300 MHz，CDCl<sub>3</sub>）：7.70（d，2H，H<sup>11</sup>-H<sup>12</sup>），7.68（d，2H，H<sup>10</sup>-H<sup>13</sup>），7.45（s，1H，H<sup>15</sup>），7.13（m，5H，H<sup>2-5</sup>-H<sup>15</sup>），6.64（d，1H，H<sup>17</sup>），6.52（dd，1H，H<sup>16</sup>），3.73（s，3H，CH<sub>3</sub>），3.61（s，3H，CH<sub>3</sub>），2.63（t，2H，H<sup>8</sup>），2.32（m，5H，H<sup>1</sup>-H<sup>6</sup>），2.01（q，2H，H<sup>7</sup>）。RMN <sup>13</sup>C（75 MHz，CDCl<sub>3</sub>）：171.5（CO），153.8（CO），143.5（CO），142.2（C<sup>IV</sup>），138.0（C<sup>IV</sup>），135.6（C<sup>IV</sup>），133.6（C<sup>IV</sup>），129.2 - 128.6（C<sup>2-5</sup>），128.4（C<sup>11</sup>-C<sup>12</sup>），126.5（C<sup>IV</sup>），118.9（C<sup>10</sup>-C<sup>13</sup>），111.5（C<sup>17</sup>），109.7（C<sup>16</sup>），107.1（C<sup>15</sup>），56.2（CH<sub>3</sub>），55.8（CH<sub>3</sub>），36.7（C<sup>7</sup>），34.5（C<sup>8</sup>），31.0（C<sup>6</sup>），26.7（C<sup>7</sup>），21.0（C<sup>1</sup>）。HRMS：[M+Na]<sup>+</sup> 計算値：491.1617；実測値：491.1617。IR：3316（N-H），3267（N-H），3025（Car-H），2943（Cal-H），2841（OC-H），1663（C=O），1338（as SO<sub>2</sub>），1312（アミド III），1157（s SO<sub>2</sub>）。

【0095】

実施例17：N-（4-（N-（2，5-ジメトキシフェニル）スルファモイル）フェニル）-2-（p-トリルチオ）アセトアミド（4）

【化39】



【0096】

50 mL フラスコに、3-（p-トリルチオ）プロパン酸（0.99 g、5.43 mmol）をアルゴン雰囲気下無水DCM（17 mL）に溶解した。塩化オキサリル（0.46 mL、5.43 mmol）及びDMF（0.03 mL）を、反応混合物に連続的に0で添加した。攪拌15分後、気泡の発生は止まった。塩化オキサリル及びDCMを真空下蒸発させた。

【0097】

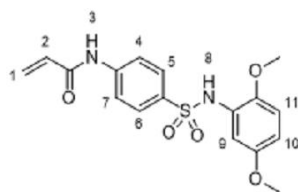
無水DCM（1.5 mL）中のこの得られた塩化3-（p-トリルチオ）プロパノイルの溶液に、12 mLの無水DCMに溶解した4-アミノ-N-（2，5-ジメトキシフェニル）ベンゼンスルホンアミド（0.56 g、1.81 mmol）及びEt<sub>3</sub>N（0.36 mL、2.7 mmol）を0で滴下した。室温で24時間攪拌後、反応混合物を5%重炭酸ナトリウム溶液でクエンチした。水層をDCMで3回抽出した。合わせた有機層を、1 MのHCl溶液、次いで塩水で連続的に洗浄した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥及び真空下での溶媒除去後、ヘキサン中で沈殿させることにより粗生成物を精製して、淡褐色固体の所望の化合物（4）（0.55 mg、1.17 mmol）を収率65%で得た（R<sub>f</sub>：0.57（DCM/EtOAc：9/1）；mp：126）。RMN <sup>1</sup>H（300 MHz，CDCl<sub>3</sub>）：8.72（s，1H，H<sup>7</sup>），7.72（d，2H，H<sup>9</sup>

- H<sup>10</sup>), 7.54 (d, 2H, H<sup>8</sup>-H<sup>11</sup>), 7.23 (d, 2H, H<sup>3</sup>-H<sup>4</sup>), 7.10 (m, 4H, H<sup>2</sup>-H<sup>5</sup>-H<sup>12</sup>-H<sup>13</sup>), 6.64 (d, 1H, H<sup>15</sup>), 6.53 (dd, 1H, H<sup>14</sup>), 3.74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 2H, H<sup>6</sup>), 3.60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 166.8 (CO), 154.0 (CO), 143.6 (CO), 141.5 (C<sup>IV</sup>), 137.9 (C<sup>IV</sup>), 134.5 (C<sup>IV</sup>), 130.5 (C<sup>3</sup>-C<sup>4</sup>), 130.0 (C<sup>IV</sup>), 129.4 (C<sup>2</sup>-C<sup>5</sup>), 128.7 (C<sup>9</sup>-C<sup>10</sup>), 126.6 (C<sup>IV</sup>), 119.2 (C<sup>8</sup>-C<sup>11</sup>), 111.6 (C<sup>15</sup>), 109.8 (C<sup>14</sup>), 107.1 (C<sup>13</sup>), 56.3 (CH<sub>3</sub>), 55.9 (CH<sub>3</sub>), 39.4 (C<sup>6</sup>), 21.2 (C<sup>1</sup>). HRMS: [M+Na]<sup>+</sup> 計算値: 495.1024; 実測値: 495.1024. IR: 3354 (N-H), 3264 (N-H), 3013 (Car-H), 2926 (Cal-H), 2830 (OC-H), 1694 (C=O), 1322 (as SO<sub>2</sub>), 1154 (s SO<sub>2</sub>).

# 【0098】

実施例 18: N-(4-(N-(2,5-ジメトキシフェニル)スルファモイル)フェニル)アクリルアミド(5)

# 【化40】



# 【0099】

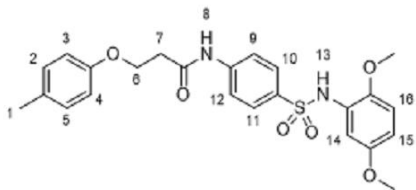
無水DCM(7.5mL)中の4-アミノ-N-(2,5-ジメトキシフェニル)ベンゼンスルホンアミド(0.3g、1.00mmol)の溶液に、DIPEA(0.2mL、1.17mmol)及び塩化アクリロイル(0.10mL、1.2mmol)を添加した。一夜攪拌後、反応混合物を5%重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチした。水層をDCMで3回抽出した。合わせた有機層を、1MのHCl溶液、次いで塩水で連続的に洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥及び真空下での溶媒除去後、粗生成物を無水DCM(2.5mL)に溶解した。それから、n-ブチルアミン(0.05mL)を添加し、反応混合物を室温で12時間攪拌した。ヘキサンの添加後、沈殿により所望の化合物A413を白色固体(0.130g、0.36mmol)として収率36%で得た。(Rf=0.31(DCM/EtOAc: 9/1); mp: 126)。RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.63 (d, 4H, H<sup>4-7</sup>), 7.03 (d, 1H, H<sup>9</sup>), 6.58 (d, 1H, H<sup>11</sup>), 6.48 (dd, 1H, H<sup>10</sup>), 6.35 (d, 1H, H<sup>1</sup>), 6.25 (dd, 1H, H<sup>2</sup>), 5.69 (d, 1H, H<sup>1</sup>), 3.67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 164.7 (CO), 153.8 (CO), 144.1 (CO), 142.8 (C<sup>IV</sup>), 133.5 (C<sup>IV</sup>), 130.7 (C<sup>2</sup>), 128.4 (C<sup>5</sup>-C<sup>6</sup>-C<sup>1</sup>), 126.5 (C<sup>IV</sup>), 119.3 (C<sup>4</sup>-C<sup>7</sup>), 111.7 (C<sup>11</sup>), 110.1 (C<sup>10</sup>), 107.8 (C<sup>9</sup>), 56.2 (CH<sub>3</sub>), 55.8 (CH<sub>3</sub>). HRMS: [M+Na]<sup>+</sup> 計算値: 385.0834; 実測値: 385.0834. IR: 3346 (N-H), 3001 (Car-H), 2833 (OC-H), 1683 (C=O), 1332 (as SO<sub>2</sub>), 1284 (アミド III), 1156 (s SO<sub>2</sub>).

# 【0100】



実施例 19 : N - ( 4 - ( N - ( 2 , 5 - ジメトキシフェニル ) スルファモイル ) フェニル ) - 3 - ( p - トリルオキシ ) プロパンアミド ( 6 )

【化 4 1】



10

【 0 1 0 1】

50 mL フラスコに、3 - ( p - トリルオキシ ) プロパン酸 ( 0 . 3 6 g、2 mmol ) をアルゴン雰囲気下無水 DCM ( 6 . 5 mL ) に溶解した。塩化オキサリル ( 0 . 1 7 mL、2 mmol ) 及び DMF ( 0 . 0 3 mL ) を、反応混合物に連続的に 0 で添加した。攪拌 15 分後、気泡の発生は止まった。塩化オキサリル及び DCM を真空下蒸発させた。

【 0 1 0 2】

無水 DCM ( 4 mL ) 中のこの得られた塩化 3 - ( p - トリルチオ ) プロパノイルの溶液に、7 mL の無水 DCM に溶解した 4 - アミノ - N - ( 2 , 5 - ジメトキシフェニル ) ベンゼンスルホンアミド ( 0 . 3 0 8 g、1 mmol ) 及び Et<sub>3</sub>N ( 0 . 2 1 mL、1 . 5 mmol ) を 0 で滴下した。24 時間攪拌後、塩化アシル 2 当量 ( 0 . 3 6 g、2 mmol ) を添加した。室温で 24 時間さらに攪拌後、反応混合物を 5 % 重炭酸ナトリウム溶液でクエンチした。水層を DCM で 3 回抽出した。合わせた有機層を、1 M の HCl 溶液、次いで塩水で連続的に洗浄した。MgSO<sub>4</sub> で乾燥及び真空下での溶媒除去後、シリカゲルクロマトグラフィー ( PE / EtOAc : 1 / 1 ) により粗生成物を精製して、白色固体の所望の化合物 ( 6 ) ( 0 . 2 6 g、0 . 5 5 mmol ) を収率 55 % で得た ( R<sub>f</sub> : 0 . 4 6 ( EP / EtOAc : 1 / 1 ) ; mp : 145 )。RMN <sup>1</sup>H ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 8 . 1 5 ( s , 1 H , H<sup>8</sup> ) , 7 . 7 1 ( d , 2 H , H<sup>10</sup> - H<sup>11</sup> ) , 7 . 5 5 ( d , 2 H , H<sup>9</sup> - H<sup>12</sup> ) , 7 . 1 4 ( d , 1 H , H<sup>14</sup> ) , 7 . 1 0 ( d , 2 H , H<sup>3</sup> - H<sup>4</sup> ) , 7 . 0 3 ( s , 1 H , H<sup>13</sup> ) , 6 . 8 3 ( d , 2 H , H<sup>2</sup> - H<sup>5</sup> ) , 6 . 6 5 ( dd , 1 H , H<sup>16</sup> ) , 6 . 5 2 ( d , 1 H , H<sup>15</sup> ) , 4 . 2 8 ( t , 2 H , H<sup>6</sup> ) , 3 . 7 4 ( s , 3 H , CH<sub>3</sub> ) , 3 . 6 1 ( s , 3 H , CH<sub>3</sub> ) , 2 . 8 2 ( t , 2 H , H<sup>7</sup> ) , 2 . 3 1 ( s , 3 H , H<sup>1</sup> )。RMN <sup>13</sup>C ( 75 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 169 . 5 ( CO ) , 155 . 8 ( CO ) , 154 . 1 ( CO ) , 143 . 7 ( C<sup>IV</sup> ) , 142 . 1 ( C<sup>IV</sup> ) , 134 . 1 ( C<sup>IV</sup> ) , 131 . 4 ( C<sup>IV</sup> ) , 130 . 3 ( C<sup>3</sup> - C<sup>4</sup> ) , 128 . 7 ( C<sup>10</sup> - C<sup>11</sup> ) , 126 . 7 ( C<sup>IV</sup> ) , 119 . 3 ( C<sup>9</sup> - C<sup>12</sup> ) , 114 . 7 ( C<sup>2</sup> - C<sup>5</sup> ) , 111 . 7 ( C<sup>16</sup> ) , 110 . 0 ( C<sup>15</sup> ) , 107 . 3 ( C<sup>14</sup> ) , 64 . 3 ( C<sup>6</sup> ) , 56 . 4 ( CH<sub>3</sub> ) , 55 . 9 ( CH<sub>3</sub> ) , 37 . 9 ( C<sup>7</sup> ) , 20 . 6 ( C<sup>1</sup> )。HRMS : [ M + Na ]<sup>+</sup> 計算値 : 493 . 1409 ; 実測値 : 493 . 1410。IR : 3242 ( N - H ) , 3065 ( Car - H ) , 2837 ( O C - H ) , 1677 ( C = O ) , 1321 ( as SO<sub>2</sub> ) , 1283 ( アミド I I I ) , 1152 ( s SO<sub>2</sub> )。

