

明 細 書

発明の名称：ベンズアミド誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、ベンズアミド誘導体もしくはその塩またはそれらの溶媒和物に関する。さらに詳細には、本発明は、ベンズアミド誘導体に関連し、当該化合物を含む医薬、医薬組成物、DDR1阻害剤及び前記化合物を含有するがん、がん転移・浸潤、線維症または炎症を含む疾患の治療用医薬を提供する。また、本発明は、前記化合物またはその塩またはそれらの溶媒和物を有効量投与することを特徴とする前記疾患の治療方法、前記医薬組成物の製造のためのベンズアミド誘導体の使用に関する。

背景技術

[0002] Discoidin Domain Receptor 1 (DDR1) は受容体型チロシンキナーゼの1つであり、DDR1はリガンドであるコラーゲンにより活性化されることで細胞内にシグナルを伝達し、細胞の浸潤・転移や生存を促進することが知られている（非特許文献1、非特許文献2、非特許文献3）。種々のがんにおいてDDR1の高発現および活性化が観察されることから、DDR1は細胞外マトリクスとがんの悪性化をつなぐ重要な因子であると考えられる。

例えば、臨床において、非小細胞肺癌、神経膠腫、乳癌などでDDR1の高発現が知られており（非特許文献4、非特許文献5、非特許文献6、非特許文献7）、非小細胞肺癌および神経膠腫では高発現と予後不良との相関関係が報告されている。さらに、非小細胞肺癌および胆管癌ではDDR1のリン酸化亢進が認められており、その活性化が強く示唆される（非特許文献8、非特許文献9）。

一方、RNA干渉を用いた研究によって、DDR1が、肺癌細胞の骨転移に重要な役割を果たすこと（非特許文献5）、大腸癌や乳癌細胞の造腫瘍性やDNA傷害剤存在下での生存に寄与することが明らかとなっている（非特

許文献10)。従って、DDR1阻害作用を有する化合物は癌治療に極めて有用である。

[0003] また、DDR1のリガンドであるコラーゲンは線維組織に多分に存在し、DDR1の活性化を介した機能がさまざまな線維症に関与していることが報告されている。例えば、肝硬変患者の肝臓ではDDR1の発現が亢進している（非特許文献11）。DDR1を遺伝子欠損させたマウスでは、一側尿管結さつで誘導される腎臓の線維化が抑制され（非特許文献12）、また、ブレオマイシン誘導による肺線維症モデルの線維化が軽減されることが報告されている（非特許文献13）。以上のことから、DDR1阻害は臓器線維症の予防、および治療に極めて有用である。また、DDR1はリンパ球の遊走、マクロファージの遊走及び炎症機能を亢進させる（非特許文献14、非特許文献15）。例えば、DDR1欠損マウスでは動脈硬化モデルにおいてマクロファージの集積が抑制される（非特許文献15）。リンパ球やマクロファージは、関節リウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎、多発性硬化症などの炎症疾患でも集積、及び活性化されることが報告されている。したがって、DDR1阻害はこれら炎症を発端とする病気の予防、および治療においても極めて有用である。

[0004] 一方、DDR1阻害物質としては、マルチキナーゼ阻害剤の中にその作用の一つとしてDDR1の阻害作用を有する化合物の例が存在する。例えば、bcr-abl、ckit、CSF1R、PDGFR α などの阻害剤として3-ピリジルピリミジン構造を有するグリーベック（特許文献1、非特許文献16、非特許文献17）、bcr-abl、ckit、PDGFR α 、Lck、Lynなどの阻害剤として、3-ピリジルピリミジン構造を持つタシグナが報告されている（特許文献2、非特許文献16、非特許文献17）。その他、Srcファミリーなどの阻害剤として2-メチルピリミジン構造を持つスプリセル（特許文献3、非特許文献16、非特許文献17）、bcr-abl、PDGFR α 、Lyn、ZAKなどの阻害剤としてビピリミジン-2-イルアミノ構造のINN0-406（特許文献4、非特許文献1

8) 、 S r c o フ ミ リ ー などの阻害剤としてチエノ [3 , 2 - b] ピリジン構造を持つ L C B O 3 - 0 1 1 0 (非特許文献 1 9) などが報告されている。

しかしながら、 D D R 1 を選択的に阻害する化合物は知られていなかった。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献 1 : 欧州特許第 5 6 4 4 0 9 号明細書

特許文献 2 : 国際公開第 2 0 0 4 / 0 0 5 2 8 1 号

特許文献 3 : 国際公開第 2 0 0 4 / 0 8 5 3 8 8 号

特許文献 4 : 国際公開第 2 0 0 5 / 0 6 3 7 0 9 号

非特許文献

[0006] 非特許文献 1 : F A S E B J 、 第 1 3 巻、 第 S 7 7 - S 8 2 頁、 1 9 9 9 年

非特許文献 2 : M o l C e l l 、 第 1 巻、 第 1 3 - 2 3 頁、 1 9 9 7 年

非特許文献 3 : C a n c e r M e t a s t a s i s R e v 、 電子版、 2 0

1 2 年 2 月 2 6 日

非特許文献 4 : O n c o l R e p 、 第 2 4 巻、 第 3 1 1 - 3 1 9 頁、 2 0 1

0 年

非特許文献 5 : C l i n C a n c e r R e s 、 第 1 8 巻、 第 9 6 9 - 9 8

0 頁、 2 0 1 2 年

非特許文献 6 : O n c o g e n e 、 第 2 5 巻、 第 5 9 9 4 - 6 0 0 2 頁、 2 0

0 6 年

非特許文献 7 : O n c o g e n e 、 第 1 0 巻、 第 5 6 9 - 5 7 5 頁、 1 9 9 5

年

非特許文献 8 : C e l l 、 第 1 3 1 巻、 第 1 1 9 0 - 1 2 0 3 頁、 2 0 0 7 年

非特許文献 9 : P l o S O n e 、 第 6 巻、 e 1 5 6 4 0 、 2 0 1 1 年

非特許文献 10 : J B i o l C h e m 、 第 2 8 6 巻、 第 1 7 6 7 2 - 1 7

6 8 1 頁、 2 0 1 1 年

非特許文献11: Am J Pathol、第178巻、第1134-44頁、2011年

非特許文献12: Am J Pathol、第179巻、第83-91頁、2011年

非特許文献13: Am J Respir Crit Care Med、第174巻、第420-427頁、2006年

非特許文献14: FASEB J、第15巻、第2724-2726頁、2001年

非特許文献15: Circ Res、第102巻、第1202-1211頁、2008年

非特許文献16: Blood、第110巻、第4055-4063頁、2007年

非特許文献17: European Journal of Pharmacology 第599巻、第44-53頁、2008年

非特許文献18: Leukemia、第22巻、第44-50頁、2010年

非特許文献19: THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS 第340巻、第510-519頁、2012年

発明の概要

発明が解決しようとする課題

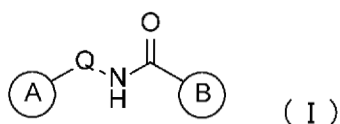
[0007] 本発明は、Discoidin Domain Receptor1 (DDR1) を選択的に阻害することができる低分子化合物を提供するとともに、DDR1の異常を伴う疾患、例えばがん、がん転移・浸潤、線維症、炎症に有効な医薬を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明は、具体的には以下を含む。

[1]

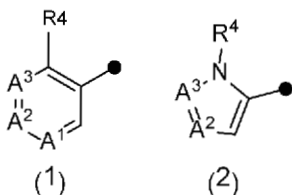
下記一般式(1)、



〔式中

Qは、CH₂またはNHを示し；

A環は、下記式（１）または（２）を表わし、



A¹は、N、またはCR¹を示し；

R¹は、ハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₃アルキル基、またはC₁₋₃アルコキシ基を示し、該C₁₋₃アルキル基、およびC₁₋₃アルコキシ基は１～５個のハロゲン原子により置換されていてもよく；

A²および／またはA³がNの場合には、R¹は、水素原子であってもよく；

A²は、N、またはCR²を示し；

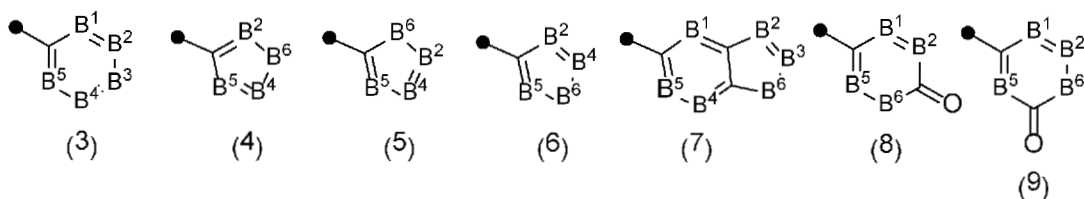
R²は、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₃アルキル基、またはC₁₋₃アルコキシ基を示し、該C₁₋₃アルキル基、およびC₁₋₃アルコキシ基は１～５個のハロゲン原子により置換されていてもよく；

A³は、N、またはCR³を示し；

R³は、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₃アルキル基、またはC₁₋₃アルコキシ基を示し、該C₁₋₃アルキル基、およびC₁₋₃アルコキシ基は１～５個のハロゲン原子により置換されていてもよく；

R⁴は、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルキルスルファニル基、C₁₋₆アルキルスルフィニル基、C₃₋₈シクロアルキルスルホニル基、C₃₋₈シクロアルキルスルファニル基、C₃₋₈シクロアルキルスルフィニル基、C₆₋₁₀アリールスルホニル基、C₆₋₁₀アリールスルファニル基、またはC₆₋₁₀アリールスルフィニル基を示し；

B環は、下記式(3)乃至(9)を表わし、



B¹は、N、またはCHを示し；

B²は、N、またはCR⁵を示し；

R⁵は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₆アルケニル基、シアノ基、ニトロ基、C₃₋₈シクロアルキル基、4～10員芳香族環、4～10員芳香族複素環、3～12員複素環またはC₁₋₆アルキルスルファニル基を示し、該C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₆アルケニル基、またはC₁₋₆アルキルスルファニル基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよく；

B³は、N、またはCR⁶を、B⁶はO、SまたはNR⁶を示し；

R⁶は、水素原子、水酸基により置換されていてもよいC₁₋₃アルキル基、ハロゲン原子、アミノ基、OCOCH₃基または下記式(i)で表わされる基を示し



式(i)中、

Xは、—(CH₂)_n—、—NH—、または—O—を示し、

Yは、C₃₋₈シクロアルキル基、4～10員芳香族環、3～12員複素環、4～10員芳香族複素環、または—(NH(CH₂)_q)_r—を示し、該C₃₋₈シクロアルキル基、4～10員芳香族環、3～12員複素環および4～10員芳香族複素環は1～5個のC₁₋₆アルキル基により置換されていてもよく、

Zは水素原子、C₁₋₆アルキル基、ジメチルアミノオキシド、—(CH₂)_mNR^aR^b、—NRⁱCOCH₂R^c、—(CH₂)_mNRⁱCOR^c、—(CH₂)_mOR^d、—(CH₂)_mCOR^e、—(CH₂)_mNR^jSO₂R^k、—(CH₂)_mSO₂R^k、—(CH₂)_mCONR^lR^m、C₃₋₈シクロアルキル基、4～10員芳香族複素環、または3～12員複素環を示し、該4～1

0員芳香族複素環、および3～12員複素環は1～5個の C_{1-6} アルキル基により置換されていてもよく、

nは0、1、2、または3を示し、

mは0、1、2、または3を示し、

qは0、1、2、または3を示し、

rは0、1、2、または3を示し、

R a、R bは同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、3～12員複素環、または $-SO_2CH_3$ を示し、該 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、3～12員複素環、および C_{2-6} アルキニル基は1～5個のハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、 $-CONH_2$ 、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、シアノ基、 OCH_2Ph 、および／または3～12員複素環により置換されていてもよく、

R cは、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、水酸基、シアノ基、3～12員複素環、4～10員芳香族複素環、またはアミノ基を示し、該 C_{1-6} アルキル基はそれぞれ独立に1～3個の水酸基、アミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、および／またはジ C_{1-6} アルキルアミノ基により置換されていてもよく、

R dは、水素原子または C_{1-6} アルキル基を示し、該 C_{1-6} アルキル基は1～3個の水酸基、および／またはアミノ基で置換されていてもよく、

R eは、 C_{1-6} アルキル基、水酸基、3～12員複素環、または4～10員芳香族複素環を示し、該 C_{1-6} アルキル基は1～3個の水酸基、および／またはアミノ基で置換されていてもよく、

R iは、水素原子、または C_{1-6} アルキル基を示し、該 C_{1-6} アルキル基は1～5個のハロゲン原子で置換されていてもよく、

R jは、水素原子、または C_{1-6} アルキル基を示し、該 C_{1-6} アルキル基は1～5個のハロゲン原子で置換されていてもよく

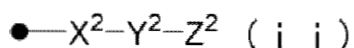
R kは、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、アミノ基、モノ C_{1-6} アルキルア

ミノ基、またはジC₁₋₆アルキルアミノ基を示し、該C₁₋₆アルキル基は1～3個の水酸基、アミノ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、および／またはジC₁₋₆アルキルアミノ基で置換されていてもよく、

R¹、R^mは、同一又は異なって、水素原子、C₁₋₆アルキル基、または3～12員複素環を示し、該C₁₋₆アルキル基はそれぞれ独立に1～3個のアミノ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、および／またはジC₁₋₆アルキルアミノ基により置換されていてもよく、；

B⁴はN、またはCR⁷を示し、

R⁷は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₆アルケニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、または下記式（*i i*）で表わされる基を示し、該C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₆アルケニル基、C₃₋₈シクロアルキル基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよく、



X²は、 $-(CH_2)_p-$ を示し、pは0、1、2、または3を示し

Y²は、4～10員芳香族環、3～12員複素環、または4～10員芳香族複素環を示し、該4～10員芳香族環、3～12員複素環および4～10員芳香族複素環は1～5個のC₁₋₆アルキル基により置換されていてもよく、

Z²は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、水酸基、 $-NR^fR^g$ 、3～12員複素環、または4～10員芳香族複素環を示し、該C₁₋₆アルキル基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよく、該3～12員複素環および4～10員芳香族複素環は1～5個のC₁₋₆アルキル基により置換されていてもよく、

R^f、R^gは同一又は異なって、水素原子、C₁₋₆アルキル基、 $-COCH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ を示し；

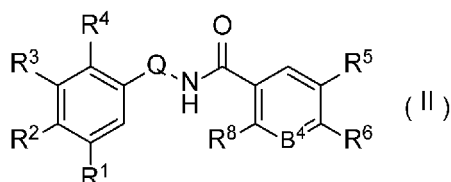
B⁵はN、またはCR⁸を示し、

R⁸は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、またはハロゲン原子を示し、該C₁₋₆アルキル基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよい。]

で表わされる化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物。

[0009] [2]

下記一般式 (II)、



[式中、Q、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、B⁴、R⁸の定義は、それぞれ〔1〕と同義である。]

で表わされる、〔1〕に記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物。

[0010] [3]

QがCH₂である、〔1〕または〔2〕に記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物。

[0011] [4]

R²は、水素原子、または、C₁₋₃アルキル基を示し、該C₁₋₃アルキル基、およびC₁₋₃アルコキシ基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよい〔1〕～〔3〕のいずれかに記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物。

[0012] [5]

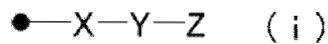
R³は、水素原子、塩素原子、C₁₋₃アルキル基を示し、該C₁₋₃アルキル基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよい〔1〕～〔4〕のいずれかに記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物。;

[0013] [6]

R⁵がハロゲン原子、C₁₋₃アルキル基、C₂₋₃アルケニル基、またはC₁₋₃アルコキシ基を示し、該C₁₋₃アルキル基、C₂₋₃アルケニル基、C₁₋₃アルコキシ基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよい〔1〕～〔5〕のいずれかに記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物。

[0014] [7]

R^6 が、水素原子、または下記式 (i) で表わされる基を示し



Xは CH_2 を示し、

Yはピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、3, 3-ジメチルピペラジン、3, 6-ジアザビスクロ [3. 1. 1] ヘプタン、アザスピロ [2. 4] ヘプタン、2-オキソ-1, 3ジアジナン、1, 2, 5-オキサジアゼパン、2-オキソピペリジン、アゼチジン、5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [3. 5] ノナン、1, 8-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、イミダゾールまたはベンゼンを示し、

Zは水素原子、 $-(CH_2)_mNR^aR^b$ 、 $-NHCOCH_2R^c$ 、 $-(CH_2)_mNHCO R^c$ 、 $-(CH_2)_mOR^d$ 、 $-(CH_2)_mCOR^e$ 、 $-(CH_2)_mCONR^lR^m$ ピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、またはテトラヒドロピランを示し、

mは0、1、2、または3を示し

R^a 、 R^b は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、または $-SO_2CH_3$ を示し、該 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基は1～5個のハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、 $-CONH_2$ 、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、シアノ基、により置換されていてもよく、

R^c は、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、4～6員複素環、4～6員芳香族複素環、またはアミノ基を示し、該 C_{1-4} アルキル基はそれぞれ独立に1～2個のアミノ基、モノ C_{1-2} アルキルアミノ基、および/またはジ C_{1-2} アルキルアミノ基により置換されていてもよく、

R^d は、水素原子、または C_{1-2} アルキル基を示し、該 C_{1-2} アルキル基はアミノ基または水酸基で置換されていてもよい、

R^e は、 C_{1-2} アルキル基または4～6員複素環を示し、該 C_{1-2} アルキル基はアミノ基または水酸基で置換されていてもよく、

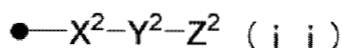
R¹、R^mは、同一又は異なって、水素原子、C₁₋₃アルキル基、または4～6員複素環を示し、該C₁₋₃アルキル基はそれぞれ独立に1～3個のアミノ基、モノC₁₋₃アルキルアミノ基、および／またはジC₁₋₃アルキルアミノ基により置換されていてもよい；

〔1〕～〔6〕のいずれか一項に記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物。

[0015] 〔8〕

B⁴はCR⁷を示し、

R⁷は塩素原子、臭素原子、水素原子、シアノ基、C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃アルコキシ基、C₂₋₃アルケニル基、C₃₋₆シクロアルキル基、または下記式(i i)で表わされる基を示し、該C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃アルコキシ基、C₂₋₃アルケニル基、C₃₋₆シクロアルキル基は1～3個のハロゲン原子により置換されていてもよく、



X²は、-(CH₂)_p-を示し、pは0、または1を示し

Y²は、ピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、または3, 3-ジメチルピペラジンを示し、

Z²は、水素原子、C₁₋₃アルキル基、-NR^fR^g、ピロリジン、モルホリン、またはテトラヒドロピランを示し、該C₁₋₃アルキル基は1～3個のハロゲン原子により置換されていてもよく、

R^f、R^gは同一又は異なって、水素原子、C₁₋₃アルキル基、-COCH₃、-SO₂CH₃を示す

〔1〕～〔7〕のいずれか一項に記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物。

[0016] 〔9〕

R⁸は水素原子を示す〔1〕～〔8〕のいずれかに記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物。

[0017] 〔10〕

〔１〕～〔９〕のいずれか一項に記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物を有効成分として含有する、医薬。

[0018] 〔１１〕

がんの予防用または治療用、および／またはがんの浸潤・転移の予防用または治療用である〔１０〕記載の医薬。

[0019] 〔１２〕

線維症、および／または炎症の予防用または治療用である〔１０〕記載の医薬。

[0020] 〔１３〕

〔１〕～〔９〕のいずれか一項に記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物を含有する組成物の医薬的に有効な量を、がん、および／またはがんの浸潤・転移の治療を必要とする患者に投与することを含む、該疾患の治療方法。

[0021] 〔１４〕

〔１〕～〔９〕のいずれか一項に記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物を含有する組成物の医薬的に有効な量を、線維症、および／または炎症の治療を必要とする患者に投与することを含む、該疾患の治療方法。

[0022] 〔１５〕

がん、および／またはがんの浸潤・転移の治療剤の製造のための、〔１〕～〔９〕のいずれか一項に記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物の使用。

[0023] 〔１６〕

線維症、および／または炎症の治療剤の製造のための、〔１〕～〔９〕のいずれか一項に記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物の使用。

[0024] 〔１７〕

がん、および／またはがんの浸潤・転移の治療における使用のための、〔

1] ~ [9] のいずれか一項に記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物。

[0025] [18]

線維症、および／または炎症の治療における使用のための、[1] ~ [9] のいずれか一項に記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物。

発明の効果

[0026] 本発明の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物は、Discoidin Domain Receptor 1 (DDR1) の選択的阻害効果を有する。本願の化合物はDDR1の異常を伴う疾患、例えばがん、がん転移・浸潤、線維症、炎症に対して薬効を示すことができることがあり、これまでの治療剤では十分に効果がなかった疾患について予防及び／または治療することができる。

図面の簡単な説明

[0027] [図1]化合物B-2による抗腫瘍効果を示すグラフである。

[図2]化合物B-2による腫瘍内におけるDDR1リン酸化阻害効果を示す図である。

発明を実施するための形態

[0028] 本発明は、ベンズアミド誘導体およびその利用に関する。本発明者らは、前記式(1)で表される化合物またはその薬学的に許容される塩を初めて合成し、該化合物またはその塩がDDR1阻害作用を有することを見出した。

[0029] 本明細書における「アルキル」は、脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される1価の基であり、骨格中にヘテロ原子または不飽和炭素-炭素結合を含有せず、水素および炭素原子を含有するヒドロカルビルまたは炭化水素基構造の部分集合を有する。該アルキル基は直鎖状および分枝鎖状の構造を含む。アルキル基としては、好ましくは炭素原子数1~6(C₁₋₆、以下「C_{p-q}」とは炭素原子数がp~q個であることを意味する。)のアルキル基、C₁₋₅アルキル基、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₃アルキル基などが挙

げられる。

アルキルとしては、具体的には、たとえば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*s*-ブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、2,3-ジメチルプロピル基、3,3-ジメチルブチル基、ヘキシル基などが挙げられる。

[0030] 本明細書における「アルケニル」は、少なくとも1個の二重結合（2個の隣接SP²炭素原子）を有する1価の炭化水素基であり、直鎖状または分枝鎖状のものを含む。二重結合および置換分（存在する場合）の配置によって、二重結合の幾何学的形態は、エントゲーゲン（E）またはツザンメン（Z）、あるいはシスまたはトランス配置をとることができる。アルケニル基として、好ましくは、C₂₋₆アルケニル基などが挙げられる。

[0031] アルケニルとして、具体的には、たとえば、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基（シス、トランスを含む）、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基などが挙げられる。

[0032] 本明細書における「アルキニル」は、少なくとも1個の三重結合（2個の隣接SP炭素原子）を有する、1価の炭化水素基であり、直鎖状または分枝鎖状のものを含む。好ましくはC₂₋₆アルキニル基が挙げられる。

[0033] アルキニルとしては具体的には、たとえば、エチニル基、1-プロピニル基、プロパルギル基、3-ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基などが挙げられる。

[0034] アルケニルまたはアルキニルには、それぞれ1個または2個以上の二重結合または三重結合を有することができる。

[0035] 本明細書における「シクロアルキル」は、飽和または部分的に飽和した環状の1価の脂肪族炭化水素基を意味し、単環、ビスクロ環、スピロ環を含む。シクロアルキルとして、好ましくは、C₃₋₇シクロアルキル基などが挙げられる。シクロアルキル基としては具体的には、たとえば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基などが挙げられる。

ル基などが挙げられる。

[0036] 本明細書における「アリール」は、1 価の芳香族炭化水素環を意味し、好ましくは C_{6-10} アリールなどが挙げられる。アリールとしては具体的には、たとえば、フェニル基、ナフチル基（たとえば、1-ナフチル基、2-ナフチル基）などが挙げられる。

[0037] 本明細書における「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

[0038] 本明細書における「アルコキシ」は、前記定義の「アルキル」が結合したオキシ基であることを意味し、好ましくは C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-3} アルコキシ基などが挙げられる。アルコキシとして、具体的には、たとえば、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基、2-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基などがあげられる。

[0039] 本明細書における「芳香族環」は、芳香族性の 1 価または 2 価の炭化水素環を意味する。芳香族環は、単環でも縮合環でもよい。環を構成する原子の数は好ましくは 4 ~ 10 である（4 ~ 10 員芳香族環）。

芳香族環としては具体的には、たとえば、ベンゼン、ナフタレンなどが挙げられる。

[0040] 本明細書における「複素環」は、環を構成する原子中に好ましくは 1 ~ 5 個のヘテロ原子を含有する、非芳香族の 1 価または 2 価の複素環を意味する。複素環は、環中に二重、および／または三重結合を有していてもよく、環中の炭素原子は酸化されてカルボニルを形成してもよく、単環、縮合環、スピロ環でもよい。環を構成する原子の数は好ましくは 3 ~ 12 であり（3 ~ 12 員複素環）、さらに好ましくは 4 ~ 7 である（4 ~ 7 員複素環）。

複素環としては具体的には、たとえば、ピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロピリジン、チオモルホリン、ピラゾリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、オキサゾリジン、イソ

オキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、チアジアゾリジン、アゼチジン、オキサゾリドン、ベンゾジオキサン、ベンゾオキサゾリン、ジオキソラン、3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、アザスピロ [2. 4] ヘプタン、2-オキソ-1, 3-ジアジナン、1, 2, 5-オキサジアゼパン、2-オキソピペリジン、アゼチジン、5-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [3. 5] ノナン、または1, 8-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカンなどが挙げられる。

[0041] 本明細書における「芳香族複素環」は、環を構成する原子中に好ましくは1～5個のヘテロ原子を含有する芳香族性の1価または2価の複素環を意味する。芳香族複素環は、部分的に飽和されていてもよく、単環、縮合環（たとえば、単環芳香族複素環がベンゼン環または単環芳香族複素環と縮合した2環式芳香族複素環）、またはスピロ環でもよい。環を構成する原子の数は好ましくは4～10である（4～10員芳香族複素環）。

芳香族複素環としては具体的には、たとえば、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾイミダゾール、インドール、イソインドール、インダゾール、キノリン、イソキノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、インドリジン、イミダゾピリジンなどが挙げられる。

[0042] 本明細書における「ヘテロ原子」は、窒素原子（N）、酸素原子（O）または硫黄原子（S）を意味する。

[0043] 本明細書における「モノアルキルアミノ」は、前記定義の「アルキル」が1個結合したアミノ基であることを意味する。モノアルキルアミノとして、好ましくはモノC₁₋₆アルキルアミノなどが挙げられる。

[0044] 本明細書における「ジアルキルアミノ」は、前記定義の「アルキル」が2

個結合したアミノ基であることを意味し、該アルキルは同一でも異なってもよい。ジアルキルアミノとして、好ましくは、ジC₁₋₆アルキルアミノなどが挙げられる。

[0045] 本明細書における「アルキルスルホニル」は、前記定義の「アルキル」が結合したスルホニル基（即ち、アルキル-SO₂-）であることを意味する。アルキルスルホニルとして、好ましくは、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₁₋₃アルキルスルホニル、などが挙げられ、具体的には、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、i-プロピルスルホニルなどがこれに含まれる。

[0046] 本明細書における「アルキルスルファニル」は、前記定義の「アルキル」が結合したスルファニル基（即ち、アルキル-S-）であることを意味する。アルキルスルファニルとして、好ましくは、C₁₋₆アルキルスルファニル、C₁₋₃アルキルスルファニル、などが挙げられ、具体的には、メチルスルファニル、エチルスルファニル、n-プロピルスルファニル、i-プロピルスルファニルなどがこれに含まれる。

[0047] 本明細書における「アルキルスルフィニル」は、前記定義の「アルキル」が結合したスルフィニル基（即ち、アルキル-SO-）であることを意味する。アルキルスルフィニルとして、好ましくは、C₁₋₆アルキルスルフィニル、C₁₋₃アルキルスルフィニル、などが挙げられ、具体的には、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、n-プロピルスルフィニル、i-プロピルスルフィニルなどがこれに含まれる。

[0048] 本明細書における「アリールスルホニル」は、前記定義の「アリール」が結合したスルホニル基（即ち、アリール-SO₂-）であることを意味する。アリールスルホニルとして、好ましくは、C₆₋₁₀アリールスルホニルが挙げられ、具体的には、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなどがこれに含まれる。

[0049] 本明細書における「アリールスルファニル」は、前記定義の「アリール」が結合したスルファニル基（即ち、アリール-S-）であることを意味する

。アリールスルファニルとして、好ましくは、 C_{6-10} アリールスルファニルが挙げられ、具体的には、フェニルスルファニル、1-ナフチルスルファニル、2-ナフチルスルファニルなどがこれに含まれる。

[0050] 本明細書における「アリールスルフィニル」は、前記定義の「アリール」が結合したスルフィニル基（即ち、アリール-SO-）であることを意味する。アリールスルフィニルとして、好ましくは、 C_{6-10} アリールスルフィニルが挙げられ、具体的には、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニルなどがこれに含まれる。

[0051] 本明細書における「シクロアルキルスルホニル」は、前記定義の「シクロアルキル」が結合したスルホニル基（即ち、シクロアルキル-SO₂-）であることを意味する。シクロアルキルスルホニルとして、好ましくは、 C_{3-8} シクロアルキルスルホニルが挙げられ、具体的には、シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニル、シクロヘプチルスルホニルなどがこれに含まれる。