20

30

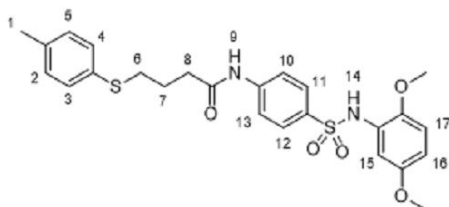
40

【 0 1 0 3】

実施例 20 : N - ( 2 , 5 - ジメトキシフェニル ) - 4 - ( 3 - ( p - トリルチオ ) ブタンアミド ) ベンズアミド ( 8 )

50

## 【化 4 2】



## 【0104】

10

25 mL フラスコに、4 - ( p - トリルチオ ) ブタン酸 ( 0 . 4 2 g 、 2 mmol ) をアルゴン雰囲気下無水 DCM ( 2 mL ) に溶解した。塩化オキサリル ( 0 . 1 7 mL 、 2 mmol ) 及び DMF ( 0 . 0 3 mL ) を、反応混合物に連続的に 0 で添加した。撹拌 15 分後、気泡の発生は止まった。塩化オキサリル及び DCM を真空下蒸発させた。

## 【0105】

無水 DCM ( 1 mL ) 中のこの得られた塩化 4 - ( p - トリルチオ ) ブタノイルの溶液に、7 mL の無水 DCM に溶解した 4 - アミノ - N - ( 2 , 5 - ジメトキシフェニル ) ベンゼンスルホンアミド ( 0 . 2 g 、 0 . 6 5 mmol ) 及び Et<sub>3</sub>N ( 0 . 1 1 mL 、 0 . 7 8 mmol ) を 0 で滴下した。一夜撹拌後、反応混合物を 5 % 重炭酸ナトリウム溶液でクエンチした。水層を DCM で 3 回抽出した。合わせた有機層を、1 M の HCl 溶液、次いで塩水で連続的に洗浄した。MgSO<sub>4</sub> で乾燥及び真空下での溶媒除去後、iPrOH 中で沈殿させることにより粗生成物を精製して、白色固体の所望の化合物 ( 8 ) ( 0 . 1 g 、 0 . 3 5 mmol ) を収率 20 % で得た。 ( R<sub>f</sub> : 0 . 1 2 ( DCM ) ; mp : 1 5 3 ) 。 RMN <sup>1</sup>H ( 3 0 0 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 7 . 7 0 ( d , 2 H , H<sup>11</sup> - H<sup>12</sup> ) , 7 . 5 2 ( d , 2 H , H<sup>10</sup> - H<sup>13</sup> ) , 7 . 4 0 ( s , 1 H , H<sup>9</sup> ) , 7 . 2 4 ( d , 2 H , H<sup>3</sup> - H<sup>4</sup> ) , 7 . 1 3 ( d , 1 H , H<sup>15</sup> ) , 7 . 0 7 ( d , 2 H , H<sup>2</sup> - H<sup>5</sup> ) , 7 . 0 4 ( s , 1 H , H<sup>14</sup> ) , 7 . 6 4 ( d , 1 H , H<sup>17</sup> ) , 6 . 5 3 ( dd , 1 H , H<sup>16</sup> ) , 3 . 7 4 ( s , 3 H , CH<sub>3</sub> ) , 3 . 6 1 ( s , 3 H , CH<sub>3</sub> ) , 2 . 9 6 ( t , 2 H , H<sup>6</sup> ) , 2 . 5 1 ( t , 2 H , H<sup>8</sup> ) , 2 . 9 6 ( s , 3 H , H<sup>1</sup> ) , 2 . 0 1 ( q , 2 H , H<sup>7</sup> ) 。 RMN <sup>13</sup>C ( 7 5 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 1 7 0 . 9 ( CO ) , 1 5 4 . 0 ( CO ) , 1 4 3 . 7 ( CO ) , 1 4 2 . 1 ( C<sup>IV</sup> ) , 1 3 6 . 7 ( C<sup>IV</sup> ) , 1 3 3 . 9 ( C<sup>IV</sup> ) , 1 3 1 . 9 ( C<sup>IV</sup> ) , 1 3 0 . 5 ( C<sup>3</sup> - C<sup>4</sup> ) , 1 3 0 . 0 ( C<sup>2</sup> - C<sup>5</sup> ) , 1 2 8 . 7 ( C<sup>11</sup> - C<sup>12</sup> ) , 1 2 6 . 7 ( C<sup>IV</sup> ) , 1 1 9 . 1 ( C<sup>10</sup> - C<sup>13</sup> ) , 1 1 1 . 6 ( C<sup>15</sup> ) , 1 0 9 . 9 ( C<sup>17</sup> ) , 1 0 7 . 2 ( C<sup>16</sup> ) , 5 6 . 4 ( CH<sub>3</sub> ) , 5 5 . 9 ( CH<sub>3</sub> ) , 3 5 . 8 ( C<sup>8</sup> ) , 3 3 . 8 ( C<sup>6</sup> ) , 2 4 . 5 ( C<sup>7</sup> ) , 2 1 . 1 ( C<sup>1</sup> ) 。 HR MS : [ M + Na ]<sup>+</sup> 計算値 : 5 2 3 . 1 3 3 7 ; 実測値 : 5 2 3 . 1 3 4 0 。 IR : 3 3 1 2 ( N - H ) , 3 2 5 9 ( N - H ) , 2 9 1 7 ( Car - H ) , 2 8 3 2 ( OC - H ) , 1 6 6 6 ( C = O ) , 1 3 2 5 ( as SO<sub>2</sub> ) , 1 3 0 4 ( アミド III ) , 1 1 5 7 ( s SO<sub>2</sub> ) 。

20

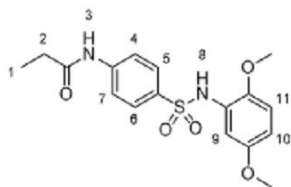
30

40

## 【0106】

実施例 21 : N - ( 4 - ( N - ( 2 , 5 - ジメトキシフェニル ) スルファモイル ) フェニル ) プロピオンアミド ( 11 )

## 【化 4 3】



## 【 0 1 0 7】

25 mL フラスコに、プロピオン酸 (0.36 g、4.8 mmol) をアルゴン雰囲気下無水 DCM (5 mL) に溶解した。塩化オキサリル (0.41 mL、4.8 mmol) 及び DMF (0.03 mL) を、反応混合物に連続的に 0 で添加した。攪拌 15 分後、気泡の発生は止まった。塩化オキサリル及び DCM を真空下蒸発させた。

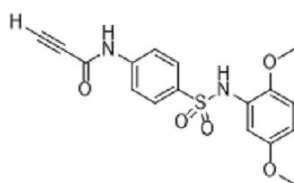
## 【 0 1 0 8】

無水 DCM (2.5 mL) 中のこの得られた塩化プロパノイルの溶液に、13 mL の無水 DCM に溶解した 4 - アミノ - N - (2, 5 - ジメトキシフェニル) ベンゼンスルホンアミド (0.5 g、1.6 mmol) 及び Et<sub>3</sub>N (0.67 mL、4.8 mmol) を 0 で滴下した。一夜攪拌後、反応混合物を 5 % 重炭酸ナトリウム溶液でクエンチした。水層を DCM で 3 回抽出した。合わせた有機層を、1 M の HCl 溶液、次いで塩水で連続的に洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥及び真空下での溶媒除去後。それから、粗生成物 (215 mg) の一部を DCM (2 mL) に溶解し、n - ブチルアミンを添加した (0.03 mL、0.26 mmol)。反応混合物を室温で一夜攪拌した。ヘキサン中で沈殿させることにより所望の化合物を、白色固体 (11) (0.150 g、0.42 mmol) として収率 73 % で得た。(R<sub>f</sub>: 0.05 (DCM); mp: 170)。RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOD): 7.65 (s, 4H, H<sup>4-7</sup>), 7.03 (d, 1H, H<sup>9</sup>), 6.74 (d, 1H, H<sup>11</sup>), 6.62 (dd, 1H, H<sup>10</sup>), 3.72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.39 (q, 2H, H<sup>2</sup>), 1.18 (t, 3H, H<sup>1</sup>)。RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, MeOD): 175.6 (CO), 155.1 (CO), 147.0 (CO), 144.2 (C<sup>IV</sup>), 135.4 (C<sup>IV</sup>), 129.4 (C<sup>5</sup>-C<sup>6</sup>), 127.8 (C<sup>IV</sup>), 120.0 (C<sup>4</sup>-C<sup>7</sup>), 113.0 (C<sup>11</sup>), 111.6 (C<sup>10</sup>), 111.3 (C<sup>9</sup>), 56.6 (CH<sub>3</sub>), 56.1 (CH<sub>3</sub>), 31.1 (C<sup>2</sup>), 9.9 (C<sup>1</sup>)。HRMS: [M+Na]<sup>+</sup> 計算値: 387.0991; 実測値: 387.0977。IR: 3342 (N-H), 3171 (N-H), 2993 (Car-H), 2925 (Cal-H), 2834 (OC-H), 1689 (C=O), 1329 (as SO<sub>2</sub>), 1307 (アミド III), 1152 (s SO<sub>2</sub>)。

## 【 0 1 0 9】

実施例 22: N - (4 - (N - (2, 5 - ジメトキシフェニル) スルファモイル) フェニル) プロピオールアミド (27)

## 【化 4 4】



## 【 0 1 1 0】

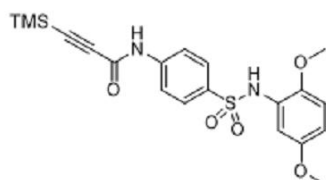
MeOH (5 mL) 中の N - (4 - (N - (2, 5 - ジメトキシフェニル) スルファモイル) フェニル) - 3 - (トリメチルシリル) プロピオールアミド (28、0.460 m

mol、0.200 g)に、0.7 mLの $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 水溶液(0.070 mol、0.028 g)を滴下した。室温で15分間攪拌後、反応混合物を0.6 mLの $\text{HCl}$ (1 M)でクエンチした。水(10 mL)で希釈後、水層を $\text{DCM}$ で3回抽出した。 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥及び真空下での溶媒除去後、シリカゲルクロマトグラフィーにより粗生成物を精製して、白色固体の所望の化合物(27)(0.25 mmol、0.09 g)を収率54%で得た。(Rf: 0.09 ( $\text{DCM}$ ); mp: 200)。RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 11.15 (s, 1H,  $\text{NH}$ ), 9.42 (s, 1H,  $\text{NH}$ ), 7.70 (s, 4H, Har), 6.83 (d, 1H, H7), 6.78 (d, 1H, H9), 6.65 (dd, 1H, H8), 4.52 (s, 1H, H1), 3.64 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.47 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )。RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 152.8 (s, CO), 150.0 (s, CO), 145.9 (s, CO), 141.7 (s, Car), 135.2 (s, Car), 128.0 (s, Car), 126.3 (s, Car), 119.3 (s, Car), 112.7 (s, C7), 110.4 (s, C9), 110.1 (s, C8), 78.1 (s, C1), 78.0 (s, C2), 56.1 (s,  $\text{CH}_3$ ), 55.3 (s,  $\text{CH}_3$ )。HRMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  計算値: 361.0858; 実測値: 361.0854。IR: 3252 (N-H), 3230 (N-H), 2935 (Car-H), 2837 (OC-H), 1652 (C=O), 1312 (as  $\text{SO}_2$ ), 1162 (s  $\text{SO}_2$ )。

【0111】

実施例23: N-(4-(N-(2,5-ジメトキシフェニル)スルファモイル)フェニル)-3-(トリメチルシリル)プロピオールアミド(28)

【化45】



【0112】

10 mLフラスコに、3-(トリメチルシリル)プロピオン酸(3.24 mmol、0.460 g)をアルゴン雰囲気下無水 $\text{DCM}$ (1 mL)に溶解した。塩化オキサリル(3.24 mmol、0.27 mL)及び $\text{DMF}$ (0.03 mL)を、反応混合物に連続的に0で添加した。攪拌15分後、気泡の発生は止まった。塩化オキサリル及び $\text{DCM}$ を真空下蒸発させた。