[0052] 本明細書における「シクロアルキルスルファニル」は、前記定義の「シクロアルキル」が結合したスルファニル基（即ち、シクロアルキル-S-）であることを意味する。シクロアルキルスルファニルとして、好ましくは、 C_{3-8} シクロアルキルスルファニルが挙げられ、具体的には、シクロペンチルスルファニル、シクロヘキシルスルファニル、シクロヘプチルスルファニルなどがこれに含まれる。

[0053] 本明細書における「シクロアルキルスルフィニル」は、前記定義の「シクロアルキル」が結合したスルフィニル基（即ち、シクロアルキル-SO-）であることを意味する。シクロアルキルスルフィニルとして、好ましくは、 C_{3-8} シクロアルキルスルフィニルが挙げられ、具体的には、シクロペンチルスルフィニル、シクロヘキシルスルフィニル、シクロヘプチルスルフィニルなどがこれに含まれる。

[0054] 本発明に係る化合物はフリー体であっても、薬理学的に許容される塩であっても本発明に含まれる。このような「塩」としては、例えば、無機酸塩、

有機酸塩、無機塩基塩、有機塩基塩、酸性または塩基性アミノ酸塩などが挙げられる。

[0055] 無機酸塩の好ましい例としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などがあげられ、有機酸塩の好ましい例としては、例えば酢酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、ステアリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などがあげられる。

[0056] 無機塩基塩の好ましい例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などがあげられ、有機塩基塩の好ましい例としては、例えばジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、メグルミン塩、N, N-ジベンジルエチレンジアミン塩などがあげられる。

[0057] 酸性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などが挙げられ、塩基性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアルギニン塩、リジン塩、オルニチン塩などがあげられる。

[0058] 本発明の化合物は大気中に放置しておくことにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明の塩に含まれる。

さらに、本発明に係る化合物は、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があり、そのような溶媒和物も、本発明の塩に含まれる。

[0059] 本発明に係る化合物の構造上生ずる全ての異性体（幾何異性体、光学異性体、立体異性体、互変異性体等）および異性体混合物は、本発明に包含される。

[0060] 本発明に係る化合物には、結晶多形が存在することがあり、その全ての多形体は、本発明に包含される。

[0061] 本発明に係る化合物には、そのプロドラッグが含まれる。プロドラッグとは、化学的又は代謝的に分解し得る基を有し、生体に投与された後、元の化合物に復元して本来の薬効を示す本発明化合物の誘導体であり、共有結合に

よらない複合体及び塩を含む。

[0062] 本発明に係る化合物には、その分子内の1つ以上の原子が同位体で置換されたものが含まれる。本発明において同位体とは、原子番号（陽子数）が同じで、質量数（陽子と中性子の数の和）が異なる原子を意味する。本発明化合物に含まれる、同位体の置換対象となる原子の例としては、水素原子、炭素原子、窒素原子、酸素原子、リン原子、硫黄原子、フッ素原子、塩素原子などがあり、それらの同位体には、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 等が含まれる。特に、 ^3H や ^{14}C のような、放射能を発して崩壊する放射性同位体は、医薬品あるいは化合物の体内組織分布試験等の際に有用である。安定同位体は、崩壊を起こさず、存在量がほとんど変わらず、放射能もないため、安全に使用することができる。本発明の化合物の同位体置換体は、合成で用いている試薬を、対応する同位体を含む試薬に置き換えることにより、常法に従って変換することができる。

[0063] 本発明の前記式（I）で表される化合物として、好適には、以下のとおりである。

[0064] 前記Qは、好ましくは、 CH_2 である。

[0065] 前記 A^1 は、好ましくは、 CR^1 である。

[0066] 前記 R^1 は、好ましくは、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、メチル基またはシアノ基であり、さらに好ましくは塩素原子である。

[0067] 前記 A^2 は、好ましくは、 CR^2 である。

[0068] 前記 R^2 は、好ましくは、水素原子である。

[0069] 前記 A^3 は、好ましくは、 CR^3 である。

[0070] 前記 R^3 は、好ましくは、水素原子、メチル基または塩素原子である。

[0071] 前記 R^4 は、好ましくは、 C_{2-4} アルキルスルホニル基、 C_{2-4} アルキルスルファニル基、または C_{2-4} アルキルスルフィニル基であり、さらに好ましくは C_{2-4} アルキルスルホニル基であり、より好ましくはエチルスルホニル基である。

[0072] 前記 B¹ は、好ましくは、CH である。

[0073] 前記 B² は、好ましくは、CR⁵ である。

[0074] 前記 R⁵ は、好ましくは、ハロゲン原子、C₁₋₃ アルキル基、C₂₋₃ アルケニル基または C₁₋₃ アルコキシ基を示し、該 C₁₋₃ アルキル基、C₁₋₃ アルコキシ基は 1 ～ 5 個のハロゲン原子により置換されていてもよい。前記 R⁵ は、さらに好ましくはハロゲン原子、C₁₋₃ アルキル基、C₂ アルケニル基または C₁ アルコキシ基を示し、該 C₁₋₃ アルキル基、C₁ アルコキシ基は 1 ～ 3 個のハロゲン原子により置換されていてもよい。前記 R⁵ は、特に好ましくはトリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、メチル基、エチル基、ビニル基、塩素原子、または臭素原子である。

[0075] 前記 B³ は、好ましくは、CR⁶ である。

[0076] 前記 B⁶ は、好ましくは、O、または NR⁶ である。

[0077] 前記 R⁶ は、好ましくは、水素原子、または下記式 (i) で表わされる基を示す。



[0078] 前記 X は、好ましくは $-(CH_2)_n-$ であって、n が 1 または 2 を表わし、さらに好ましくは n が 1 である。

[0079] 前記 Y は、好ましくは 4 ～ 6 員複素環を示し、さらに好ましくはピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、3, 3-ジメチルピペラジン、3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、アザスピロ [2. 4] ヘプタン、2-オキソー1, 3ジアジナン、1, 2, 5-オキサジアゼパン、2-オキソピペリジン、アゼチジン、5-オキサー2, 8-ジアザスピロ [3. 5] ノナン、1, 8-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、イミダゾールまたはベンゼンであり、より好ましくはピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、または 3, 3-ジメチルピペラジンである。

[0080] 前記 Z は、好ましくは水素原子、C₁₋₃ アルキル基、 $-(CH_2)_m-NR^a$ R^b、 $-NHCOCH_2R^c$ 、 $-(CH_2)_m-NHCO R^c$ 、 $-(CH_2)_mOR^d$ 、 $-(CH_2)_mCONR^l R^m$ 、 $-(CH_2)_mOR^d$ 、 $-(CH_2)_mCO$

R_e、または5～6員複素環であって、mが0または1を表わす。さらに好ましくは、水素原子、 $-(CH_2)_m-NR_aR_b$ 、 $-NHCOCH_2R_c$ 、 $-(CH_2)_mNHCOR_c$ 、 $-COR_e$ 、ピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、またはテトラヒドロピランを表わす。

[0081] 前記R_a、R_bは、好ましくは同一又は異なって、水素原子、C₁₋₃アルキル基、C₄₋₆シクロアルキル基、または $-SO_2CH_3$ を示し、該C₁₋₃アルキル基、C₄₋₆シクロアルキル基は1～3個のハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $-CONH_2$ 、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、シアノ基により置換されていてもよく、さらに好ましくは同一又は異なって、水素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基、2-アミノエチル基、3-アミノプロピル基、2-メチルアミノエチル基または $-SO_2CH_3$ を示す。

[0082] 前記R_cは、好ましくはC₁₋₄アルキル基、C₁₋₂アルコキシ基、4～6員複素環、4～6員芳香族複素環またはアミノ基を示し、該C₁₋₄アルキル基はそれぞれ独立に1～2個のアミノ基、モノC₁₋₂アルキルアミノ基、および／またはジC₁₋₂アルキルアミノ基により置換されていてもよく、さらに好ましくは、C₁₋₂アルキル基、メトキシ基またはアミノ基を示し、該C₁₋₂アルキル基はそれぞれ独立に1～2個のアミノ基、モノC₁₋₂アルキルアミノ基、および／またはジC₁₋₂アルキルアミノ基により置換されていてもよい。

[0083] R_dは、好ましくは水素原子またはC₁₋₂アルキル基であり、該C₁₋₂アルキル基はそれぞれ独立に1～2個のアミノ基または水酸基により置換されていてもよくさらに好ましくは水素原子、メチル基、2-アミノエチル基、または2-ヒドロキシエチル基である。

[0084] 前記R_eは、好ましくはC₁₋₂アルキル基または4～6員複素環を示し、該C₁₋₂アルキル基は1～3個のアミノ基で置換されていてもよく、さらに好ましくはC₁₋₂アルキル基を示し、該C₁₋₂アルキル基は1～2個のアミノ基で置換されていてもよい。

[0085] 前記B⁴は、好ましくはCR⁷である。

[0086] 前記R⁷は、好ましくは水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₃アルキ

ル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{2-3} アルケニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基または $-X^2-Y^2-Z^2$ で表される基であり、さらに好ましくは、水素原子、塩素原子、臭素原子、シアノ基、メチル基、エチル基、ビニル基、シクロプロピル基または $-X^2-Y^2-Z^2$ で表される基である。

[0087] 前記 X^2 は、好ましくは $-(CH_2)_p-$ であって、 p が0または1を表わす。

[0088] 前記 Y^2 は、好ましくは5～6員複素環を表わし、該5～6員複素環は1～5個の C_{1-6} アルキル基により置換されていてもよい。さらに好ましくはピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、3,3-ジメチルピペラジンを表わす。

[0089] 前記 Z^2 は、好ましくは水素原子、 C_{1-3} アルキル基、 $-NR^fR^g$ 、5～6員複素環を示し、該 C_{1-3} アルキル基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよい。さらに好ましくは水素原子、 C_{1-3} アルキル基、 $-NR^fR^g$ 、ピロリジン、モルホリン、またはテトラヒドロピランを示し、該 C_{1-3} アルキル基は1～3個のハロゲン原子により置換されていてもよい。

[0090] 前記 R^f 、 R^g は好ましくは、水素原子、 C_{1-3} アルキル基、 $-COCH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ を表わす。

[0091] 前記 B^5 は、好ましくは、 CR^8 である。

[0092] 前記 R^8 は、好ましくは、水素原子、フッ素原子であり、さらに好ましくは水素原子である。

[0093] このような本発明の式(1)で表される化合物またはその薬学的に許容される塩は、Discoidin Domain Receptor 1 (DDR1) 選択的阻害作用を有する化合物として有用であり、がんの予防および／または治療、がんの浸潤・転移の予防および／または治療、線維症、炎症の予防および／または治療に有用である。

[0094] 前記がんとしては例えば、白血病（急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病など）、悪性リンパ腫（ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫など）、脳腫瘍、神経芽細胞腫、神経膠種

、甲状腺癌、骨髓異形成症候群、頭頸部癌、食道癌、胃癌、大腸癌、結腸直腸癌、乳癌、卵巣癌、肺癌、膵臓癌、肝臓癌、胆嚢癌、皮膚癌、悪性黒色種、腎癌、腎盂尿管癌、膀胱癌、子宮癌、精巣癌、前立腺癌が挙げられ、好ましくは非小細胞肺癌、膵癌、子宮内膜癌、脳腫瘍、胆管癌、大腸癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌が挙げられる。

[0095] 前記線維症、炎症としては例えば、肝線維症、腎線維症、肺線維症、強皮症／全身性硬化症、骨髓線維症、心内膜心筋線維症、肝炎（非アルコール性脂肪肝炎、アルコール性肝炎、薬剤性肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変）、糖尿病性腎症、膜性増殖性糸球体腎炎、巣状糸球体硬化症、IgA腎症、膜性腎症、L鎖沈着病、ループス腎炎、クリオグロブリン血症性腎炎、HIV関連腎炎、紫斑病性腎炎、膜性増殖性腎炎、管内増殖性腎炎、メサンギウム増殖性腎炎、半月体形成性腎炎、間質性腎炎、高血圧性腎硬化症、抗GBM腎炎(Goodpasture syndrome)、HCV、HBV関連腎症、ANCA腎炎、アルポート症候群、慢性膵炎、関節リウマチ、アテローム性動脈硬化症、クローン病、潰瘍性大腸炎、多発性硬化症などが挙げられる。

[0096] 本発明にかかる化合物もしくはその塩は、慣用されている方法により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等として製剤化することができる。製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調製剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。

[0097] 例えば、経口製剤を製造するには、本発明にかかる化合物またはその薬理的に許容される塩と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。

[0098] これらの成分としては例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植

物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；グルコース、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体、精製水などがあげられる。

[0099] 賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが挙げられる。

[0100] 結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが挙げられる。

[0101] 崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が挙げられる。

[0102] 滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が挙げられる。

[0103] 着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。

[0104] これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。また、シロップ剤や注射用製剤等の液剤を製造する際には、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩に pH 調整剤、溶解剤、等張化剤などと、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤などを加えて、常法により製剤化する。

[0105] 外用剤を製造する方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。使用する基剤原料として具体的には、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、さらに必要に応じ、pH 調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができるが、本発明にかかる外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。

[0106] また、必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

[0107] 本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を投与する場合、その形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与でもよい。例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤などの剤として製剤化し、投与することができる。

[0108] 本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の具体的な種類等に応じて適宜選ぶことができる。

[0109] 投与量は患者の、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、性差、薬剤に対する感受性差などにより著しく異なるが、通常成人として 1 日あたり、約 0

、0.3–1000 mg、好ましくは0.1–500 mg、さらに好ましくは0.1–100 mgを1日1–数回に分けて投与する。注射剤の場合は、通常約1 μg/kg–3000 μg/kgであり、好ましくは約3 μg/kg–1000 μg/kgである。

[0110] 本発明にかかる化合物の製造においては、原料化合物・各種試薬は、塩や水和物あるいは溶媒和物を形成していてもよく、いずれも出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されない。

[0111] 用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないことは言うまでもない。

[0112] 種々の異性体（例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回轉異性体、立体異性体、互変異性体、等）は、通常分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー（例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、等）を用いることにより精製し、単離することができる。

[0113] 本発明にかかる化合物がフリー体として得られる場合、当該化合物が形成していてもよい塩またはそれらの溶媒和物の状態に常法に従って変換することができる。また、本発明にかかる化合物が当該化合物の塩または溶媒和物として得られる場合、当該化合物のフリー体に常法に従って変換することができる。

[0114] 本発明にかかる化合物の単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィーなどの通常の化学操作を適用して行うことができる。

[0115] 本明細書において引用された全ての先行技術文献は、参照として本明細書に組み入れられる。

[0116] 以下に、本発明の化合物の一般的製造方法および実施例を示す。

本発明の化合物は様々な方法によって合成することができるが、その一部を以下のスキームで説明する。スキームは例示であり、本発明は、明示された化学反応および条件だけに制限されない。以下のスキームでは、明解にするために一部の置換基が除外されていることがあるが、これらはスキームの開示の制限を意図するものではない。本発明の代表的化合物は、適切な中間体、公知の化合物、および、試薬を用いて合成することができる。

[0117] 以下の一般的製造方法および実施例において汎用される略号、化学式に対応する試薬や溶媒の名称を以下に記す。

A c O H	酢酸
A D m i x	Asymmetric Dihydroxylation Mix
A I B N	アゾビスイソブチロニトリル
B I N A P	2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル
B o c	t-ブトキシカルボニル
B o c ₂ O	二炭酸ジ-t-ブチル
B O P	ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリスジメチルアミノホスホニウム塩またはその誘導体
B P O	過酸化ベンゾイル
9-B B N	9-ボラビシクロ[3. 3. 1]ノナン
C P M E	シクロペンチルメチルエーテル
D B U	1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン
D C E	1, 2-ジクロロエタン
D C C	N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド
D C M	ジクロロメタン
D E A D	アゾジカルボン酸ジエチル
D I P E A	N, N-ジイソプロピルエチルアミン
D M F	ジメチルホルムアミド
D M A	ジメチルアセトアミド

DMA P	N, N-ジメチル-4-アミノピリジン
DMS O	ジメチルスルホキシド
DM T-MM	4-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド
D P P A	ジフェニルリン酸アジド
d p p f	1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
E t O H	エタノール
2-P r O H	2-プロパノール
E t O A c	酢酸エチル
H A T U	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩
H B T U	O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩
H O B T	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
L D A	リチウムジイソプロピルアミド
L i H M D S	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(=リチウムヘキサメチルジシラジド)
m-C P B A	m-クロロ過安息香酸
N M P	N-メチルピロリドン
N B S	N-ブロモスクシンイミド
N C S	N-クロロスクシンイミド
N I S	N-ヨードスクシンイミド
n B u p A d ₂	ジ(1-アダマンチル)-n-ブチルホスフィン
M e O H	メタノール
S-P h o s	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシ ビフェニル
T B M E	t e r t-ブチルメチルエーテル
T E A	トリエチルアミン

T F A トリフルオロ酢酸

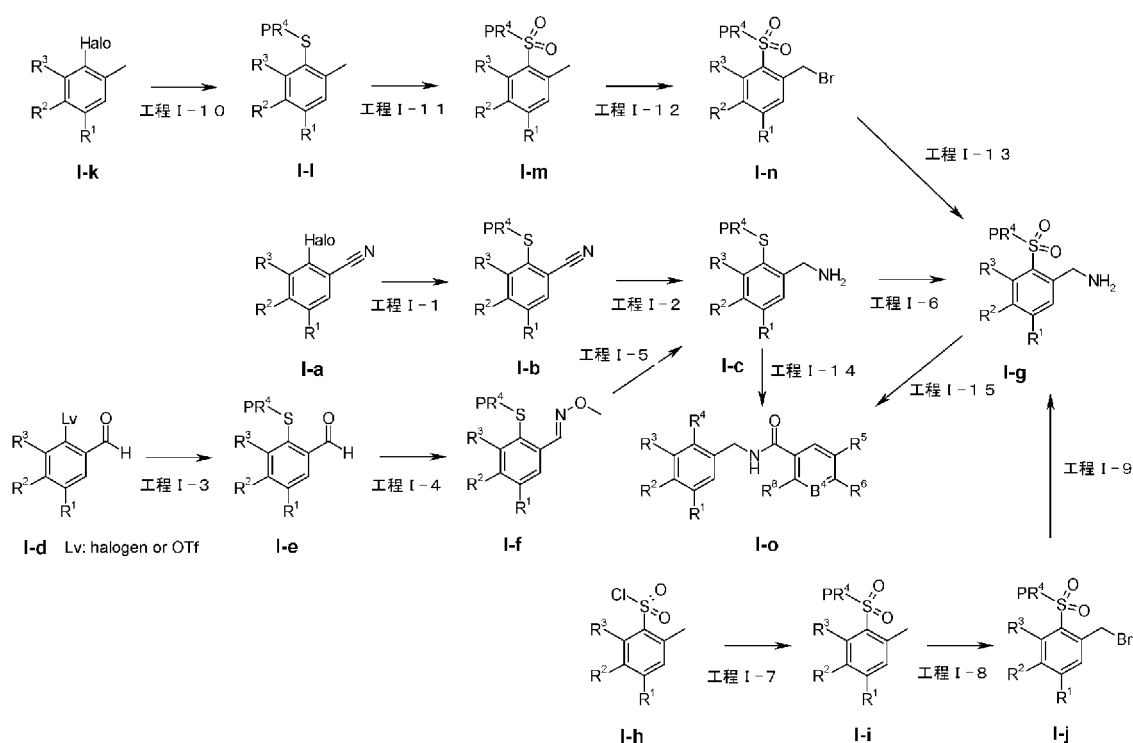
T H F テトラヒドロフラン

W S C D I 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩

X-P h o s 2', 4', 6'-トリイソプロピル-2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル

[0118] 製造方法 I

式 (I I) において、Q が CH_2 、 R^4 がスルファニル基もしくはスルホニル基、 R^6 が H もしくはハロゲンの場合の骨格を構築する方法の一つである。



[0119] 工程 I-1

ハロベンゾニトリル誘導体 I-a の炭素-硫黄結合生成によるスルファニル化工程である。当工程は、ハロベンゾニトリル誘導体 I-a を塩基の存在下、 PR^4 に対応するアルキルチオールまたはアリールチオール試薬と反応させることで実施可能である。チオール試薬としては、メタンチオール、エタンチオール、*n*-プロピルチオール、*i*-プロピルチオールなどの非環状アルキルチオール、シクロペンチルチオールなどの環状アルキルチオール、フ

エニルチオールなどのアリールチオールを挙げることができる。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、あるいは、 $t\text{-BuOK}$ 、 LDA 、 LiHMD S 、 N,N -ジメチル-4-アミノピリジン、 DBU 等の有機塩基が挙げられる。好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムである。溶媒としては、 DMF 、 DMA 、 DMSO 、ジクロロメタン、 THF 、アセトニトリルおよび、それらの混合物を挙げることができ、好ましくは、 DMF である。また、国際公開公報 $\text{WO}2009/131245$ に記載の方法のように、ハロベンゾニトリル誘導体 I-a を PR^4 に対応する金属アルキル／アリールチオラートと DMF などの極性溶媒中、加熱下、反応させることでも実施可能である。さらに別法として、国際公開公報 $\text{WO}2006/038741$ に記載の方法のように、ハロベンゾニトリル誘導体 I-a を Pd 触媒、 Pd 触媒配位子、塩基の存在下、 $1,4$ -ジオキサンなどの極性溶媒中、 PR^4 に対応する非環状アルキルチオールと加熱反応させることでも実施可能である。このとき、 Pd 触媒として好ましくは $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 Pd 触媒配位子として好ましくは Xantphos 、塩基として好ましくは N,N -ジイソブチルエチルアミン、溶媒として好ましくは $1,4$ -ジオキサンである。

[0120] 工程 I-2

スルファニルベンゾニトリル誘導体 I-b の還元工程である。当工程は、スルファニルベンゾニトリル誘導体 I-b を還元剤と反応させることにより、ニトリル基を還元することで実施可能である。還元剤としては、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、セレクトリド、スーパーヒドリド、水素化ホウ素ナトリウム-ニッケルクロリドなどの金属還元剤、ボラン- THF 錯体、ボラン-ジメチルスルフィド錯体などのホウ素還元剤などが挙げられる。好ましくは、水素化リチウムアルミニウム、ボラン- THF 錯体である。溶媒としては、 THF 、ジメチルエーテル、ジメトキシエタンなどが挙げられる。好ましくは、 THF である。

[0121] 工程 I-3

アルデヒド誘導体 I-d の炭素-硫黄結合生成によるスルファニル化工程である。当工程は、アルデヒド誘導体 I-d を PR^4 に対応する金属アルキル／アリアルチオラートと加熱下、反応させることで実施可能であり、例えば、国際公開公報 WO 2009/131245 に記載の方法を参考にすることができる。金属アルキル／アリアルチオラートとしては、ナトリウムエタンチオラート、ナトリウムメタンチオラート、カリウムエタンチオラートなどを挙げることができる。溶媒としては、DMF、DMA、DMSO、ジクロロメタン、THF、アセトニトリルおよび、それらの混合物を挙げることができる。好ましくは、DMF である。加熱は、 $50^{\circ}\text{C} \sim 90^{\circ}\text{C}$ が好ましい。また、工程 I-1 に挙げた記載の方法のように、アルデヒド誘導体 I-d を PR^4 に対応するアルキルまたはアリアルチオール試薬と反応させることでも実施可能である。さらに別法として、国際公開公報 WO 2006/038741 に記載の方法のように、アルデヒド体 I-d を Pd 触媒、Pd 触媒配位子、塩基の存在下、1,4-ジオキサンなどの極性溶媒中、 PR^4 に対応する非環状アルキルチオールと加熱反応させることでも実施可能である。

[0122] 工程 I-4

スルファニルベンゾアルデヒド誘導体 I-e のオキシム化工程である。当工程は、塩基の存在下、アルデヒド体 I-e を O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させることで実施可能である。塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソブチルエチルアミン、N,N-ジメチル-4-アミノピリジンなどが挙げられるが、好ましくはピリジンである。反応に用いる溶媒としては、ジクロロメタン、THF、アセトニトリル、CPME などが挙げられる。塩基としてピリジンを用いたときは、溶媒は用いずともよい。

[0123] 工程 I-5

O-メチルオキシム誘導体 I-f の還元工程である。当工程は、O-メチルオキシム誘導体 I-f を加熱下、ハウ素試薬と反応させ、その後、酸処理することで、実施可能である。ハウ素試薬としては、ボラン-THF 錯体、

ボランージメチルスルフィド錯体、テキシルボラン、9-BBNなどのホウ素還元剤などが挙げられるが、好ましくはボラン-THF錯体である。酸としては、塩酸溶液などが挙げられるが、好ましくは、塩酸水溶液である。溶媒としては、非プロトン性溶媒が挙げられ、好ましくはTHFである。加熱は、50℃から90℃の間で行うとよい。

[0124] 工程 I-6

スルファニルベンジルアミン誘導体 I-c のスルホキシド誘導体への変換工程である。当工程は、遊離の一級アミンを Boc 基などで保護した後、mCPBA、tBuOOH、H₂O₂、オキシソ、過マンガン酸カリウムなどの過酸で酸化しスルホキシドへと変換し、塩酸処理することにより Boc 基の脱保護を行うことで実施可能であり、国際公開公報 WO 2009/131245 に記載の方法を参考にしている。保護基としては好ましくは Boc 基、酸化剤としては、好ましくは mCPBA である。得られたスルホニルベンジルアミン誘導体 I-g は、塩酸塩として単離することもできる。

[0125] 工程 I-7

塩化スルホニル誘導体 I-h のアルキル化工程である。当工程は、塩化スルホニル誘導体 I-h を加熱下、還元剤を用いてスルフィナートへと系中にて変換し、その後、アルキル剤で処理することによりアルキル化を行うことで実施可能である。例えば、Bioorg. Med. Chem. 13 (2005) 397-416 の方法で実施可能である。スルフィナートへの還元剤としては好ましくは亜硫酸ナトリウムであり、アルキル剤としてはハロゲン化アルキルや2-ハロカルボン酸などが挙げられるが、好ましくはヨウ化エチルなどのヨウ化アルキルである。

[0126] 工程 I-8

スルホニルトルエン誘導体 I-i のブロモ化工程である (Wohl-Ziegler 反応)。当工程は、スルホニルトルエン誘導体 I-i を加熱下、触媒量のラジカル開始剤存在下、ブロモ化剤と反応させることで実施可能である。ブロモ化剤としては、NBS や N-ブロモイミドなどが挙げられるが

、好ましくはNBSである。ラジカル開始剤としては、過酸化ベンゾイル、AIBNなどが挙げられるが、好ましくは過酸化ベンゾイルである。溶媒としては、四塩化炭素、ベンゼン、シクロヘキサン、アセトニトリルなどが挙げられるが、好ましくは四塩化炭素である。加熱温度は好ましくは80℃以上である。

[0127] 工程I-9

ベンジルブロミド誘導体I-jのアミノ化工程である。当工程は、ベンジルブロミド誘導体I-jをアミノ化剤と反応させることで実施可能である。アミノ化剤としては、アンモニア水、液体アンモニア、アンモニアガスなどが挙げられるが、好ましくはアンモニア水であり、溶媒としては、プロトン性アルコール溶媒、水、THF、およびそれらの混合溶媒などが挙げられるが、好ましくはエタノールである。

[0128] 工程I-10

ハロベンゼン誘導体I-kの炭素-硫黄結合生成によるスルファニル化工程である。当工程は、ハロベンゼン誘導体I-kをPR⁴に対応する金属アルキル/アリアルチオラートと加熱下、反応させることで実施可能であり、例えば、国際公開公報WO2009/131245に記載の方法を参考にすることができる。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程I-3と同様である。

[0129] 工程I-11

スルファニルトルエン誘導体I-lのスルホキシドへの酸化工程である。当工程は、スルファニルトルエン誘導体I-lを酸化剤と反応させることで実施可能である。酸化剤としては、mCPBA、tBuOOH、H₂O₂、オキソン、過マンガン酸カリウムなどの過酸が挙げられるが、好ましくは2当量以上のmCPBAであり、溶媒としては、非プロトン性溶媒が挙げられるが、好ましくはジクロロメタン、酢酸エチルである。

[0130] 工程I-12

スルホニルトルエン誘導体I-mのプロモ化工程である (Wohl-Zi

e g l e r 反応)。当工程は、スルホニルトルエン誘導体 I - m を加熱下、触媒量のラジカル開始剤存在下、ブロモ化剤と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I - 8 と同様である。

[0131] 工程 I - 1 3

ベンジルブロミド誘導体 I - n のアミノ化工程である。当工程は、ベンジルブロミド誘導体 I - n をアミノ化剤と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I - 9 と同様である。

[0132] 工程 I - 1 4

スルファニルベンジルアミン誘導体 I - c のアミド化工程である。当工程は、スルファニルベンジルアミン誘導体 I - c を縮合剤および塩基存在下、対応するカルボン酸と反応させることで実施可能であり、必要に応じて縮合補助剤を添加するとよい。縮合剤としては、WSCDI、HBTU、HATU、BOP、DCC、DPPA、DMT-MMなどが挙げられるが、好ましくはWSCDI、HBTU、HATUであり、塩基としては3級アミンなどが挙げられるが好ましくはN,N-ジイソブチルエチルアミンである。上記の条件において、縮合補助剤としては、HOBT、HOObtなどが挙げられるが、好ましくはHOBTであり、溶媒としては、非プロトン性溶媒が挙げられるが、好ましくはジクロロメタン、THF、DMFなどである。

[0133] 工程 I - 1 5

スルホニルベンジルアミン誘導体 I - g のアミド化工程である。スルホニルベンジルアミン誘導体 I - g を縮合剤および塩基存在下、対応するカルボン酸と反応させることで実施可能であり、必要に応じて縮合補助剤を添加するとよい。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I - 1 4 と同様である。

[0134] 製造方法 I I

式 (I I) において、QがCH₂、R⁴がスルフィニル基、R⁶がHもしくはハロゲンの場合の骨格を構築する方法の一つである。

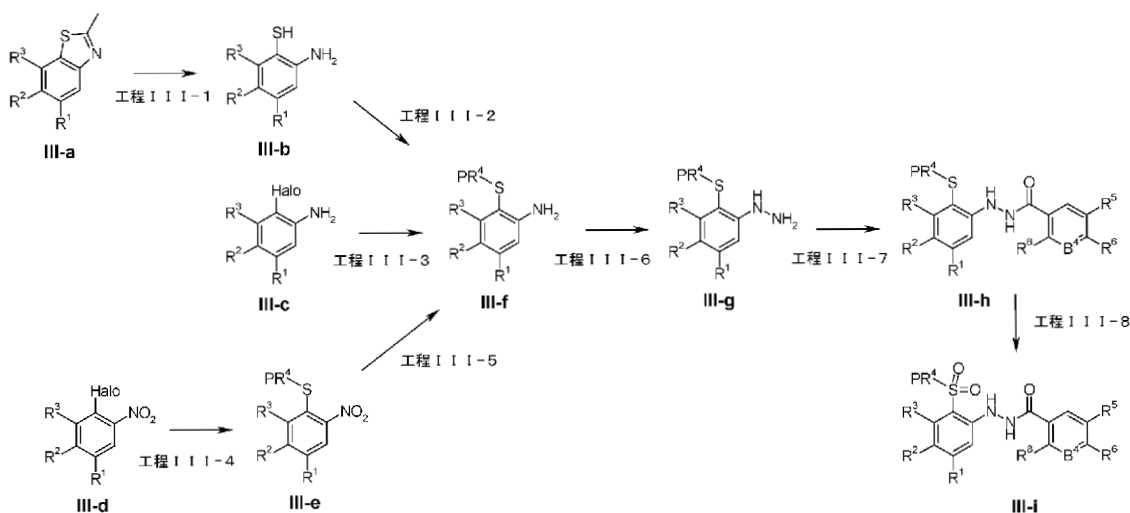


[0135] 工程 I I - 1

スルファニル誘導体 I I - a のスルフィニル化工程である。当工程は、スルファニル誘導体 I I - a を酸化剤と反応させることで実施可能であり、得られるスルファニル誘導体 I I - b はラセミ体である。酸化剤としては、mCPBA、tBuOOH、H₂O₂、オキソン、過マンガン酸カリウムなどの過酸が挙げられるが、好ましくはmCPBAであり、好ましい試薬の当量は0.9～1.0当量である。溶媒としては、非プロトン性溶媒が挙げられるが、好ましくはジクロロメタン、酢酸エチルである。

[0136] 製造方法 I I I

式 (I I) において、Q が NH、R⁴ がスルファニル基もしくはスルホニル基、R⁶ が H の場合の骨格を構築する方法の一つである。



[0137] 工程 I I I - 1

ベンゾチアゾール誘導体 I I I - a の加水分解によるチアゾール環開裂工程である。当工程は、ベンゾチアゾール誘導体 I I I - a を加熱下、無機塩基と反応させ、加水分解を行うことで実施可能である。例えば、J. Med. Chem. 2002, 45, 2229-2239の方法で実施可能である。

。無機塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウムなどが挙げられるが、好ましくは水酸化ナトリウムである。溶媒としては、エチレングリコール、水、ジメトキシエタンおよび上記の混合溶媒などが挙げられるが、好ましくはエチレングリコールと水の混合溶媒である。加熱は、好ましくは100℃以上である。

[0138] 工程 111-2

チオフェノール誘導体 111-b のアルキル化工程である。当工程は、チオフェノール誘導体 111-b を塩基および相間移動触媒存在下、 PR^4 に対応するアルキル化剤と反応させることで実施可能である。アルキル化剤としては、ヨウ化アルキル、臭化アルキル、アルキルトリフラート、アルキルメシラートなどが挙げられるが、好ましくはヨウ化エチルなどのヨウ化アルキルである。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム等の無機塩基、あるいは、DBU、 $t-BuOK$ 、LDA、LiHMDS、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン等の有機塩基が挙げられる。好ましくは、炭酸セシウム、炭酸カリウム、DBUである。相間移動触媒としては、ヨウ化テトラブチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウムなどが挙げられる。溶媒としては非プロトン性極性溶媒やエーテル系溶媒が挙げられるが、好ましくはDMF、THFである。

[0139] 工程 111-3

ハロベンゼン誘導体 111-c のスルファニル化工程である。当工程は、ハロベンゼン誘導体 111-c を PR^4 に対応する金属アルキル/アリアルチオラートと加熱下、反応させることで実施可能であり、例えば、国際公開公報 WO 2009/131245 に記載の方法を参考にすることができる。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 1-3 と同様である。

[0140] 工程 111-4

ハロニトロベンゼン誘導体 111-d のスルファニル化工程である。当工程は、ハロニトロベンゼン誘導体 111-d を塩基の存在下、 PR^4 に対応するアルキルチオールまたはアリアルチオール試薬と反応させることで実施可

能である。チオール試薬としては、メタンチオール、エタンチオール、*n*-プロピルチオール、*i*-プロピルチオールなどの非環状アルキルチオール、シクロペンチルチオールなどの環状アルキルチオール、フェニルチオールなどのアリールチオールを挙げることができる。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、あるいは、*t*-BuOK、LDA、LiHMDS、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン、DBU等の有機塩基が挙げられる。好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムである。溶媒としては、DMF、DMA、DMSO、ジクロロメタン、THF、アセトニトリルおよび、それらの混合物を挙げることができ、好ましくは、DMFである。

[0141] 工程 111-5

スルファニルニトロベンゼン誘導体 111-e のアミノ化（還元）工程である。当工程は、スルファニルニトロベンゼン誘導体 111-e を酸性条件下、金属還元剤と反応させることで実施可能である。例えば、特許（EP 1065204）記載の方法を参考にすることができる。還元剤としては、鉄粉末、亜鉛粉末、すず試薬などが挙げられるが、好ましくは鉄粉末である。添加される酸としては、塩化アンモニウム、酢酸、塩酸などが挙げられるが、好ましくは塩化アンモニウムである。溶媒としては、プロトン性アルコール溶媒、水およびそれらの混合溶媒などが挙げられるが、好ましくはエタノールと水の混合溶媒である。

[0142] 工程 111-6

スルファニルアニリン誘導体 111-f のヒドラジニル化工程である。当工程は、スルファニルアニリン誘導体 111-f を強酸性条件下、亜硝酸塩を用いてジアゾニウム塩へと変換した後（Griess 反応）、これを単離することなく金属還元剤と反応させることにより、実施可能である。ジアゾニウム塩への変換に用いる亜硝酸塩は、好ましくは亜硝酸ナトリウムである。ジアゾニウム塩からフェニルヒドラジンへの還元を用いる金属還元剤は、好ましくは、塩化すず（11）である。溶媒としては、プロトン性酸性溶媒

が挙げられるが、好ましくは、塩酸水溶液である。

[0143] 工程 I I I - 7

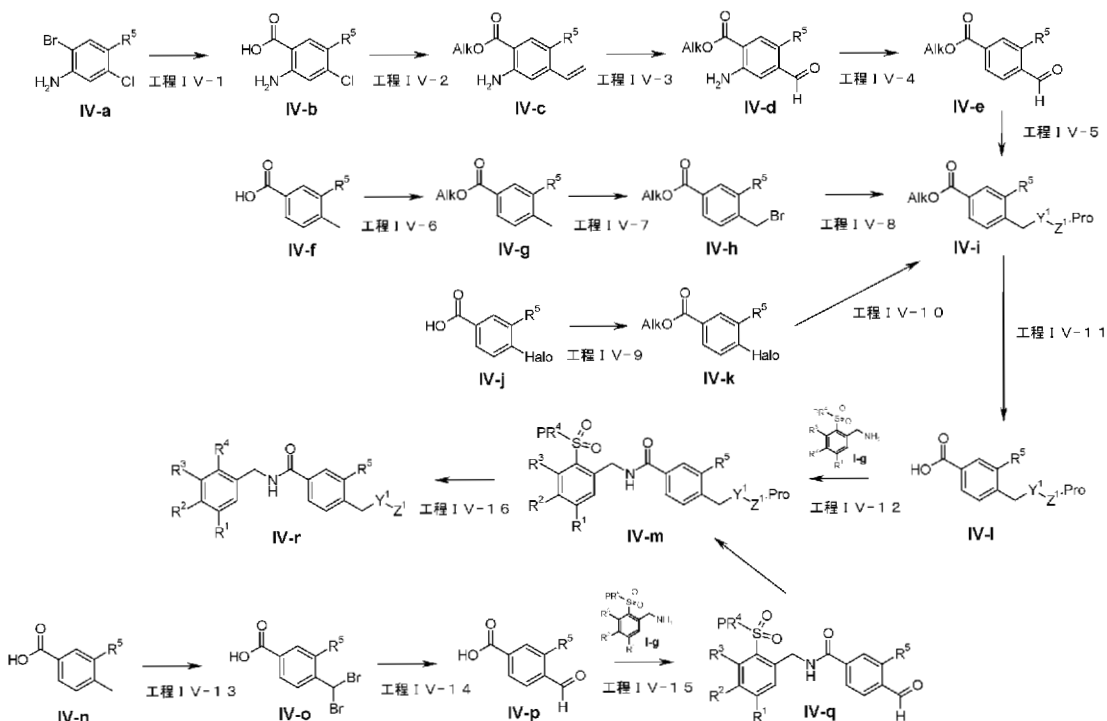
スルファニルフェニルヒドラジン誘導体 I I I - g のアミド化工程である。当工程は、スルファニルフェニルヒドラジン誘導体 I I I - g を対応するカルボン酸と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I - 1 4 と同様である。

[0144] 工程 I I I - 8

スルファニルケトヒドラジン誘導体 I I I - h のスルホキシドへの酸化工程である。当工程は、スルファニルケトヒドラジン誘導体 I I I - h を酸化剤と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I - 1 1 と同様である。

[0145] 製造方法 I V

式 (I I) において、Q が CH_2 、 R^4 がスルホニル基、 B^4 が CH 、 R^6 が $\text{X}^1\text{Y}^1\text{Z}^1$ で表わされる場合の骨格を構築する方法の一つである。



[0146] 工程 I V - 1

ブromoアニリン誘導体 I V - a から安息香酸誘導体 I V - b への3段階変

換工程である。当工程は、ブromoアニリン誘導体 I V - a のアミノ基を塩基性条件下、ジB o c 基により保護し、保護体を単離精製した後、引き続き、 -78°C 下にてn - ブチルリチウムで処理し、t - ブトキシカルボニル基を転位させ、さらに酸性条件下にて、エステルのt - B u 基とアミン保護基のB o c 基を共に脱保護することにより実施可能である。SYNLETT 20 (2005) 3107-3108の方法を参考にした。ジB o c 化の条件においては、好ましくは触媒量の4 - ジメチルアミノピリジンを加え、溶媒としてはハロメタン系やエーテル系の非プロトン性溶媒が挙げられるが、好ましくはTHFである。t - ブトキシカルボニル基転位においては、溶媒としては強塩基性にて安定な非プロトン性溶媒が挙げられるが、好ましくはTHFである。t - B u 基とB o c 基の脱保護においては、酸として塩酸、硫酸、TFAなどが挙げられるが、好ましくはTFAであり、溶媒としては、好ましくは、ジクロロメタンである。

[0147] 工程 I V - 2

安息香酸誘導体 I V - b からビニル安息香酸エステル体 I V - c への2段階変換工程である。当工程は、塩基性条件下においてアルキル化剤によるエステル化を行い、単離精製した後、塩基、ビニル化試薬存在下、Pd 触媒を用いた加熱反応を行うことで実施可能である。エステル化においては、アルキル化剤としてはハロアルキルが挙げられるが、好ましくはヨウ化アルキルである。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、あるいは、t - B u O K、LDA、LiHMDS、N, N - ジメチル - 4 - アミノピリジン、DBU等の有機塩基が挙げられるが、好ましくは炭酸カリウム、炭酸ナトリウムである。溶媒としては、非プロトン性極性溶媒やエーテル系溶媒などが挙げられるが、好ましくはDMFである。ビニル化においては、Pd 触媒としては、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウムに代表される0価のPd 錯体が挙げられるが、好ましくは、酢酸パラジウム、配位子としてX - P h o s やB u P A d 2を用いたものである。ビニル化剤としては、ビニルトリフル

オロホウ酸カリウム、ビニルボロン酸、ビニルボロン酸エステルなどが挙げられるが、好ましくは、ビニルトリフルオロホウ酸カリウムである。塩基としては、好ましくは炭酸カリウム、炭酸セシウムである。溶媒においては、好ましくはトルエン-水の混合溶媒である。

[0148] 工程 I V - 3

ビニルベンゼン誘導体 I V - c からベンズアルデヒド誘導体 I V - d への 2 段階変換工程である。当工程は、ビニルベンゼン誘導体 I V - c をオスミウム試薬によるジヒドロキシル化を行い、単離精製した後、グリコール開裂を行うことで実施可能である。例えば、国際公開公報 WO 2010/065760 に記載の方法などを参考にすることができる。ジヒドロキシル化においては、オスミウム試薬として四酸化オスミウム、AD-mix などが挙げられるが、好ましくは AD-mix- α もしくは AD-mix- β である。溶媒としては、水溶性溶媒と水との混合溶媒が挙げられるが、好ましくは t-BuOH と水との混合溶媒である。グリコール開裂においては、酸化剤としてメタ過ヨウ素酸ナトリウム、四酢酸鉛などが挙げられるが、好ましくはメタ過ヨウ素酸ナトリウムである。溶媒としては、有機溶媒と水との混合溶媒か酢酸溶液などが挙げられるが、好ましくは TBME と水との混合溶媒である。

[0149] 工程 I V - 4

アニリン誘導体 I V - d からの脱アミノ化工程である。当工程は、アニリン誘導体 I V - d を、酸性条件下、亜硝酸塩を用いてジアゾニウム塩へと変換した後 (G r i e s s 反応)、これを単離することなく還元することにより、実施可能である。ジアゾニウム塩への変換に用いる亜硝酸塩は、好ましくは亜硝酸ナトリウムである。ジアゾニウム塩の還元における還元剤としては、好ましくは蟻酸であり、また、この蟻酸を溶媒としても用いることもできる。

[0150] 工程 I V - 5

ベンズアルデヒド誘導体 I V - e からの還元的アミノ化による C - N 結合

生成工程である。当工程は、ベンズアルデヒド誘導体 I V - e を還元剤の存在下、Y 1 - Z 1 - P r o に対応する一級もしくは二級アミンと反応させることで実施可能である。還元剤としては、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、2-ピコリン-ボランなどが挙げられるが、好ましくは水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムである。溶媒としては、ハロメタン系溶媒やエーテル系溶媒などが挙げられるが、好ましくはクロロホルム、ジクロロメタン、THF である。

[0151] 工程 I V - 6

安息香酸誘導体 I V - f からのエステル化工程である。当工程は、安息香酸誘導体 I V - f を塩基の存在下、アルキル化剤と反応させることで実施可能である。アルキル化剤としてはハロアルキルが挙げられるが、好ましくはヨウ化アルキルである。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、あるいは、*t*-BuOK、LDA、LiHMDS、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン、DBU等の有機塩基が挙げられるが、好ましくは炭酸カリウム、炭酸ナトリウムである。溶媒としては、非プロトン性極性溶媒が挙げられるが、好ましくはDMF である。

[0152] 工程 I V - 7

安息香酸エステル誘導体 I V - g からのブロモ化工程である (W o h l e r - Z i e g l e r 反応)。当工程は、安息香酸エステル誘導体 I V - g を加熱下、触媒量のラジカル開始剤存在下、ブロモ化剤と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I - 8 と同様である。

[0153] 工程 I V - 8

臭化ベンジル誘導体 I V - h からの置換反応による C - N 結合生成工程である。当工程は、臭化ベンジル誘導体 I V - h を塩基の存在下、Y 1 - Z 1 - P r o に対応する一級もしくは二級アミンと反応させることで実施可能である。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸

カルシウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、あるいは、ピリジン、トリエチルアミン、N，N－ジイソブチルエチルアミン、N，N－ジメチル－4－アミノピリジン、 t -BuOK、LDA、LiHMDS、N，N－ジメチル－4－アミノピリジン、DBUなどの有機塩基が挙げられるが、好ましくはトリエチルアミンや炭酸カリウムである。溶媒としては、ハロメタン系溶媒、エーテル系溶媒や非プロトン性極性溶媒などが挙げられるが、好ましくはジクロロメタン、THF、DMFである。

[0154] 工程 I V－9

安息香酸誘導体 I V－j からのエステル化工程である。当工程は、安息香酸誘導体 I V－j を塩基の存在下、アルキル化剤と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I V－6 と同様である。

[0155] 工程 I V－10

ハロ安息香酸エステル誘導体 I V－k からの Suzuki－Molander カップリング反応による C－C 結合生成工程である。当工程は、ハロ安息香酸エステル誘導体 I V－k を、パラジウム試薬、塩基の存在下、 CH_2 －Y1－Z1－Pro に対応する Molander 試薬（カリウムトリフルオロボレート誘導体）と加熱反応させることで実施可能である。このとき必要に応じて、パラジウムリガンド用試薬を加える。例えば、Acc. Chem. Res. 2007, 40, 275－286 の方法で実施可能である。Pd 試薬としては、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、1，1'－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（I I）ジクロリド－ジクロロメタン錯体などが代表として挙げられるが、好ましくは酢酸パラジウムである。パラジウムリガンド用試薬としては、X－Phos、S－Phos、トリフェニルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィンなどが挙げられるが、好ましくは X－Phos、S－Phos、 n BuPAD₂ である。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、りん酸三カリウムなどの無機塩基、あるいはトリエチルアミン、

t-ブチルアミン、N, N-ジイソブチルエチルアミン、ピリジンなどの有機アミンが挙げられるが、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸セシウムである。溶媒としては、アルコール、トルエン、THFおよびそれらと水の混合溶媒が挙げられ、好ましくは、THFと水の混合溶媒、トルエン、トルエンと水の混合溶媒である。

[0156] 工程 I V-11

安息香酸エステル誘導体 I V-i からの鹼化（加水分解）工程である。当工程は、安息香酸エステル誘導体 I V-i を無機塩基と反応させることで実施可能である。無機塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウムなどが挙げられるが、好ましくは水酸化ナトリウム、水酸化カリウムである。溶媒としては、アルコール、水、およびそれらの混合溶媒などが挙げられるが、好ましくはエタノール水溶液、もしくはメタノール水溶液である。反応が遅い場合は、40℃から60℃にて加熱するとよい。

[0157] 工程 I V-12

安息香酸誘導体 I V-l からの縮合（アミド化）工程である。当工程は、安息香酸誘導体 I V-l を縮合剤および塩基の存在下、対応するベンジルアミン誘導体 I-g と反応させることで実施可能であり、必要に応じて縮合補助剤を添加するとよい。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I-14 と同様である。

[0158] 工程 I V-13

トルエン誘導体 I V-n からのジブロモ化工程である（Wohl-Ziegler 反応）。当工程は、トルエン誘導体 I V-n を加熱下、触媒量のラジカル開始剤存在下、ブロモ化剤と反応させることで実施可能である。ブロモ化剤としては、NBS や N-ブロモイミドなどが挙げられるが、好ましくは2当量以上のNBSである。ラジカル開始剤としては、過酸化ベンゾイル、AIBNなどが挙げられるが、好ましくは過酸化ベンゾイルである。溶媒としては、四塩化炭素、ベンゼン、シクロヘキサン、アセトニトリルなどが

挙げられるが、好ましくは四塩化炭素である。加熱温度は好ましくは80℃以上であり、加熱還流させるとよい。

[0159] 工程 I V - 1 4

ジブロモトルエン誘導体 I V - o からのアルデヒド化工程である。当工程は、ジブロモトルエン誘導体 I V - o を加熱下、硝酸銀と反応させることで実施可能である。例えば、J. Chem. Soc. (1939) 781の方法で実施可能である。溶媒としては、水、水溶性溶媒、およびそれらの混合溶媒が挙げられるが、好ましくはアセトン水溶液である。加熱温度は好ましくは60℃である。

[0160] 工程 I V - 1 5

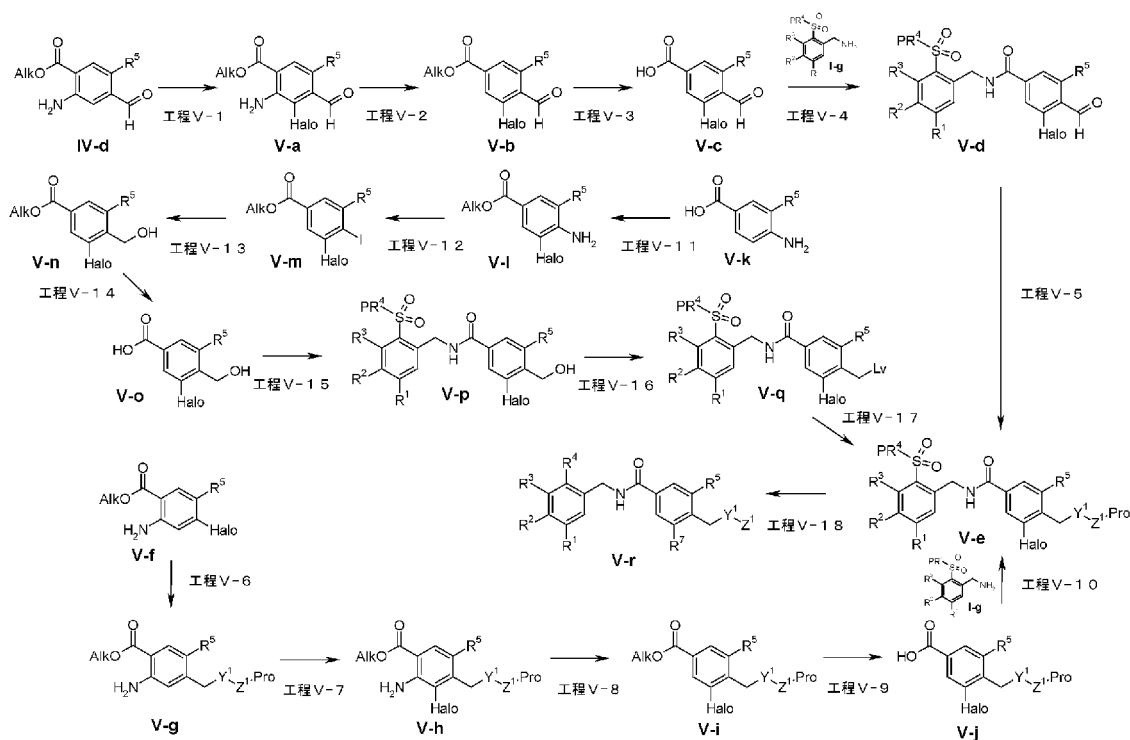
安息香酸アルデヒド誘導体 I V - p からの縮合（アミド化）工程である。当工程は、安息香酸アルデヒド誘導体 I V - p を塩基の存在下、対応するベンジルアミン誘導体 I - g と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I - 1 4 と同様である。

[0161] 工程 I V - 1 6

保護アミン誘導体 I V - m からのアミン保護基の脱保護工程である。ここで言う保護基とは、主に、Boc基を指す。当工程は、保護アミン誘導体 I V - m を強酸性条件下、反応させることで実施可能である。酸としては、TFA、塩酸、硫酸、メシル酸、ルイス酸などが挙げられるが、好ましくはTFA、塩酸である。溶媒としては、ジクロロメタン、酢酸エチル、1, 4 - ジオキサン、アセトニトリル、水およびそれらの混合溶媒などが挙げられるが、好ましくは、ジクロロメタン、酢酸エチル、1, 4 - ジオキサンである。

[0162] 製造方法 V

式 (I I) において、Qが CH_2 、 R^4 がスルホニル基、 B^4 が CR^7 、 R^6 が $\text{X}^1\text{Y}^1\text{Z}^1$ 、 R^7 がハロゲンで表わされる場合の骨格を構築する方法の一つである。



[0163] 工程 V-1

ベンズアルデヒド誘導体 I V-d のハロゲン化工程である。当工程は、ベンズアルデヒド誘導体 I V-d を加熱下、ハロゲン化剤と反応させることで実施可能である。反応の進行が遅い場合は、酸や触媒量のラジカル開始剤を加えるとよい。ハロゲン化剤としては、N-ハロゲンコハク酸イミド、ハロ化スルフル、酸性条件下や還元鉄粉存在下での塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられるが、好ましくは、N-ハロゲンコハク酸イミドである。溶媒としては、非プロトン性極性溶媒、ハロメタン系溶媒、エーテル系溶媒、アルコール、水などが挙げられるが、好ましくはDMFである。

[0164] 工程 V-2

アニリン誘導体 V-a からの脱アミノ化工程である。当工程は、アニリン誘導体 V-a を、酸性条件下、亜硝酸塩を用いてジアゾニウム塩へと変換した後 (G r i e s s 反応)、これを単離することなく還元することにより、実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I V-4 と同様である。

[0165] 工程 V-3

安息香酸エスナル誘導体Vーbからの鹸化（加水分解）工程である。当工程は、安息香酸エスナル誘導体Vーbを無機塩基と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程1Vー11と同様である。

[0166] 工程Vー4

安息香酸誘導体Vーcからの縮合（アミド化）工程である。当工程は、安息香酸誘導体Vーcを縮合剤および塩基の存在下、対応するベンジルアミン誘導体1ーgと反応させることで実施可能であり、必要に応じて縮合補助剤を添加するとよい。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程1ー14と同様である。

[0167] 工程Vー5

ベンズアルデヒド誘導体Vーdからの還元的アミノ化によるCーN結合生成工程である。当工程は、ベンズアルデヒド誘導体Vーdを還元剤の存在下、Y1ーZ1ーPーrに対応する一級もしくは二級アミンと反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程1Vー5と同様である。

[0168] 工程Vー6

ハロ安息香酸エスナル誘導体VーfからのSuzuki-Morimoto安息香酸エスナル誘導体Vーfを、パラジウム試薬、塩基の存在下、CH₂ーY1ーZ1ーPーrに対応するMorimoto試薬（カリウムトリフルオロボレート誘導体）と加熱反応させることで実施可能である。このときに必要に応じて、パラジウムリガント用試薬を加える。例えば、Acc. Chem. Res. 2007, 40, 275-286の方法で実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程1Vー10と同様である。

[0169] 工程Vー7

安息香酸エスナル誘導体Vーgのハロゲン化工程である。当工程は、安息香酸エスナル誘導体Vーgをハロゲン化剤と反応させることで実施可能であ

る。反応の進行が遅い場合は、加熱もしくは酸や触媒量のラジカル開始剤を加えるとよい。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程V-1と同様である。

[0170] 工程V-8

アニリン誘導体V-hからの脱アミノ化工程である。当工程は、アニリン誘導体V-hを、酸性条件下、亜硝酸塩を用いてジアゾニウム塩へと変換した後（G r i e s s 反応）、これを単離することなく還元することにより、実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程IV-4と同様である。

[0171] 工程V-9

安息香酸エステル誘導体V-iからの鹼化（加水分解）工程である。当工程は、安息香酸エステル誘導体V-iを無機塩基と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程IV-11と同様である。

[0172] 工程V-10

安息香酸誘導体V-jからの縮合（アミド化）工程である。当工程は、安息香酸誘導体V-jを縮合剤および塩基の存在下、対応するベンジルアミン誘導体I-gと反応させることで実施可能であり、必要に応じて縮合補助剤を添加するとよい。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程I-14と同様である。

[0173] 工程V-11

安息香酸誘導体V-kからのハロゲン化およびエステル化の2段階変換工程である。ハロゲン化工程は、安息香酸誘導体V-kをハロゲン化剤と反応させることで実施可能である。反応の進行が遅い場合は、加熱もしくは酸や触媒量のラジカル開始剤を加えるとよい。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程V-1と同様である。エステル化工程は、上記のハロゲン化工程で得られたハロ安息香酸誘導体を酸性条件下、Alkに対応するアルコールと加熱反応させることにより実施可能である。アルコールとしては、低