【0113】

無水 $\text{DCM}$ (1 mL)中のこの得られた塩化3-(トリメチルシリル)プロピノイルの溶液に、11 mLの無水 $\text{DCM}$ に溶解した4-アミノ-N-(2,5-ジメトキシフェニル)ベンゼンスルホンアミド(1.62 mmol、0.500 g)及び $\text{Et}_3\text{N}$ (0.23 mL、1.62 mmol)を0で滴下した。一夜攪拌後、反応混合物を飽和 $\text{NaCl}$ 溶液でクエンチした。水層を $\text{DCM}$ で3回抽出した。合わせた有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥した。真空下での溶媒除去後、シリカゲルクロマトグラフィー( $\text{DCM}/\text{EP}$ : 60/40~100/0)により粗生成物を精製して、白色固体の所望の化合物(28)(0.45 g、1.04 mmol)を収率64%で得た。(Rf: 0.29 ( $\text{DCM}$ ); mp: 84)。RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.74 (d, 2H, Har), 7.58 (s, 1H,  $\text{NH}$ ), 7.56 (d, 2H, Har), 7.15 (d, 1H, H7), 7.01 (s, 1H,  $\text{NH}$ ), 6.65 (d, 1H, H5), 6.56 (dd, 1H, H6), 3.75 (s, 3H

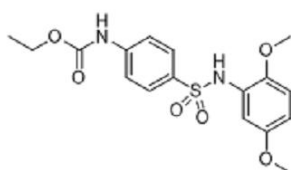
,  $\text{CH}_3$ ), 3.60 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.25 (s, 9H, Si- $\text{CH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 154.0 (s, CO), 150.3 (s, CO), 143.7 (s, CO), 141.3 (s, Car), 134.8 (s, Car), 128.8 (s, Car), 126.5 (s, Car), 119.3 (s, Car), 111.6 (s, C5), 110.1 (s, C6), 107.4 (s, C7), 97.3 (s, Calk), 94.4 (s, Calk), 56.3 (s,  $\text{CH}_3$ ), 55.9 (s,  $\text{CH}_3$ ), -0.67 (s, Si- $\text{CH}_3$ ). HRMS:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  計算値: 433.1253; 実測値: 433.1248. IR: 3232 (N-H), 2956 (Car-H), 2835 (OC-H), 1648 (C=O), 1313 (as  $\text{SO}_2$ ), 1152 (s  $\text{SO}_2$ ).

10

## 【0114】

実施例24: (4-(N-(2,5-ジメトキシフェニル)スルファモイル)フェニル)カルバミン酸エチル(29)

## 【化46】



20

## 【0115】

アルゴン雰囲気下、無水THF中のプロピオール酸(0.65 mmol、0.05 mL)の溶液に、トリエチルアミン(0.65 mmol、0.08 mL)、次いで、クロロギ酸エチル(0.65 mmol、0.06 mL)をアルゴン雰囲気下室温で添加した。室温で15分間攪拌後、反応混合物に、4-アミノ-N-(2,5-ジメトキシフェニル)ベンゼンスルホンアミド(0.65 mmol、0.200 g)を添加した。20時間攪拌後、反応混合物を飽和NaCl溶液でクエンチした。水層をDCMで3回抽出した。合わせた有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥した。真空下での溶媒除去後、シリカゲルクロマトグラフィー(EP/Et<sub>2</sub>O: 4/6)により粗生成物を精製して、白色固体の望ましくない副生成物(29)(0.10 g、0.25 mmol)を収率38%で得た。Rf: 0.25 (EP/Et<sub>2</sub>O: 4/6)。RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.71 (d, 2H, Har), 7.42 (d, 2H, Har), 7.14 (d, 1H, H7), 7.02 (s, 1H, NH), 6.79 (s, 1H, NH), 6.65 (d, 1H, H9), 6.54 (dd, 1H, H8), 4.22 (q, 2H, H2), 3.74 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.61 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.30 (t, 3H, H1)。RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 154.0 (s, CO), 153.1 (s, CO), 143.7 (s, CO), 142.4 (s, Car), 133.1 (s, Car), 128.9 (s, Car), 126.8 (s, Car), 117.8 (s, Car), 111.6 (s, C9), 109.9 (s, C8), 107.2 (s, C7), 61.9 (s, C2), 56.4 ( $\text{CH}_3$ ), 55.9 ( $\text{CH}_3$ ), 14.6 (s, C1)。HRMS:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  計算値: 381.1120; 実測値: 381.1113. IR: 3369 (N-H), 2996 (Car-H), 2960 (Cal-H), 2836 (OC-H), 1631 (C=O), 1326 (as  $\text{SO}_2$ ), 1326 (s  $\text{SO}_2$ ).

30

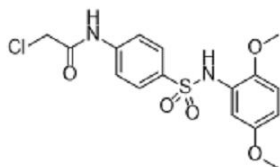
40

## 【0116】

実施例25: 2-クロロ-N-(4-(N-(2,5-ジメトキシフェニル)スルファモイル)フェニル)アセトアミド(31)

50

## 【化 4 7】



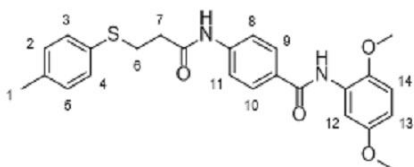
## 【 0 1 1 7】

DCM (1 mL) 中の 4 - アミノ - N - ( 2 , 5 - ジメトキシフェニル ) ベンゼンスルホンアミド ( 0 . 6 5 mmol、0 . 2 g ) の溶液に、トリエチルアミン ( 1 . 1 mmol、0 . 1 5 mL ) 及び塩化 2 - クロロアセチル ( 2 mmol、0 . 1 5 mL ) をアルゴン雰囲気下 0 で添加した。室温で 2 4 時間攪拌後、反応混合物を 5 % 重炭酸ナトリウム溶液でクエンチした。水層を DCM で 3 回抽出した。合わせた有機層を、1 M の HCl 溶液、次いで塩水で連続的に洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥及び真空下での溶媒除去後、シリカゲルクロマトグラフィー ( PE / DCM : 2 / 8 ~ 1 / 9 ) により粗生成物を精製して、白色固体の所望の化合物 ( 3 1 ) ( 1 1 3 mg、0 . 3 3 mmol ) を収率 5 0 % で得た。 ( R<sub>f</sub> : 0 . 2 5 ( DCM / EtOAc : 2 / 8 ) ; mp : 1 9 0 )。R<sub>MN</sub> <sup>1</sup>H ( 3 0 0 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) : 1 0 . 6 4 ( s , 1 H , NH ) , 9 . 4 1 ( s , 1 H , NH ) , 7 . 7 0 ( s , 4 H , H<sup>2-5</sup> ) , 6 . 8 3 ( d , 1 H , H<sup>8</sup> ) , 6 . 7 8 ( d , 1 H , H<sup>6</sup> ) , 6 . 6 5 ( dd , 1 H , H<sup>7</sup> ) , 4 . 2 8 ( s , 2 H , H<sup>1</sup> ) , 3 . 6 4 ( s , 3 H , CH<sub>3</sub> ) , 3 . 4 7 ( s , 3 H , CH<sub>3</sub> )。R<sub>MN</sub> <sup>13</sup>C ( 7 5 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) : 1 6 5 . 3 ( s , CO ) , 1 5 2 . 9 ( s , CO ) , 1 4 5 . 9 ( s , CO ) , 1 4 2 . 1 ( s , C<sup>IV</sup> ) , 1 3 4 . 8 ( s , C<sup>IV</sup> ) , 1 2 8 . 1 ( s , C<sup>3</sup> - C<sup>4</sup> ) , 1 2 6 . 3 ( s , C<sup>IV</sup> ) , 1 1 8 . 8 ( s , C<sup>2</sup> - C<sup>5</sup> ) , 1 1 2 . 7 ( s , C<sup>8</sup> ) , 1 1 0 . 5 ( s , C<sup>6</sup> ) , 1 1 0 . 1 ( s , C<sup>7</sup> ) , 5 6 . 1 ( s , CH<sub>3</sub> ) , 5 5 . 3 ( s , CH<sub>3</sub> ) , 4 3 . 6 ( s , C<sup>1</sup> )。HRMS : [ M + H ]<sup>+</sup> 計算値 : 3 8 5 . 0 6 2 5 ; 実測値 : 3 8 5 . 0 6 2 3。IR : 3 2 5 4 ( N - H ) , 1 6 8 9 ( C = O ) , 1 5 0 8 ; 1 3 3 0 ( as SO<sub>2</sub> ) , 1 1 6 0。

## 【 0 1 1 8】

実施例 2 6 : N - ( 2 , 5 - ジメトキシフェニル ) - 4 - ( 3 - ( p - トリルチオ ) プロパンアミド ) ベンズアミド ( 7 )

## 【化 4 8】



## 【 0 1 1 9】

2 5 mL フラスコに、3 - ( p - トリルチオ ) プロパン酸 ( 0 . 5 8 8 g、3 mmol ) をアルゴン雰囲気下無水 DCM ( 9 mL ) に溶解した。塩化オキサリル ( 0 . 2 6 mL、3 mmol ) 及び DMF ( 0 . 0 3 mL ) を、反応混合物に連続的に 0 で添加した。攪拌 1 5 分後、気泡の発生は止まった。塩化オキサリル及び DCM を真空下蒸発させた。

## 【 0 1 2 0】

無水 DCM ( 1 mL ) 中のこの得られた塩化 3 - ( p - トリルチオ ) プロパノイルの溶液に、7 mL の無水 DCM に溶解した 4 - アミノ - N - ( 2 , 5 - ジメトキシフェニル ) ベンズアミド ( 0 . 5 g、1 . 6 mmol ) 及び Et<sub>3</sub>N ( 0 . 1 7 mL、1 . 2 mmol )

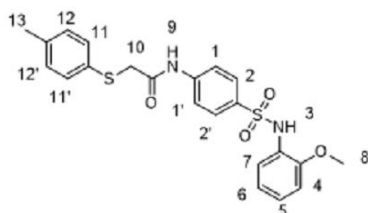
を0 で滴下した。24時間攪拌後、反応混合物を5%重炭酸ナトリウム溶液でクエンチした。水層をDCMで3回抽出した。合わせた有機層を、1MのHCl溶液、次いで塩水で連続的に洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥及び真空下での溶媒除去後。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/EtOAc:100/0~9/1)により精製して、白色固体の所望の化合物(7)(0.05g、0.11mmol)を収率10%で得た。

(Rf: 0.35 (DCM/EtOAc: 9/1); mp: 153 )。RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.25 (s, 1H, NH), 9.22 (s, 1H, NH), 7.91 (d, 2H, H<sup>8</sup>-H<sup>11</sup>), 7.71 (d, 2H, H<sup>9</sup>-H<sup>10</sup>), 7.56 (s, 1H, H<sup>12</sup>), 7.29 (d, 2H, H<sup>3</sup>-H<sup>4</sup>), 7.16 (d, 2H, H<sup>2</sup>-H<sup>5</sup>), 7.01 (d, 1H, H<sup>14</sup>), 6.72 (dd, 1H, H<sup>13</sup>), 3.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.21 (t, 2H, H<sup>6</sup>), 2.67 (t, 2H, H<sup>7</sup>), 2.27 (s, 3H, H<sup>1</sup>)。RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 169.7 (CO), 164.2 (CO), 152.9 (CO), 144.9 (CO), 142.2 (C<sup>IV</sup>), 135.6 (C<sup>IV</sup>), 131.9 (C<sup>IV</sup>), 129.8 (C<sup>2</sup>-C<sup>5</sup>), 129.1 (C<sup>3</sup>-C<sup>4</sup>), 128.6 (C<sup>IV</sup>), 128.4 (C<sup>8</sup>-C<sup>11</sup>), 127.8 (C<sup>IV</sup>), 118.4 (C<sup>9</sup>-C<sup>10</sup>), 111.9 (C<sup>14</sup>), 109.7 (C<sup>12</sup>), 109.2 (C<sup>13</sup>)。HRMS: [M+Na]<sup>+</sup> 計算値: 473.1511; 実測値: 473.1510。IR: 3316 (N-H), 3005 (Car-H), 2912 (Cal-H), 2838 (OC-H), 1672 (C=O), 1366 (as SO<sub>2</sub>), 1302 (アミド II), 1163 (s SO<sub>2</sub>)。

【0121】

実施例27: N-(4-(N-(2-メトキシフェニル)スルファモイル)フェニル)-2-(p-トリルチオ)アセトアミド(20)

【化49】



【0122】

50mLフラスコに、3-(p-トリルチオ)エタン酸(0.38g、2.01mmol)をアルゴン雰囲気下無水DCM(10mL)に溶解した。塩化オキサリル(0.4mL、2mmol)及びDMF(0.03mL)を、反応混合物に連続的に0 で添加した。攪拌15分後、気泡の発生は止まった。塩化オキサリル及びDCMを真空下蒸発させた。

【0123】

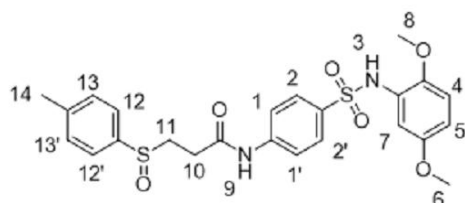
無水DCM(3mL)中のこの得られた塩化3-(p-トリルチオ)プロパノイルの溶液に、10mLの無水DCMに溶解した4-アミノ-N-(2-メトキシフェニル)ベンゼンスルホンアミド(0.286g、1mmol)及びEt<sub>3</sub>N(0.3mL、2mmol)を0 で滴下した。室温で60時間攪拌後、反応混合物を5%重炭酸ナトリウム溶液でクエンチした。水層をDCMで3回抽出した。合わせた有機層を、1MのHCl溶液、次いで塩水で連続的に洗浄した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥及び真空下での溶媒除去後、シリカゲルクロマトグラフィー(PE/EtOAc:7/3、次いでPE/EtOAc:4/6)により粗生成物を精製して、白色固体の所望の化合物(20)(0.193g、1.17mmol)を収率43%で得た。(Rf = 0.23 (PE/EtOAc: 7/3); mp = 169.3 )。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.70

(s, 1H, N-H<sub>3</sub> 又は N-H<sub>9</sub>), 7.70 (m, 2H, H<sub>2</sub> 及び H<sub>2'</sub>), 7.52 (m, 3H, H<sub>1</sub>, H<sub>1'</sub> 及び H<sub>7</sub>), 7.22 (m, 2H, H<sub>11</sub> 及び H<sub>11'</sub>), 7.14 (m, 2H, H<sub>12</sub> 及び H<sub>12'</sub>), 7.02 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 6.99 (s, 1H, N-H<sub>3</sub> 又は N-H<sub>9</sub>), 6.88 (dd, J<sub>6-4</sub> = 1.2 Hz, J<sub>5-4</sub> = 7.8 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 6.72 (dd, J<sub>4-6</sub> = 1.2 Hz, J<sub>4-5</sub> = 7.8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.7 (s, 2H, H<sub>10</sub>), 3.64 (s, 3H, H<sub>8</sub>), 2.30 (s, 3H, H<sub>13</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 166.6, 149.3, 141.2, 135.4, 134.7 (C<sup>IV</sup> Ar), 130.4 (C<sub>12</sub>), 129.8 (C<sup>IV</sup> Ar), 129.3 (C<sub>13</sub>), 128.6 (C<sub>2</sub>), 125.4 (C<sub>6</sub>), 121.1 (C<sub>1</sub>), 121.0 (C<sub>5</sub>), 119.0 (C<sub>7</sub>), 110.6 (C<sub>4</sub>), 55.8 (C<sub>8</sub>), 37.4 (C<sub>10</sub>), 30.1 (C<sub>11</sub>), 21.2 (C<sub>14</sub>). MS (EI, m/z): [M<sup>+</sup>] = 442.1 HRMS: [M+H]<sup>+</sup> 計算値: 443.1094; 実測値: 443.1093. IR (cm<sup>-1</sup>): 3223 (NH<sub>ar</sub>), 3113 (=C-H), 1679 (C=O), 1339 (as SO<sub>2</sub>), 690 (C-S).

#### 【0124】

実施例 28: N-(4-(N-(2,5-ジメトキシフェニル)スルファモイル)フェニル)-3-(p-トリルスルフィニル)プロパンアミド(24)

#### 【化50】



#### 【0125】

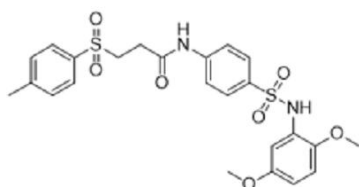
EtOH (3 ml) 及び DCM (2 ml) 中の N-(4-(N-(2,5-ジメトキシフェニル)スルファモイル)フェニル)-3-(p-トリルチオ)プロパンアミド(2) (300 mg, 0.6 mmol) の溶液に、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30% 水溶液) (0.06 ml, 1.2 mmol) 及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.102 ml, 0.3 mmol) を連続的に添加した。室温で30分間攪拌後、反応混合物を水 (5 ml) の添加によりクエンチした。水層を EtOAc で4回抽出した (4 × 5 ml)。合わせた有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥後、揮発物を真空下で蒸発させた。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/DCM/EtOAc: 50/30/20) により精製して、白色固体の所望の化合物 (24) (251 mg, 0.51 mmol) を収率 85% で得た。(R<sub>f</sub> = 0.17 (PE/DCM/EtOAc: 5/3/2); mp = 148, 1)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 9.66 (s, 1H, N-H<sub>3</sub> 又は N-H<sub>9</sub>), 7.60 (m, 2H, H<sub>2</sub> 及び H<sub>2'</sub>), 7.57 (m, 2H, H<sub>1</sub> 及び H<sub>1'</sub>), 7.50 (m, 2H, H<sub>12</sub> 及び H<sub>12'</sub>), 7.33 (m, 2H, H<sub>11</sub> 及び H<sub>11'</sub>), 7.12 (dd, J<sub>7-5</sub> = 2.9 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.04 (s, 1H, N-H<sub>3</sub> 又は N-H<sub>9</sub>), 6.63 (d, J<sub>4-5</sub> = 8.9 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 6.51 (dd, J<sub>5-7</sub> = 2.9 Hz, J<sub>5-4</sub> = 8.9 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.72 (s, 3H, H<sub>8</sub>), 3.59 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 3.37 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 3.05 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 2.97 (m, 1H, H<sub>12</sub>), 2.80 (m, 1H, H<sub>12</sub>), 2.39 (s, 3H, H<sub>14</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 169.07, 154.05, 143.65, 142.77, 142.49, 1



38.52, 133.69 ( $C^{IV}Ar$ ), 130.42 ( $C_{11}$ ) 128.57 ( $C_2$ ), 126.83 ( $C^{IV}Ar$ ), 124.13 ( $C_{12}$ ), 128.75 ( $C_2$ ), 119.09 ( $C_1$ ), 111.68 ( $C_4$ ), 109.84 ( $C_5$ ), 107.17 ( $C_7$ ), 56.38 ( $C_8$ ), 55.90 ( $C_6$ ), 51.40 ( $C_{11}$ ), 30.02 ( $C_{12}$ ), 21.52 ( $C_{14}$ )。MS (EI,  $m/z$ ):  $[M^{++}] = 502.6$  HRMS:  $[M+H]^+$  計算値: 503.1305; 実測値: 503.1305。IR ( $cm^{-1}$ ): 3260 ( $NH_{ar}$ ), 3184 ( $=C-H$ ), 1703 ( $C=O$ ), 1333 ( $as SO_2$ ), 716 ( $C-S$ )。【0126】

実施例 29: N-(4-(N-(2,5-ジメトキシフェニル)スルファモイル)フェニル)-3-トシルプロパンアミド(25)

【化 51】



【0127】

50 mL フラスコに、3-(トルエン-4-スルホニル)プロピオン酸(300 mg、1.3 mmol)をアルゴン雰囲気下無水DCM(10 mL)に溶解した。塩化オキサリル(1.2 mL、1.3 mmol)及びDMF(0.03 mL)を、反応混合物に連続的に0 で添加した。撹拌15分後、気泡の発生は止まった。塩化オキサリル及びDCMを真空下蒸発させた。

【0128】

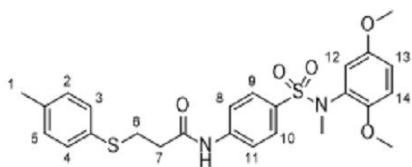
無水DCM(10 mL)中のこの得られた塩化3-(トルエン-4-スルホニル)プロピオニルの溶液に、10 mLの無水DCMに溶解した4-アミノ-N-(2-メトキシフェニル)ベンゼンスルホンアミド(0.4 g、1.3 mmol)及びEt<sub>3</sub>N(1 mL、1.3 mmol)を0 で滴下した。室温で48時間撹拌後、反応混合物を5%重炭酸ナトリウム溶液でクエンチした。水層をDCMで3回抽出した。合わせた有機層を、1MのHCl溶液、次いで塩水で連続的に洗浄した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥及び真空下での溶媒除去後、シリカゲルクロマトグラフィー(EP/DCM/EtOAc(5/3/2))により粗生成物を精製して、白色固体の所望の化合物(25)(0.522 g、1 mmol)を収率77%で得た。(Rf = 0.10 (PE/DCM/EtOAc: 5/3/2); mp = 180.3)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO, ppm): 10.33 (s, 1H, N-H<sub>3</sub>又はN-H<sub>9</sub>), 7.77 (m, 2H, H<sub>2</sub>及びH<sub>2'</sub>), 7.65 (m, 2H, H<sub>12</sub>及びH<sub>12'</sub>), 7.58 (m, 2H, H<sub>1</sub>及びH<sub>11</sub>), 7.42 (m, 2H, H<sub>1</sub>及びH<sub>11</sub>), 6.82 (d, J<sub>6-5</sub> = 8.9 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 6.77 (d, J<sub>4-5</sub> = 3.1 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 6.63 (dd, J<sub>4-5</sub> = 3.1 Hz, J<sub>6-5</sub> = 1H, H<sub>5</sub>), 3.63 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 3.56 (t, J<sub>9-10</sub> = 7.5 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 3.48 (s, 3H, H<sub>8</sub>), 2.68 (t, J<sub>9-10</sub> = 7.5 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 2.34 (s, 3H, H<sub>13</sub>)。 <sup>13</sup>C NMR(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 167.9, 152.8, 145.7, 144.5, 142.4, 135.7 ( $C^{IV}Ar$ ), 129.8 ( $C_1$ ) 127.8 ( $C_2$ ), 127.8 ( $C_{12}$ ), 118.4 ( $C_{11}$ ), 112.7 ( $C_4$ ), 110.1 ( $C_6$ ), 109.8 ( $C_5$ ), 56.1 ( $C_8$ ), 55.2 ( $C_7$ ), 50.6 ( $C_8$ ), 55.90 ( $C_6$ ), 30.7 ( $C_9$ ), 20.9 ( $C_{13}$ )。HRMS:  $[M]^+$  計算値: 519.1260; 実測値: 519.1263。IR ( $cm^{-1}$ ): 3260

(  $\text{NH}_{\text{ar}}$  ), 3184 (  $=\text{C}-\text{H}$  ), 1695 (  $\text{C}=\text{O}$  ), 1506, 1329, 5 (  $\text{as SO}_2$  ), 1147。

【0129】

実施例30：N-(4-(N-(2,5-ジメトキシフェニル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)-3-(p-トリルチオ)プロパンアミド(26)

【化52】



10

【0130】

25 mL フラスコに、3-(p-トリルチオ)プロパン酸(0.55 g、2.82 mmol)をアルゴン雰囲気下無水DCM(1 mL)に溶解した。塩化オキサリル(0.24 mL、2.82 mmol)及びDMF(0.03 mL)を、反応混合物に連続的に0 で添加した。攪拌15分後、気泡の発生は止まった。塩化オキサリル及びDCMを真空下蒸発させた。

【0131】

20

無水DCM(1 mL)中のこの得られた塩化3-(p-トリルチオ)プロパノイルの溶液に、14 mLの無水DCMに溶解した4-アミノ-N-(2,5-ジメトキシフェニル)-N'-メチル-ベンゼンスルホンアミド(0.7 g、2.17 mmol)及びEt<sub>3</sub>N(0.3 mL、2.17 mmol)を0 で滴下した。24時間攪拌後、反応混合物を塩水でクエンチした。水層をDCMで3回抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、揮発物を真空下除去した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(EP/DCM: 20/80~10/90)により精製して、白色固体の所望の化合物(26)(45 mg)を収率5%で得た。(Rf: 0.12 (DCM); mp: 48)。RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.35 (s, 4H, NH), 7.75 (d, 2H, H<sup>8</sup>-H<sup>11</sup>), 7.58 (d, 2H, H<sup>9</sup>-H<sup>10</sup>), 7.28 (d, 2H, H<sup>3</sup>-H<sup>4</sup>), 7.16 (d, 2H, H<sup>2</sup>-H<sup>5</sup>), 6.93 (d, 1H, H<sup>14</sup>), 6.89 (dd, 1H, H<sup>13</sup>), 6.63 (d, 1H, H<sup>12</sup>), 3.66 (CH<sub>3</sub>), 3.40 (CH<sub>3</sub>), 3.20 (t, 2H, H<sup>6</sup>), 3.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.67 (t, 2H, H<sup>7</sup>), 2.27 (s, 3H, H<sup>1</sup>)。RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 169.9 (CO), 152.6 (CO), 150.4 (CO), 142.8 (C<sup>IV</sup>), 135.6 (C<sup>IV</sup>), 132.6 (C<sup>IV</sup>), 131.8 (C<sup>IV</sup>), 129.8 (C<sup>2</sup>-C<sup>5</sup>), 129.3 (C<sup>IV</sup>), 129.2 (C<sup>3</sup>-C<sup>4</sup>), 128.4 (C<sup>9</sup>-C<sup>10</sup>), 118.5 (C<sup>8</sup>-C<sup>11</sup>), 116.4 (C<sup>12</sup>), 114.2 (C<sup>13</sup>), 113.2 (C<sup>14</sup>), 55.6 (CH<sub>3</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 37.8 (CH<sub>3</sub>), 36.3 (C<sup>7</sup>), 28.4 (C<sup>6</sup>), 20.5 (C<sup>1</sup>)。HRMS: [M+]<sup>+</sup> 計算値: 501.1518; 実測値: 501.1518。IR: 3332 (N-H), 2933 (C<sub>al</sub>-H), 2835 (OC-H), 1695 (C=O), 1332 (as SO<sub>2</sub>), 1308 (アミド I II), 1147 (s SO<sub>2</sub>)。