級アルコールなどが挙げられるが、好ましくは、メタノールである。酸としては、無機酸などが挙げられるが、好ましくは硫酸である。

[0174] 工程V-12

アニリン誘導体V-1からのヨウ素化工程である。当工程は、アニリン誘導体V-1を酸性条件下、亜硝酸塩を用いてジアゾニウム塩へと変換した後（G r i e s s 反応）、これを単離することなく、ヨウ化金属と反応させることにより（S a n d m e y e r 反応）、実施可能である。ジアゾニウム塩への変換に用いる亜硝酸塩は、好ましくは亜硝酸ナトリウムである。酸としては、硫酸、塩酸、メシル酸などが挙げられるが、好ましくは硫酸である。このとき、溶媒としてはトリフルオロエタノール、DMF、アセトニトリルなどの極性溶媒が挙げられるが、好ましくはトリフルオロエタノールである。ヨウ化金属としては、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化リチウムが挙げられるが、好ましくはヨウ化カリウムである。

[0175] 工程V-13

ヨウ化ベンゼン誘導体V-mからのホルミル化および還元の2段階変換工程である。当工程は、ヨウ化ベンゼン誘導体V-mを有機金属試薬によるメタル化を行った後、ホルミル化剤と反応させ、ベンズアルデヒド誘導体へ変換した後、単離することなくヒドリド還元剤と反応させることにより、実施可能である。メタル化剤としては、グリニャール試薬やその他のアルキル金属などが挙げられるが、好ましくは臭化イソプロピルマグネシウムである。ホルミル化剤としては、N-ホルミルモルホリン、DMF、蟻酸メチル、N-メチル-N-ピリジン-2-イルホルムアミドなどが挙げられるが、好ましくはN-ホルミルモルホリンである。ヒドリド還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、セレクトリドなどが挙げられるが、好ましくは水素化ホウ素ナトリウムである。溶媒としては、エーテル系溶媒や芳香族系溶媒などが挙げられるが、好ましくはTHFである。

[0176] 工程 V-14

安息香酸エステル誘導体 V-n からの鹼化（加水分解）工程である。当工程は、安息香酸エステル誘導体 V-n を無機塩基と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I V-11 と同様である。

[0177] 工程 V-15

安息香酸誘導体 V-o からの縮合（アミド化）工程である。当工程は、安息香酸誘導体 V-o を縮合剤および塩基の存在下、対応するベンジルアミン誘導体 I-g と反応させることで実施可能であり、必要に応じて縮合補助剤を添加するとよい。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I-14 と同様である。

[0178] 工程 V-16

ベンジルアルコール誘導体 V-p からの脱離基導入工程（ハロゲン化、もしくはスルホナート化）である。当工程は、ベンジルアルコール誘導体 V-p をハロゲン化試薬、もしくはスルホナート化試薬と反応させることにより実施可能である。ハロゲン化試薬によるハロゲン化は、四臭化炭素、N-ブロモコハク酸イミド、ジブロモイソシアヌル酸などによるブロモ化が好ましく、さらに好ましくはトリフェニルホスフィン存在下、四臭化炭素と反応させるものである。スルホナート化試薬によるスルホナート化としては、メタンスルホニル化、p-トルエンスルホニル化、トリフラート化が挙げられるが、好ましくは、3級アミン存在下、塩化メタンスルホニルと反応させるメタンスルホニル化である。

[0179] 工程 V-17

アミド誘導体 V-q からの置換反応工程である。当工程は、アミド誘導体 V-q を、Y1-Z1-Pro に対応する一級もしくは二級アミンと反応させることで実施可能である。溶媒として好ましくは、非プロトン性極性溶媒、エーテル系溶媒、ハロメタン系溶媒などが挙げられるが、好ましくは DMF である。反応が遅い場合には、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機

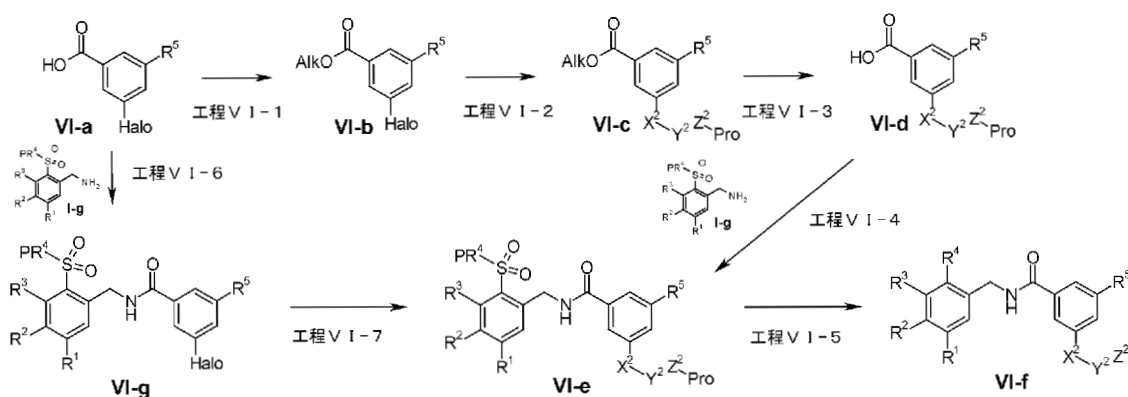
塩を加えたり、40℃から80℃にて加熱することが好ましい。

[0180] 工程V-18

保護アミン誘導体V-eからのアミン保護基の脱保護工程である。ここで言う保護基とは、主に、Boc基を指す。当工程は、保護アミン誘導体V-eを強酸性条件下、反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程IV-16と同様である。

[0181] 製造方法V1

式(11)において、QがCH₂、R⁴がスルホニル基、B⁴がCR⁷、R⁶がH、R⁷がX²Y²Z²で表わされる場合の骨格を構築する方法の一つである。



[0182] 工程V1-1

安息香酸誘導体V1-aのエステル化工程である。当工程は、安息香酸誘導体V1-aを塩基の存在下、アルキル化剤と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程IV-6と同様である。

[0183] 工程V1-2

ハロアリール誘導体V1-bのブッフバルト・ハートウィッグ反応によるC-N結合生成工程である。当工程は、ハロアリール誘導体V1-bを、パラジウム触媒、パラジウムリガンド用試薬、塩基の存在下、Y²-Z²-Prooに対応する2級アミンと加熱反応させることで実施可能である。例えば、Organic Syntheses, Coll. Vol. 10, p. 423 (2004); Vol. 78, p. 23 (2002) や Synlett 2006(9):1283の方法で実施可能である。パラジウム触媒としては、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(O)、酢酸パラジウム、(Pd[

P (o-Tolyl) 3] 2) など様々なパラジウム触媒が挙げられるが、好ましくはトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) である。パラジウムリガンド用試薬としては、BINAP、dppf、Xantphos、トリ (t-ブチル) ホスフィンなどこちらも様々なパラジウムリガンド用試薬が挙げられるが、好ましくはBINAPである。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド、ナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシドなどが挙げられるが、好ましくは炭酸セシウムである。溶媒としては、好ましくはトルエンである。

[0184] 工程V I - 3

安息香酸エステル誘導体V I - cからの鹼化 (加水分解) 工程である。当工程は、安息香酸エステル誘導体V I - cを無機塩基と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程I V - 11と同様である。

[0185] 工程V I - 4

安息香酸誘導体V I - dからの縮合 (アミド化) 工程である。当工程は、安息香酸誘導体V I - dを縮合剤および塩基の存在下、対応するベンジルアミン誘導体I - gと反応させることで実施可能であり、必要に応じて縮合補助剤を添加するとよい。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程I - 14と同様である。

[0186] 工程V I - 5

保護アミン誘導体V I - eからのアミン保護基の脱保護工程である。ここで言う保護基とは、主に、Boc基を指す。当工程は、保護アミン誘導体V I - eを強酸性条件下、反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程I V - 16と同様である。

[0187] 工程V I - 6

安息香酸誘導体V I - aからの縮合 (アミド化) 工程である。当工程は、

安息香酸誘導体 V I - a を縮合剤および塩基の存在下、対応するベンジルアミン誘導体 I - g と反応させることで実施可能であり、必要に応じて縮合補助剤を添加するとよい。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I - 14 と同様である。

[0188] 工程 V I - 7

ハロアリール誘導体 V I - g のブッフバルト・ハートウィッグ反応による C - N 結合生成工程である。当工程は、ハロアリール誘導体 V I - g を、パラジウム触媒、パラジウムリガンド用試薬、塩基の存在下、Y²-Z²-P r o に対応する 2 級アミンと加熱反応させることで実施可能である。例えば、Organic Syntheses, Coll. Vol. 10, p. 423 (2004); Vol. 78, p. 23 (2002) や Synlett 2006 (9): 1283 の方法で実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 V I - 2 と同様である。

実施例

[0189] 以下、本発明を実施例によりさらに詳しく説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

NMR 解析

Bruker 社製 ARX 300 (300 MHz)、Bruker 社製 AVANCE III 600 (600 MHz)、JEOL 社製 JNM-GSX 400 (400 MHz)、JEOL 社製 JNM-EX 270 (270 MHz)、JEOL 社製 ECA-400 (400 MHz)、または Varian 社製 400MR (400 MHz) のいずれかを用いて行ない、NMR データは、ppm (parts per million) (δ) で示し、サンプル溶媒からの重水素ロック信号を参照した。

[0190] 高速液体クロマトグラフィーを備えた質量スペクトルデータ (LC-MS)

Waters 社製 Acquity 勾配超高速液体クロマトグラフィー付きマイクロマス (SQD)、Waters 社製 Acquity 勾配超高速液体クロマトグラフィー付き SQD 2 マススペクトルメーター、Waters 社

製 2 5 2 5 勾配高速液体クロマトグラフィー付きマイクロマス（ZQ）あるいは、W a t e r s 社製 2 5 2 4 勾配高速液体クロマトグラフィー付きマイクロマス（SQD）を用いて得た。

高速液体クロマトグラフィーの条件は、下記表 1 のいずれかを用いた。

[0191] [表1]

分析条件	装置	使用カラム	カラム温度	移動相、グラジエント	流速 (mL/min)	検出波長 (PDA total)
A	Acquity SQD	Ascentis Express C18 HPLC column, 5cmx2.1mm, 2.7 μ m	35°C	A) 0.1%FA, CH ₃ CN, B) 0.1%FA, H ₂ O, A/B = 5/95 to 100/0 (1 min) $\rightarrow$ 100/0 (0.4 min)	1	210-400nm
B	ZQ	Wakosil-II 3C18 AR, 4.6 mm * 30 mm	Room Temp.	A) 0.05%TFA, CH ₃ CN, B) 0.05%TFA, H ₂ O, A/B = 10/90 $\rightarrow$ 10/90 (0.2 min) $\rightarrow$ 95/5 (3.1 min) $\rightarrow$ 95/5 (1.4 min)	2	210-400nm
C	SQD	Sunfire C18 (Waters) 4.5mmI.D. x50mm, 5 μ m	Room Temp.	A) 0.05%TFA, CH ₃ CN, B) 0.05%TFA, H ₂ O, A/B = 10/90 $\rightarrow$ 95/5 (3.5 min) $\rightarrow$ 10/90 (1 min) $\rightarrow$ 95/5 (0.5 min)	4	210-370nm
D	ZQ	Sunfire C18 (Waters) 4.6mmI.D. x50mm, 5 μ m	Room Temp.	A) 0.05%TFA, CH ₃ CN, B) 0.05%TFA, H ₂ O, A/B = 10/90 $\rightarrow$ 95/5 (3.5 min) $\rightarrow$ 10/90 (1 min) $\rightarrow$ 95/5 (0.5 min)	4	210-400nm
E	SQD	ACE 5 C18 (4.5mmI.D. x50mm, 5 μ m)	Room Temp.	A) 0.05%TFA, CH ₃ CN, B) 0.05%TFA, H ₂ O, A/B = 10/90 $\rightarrow$ 95/5 (3.5 min) $\rightarrow$ 10/90 (1 min) $\rightarrow$ 95/5 (0.5 min)	4	210-370nm
F	Acquity I-Class SQD2	Ascentis Express C18 HPLC column, 5cmx2.1mm, 2.7 μ m	35°C	A) 0.1%FA, CH ₃ CN, B) 0.1%FA, H ₂ O, A/B = 5/95 to 100/0 (1 min) $\rightarrow$ 100/0 (0.4 min)	1	210-400nm

[0192] マイクロウェーブ反応

B i o t a g e 社製 I n i t i a t o r によって、スナップキャップ反応バイアルを用いて行われた。最大出力のセッティングはマイクロウェーブによる温度上昇を避けるための、反応容器の空気冷却を含む。

[0193] 市販の試薬は更に精製することなく用いた。室温とは 20～25°C 程度の範囲をいう。

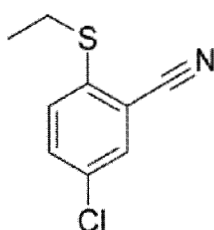
全ての非水性反応は無水溶媒中実施した。減圧下濃縮あるいは溶媒留去は、ロータリーエバポレータを用いた。H P L C 分取においては、目的物を単離後、必要に応じて中和処理を行いフリー体として得た。

化合物の調製において、好ましくない副反応が起こる可能性がある際は必要に応じ保護基により官能基を保護し、標的分子を調製した後、前記保護基は除去した。保護基の選択および脱着操作は、例えば、[Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (第4版, John Wiley & Sons 2007)]に記載の方法により実施した。

[0194] [実施例 1]

化合物 a 1

5-クロロ-2-エチルスルファニルベンゾニトリル



5-クロロ-2-フルオロベンゾニトリル (3.60 g, 23.1 mmol) の DMF 溶液 (46 ml) を 0℃ に冷却し、窒素雰囲気下炭酸カリウム (9.60 g, 69.4 mmol) を加え、室温で 5 分間攪拌した。エタノール (2.05 ml, 27.8 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (4.57 g, quant.) を無色固体として得た。

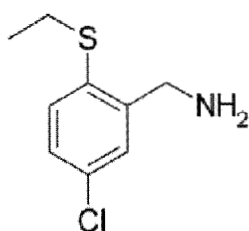
HPLC 保持時間: 2.47 分 (分析条件 D)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ : 8.01 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J=2.2, 8.8$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 3.14 (2H, q, $J=7.7$ Hz), 1.27 (t, $J=7.7$ Hz).

[0195] [実施例 2]

化合物 a 2

5-クロロ-2-エチルスルファニルベンジルアミン



5-クロロ-2-エチルスルファニルーベンゾニトリル（化合物 a 1、4.57 g、23.1 mmol）の THF 溶液（40 ml）を 0℃ に冷却下、水素化アルミニウムリチウム（2.63 g、69.4 mmol）を加え、0℃ で 30 分、続いて室温で 1 時間攪拌した。反応混合液を 0℃ に冷却下、水を加えてセライトろ過した。ろ液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（4.00 g、85%）を黄色油状物質として得た。

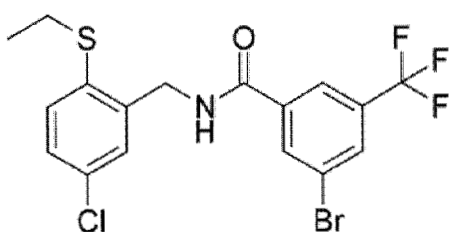
LCMS: m/z 202 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.97 分（分析条件 D）

[0196] [実施例 3]

化合物 A-1

3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エチルスルファニルーベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド



5-クロロ-2-エチルスルファニルーベンジルアミン（化合物 a 2、37.8 mg、0.19 mmol）、3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸（19.9 mg、0.20 mmol）、WSCDI（43.1 mg、0.23 mmol）の DCM 懸濁液（2 ml）に、HOBT（35.2 mg、0.23 mmol）を加え、20 時間攪拌した。反応混合物に DCM を加えて水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤

を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（78.0 mg, 92%）を無色固体として得た。

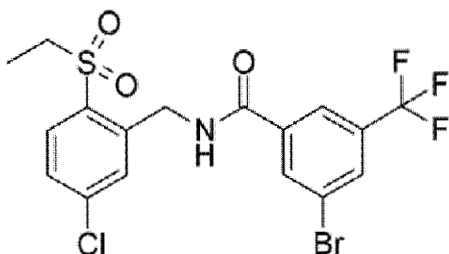
LCMS: m/z 452 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.06分（分析条件A）

[0197] [実施例4]

化合物A-2

3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド



3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エチルスルファニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド（化合物A-1, 72.8 mg, 0.16 mmol）のDCM溶液（2.5 ml）に、m-CPBA（85.8 mg, 0.50 mmol）を加え、20時間攪拌した。反応混合物にDCMを加えて水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（69.6 mg, 89%）を無色固体として得た。

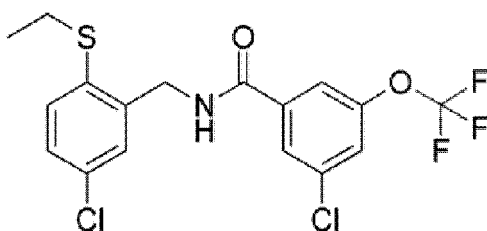
LCMS: m/z 484 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.94分（分析条件A）

[0198] [実施例5]

化合物A-3

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エチルスルファニルベンジル)-5-トリフルオロメトキシーベンズアミド



化合物 A-1 と同様の条件で、5-クロロ-2-エチルスルファニルーベンジルアミン（化合物 a 2）と 3-クロロ-5-トリフルオロメトキシ安息香酸より表題化合物を合成した。

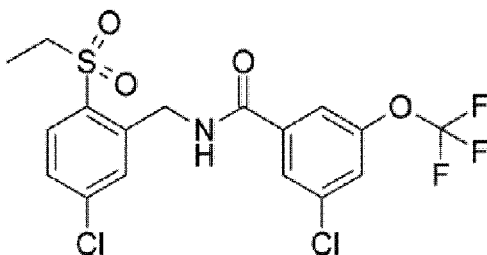
LCMS : m/z 424 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 1.06 分（分析条件 A）

[0199] [実施例 6]

化合物 A-4

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルーベンジル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド



化合物 A-2 と同様の条件で、3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エチルスルファニルーベンジル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド（化合物 A-3）より表題化合物を合成した。

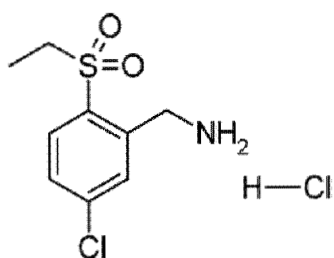
LCMS : m/z 456 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.94 分（分析条件 A）

[0200] [実施例 7]

化合物 a 3

5-クロロ-2-エタンスルホニルーベンジルアミン塩酸塩

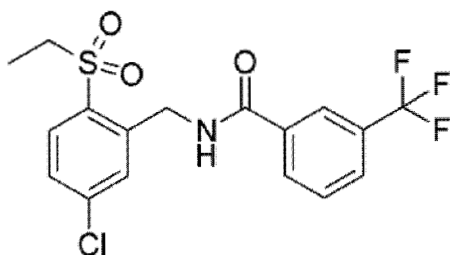


化合物 a 3 は特許（WO 2 0 0 9 1 3 1 2 4 5）記載の方法に従って 5-クロロ-2-エチルスルファニルベンジルアミン（化合物 a 2）より合成した。

[0201] [実施例 8]

化合物 A-5

N-（5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル）-3-トリフルオロメチルベンズアミド



5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジルアミン塩酸塩（化合物 a 3、20.5 mg, 0.076 mmol）、3-（トリフルオロメチル）安息香酸（18.0 mg, 0.095 mmol）、WSCDI（18.9 mg, 0.099 mmol）のDCM懸濁液（1.5 ml）に、DIPEA（0.016 ml, 0.091 mmol）を加え、20時間攪拌した。反応混合物にDCMを加えて水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（26.9 mg, 87%）を無色固体として得た。

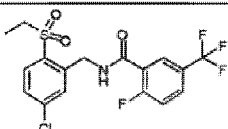
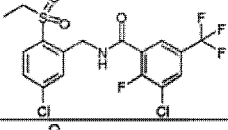
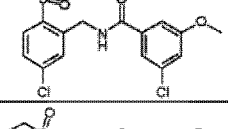
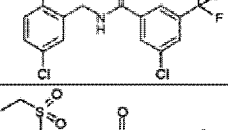
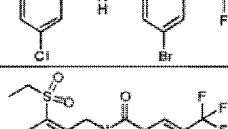
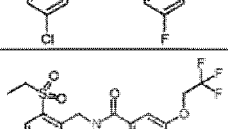
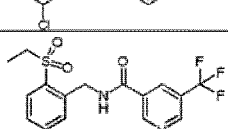
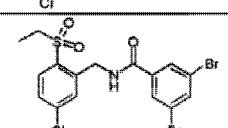
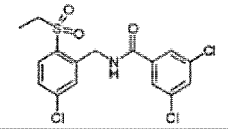
LCMS: m/z 406 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.83分（分析条件A）

[0202] [実施例 9～実施例 18]

化合物 A-5 と同様の条件で、以下の表 2 の化合物を対応するカルボン酸より合成した。ただし、化合物 A-10 の合成においては溶媒として DMF を用いた。

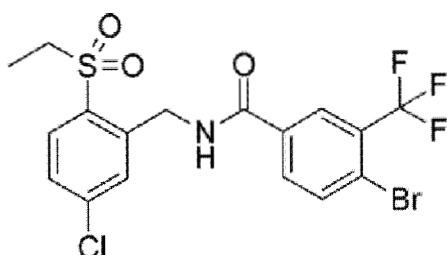
[0203] [表2]

実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
9	A-6		N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2-フルオロ-5-トリフルオロメチルベンズアミド	A	0.85	424
10	A-7		3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2-フルオロ-5-トリフルオロメチルベンズアミド	B	2.93	458
11	A-8		3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-メトキシベンズアミド	A	0.83	402
12	A-9		3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド	B	2.95	440
13	A-10		3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド	A	0.96	500
14	A-11		N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-フルオロ-5-トリフルオロメチルベンズアミド	A	0.88	424
15	A-12		N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)ベンズアミド	A	0.83	436
16	A-13		N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルニコチンアミド	A	0.74	407
17	A-15		3,5-ジブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)ベンズアミド	A	0.95	494
18	A-16		3,5-ジクロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)ベンズアミド	A	0.92	406

[0204] [実施例 19]

化合物 A-14

4-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド



5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジルアミン塩酸塩（化合物 a 3、1.00 g、3.7 mmol）、4-ブロモ-3-トリフルオロメチル安息香酸（1.1 g、4.1 mmol）、WSCDI（1.06 g、5.6 mmol）、HOBT（0.75 g、5.6 mmol）のDMF溶液（18.5 ml）に、DIPEA（1.90 ml、11 mmol）を加え、室温にて17時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／DCM／ヘキサン）で精製し、表題化合物（1.56 g、87%）を無色固体として得た。

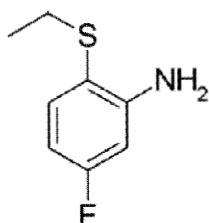
LCMS: m/z 484 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.92分（分析条件A）

[0205] [実施例20]

化合物 a 4

2-エチルスルファニル-5-フルオロフェニルアミン



窒素雰囲気下、2-アミノ-4-フルオロベンゼンチオール（1.13 g、7.9 mmol）、炭酸セシウム（3.09 g、9.5 mmol）、よう化テトラ-n-ブチルアンモニウム（3.21 g、8.7 mmol）のD

MF懸濁液(10 ml)に、よう化エチル(0.66 ml, 8.3 mmol)を加え、2.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、表題化合物(1.19 g, 88%)を無色油状物質として得た。

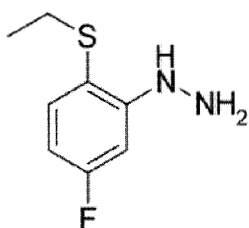
LCMS: m/z 172 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.35分(分析条件D)

[0206] [実施例21]

化合物 a 5

(2-エチルスルファニル-5-フルオロフェニル)-ヒドラジン



2-エチルスルファニル-5-フルオロフェニルアミン(化合物 a 4、300 mg、1.8 mmol)の水懸濁液(1.8 ml)に濃塩酸(1.8 ml)および亜硝酸ナトリウム(145 mg、2.1 mmol)を加え、氷冷下にて2時間攪拌した。この反応液に第二塩化スズ二水和物(909 mg、4.0 mmol)の濃塩酸溶液(1.8 ml)を加え、氷冷下にて1時間攪拌した。5 N水酸化ナトリウム水溶液(9 ml)を加え、DCMで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して表題化合物(299 mg、91%)をピンク色油状物質として得た。

HPLC保持時間: 0.51分(分析条件A)

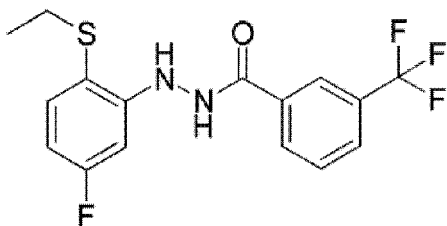
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.33 (1H, dd, $J=8.2, 6.6$ Hz), 6.79 (1H, dd, $J=11.0, 2.7$ Hz), 6.48 (1H, s), 6.40 (1H, td, $J=8.2, 2.7$ Hz), 3.58 (2H, brs), 2.65 (2H, q, $J=7.3$ Hz)

, 1.17 (3H, t, J = 7.3 Hz).

[0207] [実施例 22]

化合物 A-17

3-トリフルオロメチル安息香酸 N'-(2-エチルスルファニル-5-フルオロフェニル)-ヒドラジド



化合物 A-1 と同様の条件で、(2-エチルスルファニル-5-フルオロフェニル)-ヒドラジン (化合物 a5) と 3-トリフルオロメチル安息香酸より、表題化合物を合成した。

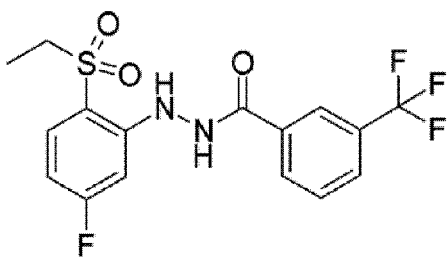
LCMS: m/z 359 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.93 分 (分析条件 A)

[0208] [実施例 23]

化合物 A-18

3-トリフルオロメチル安息香酸 N'-(2-エタンスルホニル-5-フルオロフェニル)-ヒドラジド



化合物 A-2 と同様の条件で、3-トリフルオロメチル安息香酸 N'-(2-エチルスルファニル-5-フルオロフェニル)-ヒドラジド (化合物 A-17) より、表題化合物を合成した。

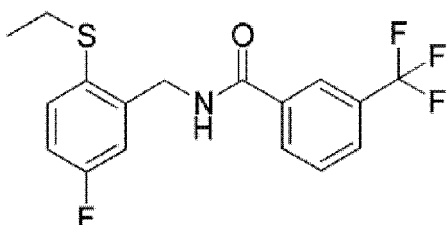
LCMS: m/z 391 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.82 分 (分析条件 A)

[0209] [実施例 24]

化合物 A-19

N-(2-エチルスルファニル-5-フルオロ-ベンジル)-3-トリフル
オロメチル-ベンズアミド



2, 5-ジフルオロ-ベンゾニトリルより、化合物 a1、a2、A-1 と同様の条件で、表題化合物を合成した。ただし、A-1 の条件においては、3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに3-トリフルオロメチル-安息香酸を用いて反応を行なった。

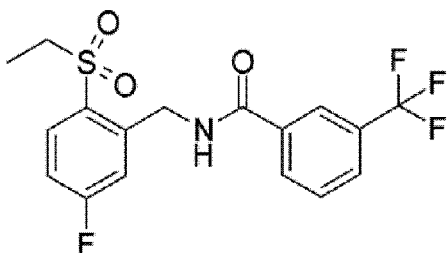
LCMS: m/z 358 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.95 分 (分析条件 A)

[0210] [実施例 25]

化合物 A-20

N-(2-エタンスルホニル-5-フルオロ-ベンジル)-3-トリフルオ
ロメチル-ベンズアミド



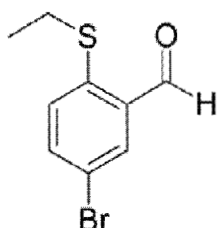
化合物 A-2 と同様の条件で、N-(2-エチルスルファニル-5-フルオロ-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド (化合物 A-19) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 390 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.81 分 (分析条件 A)

[0211] [実施例 26]

化合物 a6

5-ブロモ-2-エチルスルファニルベンズアルデヒド

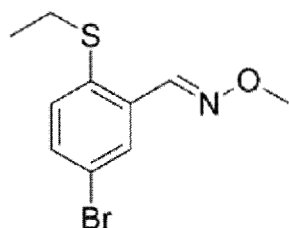
5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (546 mg, 2.7 mmol) のDMF溶液 (1.08 ml) にナトリウムエタンチオラート (362 mg, 4.3 mmol) を加え、60℃で攪拌した。1時間後、ナトリウムエタンチオラート (123 mg, 1.5 mmol) を追加した。15分後、反応液を室温に戻し、1 N塩酸水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (163 mg, 24%) を黄色の油状物質として得た。

HPLC保持時間: 0.91分 (分析条件A)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.33 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J=2.2$, 8.4 Hz), 7.30 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 2.97 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 1.36 (3H, t, $J=7.5$ Hz).