30

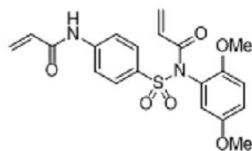
40

【0132】

実施例31：N-アクリロイル-N'-(4-(N-(2,5-ジメトキシフェニル)スルファモイル)フェニル)アクリルアミド(16)

50

## 【化 5 3】



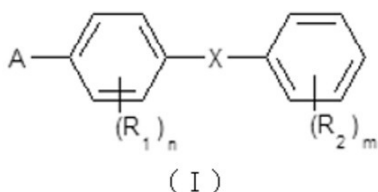
## 【 0 1 3 3 】

DCM (15 ml) 中の 4 - アミノ - N - (2, 5 - ジメトキシフェニル) ベンゼンスルホンアミド (0.6 g, 2.00 mmol) の溶液に、新しく蒸留した塩化アクリロイル (0.5 mL, 6 mmol) 及び Et<sub>3</sub>N (0.84 mL, 6 mmol) を連続的に添加した。TLC によるモニター後、室温で 48 時間撹拌した後に反応は完全に変換したことを示した。それから、反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和溶液によりクエンチした。水層を DCM で 3 回抽出した後、合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。ろ過及び真空下で濃縮した後、粗混合物を黄色がかった油状物 (0.95 g) として得た。溶離液として DCM / MeOH を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより、粗生成物を精製した。所望の化合物 (16) を、白色固体 (0.810 g, 1.94 mmol) として収率 97 % で得た。(Rf: 0.36 (DCM / MeOH: 98 / 2); mp: 220.8)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO, ppm): 10.66 (s, 1H, NH), 8.00 (m, 4H, H<sub>arom</sub>), 7.1 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.58 (m, 2H, H<sub>11</sub> 及び H<sub>11'</sub>), 7.00 (d, 1H, J<sub>4-5</sub> = 2.7 Hz, H<sub>arom</sub>), 6.53 (dd, 1H, J = 17.0 Hz, 10, 0 Hz, H<sub>CH=CH2</sub>), 6.38 (dd, 1H, J = 17.0 Hz, 1, 9 Hz, H<sub>CH=CH2</sub>), 6.25 (dd, 1H, J = 17.0 Hz, 1, 7 Hz, H<sub>CH=CH2</sub>), 5.87 (m, 2H, H<sub>CH=CH2</sub>), 5.74 (dd, 1H, J = 10.3 Hz, 1, 7 Hz, H<sub>CH=CH2</sub>), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.71 (s, 3H, OMe)。<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, DMSO, ppm): 164.2; 163.7; 153.1; 150.3; 143.9; 132.6; 131.5; 131.4; 130.4; 128.2; 127.8; 124.0; 118.5; 117.3; 116.7; 113.4; 56.0; 55.7。HRMS: [M +]<sup>+</sup> 計算値: 417.1120; 実測値: 417.1123。IR (cm<sup>-1</sup>): 3337 (N-H), 2920 (C-alk-H), 1696, 1664, 1614, 1507, 1403, 1355, 1160。

本発明の態様の一部を以下に記載する。

1. 次式 (I) :

## 【化 5 4】



を有する化合物であって、前記式 (I) 中 :

- A は :

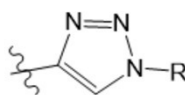
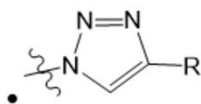
・ - NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> であって、R<sub>a</sub> 及び R<sub>b</sub> は、同じでも異なってもよく、H 又は (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル基である、基、

・ - NO<sub>2</sub>、

・ - N(CO - R<sub>c</sub>)(CO - R<sub>c'</sub>) であって、R<sub>c</sub> 及び R<sub>c'</sub> は、同じでも異なってもよく、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニル基であるか、又はこれらを担持している炭素原子及び窒素

素原子と一緒にあって、5～10個の原子を含むヘテロシクロアルキル基を形成する、基、  
・ - N ( R<sub>a</sub> ) - C ( = O ) - R、及び

【化55】



(式中：

\* R<sub>a</sub>は、H又は少なくとも1つのハロゲン原子によって置換されていてもよい ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル基であり、好ましくは、R<sub>a</sub>はHであり；

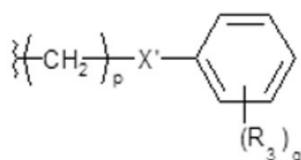
\* Rは：

例えばハロゲン原子によって置換されていてもよい ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル基、  
( C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルケニル基、

- S i R<sub>e</sub> R<sub>f</sub> R<sub>g</sub>基によって置換されていてもよい ( C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキニル基であ  
って、R<sub>e</sub>、R<sub>f</sub>及びR<sub>g</sub>は互いに独立して ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル基から選択される、基、並  
びに

次式 ( I I ) ；

【化56】



式中：

pは、1～3の整数であり；

X'は、- S -、- O -、- N H -、- N R<sub>d</sub> -、- C H<sub>2</sub> -、- S O<sub>2</sub> -、及び  
- S O - から成る群から選択され、R<sub>d</sub>はH又は ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル基であり；

qは0又は1～5の整数であり；

R<sub>3</sub>基は、同じでも異なってもよく、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル基、ハロゲン  
原子、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルコキシ基、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) チオアルキル基、及び - N R<sub>a</sub> R<sub>b</sub>基から  
成る群から選択され、R<sub>a</sub>及びR<sub>b</sub>は、同じでも異なってもよく、H又は ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> )  
アルキル基であり、好ましくは - N H<sub>2</sub>である、  
を有する基、

から成る群から選択される) ；

・ - C H<sub>2</sub> - C ( = O ) - Rであって、式中、Rは上記定義の通りである、基；

・ - N ( R<sub>a</sub> ) - S O<sub>2</sub> - Rであって、式中、R及びR<sub>a</sub>は上記定義の通りである、基  
であり、好ましくは、R<sub>a</sub>はHである基；

・ - N ( R<sub>a</sub> ) - C ( = O ) - O Rであって、式中、R及びR<sub>a</sub>は上記定義の通りで  
ある、基であり、好ましくは、R<sub>a</sub>はHである基；

・ - N ( R<sub>a</sub> ) - C ( = O ) - N ( R<sub>a</sub> ) - Rであって、式中、R及びR<sub>a</sub>は上記定義  
の通りである、基であり、好ましくは、R<sub>a</sub>はHである基；

・ - N ( R<sub>a</sub> ) - S O<sub>2</sub> - N ( R<sub>a</sub> ) - Rであって、式中、R及びR<sub>a</sub>は上記定義の通  
りである、基であり、好ましくは、R<sub>a</sub>はHである基、  
から成る群から選択され；

- Xは：

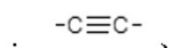
・ - S O<sub>2</sub> - N ( R<sub>b</sub> ) - であって、R<sub>b</sub>はH、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル基又は - C ( =  
O ) - C H = C H<sub>2</sub>基である、基、

・ - N ( R<sub>b</sub> ) - S O<sub>2</sub> - であって、R<sub>b</sub>はH又は ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル基である、

基、

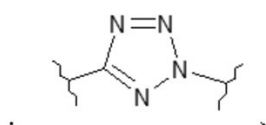
- ・ - C O - N H - 、並びに
- ・ - N H - C O - 、
- ・ - N H - C O - N H - 、
- ・ - N H - S O<sub>2</sub> - N H - 、
- ・ - N H - C O - O - 、
- ・ - C O - O - 、
- ・ - H C = C H - 、

【化 5 7】

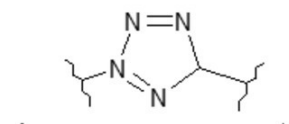


10

【化 5 8】

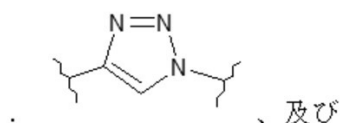


【化 5 9】



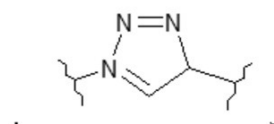
20

【化 6 0】



30

【化 6 1】



から成る群から選択され；

40

- n は 0 であるか、又は 1 ~ 4 の整数であり；
- R<sub>1</sub> 基は、同じでも異なってもよく、ハロゲン原子、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル基、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ基、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) チオアルキル基、- S C F<sub>3</sub>、- S F<sub>5</sub>、及び - N R<sub>a</sub> R<sub>b</sub> 基から成る群から選択され、R<sub>a</sub> 及び R<sub>b</sub> は、同じでも異なってもよく、H 又は (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル基であり、好ましくは - N H<sub>2</sub> であり；
- m は 0 であるか、又は 1 ~ 5 の整数であり；
- R<sub>2</sub> 基は、同じでも異なってもよく、ハロゲン原子、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル基、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ基、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) チオアルキル基、- S C F<sub>3</sub>、- S F<sub>5</sub>、及び - N R<sub>a</sub> R<sub>b</sub> 基から成る群から選択され、R<sub>a</sub> 及び R<sub>b</sub> は、同じでも異なってもよく、H 又は (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル基であり、好ましくは - N H<sub>2</sub> であり、

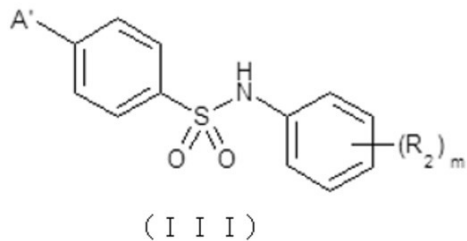
50

がん、特に転移性がんの治療のための使用のための、  
化合物。

2. 乳がんの治療のための、項目 1 に記載の前記使用のための化合物。

3. 次式 ( I I I ) :

【化 6 2】



10

式中：

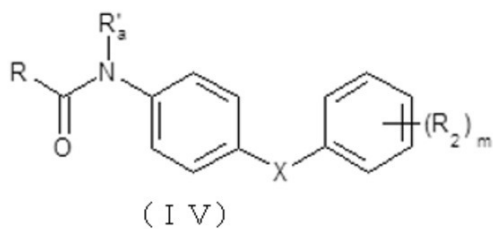
- A' は、N Q 又は N H<sub>2</sub> であり；及び

- m 及び R<sub>2</sub> は、項目 1 に記載の通りである、

を有する、項目 1 又は 2 に記載の前記使用のための化合物。

4. 次式 ( I V ) :

【化 6 3】

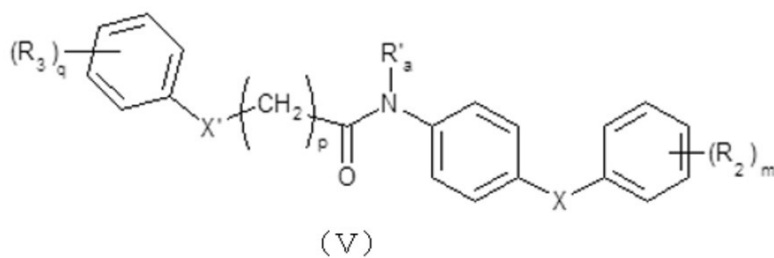


20

式中、R、R<sub>a</sub>、X、m、及び R<sub>2</sub> は、項目 1 に記載の通りである、  
を有する、項目 1 又は 2 に記載の前記使用のための化合物。

5. 次式 ( V ) :