[0212] [実施例27]

化合物 a 7

5-ブロモ-2-エチルスルファニルベンズアルデヒドO-メチルオキシム

5-ブロモ-2-エチルスルファニルベンズアルデヒド (化合物 a 6,

163 mg, 0.66 mmol) のピリジン溶液 (0.42 ml) にヒドロキシルアミンメチルエーテル塩酸塩 (61 mg, 0.73 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1 N塩酸水溶液で2回、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して表題化合物の粗生成物を得た。

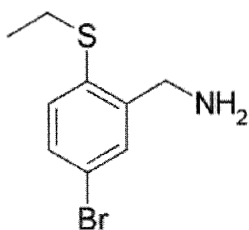
LCMS: m/z 274 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.10分 (分析条件A)

[0213] [実施例28]

化合物 a 8

5-ブロモ-2-エチルスルファニルーベンジルアミン



5-ブロモ-2-エチルスルファニルーベンズアルデヒドO-メチルオキシム (化合物 a 7, 182 mg, 0.66 mmol) の粗生成物のTHF溶液にボラン-THF錯体の1 mol / l THF溶液 (1.66 ml, 1.7 mmol) を加え、80℃で2.5時間攪拌した。反応混合液を0℃に冷却し、粉碎した氷と1 N塩酸水溶液 (3 ml) を加えた後、90℃で1時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、水と酢酸エチルを加えて分液した。水層を5 N水酸化ナトリウム水溶液を用いて塩基性にした後、ジクロロメタンで3回抽出した。まとめた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して表題化合物の粗生成物を得た。

HPLC保持時間: 0.48分 (分析条件D)

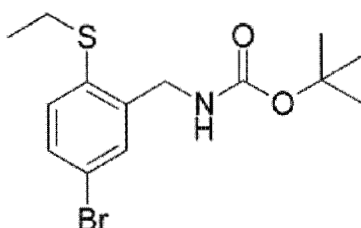
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.48 (1 H, d, $J=2.2$ Hz), 7.33 (1 H, dd, $J=2.2, 8.4$ Hz), 7.17 (1 H, d, $J=8.4$ Hz), 3.89 (2 H, s), 2.93 (2 H,

q, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 1.32 (3H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$).

[0214] [実施例 29]

化合物 a 9

(5-ブロモ-2-エチルスルファニル-ベンジル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

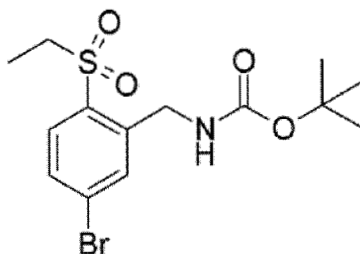


5-ブロモ-2-エチルスルファニル-ベンジルアミン (化合物 a 8) の粗生成物の THF 溶液 (2 ml) に BOC_2O (0.148 ml, 0.64 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (168 mg、化合物 a 6 からの 3 段階通算収率 73%) を黄色の油状物質として得た。

[0215] [実施例 30]

化合物 a 10

(5-ブロモ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル



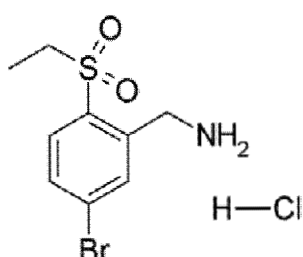
(5-ブロモ-2-エチルスルファニル-ベンジル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (化合物 a 9, 168 mg, 0.49 mmol) のジクロロメタン溶液 (2.4 ml) を 0°C で冷却下、mCPBA (234 mg, 1.02 mmol) を加えた後、室温に戻して 4 時間攪拌した。反応混合

液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（180mg、収率98%）を黄色の油状物質として得た。

[0216] [実施例31]

化合物 a 1 1

5-ブロモ-2-エタンスルホニル-ベンジルアミン塩酸塩

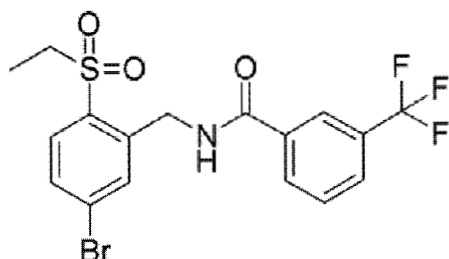


（5-ブロモ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル（化合物 a 1 0，180mg，0.48mmol）に4N塩酸／酢酸エチル溶液（2.4ml）を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、表題化合物（130mg，収率87%）を無色固体として得た。

[0217] [実施例32]

化合物 A-2 1

N-（5-ブロモ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



5-ブロモ-2-エタンスルホニル-ベンジルアミン塩酸塩（化合物 a 1 1、30.0mg、0.095mmol）、3-（トリフルオロメチル）安

息香酸（19.9 mg, 0.11 mmol）、HBTU（39.8 mg, 0.11 mmol）のDCM溶液（1 ml）を氷水浴で冷却下、DIPEA（0.050 ml, 0.29 mmol）を加え、室温に戻して4.5時間撈拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（42.5 mg, 99%）を無色固体として得た。

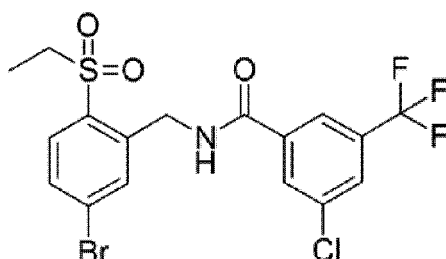
LCMS: m/z 450 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.87分（分析条件A）

[0218] [実施例33]

化合物A-22

N-（5-ブロモ-2-エタンスルホニルベンジル）-3-クロロ-5-トリフルオロメチルベンズアミド



化合物A-21と同様の条件で、5-ブロモ-2-エタンスルホニルベンジルアミン塩酸塩（化合物a11）より、表題化合物を合成した。ただし、3-（トリフルオロメチル）安息香酸の代わりに3-クロロ-5-（トリフルオロメチル）安息香酸を用いた。

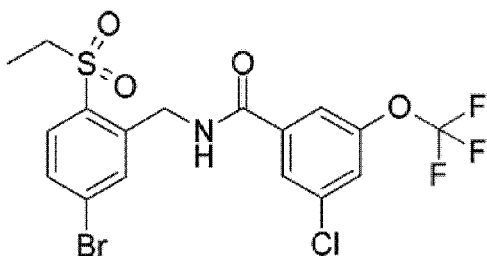
LCMS: m/z 484 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.96分（分析条件A）

[0219] [実施例34]

化合物A-23

N-（5-ブロモ-2-エタンスルホニルベンジル）-3-クロロ-5-トリフルオロメトキシーベンズアミド



化合物 A-21 と同様の条件で、5-ブロモ-2-エタンスルホニル-ベンジルアミン塩酸塩（化合物 a 1 1）より、表題化合物を合成した。ただし、3-（トリフルオロメチル）安息香酸の代わりに3-クロロ-5-（トリフルオロメトキシ）安息香酸を用いた。

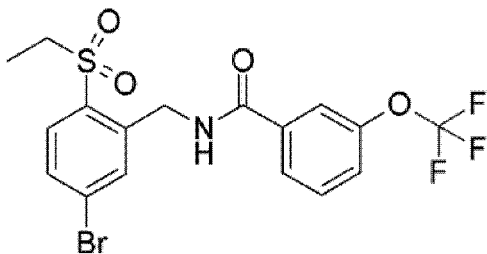
LCMS : m/z 500 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.98 分（分析条件 A）

[0220] [実施例 3 5]

化合物 A-24

N-（5-ブロモ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



化合物 A-21 と同様の条件で、5-ブロモ-2-エタンスルホニル-ベンジルアミン塩酸塩（化合物 a 1 1）より、表題化合物を合成した。ただし、3-（トリフルオロメチル）安息香酸の代わりに3-（トリフルオロメトキシ）安息香酸を用いた。

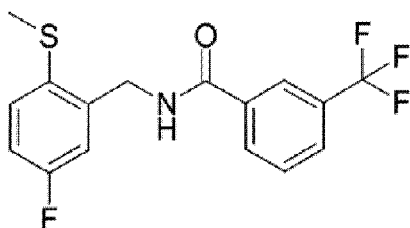
LCMS : m/z 466 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.89 分（分析条件 A）

[0221] [実施例 3 6]

化合物 A-25

N-（5-フルオロ-2-メチルスルファニル-ベンジル）-3-トリフル

オロメチルーベンズアミド

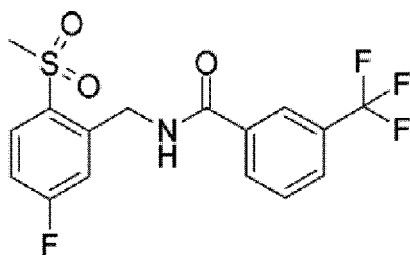
2, 5-ジフルオロベンゾニトリルより、化合物 a 1、a 2、A-1 と同様の条件で、表題化合物を合成した。ただし、a 1 の条件においてはエタンチオール、炭酸カリウムの代わりにナトリウムメタンチオラートを用いて 90℃で行い、A-1 の条件においては 3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに、3-トリフルオロメチルー安息香酸を用いた。

LCMS: m/z 344 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.89 分 (分析条件 A)

[0222] [実施例 37]

化合物 A-26

N-(5-フルオロ-2-メタンスルホニルーベンジル)-3-トリフルオロメチルーベンズアミド

化合物 A-2 と同様の条件で、N-(5-フルオロ-2-メチルスルファニルーベンジル)-3-トリフルオロメチルーベンズアミド (化合物 A-25) より、表題化合物を合成した。

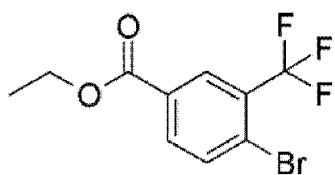
LCMS: m/z 376 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.78 分 (分析条件 A)

[0223] [実施例 38]

化合物 b 1

4-ブロモ-3-トリフルオロメチルー安息香酸エチルエステル



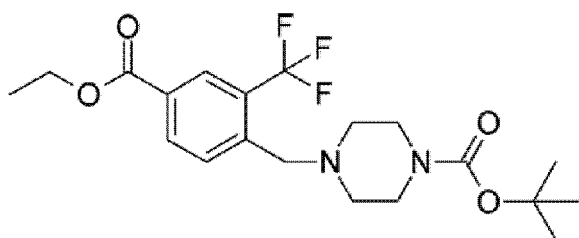
4-ブロモ-3-トリフルオロメチル安息香酸（1.0 g、3.7 mmol）のDMF溶液（5 ml）に、炭酸カリウム（1.5 g、11.2 mmol）、ヨウ化エチル（1.2 g、7.4 mmol）を加え、室温にて24時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（1.03 g、94%）を茶色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz, CDCl_3 ） δ : 8.34（1H, d, $J=1.9$ Hz）, 8.05（1H, dd, $J=8.4, 1.9$ Hz）, 7.82（1H, d, $J=8.4$ Hz）, 4.44（2H, q, $J=7.3$ Hz）, 1.43（3H, t, $J=7.3$ Hz）.

[0224] [実施例39]

化合物b2

4-(4-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチルベンジル)-ピペラジーン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル



4-ブロモ-3-トリフルオロメチル安息香酸エチルエステル（化合物b1、1.03 g、3.5 mmol）、カリウム 4-トリフルオロボラトメチルピペラジーン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（1.06 g、3.5 mmol）、酢酸パラジウム（40 mg、0.17 mmol）、X-phos（170 mg、0.35 mmol）、炭酸セシウム（3.39 g

、10.4 mmol) のTHF/水(10/1)の混合溶媒(35 mL)を、90℃にて終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、表題化合物(753 mg、51%)を無色油状物質として得た。

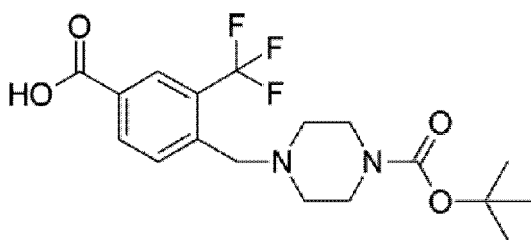
LCMS: m/z 417 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.10分(分析条件C)

[0225] [実施例40]

化合物b3

4-(4-カルボキシ-2-トリフルオロメチル-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル



4-(4-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチル-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(化合物b2、753 mg、1.8 mmol)のEtOH(14.4 mL)と水(3.6 mL)の混合溶液に、水酸化カリウム(203 mg、3.6 mmol)を加え、30~45℃にて6時間攪拌した。反応混合物に1 N塩酸水溶液を加えてpHが5から6になるまで中和した後、酢酸エチルで希釈し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM)で精製し、表題化合物(652 mg、93%)を無色泡状物質として得た。

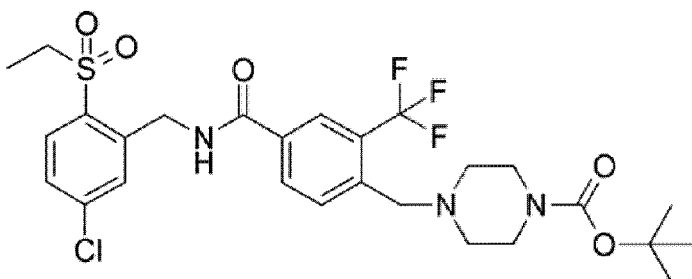
LCMS: m/z 389 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.60分(分析条件C)

[0226] [実施例 4 1]

化合物 b 4

4 - [4 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジルカルバモイル) - 2 - トリフルオロメチル - ベンジル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

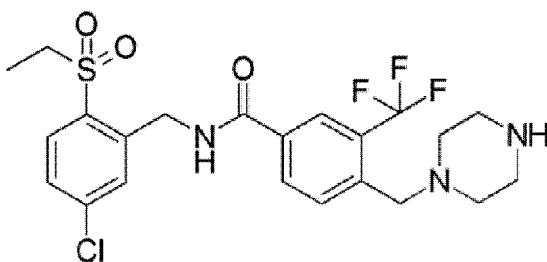


A - 1 4 と同様の条件で、4 - (4 - カルボキシ - 2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (化合物 b 3) より、表題化合物を合成した。

[0227] [実施例 4 2]

化合物 B - 1

N - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 4 - ピペラジン - 1 - イルメチル - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド



4 - [4 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジルカルバモイル) - 2 - トリフルオロメチル - ベンジル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (化合物 b 4、650mg、1.1mmol) の D C M 溶液 (12ml) に、T F A (4ml) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をアミノシリ

カゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH/DCM) で精製し、表題化合物 (515 mg、95%) を無色固体として得た。

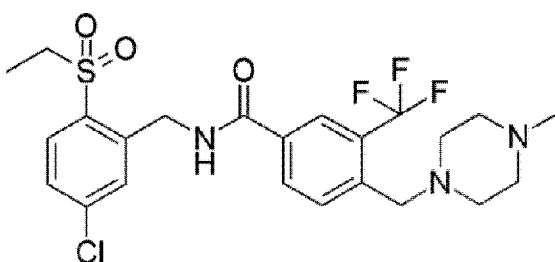
LCMS: m/z 504 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.53分 (分析条件A)

[0228] [実施例43]

化合物B-2

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-(4-メチル
-ピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド



N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-ピペラジン-1-イルメチル-3-トリフルオロメチルベンズアミド (化合物B-1、65 mg、0.13 mmol)、パラホルムアルデヒド (16 mg、0.52 mmol) のギ酸懸濁溶液 (1 ml) を80℃にて1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水、飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH/DCM)、続いて分取TLCで精製し、表題化合物 (40 mg、60%) を無色泡状物質として得た。

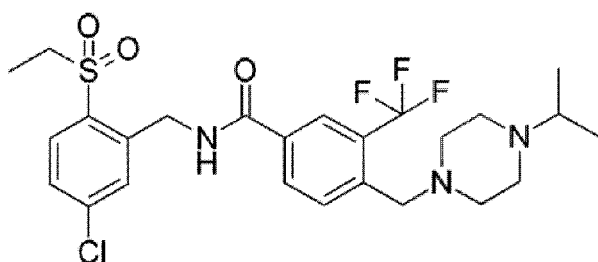
LCMS: m/z 518 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.53分 (分析条件A)

[0229] [実施例44]

化合物B-3

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-(4-イソ
プロピル-ピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンズ
アミド



N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-ピペラジン-1-イルメチル-3-トリフルオロメチルベンズアミド (化合物B-1、65 mg、0.13 mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (82 mg、0.39 mmol) のTHF懸濁液 (3.3 ml) にアセトン (0.15 ml、2.6 mmol) を加え、50～60℃にて3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水、飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH/DCM)、続いてアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (46 mg、66%) を無色泡状物質として得た。

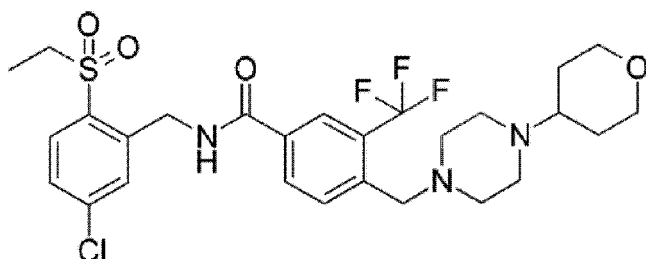
LCMS: m/z 546 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.55分 (分析条件A)

[0230] [実施例45]

化合物B-4

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-[4-(テトラヒドロピラン-4-イル)-ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド



N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-ピペラジン

ー１－イルメチルー３－トリフルオロメチルーベンズアミド（化合物Ｂ－１、６５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（８２ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ懸濁液（３．３ｍｌ）にテトラヒドロピランー４－オン（５０μｌ、０．５２ｍｍｏｌ）を加え、５０～６０℃にて３時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水、飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）、続いて分取ＴＬＣで精製し、表題化合物（４７ｍｇ、６２％）を無色泡状物質として得た。

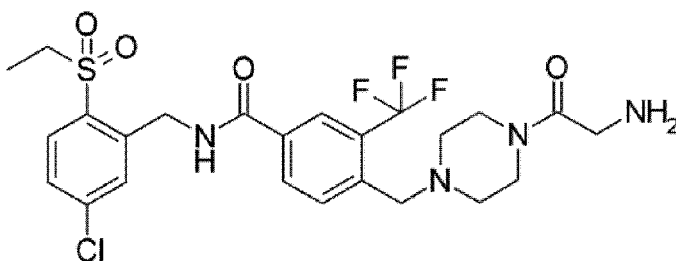
ＬＣＭＳ： m/z ５８８ $[M+H]^+$

ＨＰＬＣ保持時間：０．５４分（分析条件Ａ）

[0231] [実施例４６]

化合物Ｂ－５

４－〔４－（２－アミノアセチル）－ピペラジン－１－イルメチル〕－Ｎ－（５－クロロ－２－エタンスルホニル－ベンジル）－３－トリフルオロメチルーベンズアミド



Ｎ－（５－クロロ－２－エタンスルホニル－ベンジル）－４－ピペラジン－１－イルメチルー３－トリフルオロメチルーベンズアミド（化合物Ｂ－１、８３ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）とｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ酢酸（３２ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（１．６ｍＬ）に、ＨＡＴＵ（６３ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）とＤＩＰＥＡ（２９μＬ、０．１６ｍｍｏｌ）を加え、室温にて３時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾

去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、（2－{4－[4－（5－クロロ－2－エタンスルホニル－ベンジルカルバモイル）－2－トリフルオロメチル－ベンジル]－ピペラジン－1－イル}－2－オキソーエチル）－カルバミン酸 *tert*－ブチルエステル（99 mg、91％）を無色泡状物質として得た。

（2－{4－[4－（5－クロロ－2－エタンスルホニル－ベンジルカルバモイル）－2－トリフルオロメチル－ベンジル]－ピペラジン－1－イル}－2－オキソーエチル）－カルバミン酸 *tert*－ブチルエステル（97 mg、0.17 mmol）のDCM溶液（1 ml）に、TFA（0.5 ml）を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（MeOH／DCM）で精製し、表題化合物（54 mg、66％）を無色泡状物質として得た。

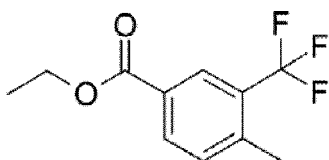
LCMS： m/z 561 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.47分（分析条件A）

[0232] [実施例47]

化合物b5

4－メチル－3－トリフルオロメチル－安息香酸エチルエステル

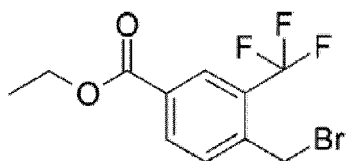


化合物b1と同様の条件で、4－メチル－3－トリフルオロメチル－安息香酸より、表題化合物を合成した。

[0233] [実施例48]

化合物b6

4-ブロモメチル-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル



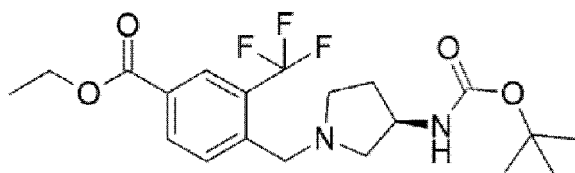
4-メチル-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 b 5、1.11 g、4.8 mmol）と NBS（936 mg、5.3 mmol）、70%過酸化ベンゾイル（165 mg、0.48 mmol）の四塩化炭素溶液（24 ml）を 85℃にて 4 時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM／ヘキサン）で精製し、表題化合物（900 mg、60%）を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz, CDCl_3 ） δ : 8.31（1H, d, $J=1.5$ Hz）, 8.21（1H, dd, $J=8.0, 1.5$ Hz）, 7.68（1H, d, $J=8.0$ Hz）, 4.65（2H, s）, 4.42（2H, q, $J=7.1$ Hz）, 1.41（3H, t, $J=7.1$ Hz）.

[0234] [実施例 49]

化合物 b 7

4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル



4-ブロモメチル-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 b 6、450 mg、1.4 mmol）の DCM 溶液（7 ml）に（R）-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル（404 mg、2.2 mmol）と TEA（605 μl 、4.3 mmol）を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去

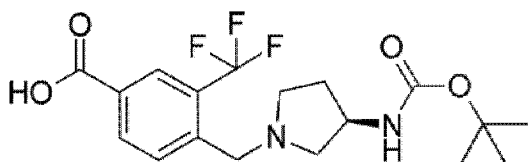
後、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（590mg、98%）を粘性油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 8.29 (1H, s), 8.18 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 4.83 (1H, brs), 4.41 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.14–4.24 (1H, m), 3.82 (2H, s), 2.80–2.87 (1H, m), 2.65–2.70 (1H, m), 2.54–2.58 (1H, m), 2.22–2.41 (2H, m), 1.57–1.61 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.41 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$).

[0235] [実施例50]

化合物b8

4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-安息香酸



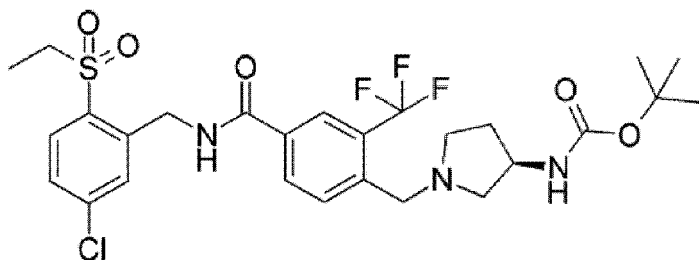
4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物b7、192mg、0.46mmol）のEtOH溶液（2ml）に、1N水酸化ナトリウム水溶液（0.9ml）を加え、40～65℃にて1時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸水溶液（0.9ml）を加えて中和した後、溶媒を減圧濃縮して表題化合物の粗生成物を得た。

[0236] [実施例51]

化合物b9

{(R)-1-[4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメチル-ベンジル]-ピロリジン-3-イル

}-カルバミン酸tert-ブチルエステル

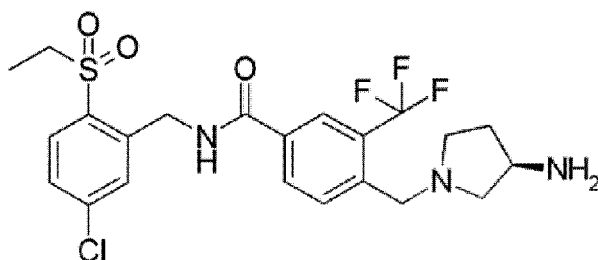


化合物A-14と同様の条件で、4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルー安息香酸(化合物b8)より、表題化合物を合成した。

[0237] [実施例52]

化合物B-6

4-((R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルーベンジル)-3-トリフルオロメチルーベンズアミド



化合物B-1と同様の条件で、{(R)-1-[4-(5-クロロ-2-エタンスルホニルーベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメチルーベンジル]-ピロリジン-3-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(化合物b9)より、表題化合物を合成した。

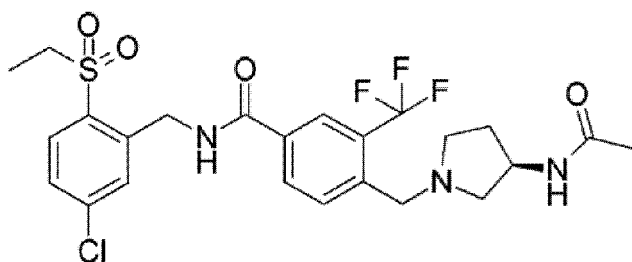
LCMS: m/z 504 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.41分(分析条件A)

[0238] [実施例53]

化合物B-7

4-((R)-3-アセチルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルーベンジル)-3-トリフルオロメチ

ルーベンズアミド

4-((R)-3-アミノピロリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド (化合物B-6、50 mg、0.10 mmol) のDCM溶液 (1 ml) に塩化アセチル (8.5 μ l、0.12 mmol) とTEA (27.7 μ l、0.20 mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH/DCM) で精製し、続いて分取TLC (MeOH/DCM) で精製し、表題化合物 (39 mg、72%) を無色泡状物質として得た。

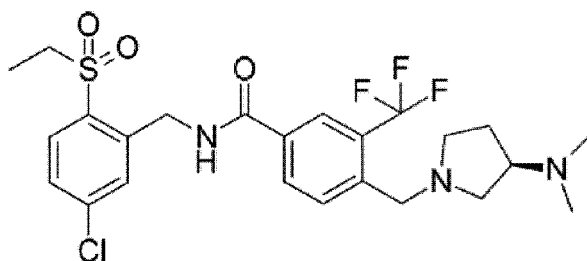
LCMS: m/z 546 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.48分 (分析条件A)

[0239] [実施例54]

化合物B-8

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド



化合物B-2と同様の条件で、4-((R)-3-アミノピロリジン-

1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド(化合物B-6)より、表題化合物を合成した。

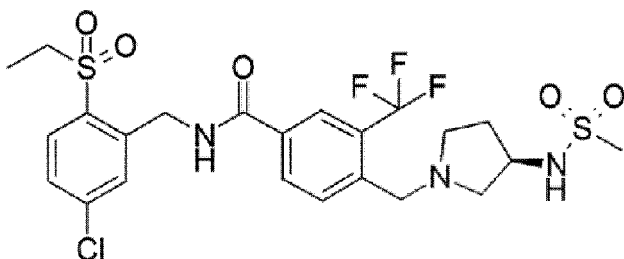
LCMS: m/z 532 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.51分(分析条件A)

[0240] [実施例55]

化合物B-9

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((R)-3-メタンスルホニルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



4-((R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド(化合物B-6、60mg、0.12mmol)、TEA(17 μ l、0.12mmol)のDCM溶液(2ml)に、メシル酸クロリド(10 μ l、0.13mmol)を氷冷下にて加え、室温にて8時間攪拌した。反応液をDCMで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/DCM)で精製し、表題化合物(49mg、82%)を無色固体として得た。

LCMS: m/z 582 $[M+H]^+$

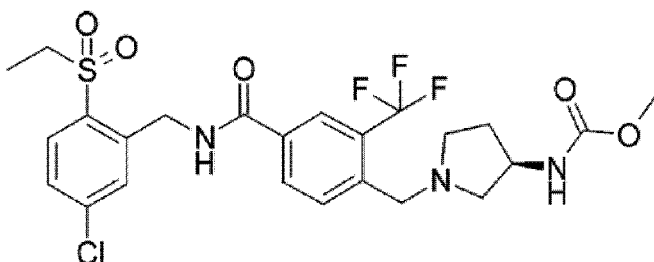
HPLC保持時間: 0.51分(分析条件A)

[0241] [実施例56]

化合物B-10

{(R)-1-[4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカル

バモイル) - 2 - トリフルオロメチルーベンジル] - ピロリジン - 3 - イル
} - カルバミン酸メチルエステル



4 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - N - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニルーベンジル) - 3 - トリフルオロメチルーベンズアミド (化合物 B - 6、55 mg、0.11 mmol) の DCM 溶液 (1 ml) にクロロギ酸メチル (10 μ l、0.12 mmol) および TEA (30 μ l、0.22 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣を分取 TLC (メタノール / DCM) で精製し、表題化合物 (37 mg、60%) を淡黄色泡状物質として得た。

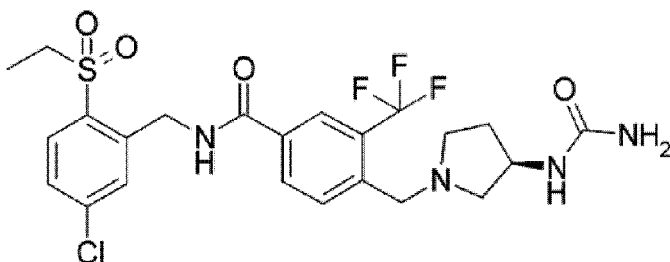
LCMS: m/z 562 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.52 分 (分析条件 A)