【化 6 4】



30

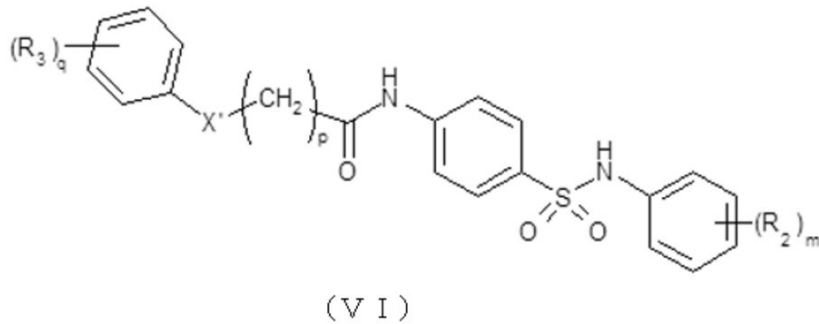
式中、R<sub>a</sub>、X、X'、p、q、m、R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> は、項目 1 に記載の通りである、  
を有する、項目 1 又は 2 に記載の前記使用のための化合物。

6. 次式 ( V I ) :

40

50

## 【化 6 5】

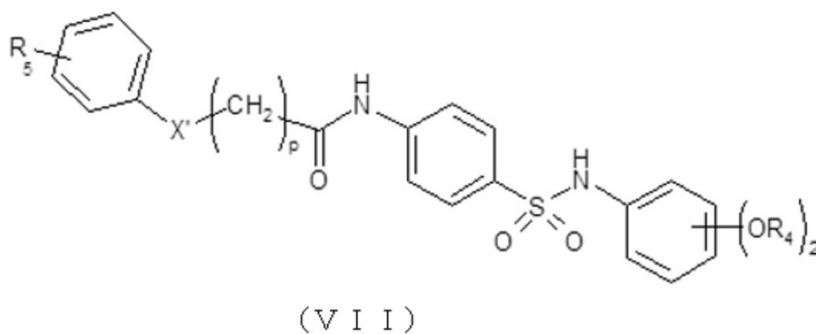


10

式中、X'、p、q、m、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、項目1に記載の通りである、  
を有する、項目1又は2に記載の前記使用のための化合物。

7. 次式(VII)：

## 【化 6 6】



20

式中：

- X'及びpは、項目1に記載の通りであり；

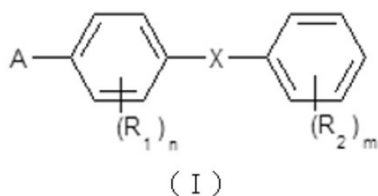
- R<sub>5</sub>は、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル基であり；及び

- R<sub>4</sub>基は、同じでも異なってもよく、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル基から選択される、  
を有する、項目1又は2に記載の前記使用のための化合物。

30

8. 次式(I)：

## 【化 6 7】



40

を有する化合物であって、前記式(I)中：

- Aは：

・ - NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>であって、R<sub>a</sub>及びR<sub>b</sub>は、同じでも異なってもよく、H又は(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル基である、基、

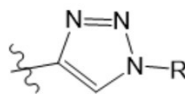
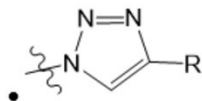
・ - NO<sub>2</sub>、

・ - N(CO-R<sub>c</sub>)(CO-R'<sub>c</sub>)であって、R<sub>c</sub>及びR'<sub>c</sub>は、同じでも異なってもよく、(C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>)アルケニル基であるか、又はこれらを担持している炭素原子及び窒素原子と一緒に、5～10個の原子を含むヘテロシクロアルキル基を形成する、基、

・ - N(R'<sub>a</sub>)-C(=O)-R、並びに

50

## 【化 6 8】



( 式中 :

\*  $R_a$  は、H 又は少なくとも 1 つのハロゲン原子によって置換されていてもよい ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル基であり、好ましくは、 $R_a$  は H であり ;

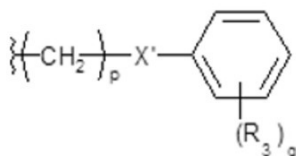
\* R は :

例えば、ハロゲン原子によって置換されていてもよい ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル基、( $C_2 \sim C_6$ ) アルケニル基、

- Si  $R_e R_f R_g$  基によって置換されていてもよい ( $C_2 \sim C_6$ ) アルキニル基であって、 $R_e$ 、 $R_f$  及び  $R_g$  は互いに独立して ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル基から選択される、基、並びに

次式 ( I I ) :

## 【化 6 9】



式中 :

p は、1 ~ 3 の整数であり ;

$X'$  は、- S -、- O -、- NH -、- N  $R_d$  -、- CH<sub>2</sub> -、- SO<sub>2</sub> -、及び - SO - から成る群から選択され、 $R_d$  は H 又は ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル基であり ;

q は 0 又は 1 ~ 5 の整数であり ;

$R_3$  基は、同じでも異なってもよく、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル基、ハロゲン原子、( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ基、( $C_1 \sim C_6$ ) チオアルキル基、及び - N  $R_a R_b$  基から成る群から選択され、 $R_a$  及び  $R_b$  は、同じでも異なってもよく、H 又は ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル基であり、好ましくは - NH<sub>2</sub> である、

を有する基

から成る群から選択される) ;

・ - CH<sub>2</sub> - C ( = O ) - R であって、式中、R は上記定義の通りである、基 ;

・ - N (  $R_a$  ) - SO<sub>2</sub> - R であって、式中、R 及び  $R_a$  は上記定義の通りである、基であり、好ましくは、 $R_a$  は H である基 ;

・ - N (  $R_a$  ) - C ( = O ) - OR であって、式中、R 及び  $R_a$  は上記定義の通りである、基であり、好ましくは、 $R_a$  は H である基 ;

・ - N (  $R_a$  ) - C ( = O ) - N (  $R_a$  ) - R であって、式中、R 及び  $R_a$  は上記定義の通りである、基であり、好ましくは、 $R_a$  は H である基 ;

・ - N (  $R_a$  ) - SO<sub>2</sub> - N (  $R_a$  ) - R であって、式中、R 及び  $R_a$  は上記定義の通りである、基であり、好ましくは、 $R_a$  は H である基 ;

から成る群から選択され ;

- X は :

・ - SO<sub>2</sub> - N (  $R_b$  ) - であって、 $R_b$  は H、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル基又は - C ( = O ) - CH = CH<sub>2</sub> 基である基、

・ - N (  $R'_b$  ) - SO<sub>2</sub> - であって、 $R'_b$  は H 又は ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル基である、基、

10

20

30

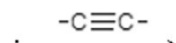
40

50



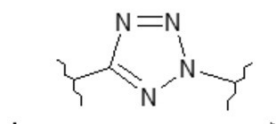
- ・ - C O - N H - 、並びに
- ・ - N H - C O - 、
- ・ - N H - C O - N H - 、
- ・ - N H - S O<sub>2</sub> - N H - 、
- ・ - N H - C O - O - 、
- ・ - C O - O - 、
- ・ - H C = C H - 、

【化 7 0】

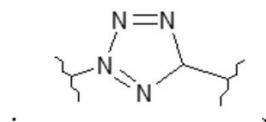


10

【化 7 1】

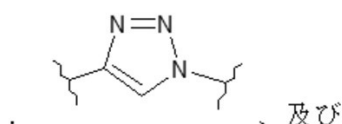


【化 7 2】



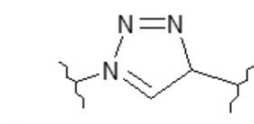
20

【化 7 3】



30

【化 7 4】



から成る群から選択され；

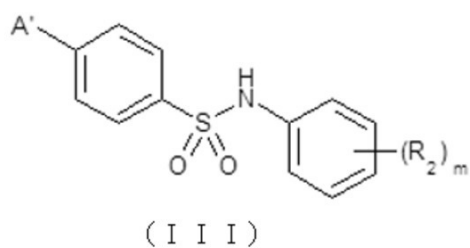
- n は 0 であるか、又は 1 ~ 4 の整数であり；
- R<sub>1</sub> 基は、同じでも異なってもよく、ハロゲン原子、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル基、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ基、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) チオアルキル基、- S C F<sub>3</sub>、- S F<sub>5</sub>、及び - N R<sub>a</sub> R<sub>b</sub> 基から成る群から選択され、R<sub>a</sub> 及び R<sub>b</sub> は、同じでも異なってもよく、H 又は (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル基であり、好ましくは - N H<sub>2</sub> であり；
- m は 0 であるか、又は 1 ~ 5 の整数であり；
- R<sub>2</sub> 基は、同じでも異なってもよく、ハロゲン原子、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル基、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ基、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) チオアルキル基、- S C F<sub>3</sub>、- S F<sub>5</sub>、及び - N R<sub>a</sub> R<sub>b</sub> 基から成る群から選択され、R<sub>a</sub> 及び R<sub>b</sub> は、同じでも異なってもよく、H 又は (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル基であり、好ましくは - N H<sub>2</sub> である、化合物。

40

50

9 . 次式 ( I I I ) :

【化 7 5】



10

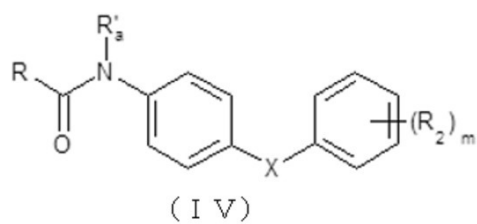
式中：

- A' は、N Q 又は N H<sub>2</sub> であり；及び
- m 及び R<sub>2</sub> は、項目 8 に記載の通りである、

を有する、項目 8 に記載の化合物。

10 . 次式 ( I V ) :

【化 7 6】

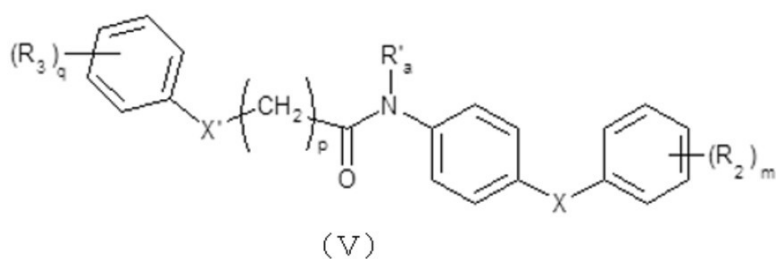


20

式中、R、R'a、X、m、及び R<sub>2</sub> は、項目 8 に記載の通りである、  
を有する、項目 8 又は 9 に記載の化合物。

11 . 次式 ( V ) :

【化 7 7】



30

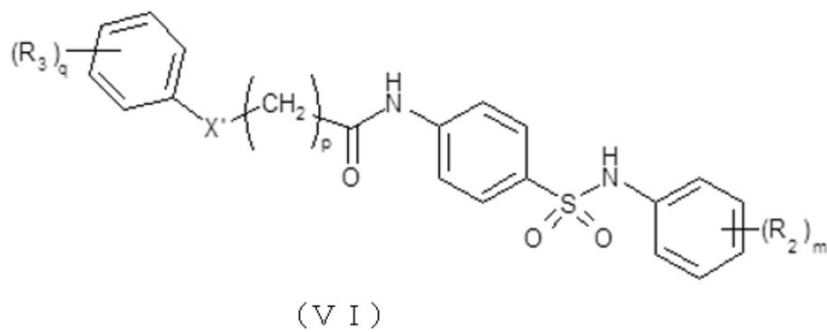
式中、R'a、X、X'、p、q、m、R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> は、項目 8 に記載の通りである、  
を有する、項目 8 又は 9 に記載の化合物。

12 . 次式 ( V I ) :

40

50

## 【化 7 8】

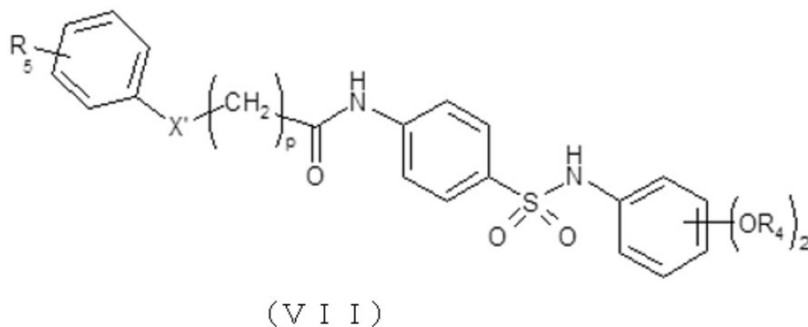


10

式中、 $X'$ 、 $p$ 、 $q$ 、 $m$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ は、項目 8 に記載の通りである、  
を有する、項目 8 又は 9 に記載の化合物。

13. 次式 (VII) :

## 【化 7 9】



20

式中：

-  $X'$  及び  $p$  は、項目 8 に記載の通りであり；

-  $R_5$  は、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル基であり；及び

-  $R_4$  基は、同じでも異なってもよく、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル基から選択される、  
を有する、項目 8 又は 9 に記載の化合物。