[0242] [実施例 57]

化合物 B - 11

N - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニルーベンジル) - 3 - トリフルオロ
メチルー 4 - ((R) - 3 - ウレイドーピロリジン - 1 - イルメチル) - ベ
ンズアミド



4 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - N - (5 -

クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド (化合物B-6、80 mg、0.16 mmol) のDCM溶液 (0.8 ml) に酢酸 (0.8 ml) を加え、0℃に冷却した。シアン酸ナトリウム (20.6 mg、0.32 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣を分取TLC (メタノール/DCM) で精製し、表題化合物 (40.1 mg、46%) を淡無色泡状物質として得た。

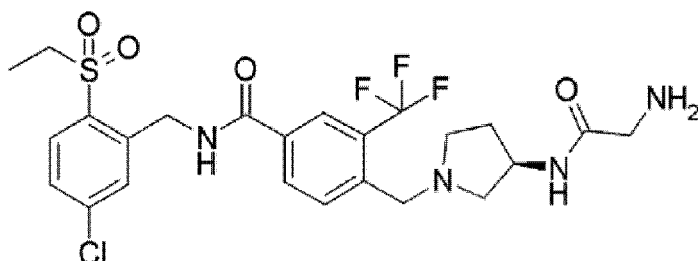
LCMS: m/z 547 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.48分 (分析条件A)

[0243] [実施例58]

化合物B-12

4-[(R)-3-(2-アミノ-アセチルアミノ)-ピロリジン-1-イルメチル]-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



化合物B-5と同様の条件で、4-((R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド (化合物B-6) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 561 $[M+H]^+$

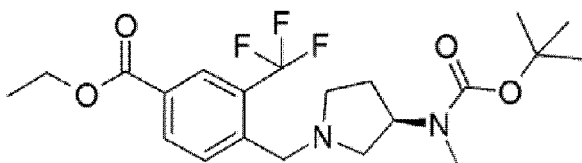
HPLC保持時間: 0.44分 (分析条件A)

[0244] [実施例59]

化合物b10

4-[(R)-3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-

ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチル
エステル

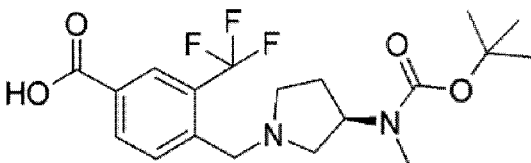


化合物 b 7 と同様の条件で、4-ブロモメチル-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 b 6）とメチル-（R）-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。

[0245] [実施例 6 0]

化合物 b 1 1

4-[(R)-3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-
ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸

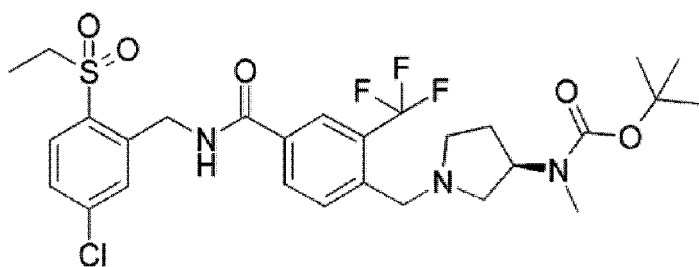


化合物 b 8 と同様の条件で、4-[(R)-3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 b 1 0）より、表題化合物を合成した。

[0246] [実施例 6 1]

化合物 b 1 2

{(R)-1-[4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカル
バモイル)-2-トリフルオロメチル-ベンジル]-ピロリジン-3-イル
}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

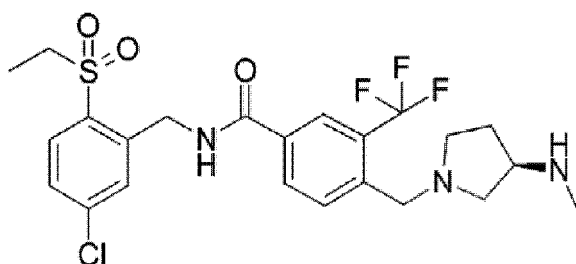


化合物A-14と同様の条件で、DMFの代わりにDCMを用い、4-[
(R)-3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-ピロリ
ジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸(化合物b1
1)より、表題化合物を合成した。

[0247] [実施例62]

化合物B-13

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((R)-3-
-メチルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル
-ベンズアミド



化合物B-1と同様の条件で、{(R)-1-[4-(5-クロロ-2-
エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメチル-ベ
ンジル]-ピロリジン-3-イル}-メチル-カルバミン酸tert-ブチ
ルエステル(化合物b12)より、表題化合物を合成した。

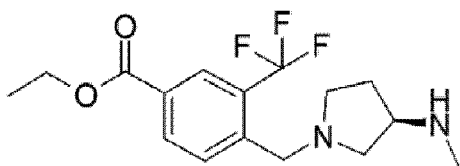
LCMS: m/z 518 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.49分(分析条件A)

[0248] [実施例63]

化合物b13

4-((R)-3-メチルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-3-ト
リフルオロメチル-安息香酸エチルエステル

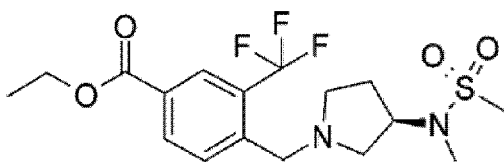


化合物B-1と同様の条件で、4-[(R)-3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル(化合物b10)より、表題化合物を合成した。

[0249] [実施例64]

化合物b14

4-[(R)-3-(メタンスルホニル-メチル-アミノ)-ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル

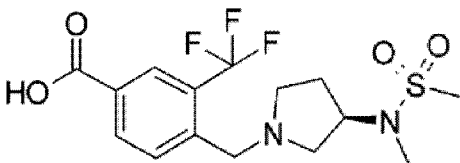


化合物B-9と同様の条件で、4-((R)-3-メチルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル(化合物b13)より、表題化合物を合成した。

[0250] [実施例65]

化合物b15

4-[(R)-3-(メタンスルホニル-メチル-アミノ)-ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸

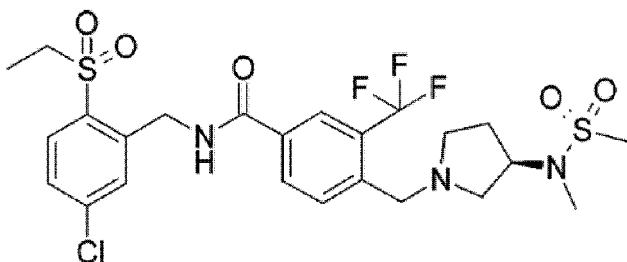


化合物b3と同様の条件で、4-[(R)-3-(メタンスルホニル-メチル-アミノ)-ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル(化合物b14)より、表題化合物を合成した。

[0251] [実施例66]

化合物 B-14

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-[(R)-3-(メタンスルホニルメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド



A-14と同様の条件で、4-[(R)-3-(メタンスルホニルメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸(化合物 b 15)より、表題化合物を合成した。

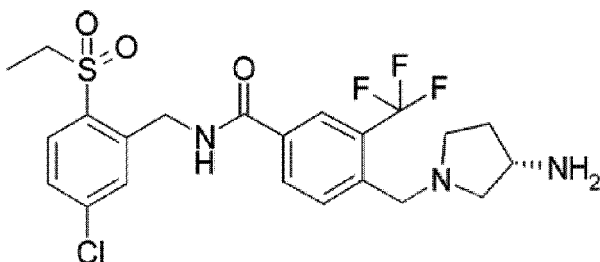
LCMS: m/z 596 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.56分(分析条件A)

[0252] [実施例 67]

化合物 B-15

4-((S)-3-アミノピロリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド



4-ブロモメチル-3-トリフルオロメチル安息香酸エチルエステル(化合物 b 6)と (S)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチルエステルより、化合物 b 7、b 8、b 9、B-6と同様の条件で、表題化合物を合成した。ただし、化合物 b 8の条件においては水酸化ナトリウムの代わりに水酸化カリウムを用いた。

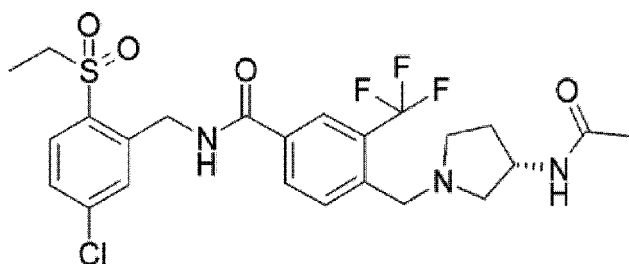
LCMS: m/z 504 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.41分 (分析条件A)

[0253] [実施例68]

化合物B-16

4-((S)-3-アセチルアミノピロリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド



化合物B-7と同様の条件で、4-((S)-3-アミノピロリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド (化合物B-15) より、表題化合物を合成した。

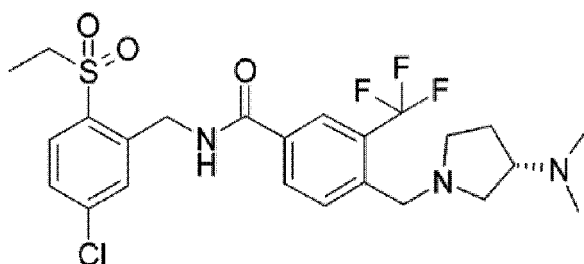
LCMS: m/z 546 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.49分 (分析条件A)

[0254] [実施例69]

化合物B-17

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((S)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド



化合物B-2と同様の条件で、4-((S)-3-アミノピロリジン-

1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド (化合物B-15) より、表題化合物を合成した。

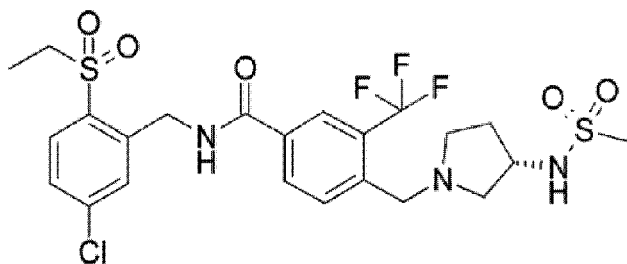
LCMS: m/z 532 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.51分 (分析条件A)

[0255] [実施例70]

化合物B-18

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((S)-3-メタンスルホニルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



化合物B-9と同様の条件で、4-((S)-3-アミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド (化合物B-15) より、表題化合物を合成した。

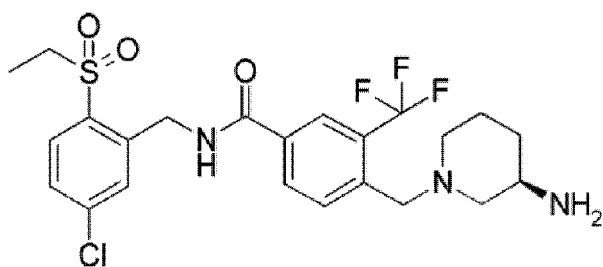
LCMS: m/z 582 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.51分 (分析条件A)

[0256] [実施例71]

化合物B-19

4-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



4-ブロモメチル-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物b6）と（R）-ピペリジン-3-イル-カルバミン酸tert-ブチルエステルより、化合物b7、b8、b9、B-6と同様の条件で、表題化合物を合成した。ただし、化合物b8の条件においては水酸化ナトリウムの代わりに水酸化カリウムを用いた。

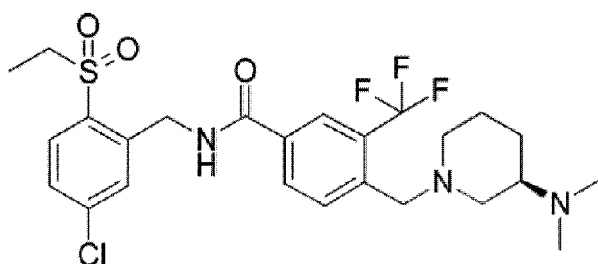
LCMS: m/z 518 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.50分（分析条件A）

[0257] [実施例72]

化合物B-20

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((R)-3-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



化合物B-2と同様の条件で、4-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド（化合物B-19）より、表題化合物を合成した。

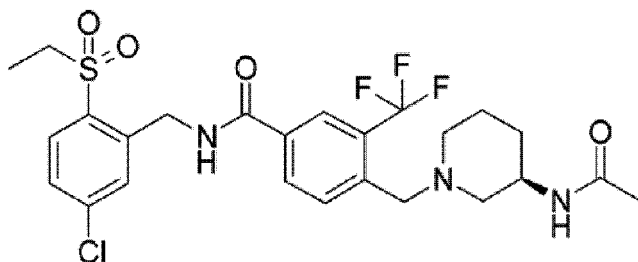
LCMS: m/z 546 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.54分（分析条件A）

[0258] [実施例73]

化合物 B-21

4-((R)-3-アセチルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



化合物 B-7 と同様の条件で、4-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド (化合物 B-19) より、表題化合物を合成した。

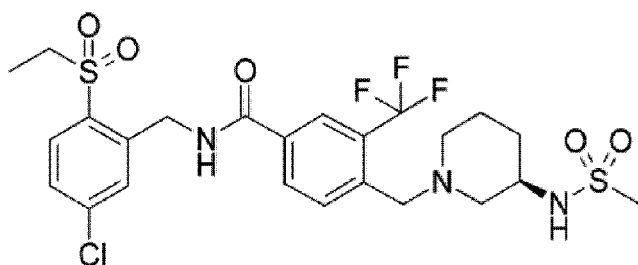
LCMS: m/z 560 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.51 分 (分析条件 A)

[0259] [実施例 74]

化合物 B-22

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((R)-3-メタンスルホニルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



化合物 B-9 と同様の条件で、4-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド (化合物 B-19) より、表題化合物を合成した。

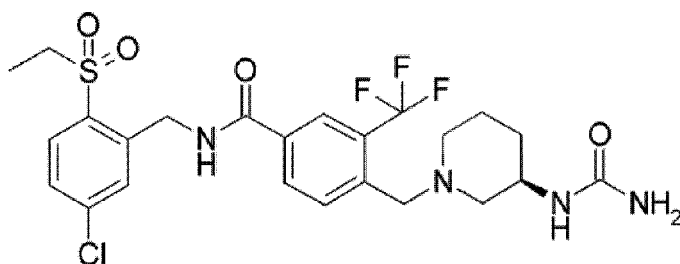
LCMS: m/z 596 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.54分 (分析条件A)

[0260] [実施例75]

化合物B-23

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-トリフルオロメチル-4-((R)-3-ウレイドーピペリジン-1-イルメチル)-ベンズアミド



化合物B-11と同様の条件で、4-((R)-3-アミノピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド (化合物B-19) より、表題化合物を合成した。

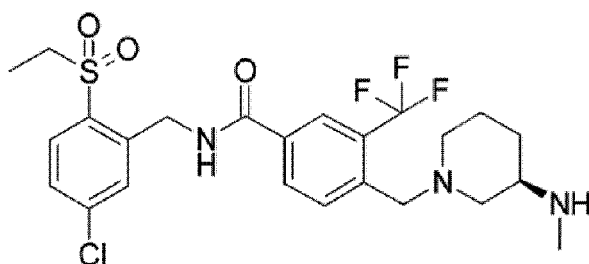
LCMS: m/z 561 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.50分 (分析条件A)

[0261] [実施例76]

化合物B-24

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((R)-3-メチルアミノピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド



4-ブロモメチル-3-トリフルオロメチル安息香酸エチルエステル (

化合物 b 6) とメチルー (R) - ピペリジン - 3 - イル - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルより、化合物 b 7、b 8、b 9、B - 6 と同様の条件で、表題化合物を合成した。ただし、化合物 b 9 の条件においては、DMF の代わりに DCM を用いて反応を行なった。

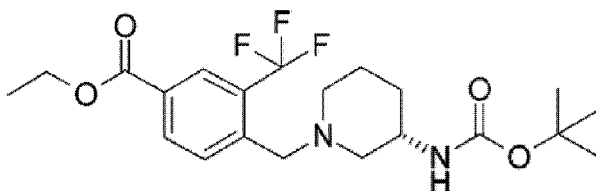
LCMS : m/z 532 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.52 分 (分析条件 A)

[0262] [実施例 7 7]

化合物 b 1 6

4 - ((S) - 3 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - ピペリジン - 1 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチルー安息香酸エチルエステル

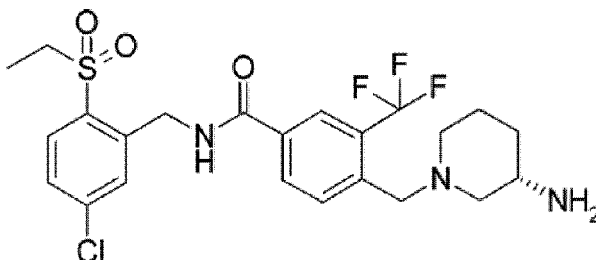


化合物 b 7 と同様の条件で、4 - ブロモメチルー 3 - トリフルオロメチルー安息香酸エチルエステル (化合物 b 6) と (S) - ピペリジン - 3 - イル - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルより、表題化合物を合成した。

[0263] [実施例 7 8]

化合物 B - 2 5

4 - ((S) - 3 - アミノ - ピペリジン - 1 - イルメチル) - N - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニルーベンジル) - 3 - トリフルオロメチルーベンズアミド



4 - ((S) - 3 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - ピペリジン - 1 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチルー安息香酸エチルエステル (化

合物 b 1 6) より、化合物 b 8、b 9、B-6 と同様の条件で、表題化合物を合成した。ただし、b 9 の条件においては、DMF の代わりに DCM を用いて反応を行なった。

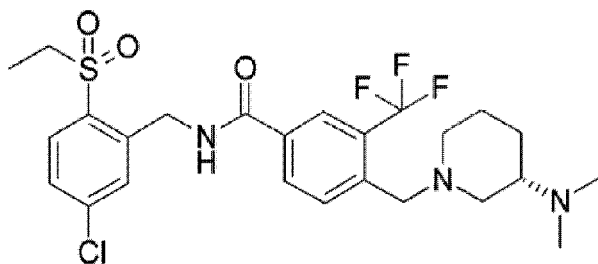
LCMS: m/z 518 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.51 分 (分析条件 A)

[0264] [実施例 79]

化合物 B-26

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((S)-3-ジメチルアミノピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド



化合物 B-2 と同様の条件で、4-((S)-3-アミノピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド (化合物 B-25) より、表題化合物を合成した。

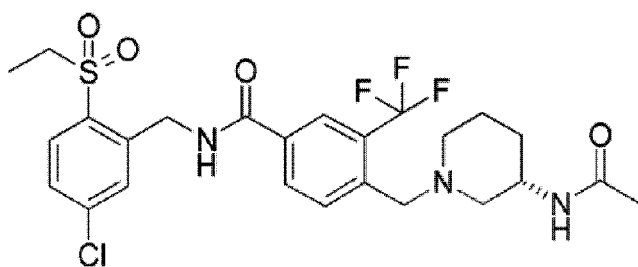
LCMS: m/z 546 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.55 分 (分析条件 A)

[0265] [実施例 80]

化合物 B-27

4-((S)-3-アセチルアミノピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド



化合物B-7と同様の条件で、4-((S)-3-アミノピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド(化合物B-25)より、表題化合物を合成した。

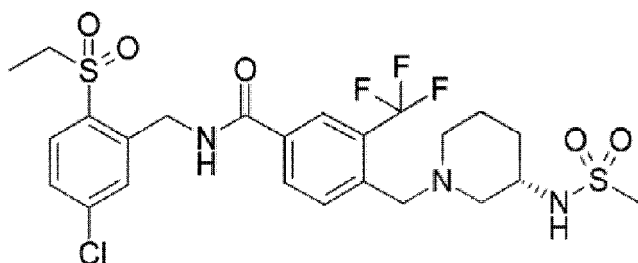
LCMS: m/z 560 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.51分(分析条件A)

[0266] [実施例81]

化合物B-28

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((S)-3-メタンスルホニルアミノピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド



化合物B-9と同様の条件で、4-((S)-3-アミノピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド(化合物B-25)より、表題化合物を合成した。

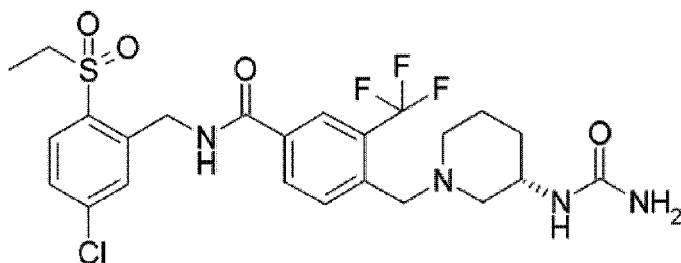
LCMS: m/z 596 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.54分(分析条件A)

[0267] [実施例82]

化合物B-29

N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-3-トリフルオロ
メチル-4-（（S）-3-ウレイド-ピペリジン-1-イルメチル）-ベン
ズアミド



化合物B-11と同様の条件で、4-（（S）-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル）-N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド（化合物B-25）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 561 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.49分（分析条件A）

[0268] [実施例83～実施例88]

化合物B-5と同様の条件で、以下の表3の化合物を4-（（S）-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル）-N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド（化合物B-25）と対応するアミノ酸を用いて合成した。

[0269]

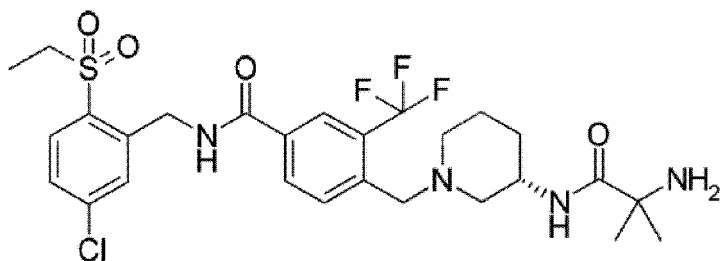
[表3]

実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
83	B-30		4-[(S)-3-((S)-2-アミノ-プロピオニルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド	A	0.43	589
84	B-31		4-[(S)-3-((R)-2-アミノ-プロピオニルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド	A	0.43	589
85	B-32		4-[(S)-3-(2-アミノ-アセチルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド	A	0.42	575
86	B-34		N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-[(S)-3-(2-メチルアミノ-アセチルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド	A	0.44	589
87	B-35		4-[(S)-3-(3-アミノ-プロピオニルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド	A	0.42	589
88	B-36		N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-[(S)-3-(2-メチルアミノ-アセチルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド	A	0.43	603

[0270] [実施例 89]

化合物 B-33

4-[(S)-3-(2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-2-メチル-プロピオン酸 (38 mg、0.12 mmol) と HATU (52 mg、0.14 mmol) の DMF 溶液 (1 ml) を 5 分攪拌後、4-((S)-

－3－アミノ－ピペリジン－1－イルメチル）－N－（5－クロロ－2－エタンスルホニル－ベンジル）－3－トリフルオロメチル－ベンズアミド（化合物B－25、65 mg、0.11 mmol）とDIPEA（55 μ l、0.32 mmol）を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、（1－{（S）－1－[4－（5－クロロ－2－エタンスルホニル－ベンジルカルバモイル）－2－トリフルオロメチル－ベンジル]－ピペリジン－3－イルカルバモイル}－1－メチル－エチル）－カルバミン酸9H－フルオレン－9－イルメチルエステル（60 mg、70%）を無色固体として得た。

LCMS: m/z 825 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 3.17分（分析条件C）

[0271] （1－{（S）－1－[4－（5－クロロ－2－エタンスルホニル－ベンジルカルバモイル）－2－トリフルオロメチル－ベンジル]－ピペリジン－3－イルカルバモイル}－1－メチル－エチル）－カルバミン酸9H－フルオレン－9－イルメチルエステル（60 mg、0.073 mmol）のDCM溶液（0.73 ml）にピペリジン（0.14 ml、0.14 mmol）を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（25 mg、57%）を無色固体として得た。

LCMS: m/z 603 $[M+H]^+$

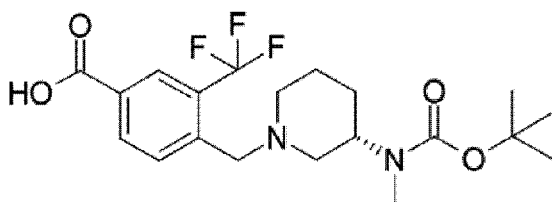
HPLC保持時間: 0.44分（分析条件A）

[0272] [実施例90]

化合物b17

4－[（S）－3－（tert－ブトキシカルボニル－メチル－アミノ）－

ピペリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸

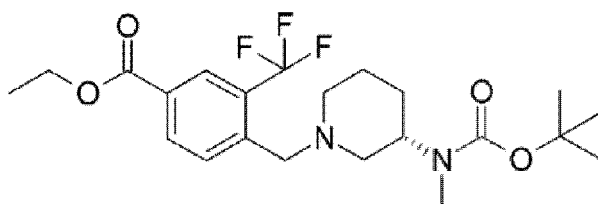


4-((S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-安息香酸 エチルエステル (化合物b16、625mg、1.5mmol) のTHF溶液 (5.2ml) に、氷冷下にて60%水素化ナトリウム鉱油混合物 (oil dispersion) (195mg、4.9mmol) を加え、さらにヨウ化メチル (0.3ml、4.9mmol) を加えた。反応液を室温にて一晩攪拌したのち、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して表題化合物を粗生成物として得た。

[0273] [実施例91]

化合物b18

4-[(S)-3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル

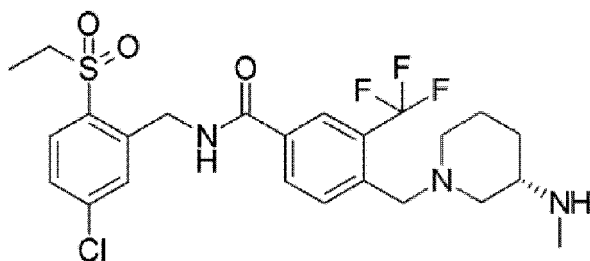


化合物b1と同様の条件で、4-[(S)-3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸 (化合物b17) 粗生成物より、表題化合物を合成した。

[0274] [実施例92]

化合物B-37

N-（5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル）-4-（（S）-3-メチルアミノピペリジン-1-イルメチル）-3-トリフルオロメチルベンズアミド



4-〔（S）-3-（tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ）-ピペリジン-1-イルメチル〕-3-トリフルオロメチル安息香酸エチルエステル（化合物b18）より、化合物b8、b9、B-6と同様の条件で、表題化合物を合成した。ただし、b9の条件においては、DMFの代わりにDCMを用いて反応を行なった。

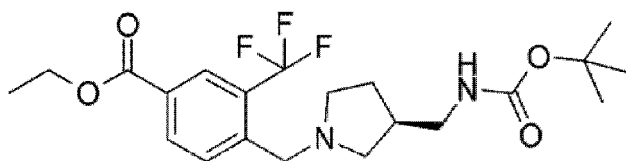
LCMS: m/z 532 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.53分（分析条件A）

[0275] [実施例93]

化合物b19

4-〔（S）-3-（tert-ブトキシカルボニルアミノメチル）-ピロリジン-1-イルメチル〕-3-トリフルオロメチル安息香酸エチルエステル

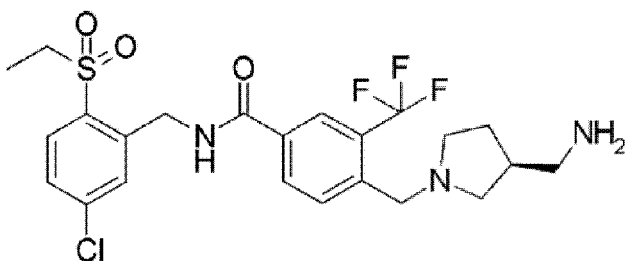


化合物b7と同様の条件で、4-ブロモメチル-3-トリフルオロメチル安息香酸エチルエステル（化合物b6）と（R）-1-ピロリジン-3-イルメチルカルバミン酸tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。

[0276] [実施例94]

化合物B-38

4 - ((S) - 3 - アミノメチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - N - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド



4 - [(S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ - メチル) - ピロリジン - 1 - イルメチル] - 3 - トリフルオロメチル - 安息香酸エチルエステル (化合物 b 1 9) より、化合物 b 3、b 4、B - 1 と同様の条件で、表題化合物を合成した。ただし、化合物 b 4 の条件においては、DMF のかわりに DCM を用いて反応を行った。

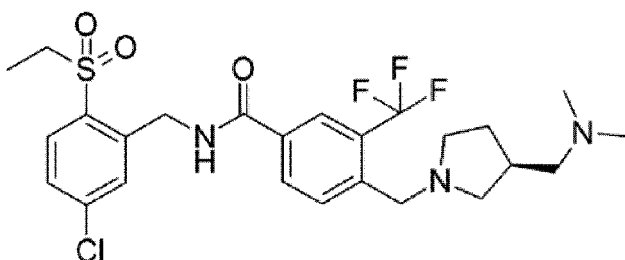
LCMS : m/z 518 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.39 分 (分析条件 A)

[0277] [実施例 9 5]

化合物 B - 3 9

N - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 4 - ((S) - 3 - ジメチルアミノメチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド



化合物 B - 2 と同様の条件で、4 - ((S) - 3 - アミノメチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - N - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド (化合物 B - 3 8) より、表題化合物を合成した。

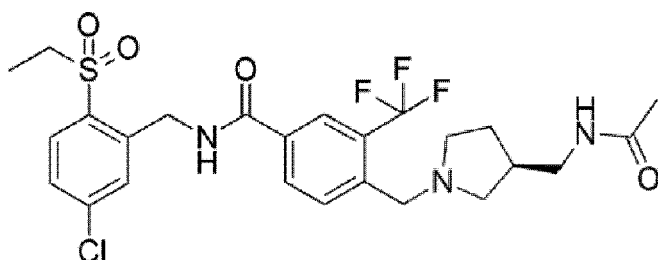
LCMS: m/z 546 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.41分 (分析条件A)

[0278] [実施例96]

化合物B-40

4-[(S)-3-(アセチルアミノメチル)-ピロリジン-1-イルメチル]-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド



化合物B-7と同様の条件で、4-((S)-3-アミノメチルピロリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド (化合物B-38) より、表題化合物を合成した。

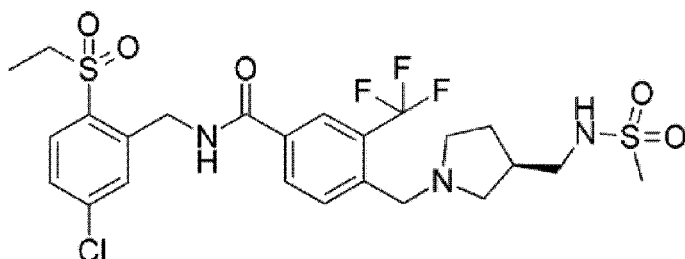
LCMS: m/z 560 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.49分 (分析条件A)

[0279] [実施例97]

化合物B-41

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-[(R)-3-(メタンスルホニルアミノメチル)-ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド



化合物B-9と同様の条件で、4-((S)-3-アミノメチルピロリ

ジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド (化合物B-38) より、表題化合物を合成した。

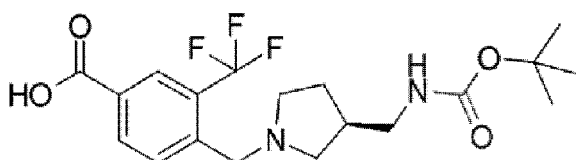
LCMS: m/z 596 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.51分 (分析条件A)

[0280] [実施例98]

化合物b20

4-[(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸



化合物b8と同様の条件で、4-[(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル (化合物b19) より、表題化合物を合成した。なお、反応は室温で実施した。

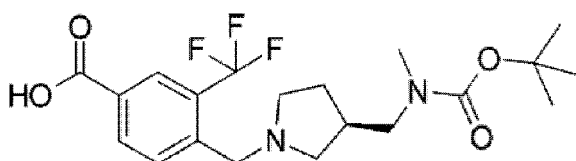
LCMS: m/z 403 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.35分 (分析条件E)

[0281] [実施例99]

化合物b21

4-{(R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-メチル]-ピロリジン-1-イルメチル}-3-トリフルオロメチル-安息香酸



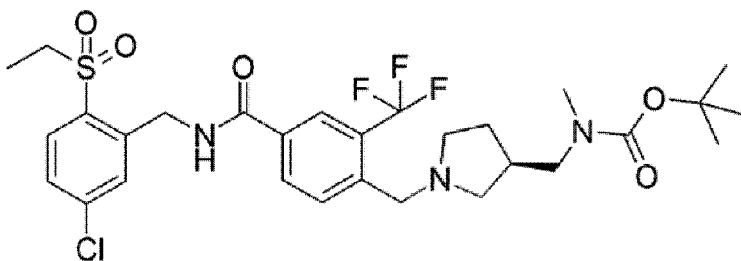
4-[(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸 (化合物b20)

物 b 2 0、9 2 m g、0. 2 3 m m o l) の T H F 溶液に、氷冷下にて 6 0 % 水素化ナトリウム鉱油混合物 (o i l d i s p e r s i o n) (3 6. 5 m g、0. 9 1 m m o l) を加え、室温にて 0. 5 時間攪拌した。ヨウ化メチル (5 7. 8 μ l、0. 9 3 m m o l) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して表題化合物を粗生成物として得た。

[0282] [実施例 1 0 0]

化合物 b 2 2

{ (R) - 1 - [4 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジルカルバモイル) - 2 - トリフルオロメチル - ベンジル] - ピロリジン - 3 - イルメチル } - メチル - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

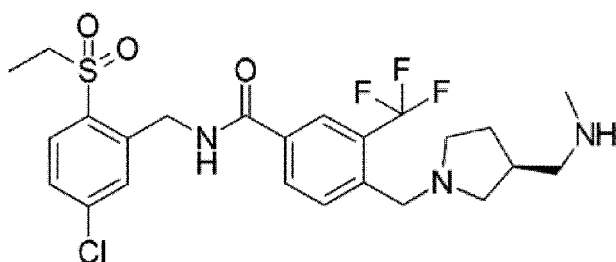


化合物 A - 1 4 と同様の条件で、DMF の代わりに D C M を用い、4 - { (R) - 3 - [(t e r t - ブトキシカルボニル - メチル - アミノ) - メチル] - ピロリジン - 1 - イルメチル } - 3 - トリフルオロメチル - 安息香酸 (化合物 b 2 1) より、表題化合物を合成した。

[0283] [実施例 1 0 1]

化合物 B - 4 2

N - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 4 - ((S) - 3 - メチルアミノメチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド



化合物B-1と同様の条件で、{(R)-1-[4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメチル-ベンジル]-ピロリジン-3-イルメチル}-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル(化合物b22)より、表題化合物を合成した。

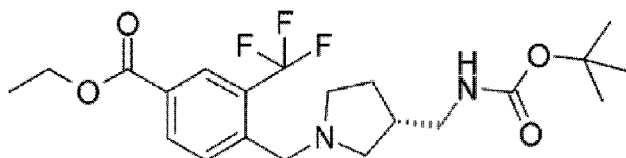
LCMS: m/z 532 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.40分(分析条件A)

[0284] [実施例102]

化合物b23

4-[(R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル

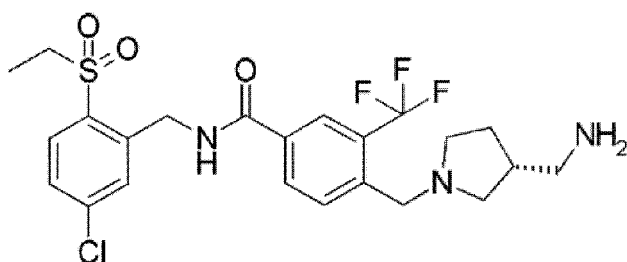


化合物b7と同様の条件で、4-ブロモメチル-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル(化合物b6)と(S)-1-ピロリジン-3-イルメチル-カルバミン酸tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。

[0285] [実施例103]

化合物B-43

4-((R)-3-アミノメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



4-[(R)-3-(tert-butylcarbamoylmethyl)-4-chlorophenyl]-N-(5-chloro-2-ethanesulfonylbenzyl)-3-(trifluoromethyl)pyrrolidine-1-ylmethyl-3-(trifluoromethyl)benzamide (化合物b23)より、化合物b3、b4、B-1と同様の条件で、表題化合物を合成した。ただし化合物b4の条件においては、DMFの代わりにDCMを用いて反応を行なった。

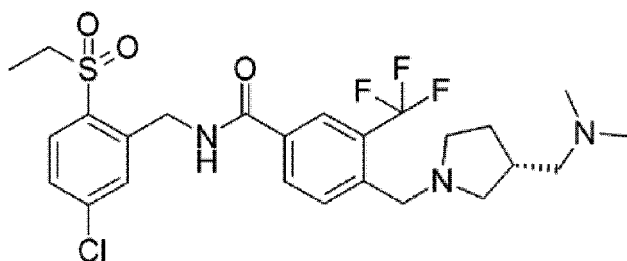
LCMS: m/z 518 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.40分(分析条件A)

[0286] [実施例104]

化合物B-44

N-(5-chloro-2-ethanesulfonylbenzyl)-4-[(R)-3-(dimethylaminomethyl)pyrrolidine-1-ylmethyl]-3-(trifluoromethyl)benzamide



化合物B-2と同様の条件で、4-[(R)-3-(aminomethyl)pyrrolidine-1-ylmethyl]-N-(5-chloro-2-ethanesulfonylbenzyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide (化合物B-43)より、表題化合物を合成した。

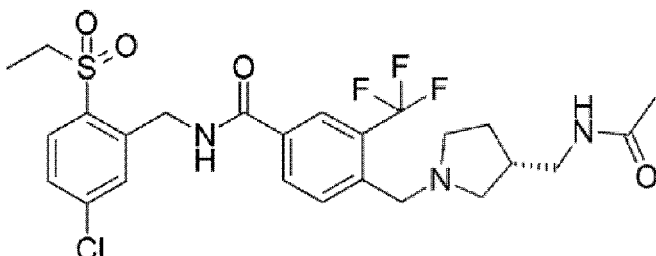
LCMS: m/z 546 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.41分(分析条件A)

[0287] [実施例105]

化合物 B-45

4-[(R)-3-(アセチルアミノメチル)-ピロリジン-1-イルメチル]-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド



化合物 B-7 と同様の条件で、4-((R)-3-アミノメチルピロリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド (化合物 B-43) より、表題化合物を合成した。

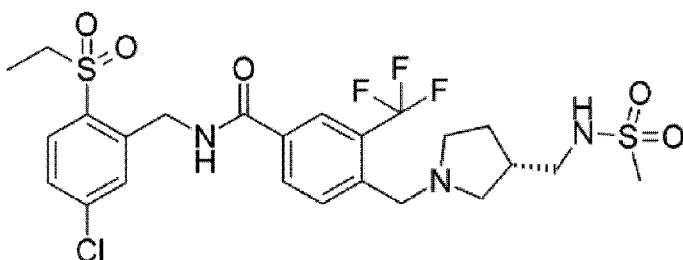
LCMS: m/z 560 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.48 分 (分析条件 A)

[0288] [実施例 106]

化合物 B-46

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-[(S)-3-(メタンスルホニルアミノメチル)-ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド



化合物 B-9 と同様の条件で、4-((R)-3-アミノメチルピロリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド (化合物 B-43) より、表題化合物を合成した。

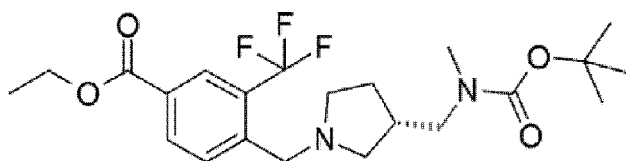
LCMS: m/z 596 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.51分 (分析条件A)

[0289] [実施例107]

化合物b24

4-{(S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-メチル]-ピロリジン-1-イルメチル}-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル

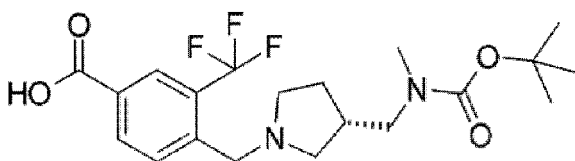


化合物b21と同様の条件で、4-[(R)-3-(tert-ブトキシカルボニル-アミノ-メチル)-ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル (化合物b23) より、表題化合物を粗生成物として得た。

[0290] [実施例108]

化合物b25

4-{(S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-メチル]-ピロリジン-1-イルメチル}-3-トリフルオロメチル-安息香酸

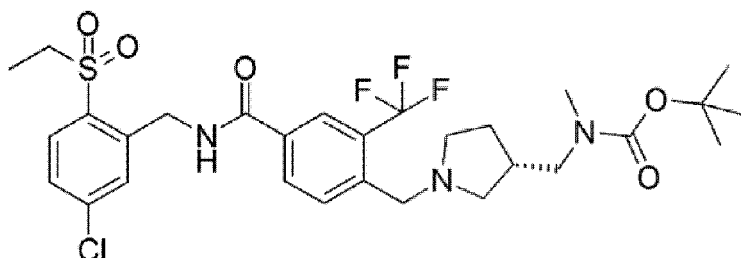


化合物b3と同様の条件で、4-{(S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-メチル]-ピロリジン-1-イルメチル}-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル (化合物b24) の粗生成物より、表題化合物を得た。

[0291] [実施例109]

化合物b26

{ (S) - 1 - [4 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジルカルバモイル) - 2 - トリフルオロメチル - ベンジル] - ピロリジン - 3 - イルメチル } - メチル - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

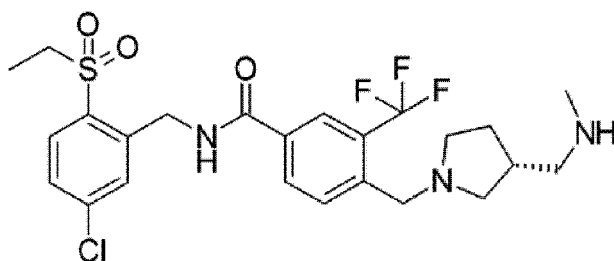


化合物 A - 14 と同様の条件で、4 - { (S) - 3 - [(tert - ブトキシカルボニル - メチル - アミノ) - メチル] - ピロリジン - 1 - イルメチル } - 3 - トリフルオロメチル - 安息香酸 (化合物 b 25) より、表題化合物を合成した。

[0292] [実施例 110]

化合物 B - 47

N - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 4 - ((R) - 3 - メチルアミノメチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド



化合物 B - 1 と同様の条件で、{ (S) - 1 - [4 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジルカルバモイル) - 2 - トリフルオロメチル - ベンジル] - ピロリジン - 3 - イルメチル } - メチル - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (化合物 b 26) より、表題化合物を合成した。

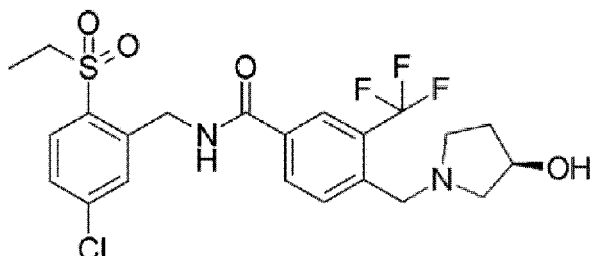
LCMS : m/z 532 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.41 分 (分析条件 A)

[0293] [実施例 111]

化合物B-48

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド



4-ブロモメチル-3-トリフルオロメチル安息香酸エチルエステル（化合物b6）と（R）-ピロリジン-3-オールより、化合物b7、b8、b9と同様の条件で、表題化合物を合成した。ただし、化合物b8の条件においては、水酸化ナトリウムの代わりに水酸化カリウムを用いた。

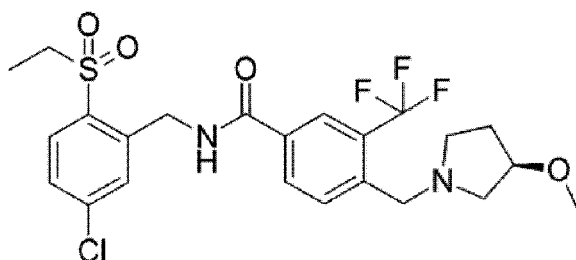
LCMS: m/z 505 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.49分（分析条件A）

[0294] [実施例112]

化合物B-49

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((R)-3-メトキシピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド



4-ブロモメチル-3-トリフルオロメチル安息香酸エチルエステル（化合物b6）と（R）-3-メトキシピロリジンより、化合物b7、b8、b9と同様の条件で、表題化合物を合成した。ただし、化合物b8の条件においては、水酸化ナトリウムの代わりに水酸化カリウムを用いた。

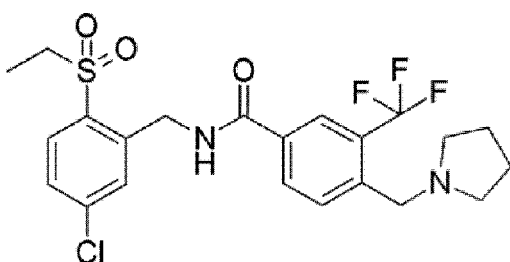
LCMS: m/z 519 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.53分 (分析条件A)

[0295] [実施例113]

化合物B-50

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-ピロリジン-1-イルメチル-3-トリフルオロメチルベンズアミド



4-ブロモメチル-3-トリフルオロメチル安息香酸エチルエステル (化合物b6) とピロリジンより、化合物b7、b8、b9と同様の条件で、表題化合物を合成した。ただし、化合物b8の条件においては、水酸化ナトリウムの代わりに水酸化カリウムを用いた。

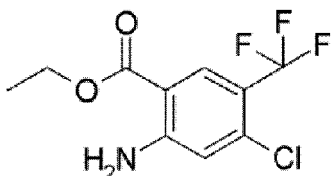
LCMS: m/z 489 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.51分 (分析条件A)

[0296] [実施例114]

化合物b27

2-アミノ-4-クロロ-5-トリフルオロメチル安息香酸エチルエステル



2-ブロモ-5-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニルアミン (26.8g、98mmol)、DMAP (2.39g、20mmol) のTHF懸濁液 (500ml) にBoc₂O (53.3ml、240mmol) を加え、室温にて2.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、4

ー（ビス（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）-5-ブロモ-2-クロロ-1-トリフルオロメチルベンゼン（45.9 g、99%）を無色固体として得た。

HPLC保持時間：1.12分（分析条件A）

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, CDCl_3 ） δ ：7.92（1H, s）, 7.40（1H, s）, 1.43（18H, s）.

[0297] 4-（ビス（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）-5-ブロモ-2-クロロ-1-トリフルオロメチルベンゼン（20.5 g、43 mmol）のTHF溶液（430 ml）に、 -78°C にて1.57M *n*-BuLiヘキサン溶液（33 ml、52 mmol）を10分かけて加えた後、1時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（200 ml）を加えてから室温まで昇温し、酢酸エチル（400 ml）を加え、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、2-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-4-クロロ-5-トリフルオロメチル安息香酸*tert*-ブチルエステル（13.9 g、82%）を無色固体として得た。

HPLC保持時間：1.29分（分析条件A）

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, CDCl_3 ） δ ：10.55（1H, s）, 8.72（1H, s）, 8.22（1H, s）, 1.62（9H, s）, 1.55（9H, s）.

[0298] 2-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-4-クロロ-5-トリフルオロメチル安息香酸*tert*-ブチルエステル（13.9 g、35 mmol）のDCM溶液（350 ml）にトリフルオロ酢酸（88 ml）を加え、室温にて15時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して2-アミノ-4-クロロ-5-トリフルオロメチル安息香酸を粗生成物として得た。

LCMS： m/z 240 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間：0.71分（分析条件A）

[0299] 上で得られた2-アミノ-4-クロロ-5-トリフルオロメチル-安息香酸粗生成物のDMF溶液(176ml)に、炭酸カリウム(19.4g、141mmol)およびヨウ化エチル(4.22ml、53mmol)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に水(170ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、2-アミノ-4-クロロ-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル(5.89g、63%)を黄色固体として得た。

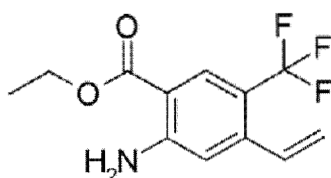
LCMS: m/z 268 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.93分(分析条件A)

[0300] [実施例115]

化合物b28

2-アミノ-5-トリフルオロメチル-4-ビニル-安息香酸エチルエステル



2-アミノ-4-クロロ-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル(化合物b27、9.00g、34mmol)、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム(6.31g、47mmol)、BuPA d2(1.21g、3.4mmol)、酢酸パラジウム(378mg、1.7mmol)および炭酸カリウム(13.9g、100mmol)のトルエン懸濁液(336ml)に蒸留水(112ml)を加え、アルゴン雰囲気下90℃にて18時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後酢酸エチルを加え、水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、表題化合物(7.93g、91%)を黄色固体として得た。

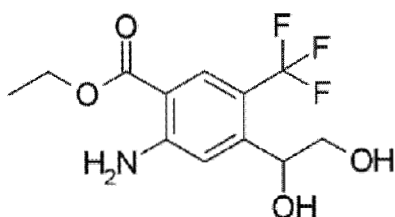
LCMS: m/z 260 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.94分 (分析条件A)

[0301] [実施例116]

化合物b29

2-アミノ-4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル



AD-mix- α (61.3 g) の t -BuOH/水混合液 (140 ml / 140 ml) を、室温にて5分間攪拌した。この反応液に2-アミノ-5-トリフルオロメチル-4-ビニル-安息香酸エチルエステル (化合物b28、14.4 g、56 mmol) の t -BuOH/水混合液 (140 ml / 140 ml) を加え、室温にて0.5時間攪拌した。反応混合物に亜硝酸ナトリウム (35.1 g) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた固体をDCMで洗浄し、表題化合物 (12.9 g、79%) を無色固体として得た。

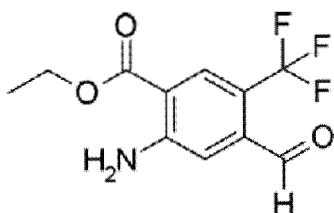
LCMS: m/z 294 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.63分 (分析条件A)

[0302] [実施例117]

化合物b30

2-アミノ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル



2-アミノ-4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-5-トリフルオロメチル安息香酸エチルエステル(化合物b29、16.0g、54mmol)のTBME溶液(546ml)に、水(273ml)、過ヨウ素酸ナトリウム(16.4g、76mmol)を加え、室温にて7時間攪拌した。反応混合物にTBMEを加えて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して表題化合物(14.1g、99%)を黄色固体として得た。

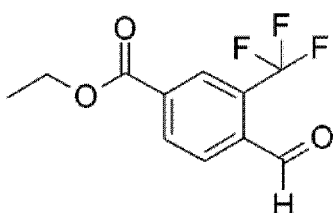
LCMS: m/z 262 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.87分(分析条件A)

[0303] [実施例118]

化合物b31

4-ホルミル-3-トリフルオロメチル安息香酸エチルエステル



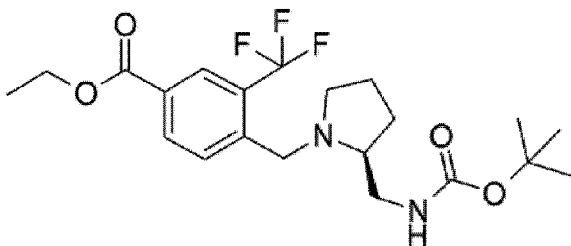
2-アミノ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル安息香酸エチルエステル(化合物b30、1.00g、3.83mmol)のギ酸溶液(12mL)に、氷冷下にて亜硝酸ナトリウム(2.6g、38.3mmol)を加え、氷冷下にて30分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、表題化合物(650mg、71%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 10.44 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.34 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.20 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 4.46 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 1.44 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$).

[0304] [実施例 1 1 9]

化合物 b 3 2

4-[(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル



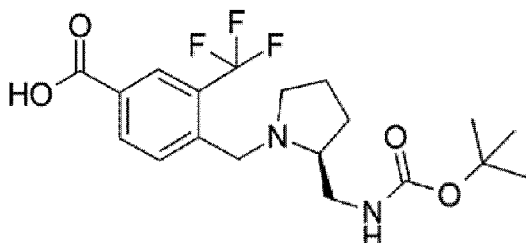
4-ホルミル-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 b 3 1、200 mg、0.81 mmol）の THF 溶液（8 ml）に（S）-1-ピロリジン-2-イルメチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル（488 mg、2.4 mmol）および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（516 mg、2.4 mmol）を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（265 mg、76%）を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.29 (1H, s), 8.18 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.85 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 4.83 (1H, brs), 4.41 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.11 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 3.63 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 3.37–3.26 (1H, m), 3.14–3.06 (1H, m), 2.95–2.89 (1H, m), 2.82–2.72 (1H, m), 2.23–2.14 (1H, m), 1.99–1.89 (1H, m), 1.78–1.62 (3H, m), 1.44 (9H, s), 1.41 (3H, t, $J=7.2$ Hz).

[0305] [実施例 1 2 0]

化合物 b 3 3

4 - [(S) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) - ピロリジン - 1 - イルメチル] - 3 - トリフルオロメチル - 安息香酸

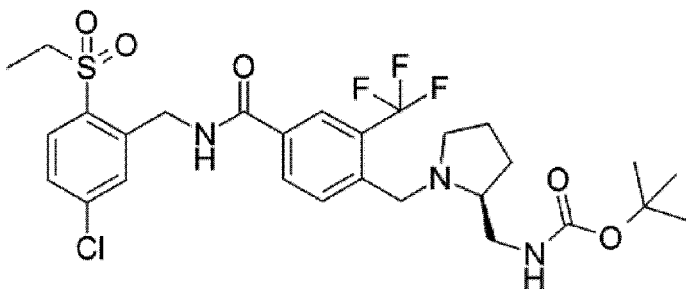


化合物 b 8 と同様の条件で、4 - [(S) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) - ピロリジン - 1 - イルメチル] - 3 - トリフルオロメチル - 安息香酸エチルエステル (化合物 b 3 2) より、表題化合物を合成した。

[0306] [実施例 1 2 1]

化合物 b 3 4

{ (S) - 1 - [4 - (5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジルカルバモイル) - 2 - トリフルオロメチル - ベンジル] - ピロリジン - 2 - イルメチル } - カルバミン酸 tert-ブチルエステル



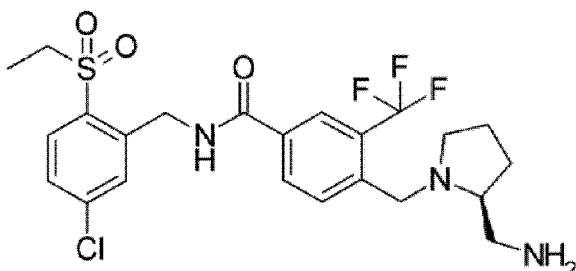
化合物 A - 1 4 と同様の条件で、4 - [(S) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) - ピロリジン - 1 - イルメチル] - 3 - トリフルオロメチル - 安息香酸 (化合物 b 3 3) より、表題化合物を合成した。

[0307] [実施例 1 2 2]

化合物 B - 5 1

4 - ((S) - 2 - アミノメチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - N - (

5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



化合物B-1と同様の条件で、{(S)-1-[4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメチル-ベンジル]-ピロリジン-2-イルメチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(化合物b34)より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 518 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.50分(分析条件A)

[0308] [実施例123~実施例125]

化合物b32、b33、b34、B-51と同様の条件で、以下の表4の化合物を4-ホルミル-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル(化合物b31)と対応する環状アミンを用いて合成した。

[0309] [表4]

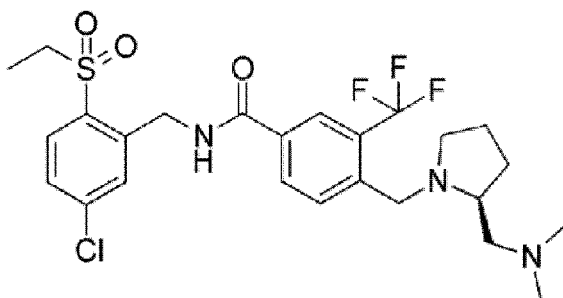
実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
123	B-53		N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((S)-2-メチルアミノメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド	A	0.52	532
124	B-54		4-((R)-2-アミノメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド	A	0.50	518
125	B-56		N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((R)-2-メチルアミノメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド	A	0.53	532

[0310] [実施例126]

化合物B-52

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((S)-2-

ージメチルアミノメチルーピロリジンー１－イルメチル）－３－トリフルオ
ロメチルーベンズアミド



化合物B-2と同様の条件で、4-((S)-2-アミノメチルーピロリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルーベンジル)-3-トリフルオロメチルーベンズアミド（化合物B-51）より、表題化合物を合成した。

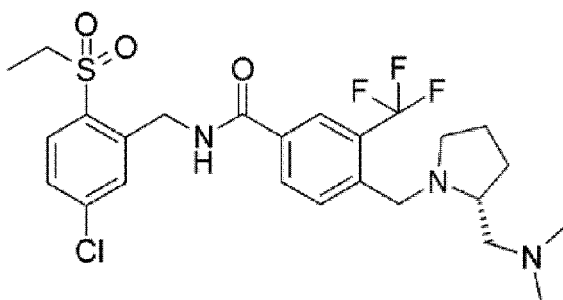
LCMS: m/z 546 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.53分（分析条件A）

[0311] [実施例127]

化合物B-55

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルーベンジル)-4-((R)-2-
ージメチルアミノメチルーピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオ
ロメチルーベンズアミド



化合物B-2と同様の条件で、4-((R)-2-アミノメチルーピロリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルーベンジル)-3-トリフルオロメチルーベンズアミド（化合物B-54）より、表題化合物を合成した。

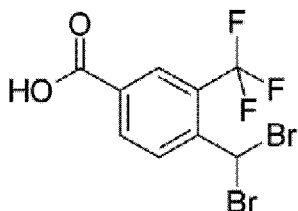
LCMS: m/z 546 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.54分（分析条件A）