30

14. 項目 8 ~ 13 のいずれかに記載の化合物を含む薬物。

15. 項目 8 ~ 13 のいずれかに記載の化合物、及び少なくとも 1 つの薬剤的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

## 【0134】

生物学的結果

材料及び方法

細胞培養、トランスフェクション及びアクチン染色。NIH3T3、MCF-7及びMDA-MB-468細胞は、10%ウシ胎仔血清、100単位/mLペニシリン及び100µg/mLストレプトマイシンを含むDMEM(Gibco; Invitrogen)中、37℃、5%CO<sub>2</sub>で増殖した。培養培地を72時間毎に交換した。

40

## 【0135】

恒常的活性 Rac1 (Rac<sup>V12</sup>-RFP) をコードする cDNA を、製造者使用説明書に従って jetPEI (ポリプラス (Polypius) トランスフェクション) を使用して NIH3T3 にトランスフェクトした。処理後、線維芽細胞を、PBS 中 4% パラホルムアルデヒドを用いて固定し、PBS 0.5% トリトン (Triton) X-100 中に透過処理して、F-アクチンを可視化する FITC 結合ファロイジン (Sigma) 130 µg/mL と共にインキュベートした。染色後、蛍光顕微鏡 (ニコン社) により画像をキャプチャーした。Rac1 依存性ラッフル形成を観察するためにアクチン細胞骨

50

格形成を分析した。

【0136】

Rac1活性の分析。NIH3T3細胞ライセート中、抗Rac-GTP抗体(26903、NewEast Biosciences社)を使用して、活性Rac免疫沈降法により、Rac1活性を評価した。沈降した活性RacをSDS-PAGEに付し、抗Rac1抗体(BD biosciences社)でイムノブロットすることにより検出した。

【0137】

一方向性細胞遊走。細胞(1000/ウェル)を、1%SVFを含む培地中、10mmフィブロネクチンストライプ(CytooPlates Motility、CYTOO社)と共に96ウェルプレートに播種し、4時間塗抹後、Metamorphソフトウェアで動作させた広視野ライカDMI6000Bで24時間タイムラプス画像(画像/10分)をキャプチャーした。細胞速度を、ImageJソフトウェアで測定した。

【0138】

インピーダンス技術を使用する細胞接着アッセイ。細胞(10000/ウェル)を96ウェルプレートマイクロタイターxCeLLigenceアッセイプレート(E-Plate)(ACEA Biosciences Inc.)に播種し、6時間、5分毎に「細胞指数」を測定するため、37においてリアルタイムxCeLLigence細胞分析装置(Roche Applied Science社)プラットフォーム上に置いた。細胞指数単位は、 $(R_n - R_b) / 15$ として定義される。 $R_n$ は、細胞を含む場合のウェルの細胞電極インピーダンスである。 $R_b$ は、培地のみを含むウェルのバックグラウンドインピーダンスである。

【0139】

形質転換分析。原発性病巣形成アッセイのため、MCF-7細胞を6ウェルプレートの $10^5$ 細胞/ウェルの密度で播種した。細胞をコンフルエント状態に達させて、病巣形成が起こるまで、指定濃度のA4.1(若しくは化合物(2))又は媒体を含む完全増殖培地上に維持した。21日後に、形質転換細胞の病巣を定量した。

【0140】

統計。全データをサンプルサイズnの平均 $\pm$ SEMとして表す。多重比較のため、ノンパラメトリッククラスカル・ワリス検定を使用し、次いで、ダンのポスト検定を使用した。個別比較のため、ノンパラメトリックt検定(マン・ホイットニー)を使用して統計解析を行った。GraphPad Prismソフトウェアを使用してデータ解析を行った。統計的有意差の閾値を、 $P < 0.05$ と設定した。

【0141】

結果

化合物(2)は、発がんに関係するRac依存性細胞機能を阻害する。

低分子GTPアーゼRacは、アクチン細胞骨格形成、細胞接着及び遊走において重要な役割を果たすと広く説明されている。Rac媒介細胞機能を阻害するA4.1の能力を評価するために、Rac活性化因子により刺激された細胞のアクチン構造をA4.1(又は化合物(2))の存在下又は非存在下で調査した。Rac活性化因子は、線維芽細胞内の膜ラフリングを刺激した(図1A)。しかしながら、(2)又はNSC23766の存在下では、Rac活性化因子のラフリングを誘発する効率は著しく低下する。興味深いことに、線維芽細胞において観察された用量依存性阻害は、小分子(2)( $IC_{50} = 0.67$  nM)は、NSC23766( $IC_{50} = 2.6$   $\mu$ M)と比較して、強力なRac阻害剤であることを示唆している。細胞遊走(図1B)及び細胞接着(図1C)アッセイにより、この仮説は強固になる。事実、NSC23766及び(2)は細胞遊走及び細胞接着を減速させるが、化合物(2)で処置された細胞ではより高い阻害が常に記録されている。

【0142】

化合物(2)は、がん細胞に関係するRac依存性細胞機能を阻害する。

活性時のRac1は、発生、進行、浸潤、及び転移を含む発がんの様々なステップに関

10

20

30

40

50

係する。R a c 1 の恒常的活性変異体を阻害する ( 2 ) の能力、R a c <sup>V12</sup> を評価した。コントロール条件では、線維芽細胞の R F P - R a c <sup>V12</sup> の発現は、アクチン細胞骨格変化を誘発してラッフル形成をもたらす ( データ示さず ) 。この効果は、( 2 ) ( 1 0 μ M ) によって阻害される。加えて、( 2 ) は、ラッフル形成の開始に必須な原形質膜における R a c <sup>V12</sup> の位置を制限することが観察された。この結果は、主導分子 ( 2 ) は活性時の発がん性 R a c 1 及び関連する細胞機能を阻害することができることを示している。

#### 【 0 1 4 3 】

この仮説を確認するために、3 D ゲルにおいてがん細胞浸潤を分析した。乳がんセルライン M D A - M B - 4 6 8 及びヒト乳がん由来原発性線維芽細胞を ( 2 ) ( 1 0 μ M ) を含むゲル又は含まないゲルに播種した。4 8 時間後、コントロール条件と比較して、A 4 . 1 は細胞浸潤を強力に減少させる ( > 5 0 % ) ことが観察された ( 図 2 A ) 。これらの結果は、( 2 ) は、がん細胞浸潤、結果として転移形成を制限することを示唆している。

10

#### 【 0 1 4 4 】

化合物 ( 2 ) は、乳がん細胞の病巣形成を阻害する。

細胞の悪性形質転換は、通常、増殖増大、接触阻害の損失、足場非依存性増殖能の獲得、及び培養細胞における病巣形成能力と関連する。病巣形成アッセイを使用して、( 2 ) が乳がん細胞 M C F - 7 のクローン原性に影響を与えるかどうかを試験した。処置 3 週間後、細胞の病巣を固定、染色して計数した ( 図 2 B ) 。( 2 ) で処置された M C F - 7 細胞は、コントロール細胞と比較してより小さな病巣径並びに病巣数を示す ( I C <sub>50</sub> = 2 . 3 n M ) ことが観察された。これらのデータは、インビボで、( 2 ) が、腫瘍形成と関連する細胞の病巣形成能を著しく低下させることを示した。

20

#### 【 0 1 4 5 】

マウスでは、化合物 ( 2 ) は、トリプルネガティブ乳がん転移を阻止する。

化合物 ( 2 ) がインビボで許容可能な治療指数を有するかどうかを試験するため、化合物 ( 2 ) の薬物動態を、腹腔内注射 ( I P ) 後の雄 C 5 7 B L 6 生体マウス由来の血漿サンプル、脳、心臓、腎臓、肝臓及び肺の分析により測定した ( 図 5 ) 。加えて、本発明者らは、生体パラメーター：体重、糖血、肝機能及び腎機能に対する化合物 ( 2 ) の長期 ( 4 週間毎日 ) 腹腔内注射の効果を評価した ( 図 6 ~ 8 ) 。これらの分析は、腹腔内経路による化合物 ( 2 ) のバイオアベイラビリティが 8 1 . 5 % であり、2 5 m g / k g の化合物 ( 2 ) の長期注射後に主な副作用がないことを示した ( 図 6 ~ 8 ) 。これらの結果は、2 5 m g / k g でインビボにて毎日使用される化合物 ( 2 ) の適切な特性を、マウスのトリプルネガティブ乳がんモデルにおいて試験することができることを示している。

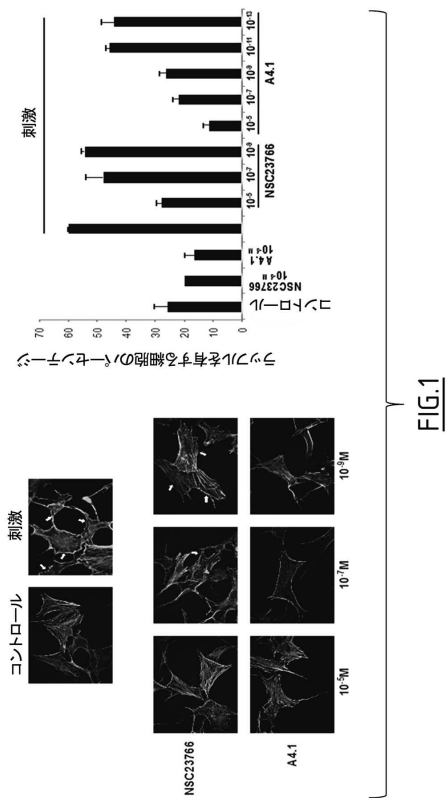
30

#### 【 0 1 4 6 】

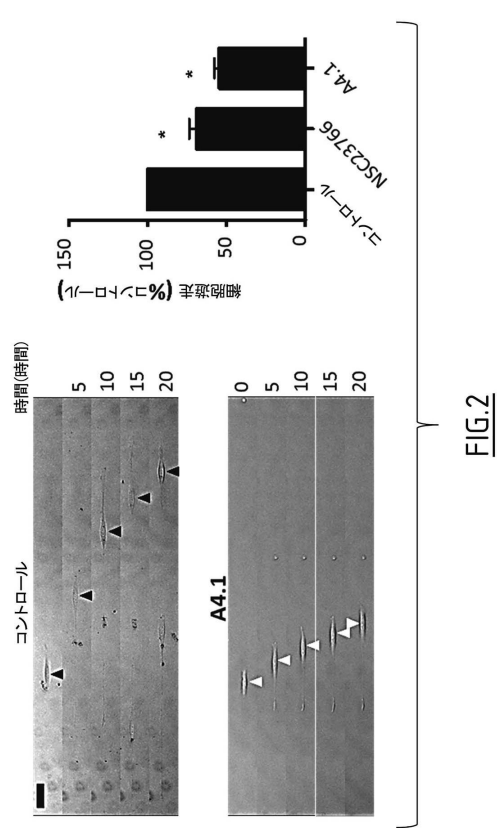
5 週齢 N M R I マウスにおける M D A - M B - 4 6 8 ( ルシフェラーゼ + ) セルラインを使用する異種移植マウス腫瘍モデルにおいて、転移を阻害する化合物 ( 2 ) のインビボ有効性を評価した。腫瘍量が 1 , 0 0 0 m m <sup>3</sup> に達した場合、原発性腫瘍の切除を行い、主に転移発生及び進行をモニターした。化合物 ( 2 ) を、4 週間、腹腔内注射 ( 2 5 m g / k g / 日 ) により毎日投与した。それから、異種移植マウスを犠牲のし、臓器を撮像した ( 図 9 A 及び 9 B ) 。本発明者らは、化合物 ( 2 ) が骨転移、肝転移、子宮転移及び卵巣転移を有意に低減させることを観察した ( 図 9 C ) 。これらの結果は、化合物 ( 2 ) の腹腔内注射による R a c 阻害は、侵襲性の強いがんにおいて転移発生及び浸潤を阻止する新規治療法であることを示唆している。