[0312] [実施例128]

化合物b35

4-ジブロモメチルー3-トリフルオロメチルー安息香酸



4-メチルー3-トリフルオロメチルー安息香酸（1.00g、4.9mmol）のCCl₄溶液（20ml）にNBS（2.18g、12mmol）とBPO/H₂O（79.1mg、0.24mmol）を加え、24時間加熱還流した。反応混合物にヘキサンを加えて0.5N水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。これに0.5N塩酸水溶液を加えて酢酸イソプロピル、シクロペンチルメチルエーテルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して表題化合物（1.78g、100%）を淡黄色の粉末として得た。

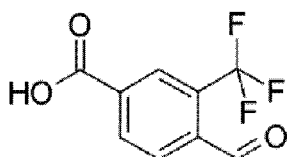
LCMS： m/z 359 [M-H]⁻

HPLC保持時間：0.81分（分析条件A）

[0313] [実施例129]

化合物b36

4-ホルミルー3-トリフルオロメチルー安息香酸



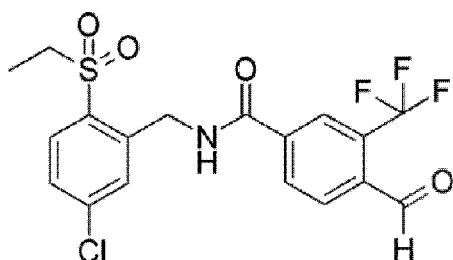
4-ジブロモメチルー3-トリフルオロメチルー安息香酸（化合物b35、1.74g、4.8mmol）のアセトン溶液（35ml）に硝酸銀（2.04g、12mmol）の水溶液（7ml）を加え、60℃にて26時間攪拌した。これに硝酸銀（407mg、2.4mmol）の水溶液（1ml）を加えさらに60℃にて16時間攪拌した。反応混合液に酢酸イソプロピ

ルと 1 N 塩酸水溶液を加えて固体を濾去した。ろ液を酢酸イソプロピルで 2 回抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して表題化合物を粗生成物として得た。

[0314] [実施例 1 3 0]

化合物 b 3 7

N - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 4 - ホルミル - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

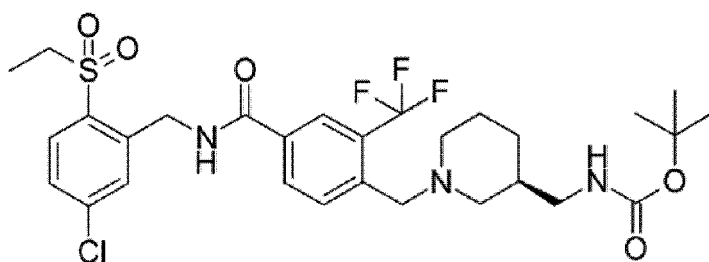


化合物 A - 1 4 と同様の条件で、4 - ホルミル - 3 - トリフルオロメチル - 安息香酸 (化合物 b 3 6) の粗生成物より、表題化合物を合成した。

[0315] [実施例 1 3 1]

化合物 b 3 8

{ (S) - 1 - [4 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジルカルバモイル) - 2 - トリフルオロメチル - ベンジル] - ピペリジン - 3 - イルメチル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル



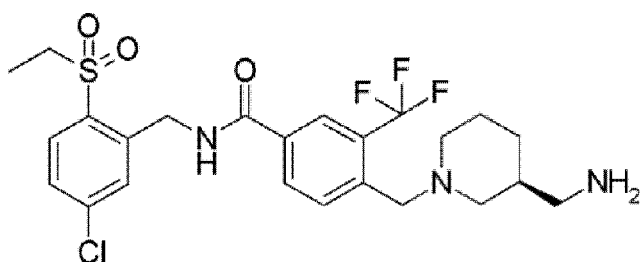
化合物 b 3 2 と同様の条件で、N - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 4 - ホルミル - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド (化合物 b 3 7) より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として T H F の代わりにクロロホルムを用い、(S) - 1 - ピペリジン - 2 - イルメチル - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルの代わりに (R) - 1 - ピペリジン -

3-イルメチルーカルバミン酸 *tert*-ブチルエステルを用いて行った。

[0316] [実施例 132]

化合物 B-57

4-((S)-3-アミノメチルーピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルーベンジル)-3-トリフルオロメチルーベンズアミド



{(S)-1-[4-(5-クロロ-2-エタンスルホニルーベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメチルーベンジル]-ピペリジン-3-イルメチル}-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (化合物 b38、267 mg、0.42 mmol) の酢酸エチル溶液 (1 ml) に 4 N 塩酸/酢酸エチル溶液 (3 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (186 mg, 83%) を無色泡状物質として得た。

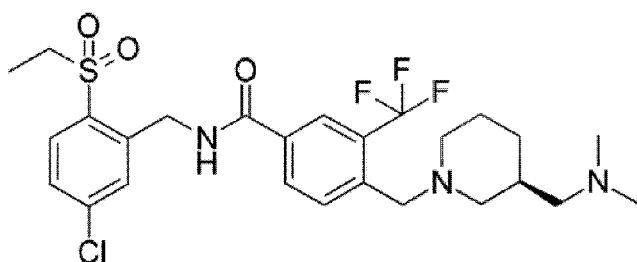
LCMS: m/z 532 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.42 分 (分析条件 A)

[0317] [実施例 133]

化合物 B-58

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルーベンジル)-4-((S)-3-ジメチルアミノメチルーピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルーベンズアミド



化合物B-2と同様の条件で、4-((S)-3-アミノメチルーピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルーベンジル)-3-トリフルオロメチルーベンズアミド(化合物B-57)より、表題化合物を合成した。

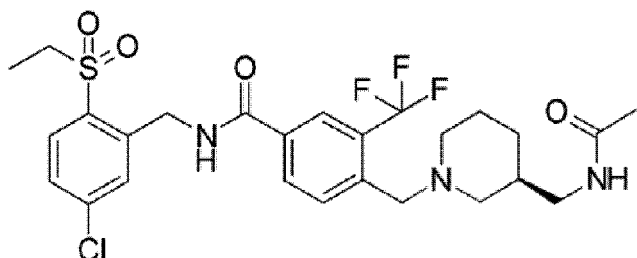
LCMS: m/z 560 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.43分(分析条件A)

[0318] [実施例134]

化合物B-59

4-[(S)-3-(アセチルアミノメチルーピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルーベンジル)-3-トリフルオロメチルーベンズアミド]



化合物B-7と同様の条件で、DCMの代わりにDMFを用い、4-((S)-3-アミノメチルーピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルーベンジル)-3-トリフルオロメチルーベンズアミド(化合物B-57)より、表題化合物を合成した。

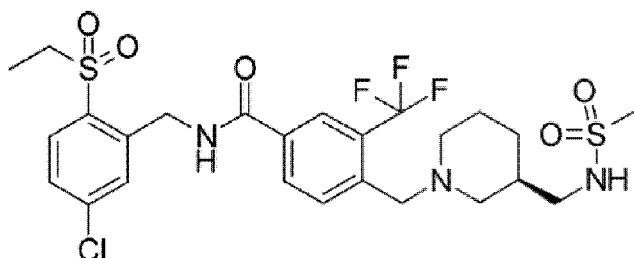
LCMS: m/z 574 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.51分(分析条件A)

[0319] [実施例135]

化合物B-60

N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-4-〔（R）-3-（メタンスルホニルアミノ-メチル）-ピペリジン-1-イルメチル〕-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



化合物B-9と同様の条件で、DCMの代わりにDMFを用い、4-（（S）-3-アミノメチル-ピペリジン-1-イルメチル）-N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド（化合物B-57）より、表題化合物を合成した。

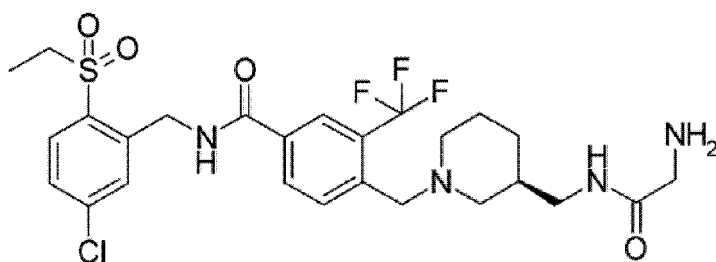
LCMS: m/z 610 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.53分（分析条件A）

[0320] [実施例136]

化合物B-61

4-〔（S）-3-〔（2-アミノ-アセチルアミノ）-メチル〕-ピペリジン-1-イルメチル〕-N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



化合物B-5と同様の条件で、TFA/DCMの代わりに塩酸/酢酸エチルを用い、4-（（S）-3-アミノメチル-ピペリジン-1-イルメチル）-N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド（化合物B-57）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 589 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.44分 (分析条件A)

[0321] [実施例137～実施例139]

化合物b38、B-57と同様の条件で、以下の表5の化合物をN-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-(S)-3-メチルアミノメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド (化合物b37) と対応する環状アミンを用いて合成した。

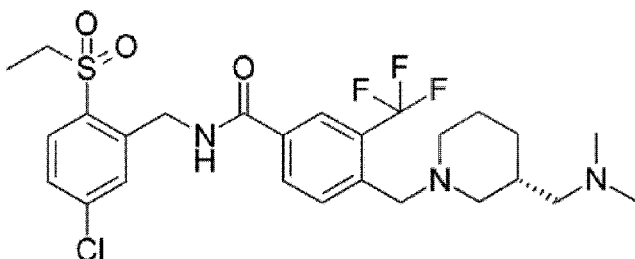
[0322] [表5]

実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間 (分)	m/z $[M+H]^+$
137	B-62		N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((S)-3-メチルアミノメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド	A	0.44	546
138	B-63		4-((R)-3-アミノメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド	A	0.42	532
139	B-67		N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((R)-3-メチルアミノメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド	A	0.44	546

[0323] [実施例140]

化合物B-64

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((R)-3-ジメチルアミノメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



化合物B-2と同様の条件で、4-((R)-3-アミノメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド (化合物B-63) より、

表題化合物を合成した。

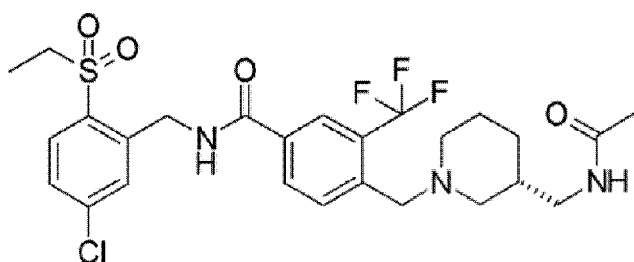
LCMS: m/z 560 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.44分 (分析条件A)

[0324] [実施例141]

化合物B-65

4-[(R)-3-(アセチルアミノメチル)-ピペリジン-1-イルメチル]-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド



化合物B-7と同様の条件で、DCMの代わりにDMFを用い、4-((R)-3-アミノメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド (化合物B-63) より、表題化合物を合成した。

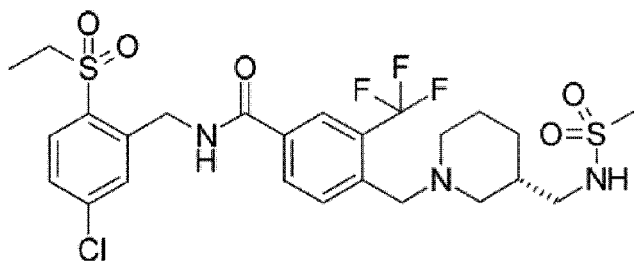
LCMS: m/z 574 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.52分 (分析条件A)

[0325] [実施例142]

化合物B-66

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-[(S)-3-(メタンスルホニルアミノメチル)-ピペリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド



化合物 B-9 と同様の条件で、DCM の代わりに DMF を用い、4-((R)-3-アミノメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド (化合物 B-63) より、表題化合物を合成した。

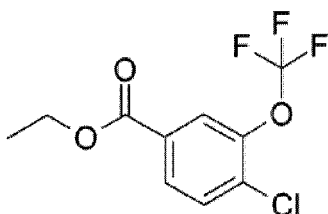
LCMS: m/z 610 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.54 分 (分析条件 A)

[0326] [実施例 143]

化合物 c1

4-クロロ-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル

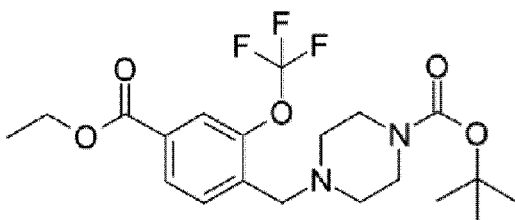


化合物 b1 と同様の条件で、4-クロロ-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸より、表題化合物を合成した。

[0327] [実施例 144]

化合物 c2

4-((4-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル)

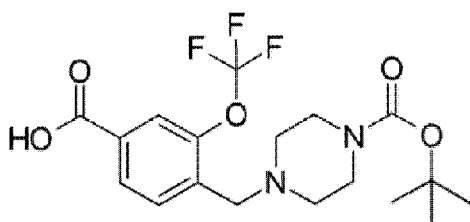


化合物 b2 と同様の条件で、4-クロロ-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル (化合物 c1) より、表題化合物を合成した。

[0328] [実施例 145]

化合物 c3

4-((4-カルボキシー-2-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル)

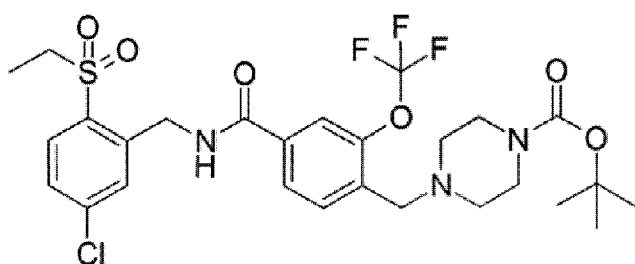


化合物 b 3 と同様の条件で、4-（4-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメトキシ-ベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 c 2）より、表題化合物を合成した。

[0329] [実施例 1 4 6]

化合物 c 4

4-〔4-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル）-2-トリフルオロメトキシ-ベンジル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

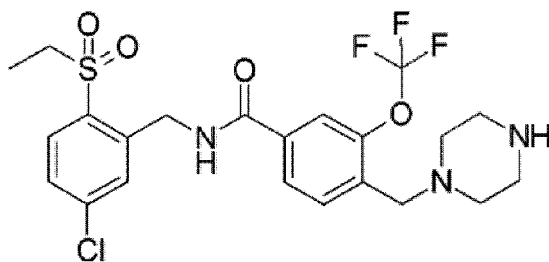


化合物 A-1 4 と同様の条件で、4-（4-カルボキシー-2-トリフルオロメトキシ-ベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 c 3）より、表題化合物を合成した。

[0330] [実施例 1 4 7]

化合物 C-1

N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-4-ピペラジン-1-イルメチル-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



化合物B-1と同様の条件で、4-[4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメトキシ-ベンジル]-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（化合物c4）より、表題化合物を合成した。

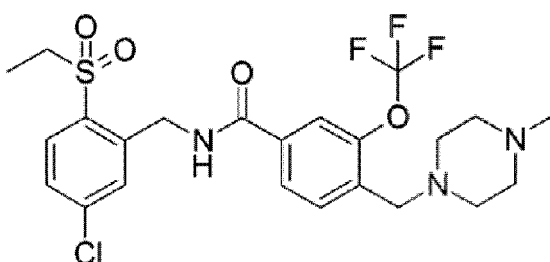
LCMS: m/z 520 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.51分（分析条件A）

[0331] [実施例148]

化合物C-2

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



化合物B-2と同様の条件で、N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-ピペラジン-1-イルメチル-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド（化合物C-1）より、表題化合物を合成した。

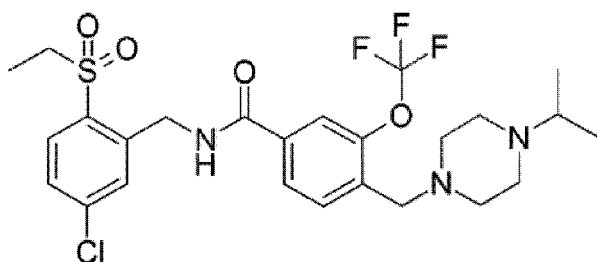
LCMS: m/z 534 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.54分（分析条件A）

[0332] [実施例149]

化合物C-3

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



化合物B-3と同様の条件で、N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-ピペラジーン-1-イルメチル-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド(化合物C-1)より、表題化合物を合成した。

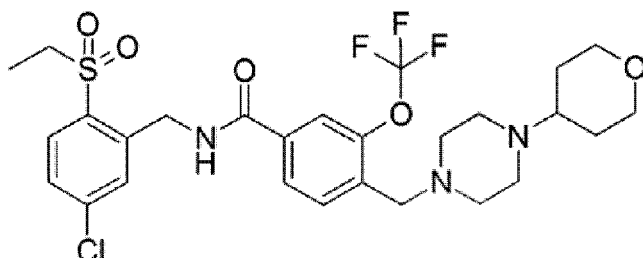
LCMS: m/z 562 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.56分(分析条件A)

[0333] [実施例150]

化合物C-4

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-[4-(テトラヒドロピラン-4-イル)-ピペラジーン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



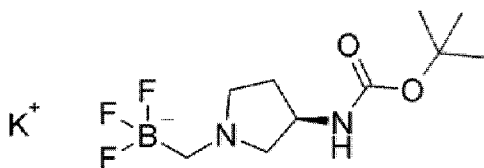
化合物B-4と同様の条件で、N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-ピペラジーン-1-イルメチル-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド(化合物C-1)より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 604 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.55分(分析条件A)

[0334] [実施例151]

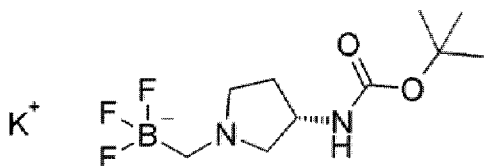
(R)-({3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピロリジン-1-イル}メチル)トリフルオロホウ酸カリウム



(R) - ピロリジン - 3 - イル - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (1.00 g、5.37 mmol) の THF 溶液 (20 ml) にカリウム (ブROMOメチル) トリフルオロボラート (1.13 g、5.64 mmol) を加え、17 時間還流した。室温に冷却後、減圧濃縮したのちアセトン (50 ml) と炭酸カリウム (742 mg、5.37 mmol) を加えて室温で 1 時間攪拌した。これをセライトろ過し、ろ液を減圧下濃縮して表題化合物を粗生成物として得た。

[0335] [実施例 152]

(S) - ({ 3 - [(*tert* - ブトキシカルボニル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル } メチル) トリフルオロホウ酸カリウム

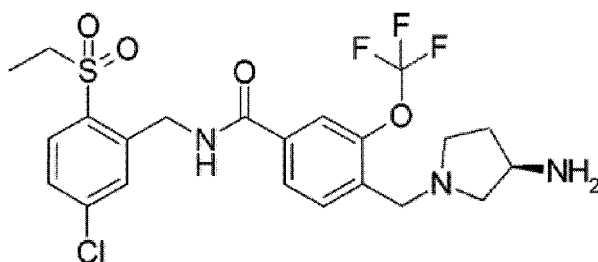


(R) - ({ 3 - [(*tert* - ブトキシカルボニル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル } メチル) トリフルオロホウ酸カリウムと同様の条件で、(S) - ピロリジン - 3 - イル - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステルを用いて合成した。

[0336] [実施例 153]

化合物 C - 5

4 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - N - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 3 - トリフルオロメトキシ - ベンズアミド



4-クロロ-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル（化合物c1）と（R）-（{3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピロリジン-1-イル}メチル）トリフルオロホウ酸カリウムより、化合物c2、c3、c4、C-1と同様の条件で、表題化合物を合成した。ただし、化合物c2の条件においては、X-Phosの代わりにS-Phosを用いて反応を行なった。

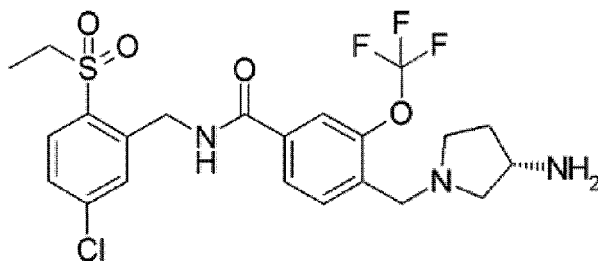
LCMS: m/z 520 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.43分（分析条件A）

[0337] [実施例154]

化合物C-6

4-((S)-3-アミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド

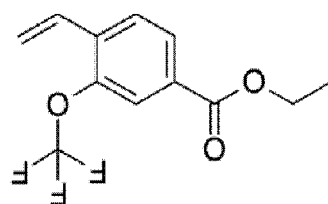


化合物c2、c3、c4、C-1と同様の条件で、4-クロロ-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル（化合物c1）と（S）-（{3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピロリジン-1-イル}メチル）トリフルオロホウ酸カリウムより、表題化合物を合成した。ただし、化合物c2の条件においては、X-Phosの代わりにS-Phosを用いて反応を行なった。

L C M S : m/z 520 [M+H]⁺
 H P L C 保持時間 : 0.43 分 (分析条件 A)
 [0338] [実施例 155]

化合物 c 5

3-トリフルオロメトキシ-4-ビニル-安息香酸エチルエステル



4-クロロ-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル (化合

物 c 1、1 g、3.7 mmol)、ピニトロトリフルオロホウ酸カリウム (1.5 g、11 mmol)、酢酸パラジウム (167 mg、0.74 mmol)、2',6'-ジメトキシ-2-(ジシクロヘキシルホスファイン) ピリジン (611 mg、1.5 mmol) および炭酸セシウム (3.64 g、11 mmol) の THF (8 mL) / 水 (4 mL) 混合液を、90°C にて 18 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (935 mg、97%) を油状物質として得た。

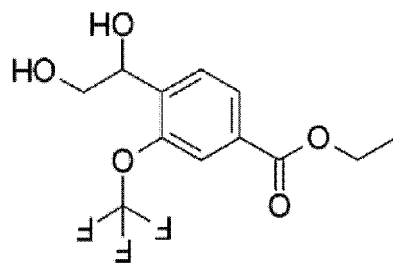
H P L C 保持時間 : 3.13 分 (分析条件 E)

[0339] [実施例 156]

化合物 c 6

4-(1,2-ジヒドロキシ-エチル)-3-トリフルオロメトキシ-安息

香酸エチルエステル



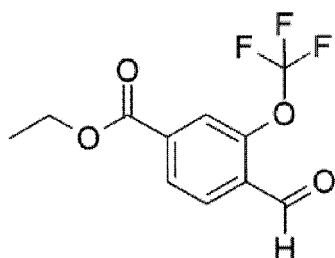
AD-mix- α （アルドリッチ社製）（330mg）の t -ブチルアルコール（1mL）／水（1mL）混合液に、3-トリフルオロメトキシ-4-ビニル-安息香酸エチルエステル（化合物c5、55mg、0.21mmol）を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム（211mg）を加え、さらに1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（56.7mg、92%）を無色固体として得た。

HPLC保持時間：1.77分（分析条件E）

[0340] [実施例157]

化合物c7

4-ホルミル-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル

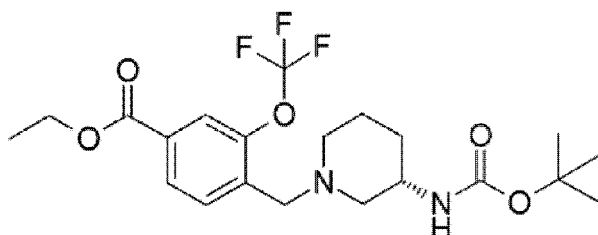


化合物b30と同様の条件で、4-（1,2-ジヒドロキシエチル）-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル（化合物c6）より、表題化合物を合成した。

[0341] [実施例158]

化合物c8

4-（（S）-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル）-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル

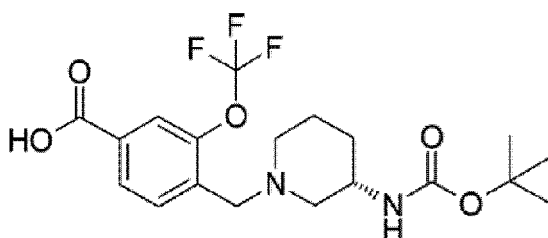


化合物 b 3 2 と同様の条件で、4-ホルミル-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル（化合物 c 7）より、表題化合物を合成した。ただし、（S）-1-ピロリジン-2-イルメチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルの代わりに（S）-1-ピペリジン-3-イルメチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルを用いて行った。

[0342] [実施例 1 5 9]

化合物 c 9

4-（（S）-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル）-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸

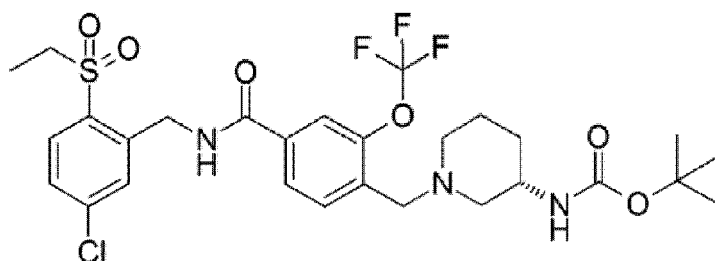


化合物 b 3 と同様の条件で、4-（（S）-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル）-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル（化合物 c 8）より、表題化合物を合成した。

[0343] [実施例 1 6 0]

化合物 c 1 0

{（S）-1-[4-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル）-2-トリフルオロメトキシ-ベンジル]-ピペリジン-3-イル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル



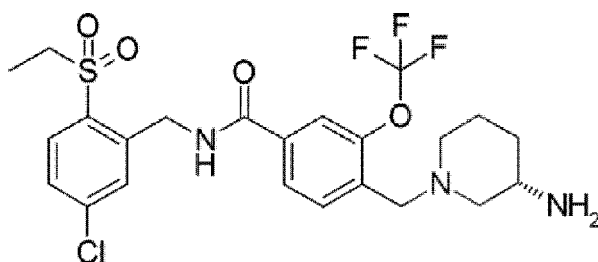
化合物 A-1 4 と同様の条件で、DMF の代わりに DCM を用い、4-（（S）-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル）-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸（化合物 c 9）より、表題

化合物を合成した。

[0344] [実施例 161]

化合物 C-7

4-((S)-3-アミノピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-トリフルオロメトキシベンズアミド



化合物 B-1 と同様の条件で、{(S)-1-[4-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメトキシベンジル]-ピペリジン-3-イル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (化合物 c10) より、表題化合物を合成した。

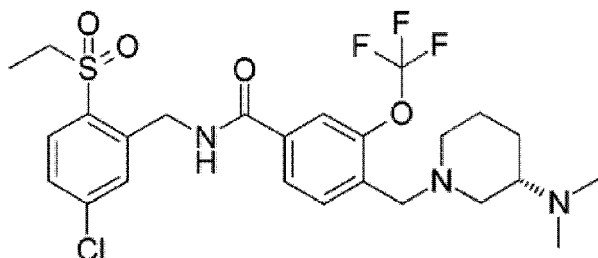
LCMS: m/z 534 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.48 分 (分析条件 A)

[0345] [実施例 162]

化合物 C-8

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((S)-3-ジメチルアミノピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメトキシベンズアミド



化合物 B-2 と同様の条件で、4-((S)-3-アミノピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-

ー3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド（化合物C-7）より、表題化合物を合成した。

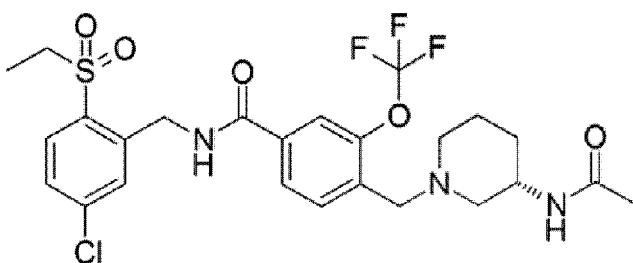
LCMS: m/z 562 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.51分（分析条件A）

[0346] [実施例163]

化合物C-9

4-((S)-3-アセチルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



化合物B-7と同様の条件で、4-((S)-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド（化合物C-7）より、表題化合物を合成した。

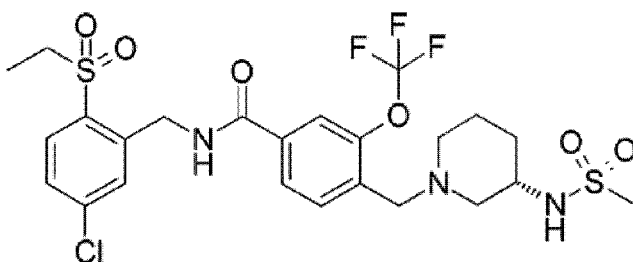
LCMS: m/z 576 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.51分（分析条件A）

[0347] [実施例164]

化合物C-10

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((S)-3-メタンスルホニルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



化合物B-9と同様の条件で、4-((S)-3-アミノピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-トリフルオロメトキシベンズアミド(化合物C-7)より、表題化合物を合成した。