40

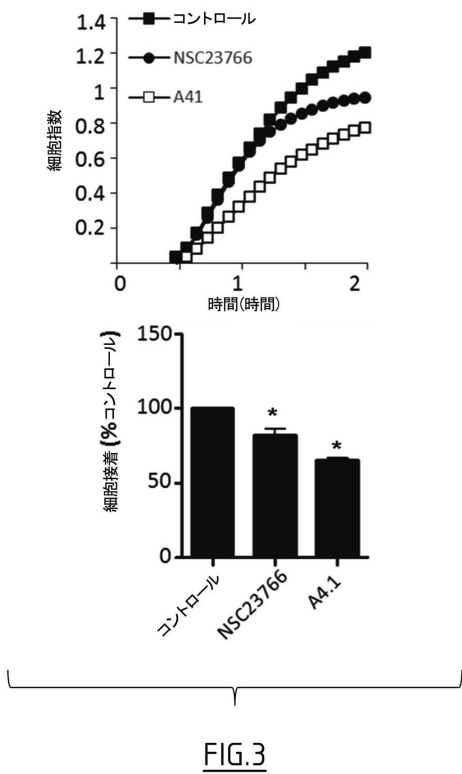
【図面】  
【図 1】



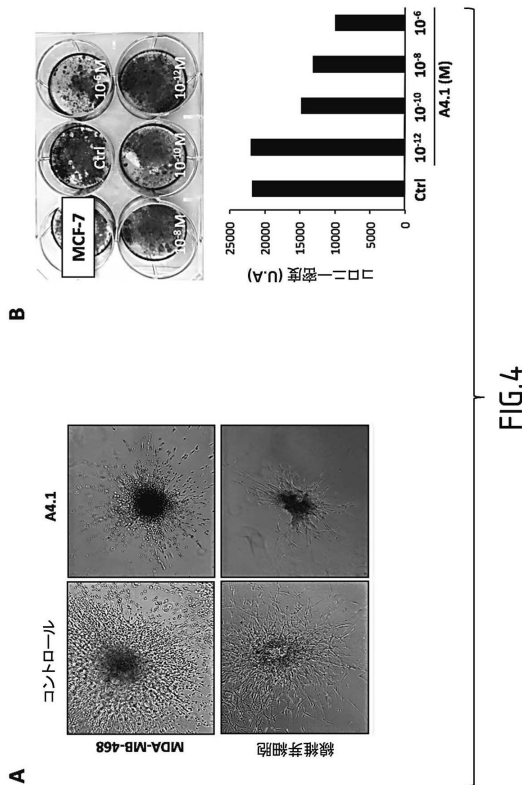
【図 2】



【図 3】



【図 4】



10

20

30

40

50

【図 5】

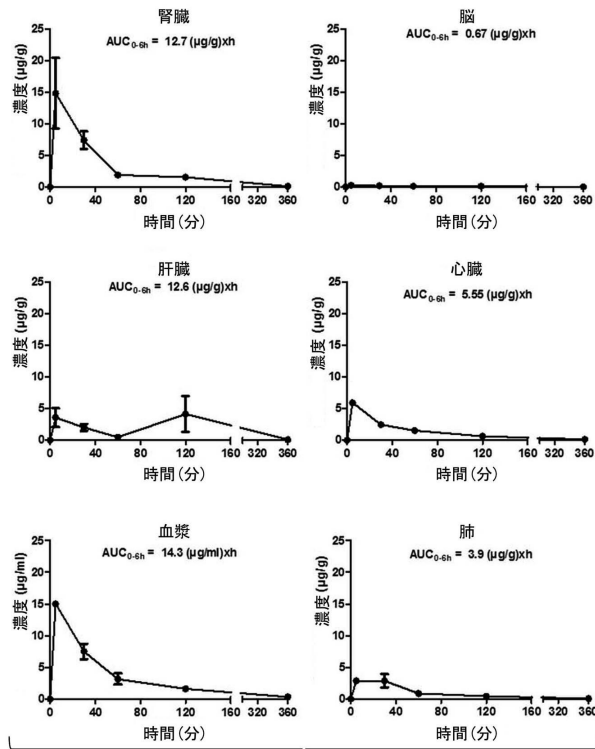


FIG.5

【図 6】

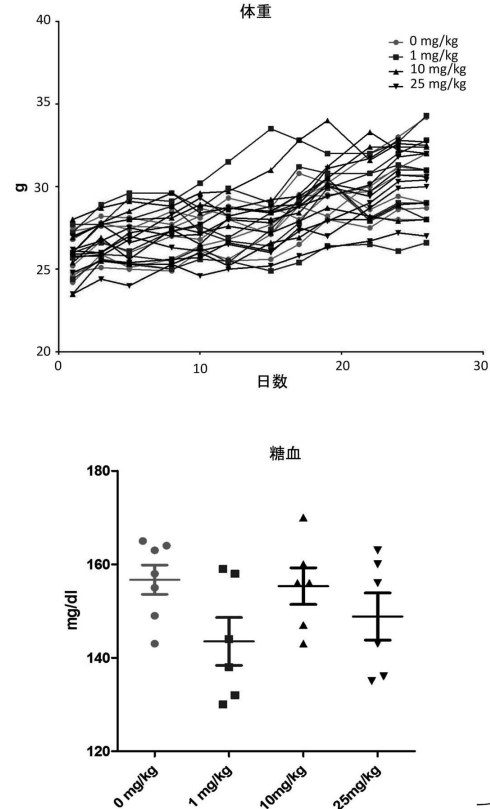


FIG.6

【図 7】

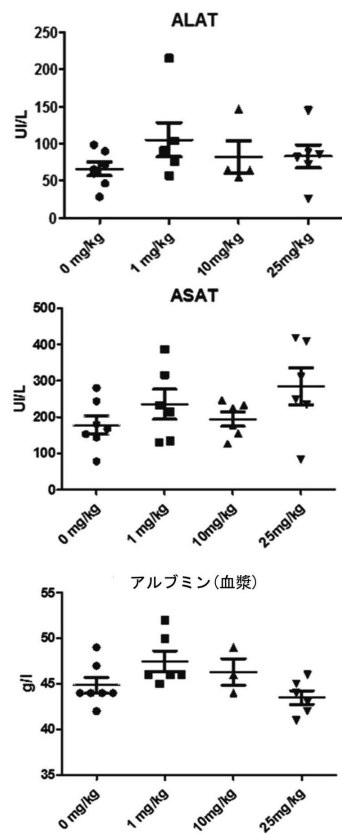


FIG.7

【図 8】

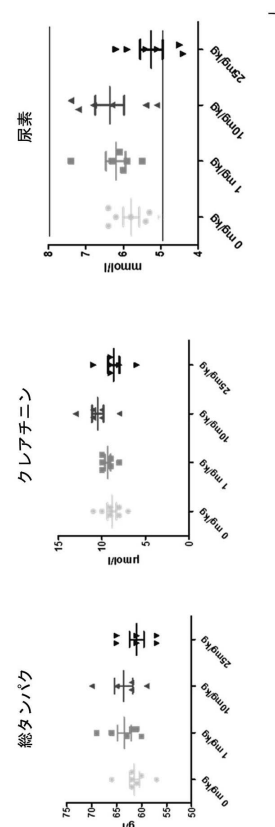


FIG.8

10

20

30

40

50

【図 9】

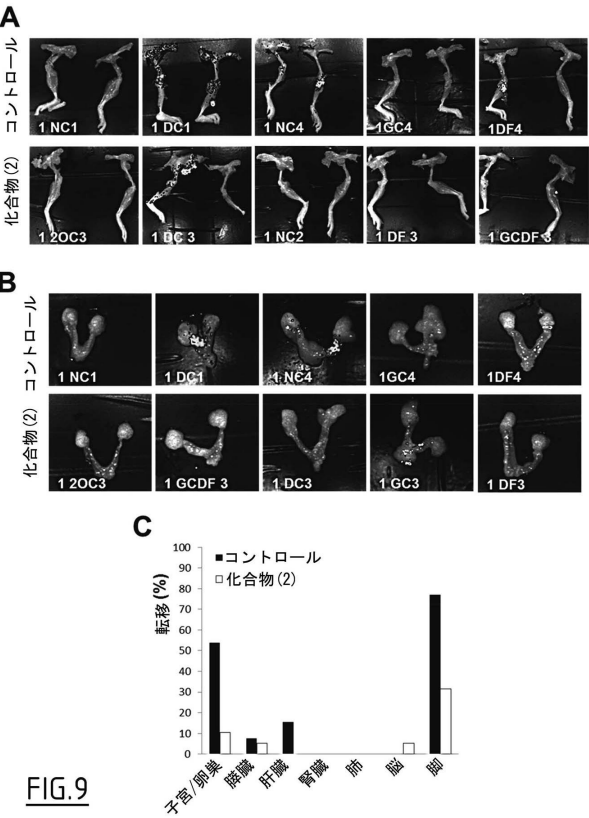


FIG.9



## フロントページの続き

(73)特許権者 518161385

シュ ナント

フランス国 4 4 0 0 0 ナント アリー デ イル グロリエット 5

(74)代理人 100099759

弁理士 青木 篤

(74)代理人 100123582

弁理士 三橋 真二

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(72)発明者 バンサン ソゾー

フランス国, 4 4 3 4 0 ブーグネ, リュ ドゥ ポー ソレイユ, 3 2

(72)発明者 ジェルベーズ ロワラン

フランス国, 4 4 4 7 0 トゥアレ - シュル - ロワール, リュ デュゲ - トルワン 6

(72)発明者 ジャック ルブルトン

フランス国, 4 4 3 0 0 ナント, リュ デ フラール 1 ビス

(72)発明者 アルノー テシエ

フランス国, 4 4 7 0 0 オルボー, リュ デ アジヨンク ドール 9

(72)発明者 アニエス クメネ

フランス国, 4 4 1 0 0 ナント, リュ マランジュ シルバンジュ 3 1

審査官 中島 芳人

(56)参考文献 国際公開第2 0 1 3 / 0 0 9 7 9 9 ( WO , A 1 )

特開2 0 1 1 - 0 3 2 2 9 4 ( J P , A )

米国特許第0 6 5 2 1 6 5 8 ( U S , B 1 )

国際公開第2 0 1 5 / 1 3 8 3 7 7 ( WO , A 1 )

特表2 0 0 6 - 5 0 8 9 0 6 ( J P , A )

米国特許出願公開第2 0 1 1 / 0 2 0 1 6 0 9 ( U S , A 1 )

特開平1 0 - 1 9 3 5 5 4 ( J P , A )

米国特許第0 6 6 3 8 9 2 1 ( U S , B 1 )

N-[4-[(2,4-Dimethoxyphenyl)amino]sulfonyl]phenyl]-3-[(4-methylphenyl)thio]propanamide  
, SR Chemical Library, 2004年, CAS登録番号642998-77-4N-[4-[(2,5-Dimethoxyphenyl)amino]sulfonyl]phenyl]-3-[(4-methylphenyl)thio]propanamide  
, SR Chemical Library, 2004年, CAS登録番号694515-65-6NATARAJAN A, NOVEL ARYLSULFOANILIDE-OXINDOLE HYBRID AS AN ANTICANCER AG  
ENT THAT INHIBITS TRANSLATION INITIATION, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY,  
2004年10月07日, VOL:47, NR:21, , PAGE(S):4979 - 4982, <http://dx.doi.org/10.1021/jm0496234>SALUM LIVIA B, N-(1'-NAPHTHYL)-3,4,5-TRIMETHOXYBENZOHYDRAZIDE AS MICROTUB  
ULE DESTABILIZER: SYNTHESIS, 以下備考, EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMIS  
TRY, 2015年02月23日, VOL:96, , PAGE(S):504 - 518, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.02.041>, CYTOTOXICITY, INHIBITION OF CELL MIGRATION AND IN VIVO ACTIVI  
TY AGAINST ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIAZHENG X, ANALGESIC AGENTS WITHOUT GASTRIC DAMAGE: DESIGN AND SYNTHESIS OF  
STRUCTURALLY 以下備考, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, 英国, PERGAMON  
, 2006年12月12日, VOL:15, NR:2, , PAGE(S):1014 - 1021, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2006.10.029>, SIMPLE BENZENESULFONANILIDE-TYPE CYCLOOXYGENASE-1-SELEC

## TIVE INHIBITORS

4-Amino-5-(arylaminoethyl)-2-(methylthio)furo[2,3-d]pyrimidines via Mitsunobu Reaction of 4-Amino-5-(hydroxymethyl)-2-(methylthio)furo[2,3-d]pyrimidine with N-Mesyl- and N-Nosylarylamines, Synthesis, 2012年, (2012), 44, p1329-1338

Highly specific N-monomethylation of primary aromatic amines, Tetrahedron, 2006年, (2006), 62(25), 6100-6106

N-(2,4-Dimethoxyphenyl)-4-nitrobenzenesulfonamide, SR CAS Client Services, 2001年, CAS登録番号331240-24-5

4-Amino-N-(2,4-dimethoxyphenyl)benzenesulfonamide, SR Chemical Library, 2007年, CAS登録番号952946-68-8

Ethyl N-[4-[(2,5-dimethoxyphenyl)amino]sulfonyl]phenyl]carbamate, SR Chemical Library, 2007年, CAS登録番号943082-65-3

2-Chloro-N-[4-[(2,5-dimethoxyphenyl)amino]sulfonyl]phenyl]acetamide, SR Chemical Library, 2003年, CAS登録番号528580-84-9

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 C

A 6 1 K 3 1 /

A 6 1 P 4 3 /

A 6 1 P 3 5 /

A 6 1 P 3 5 /

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )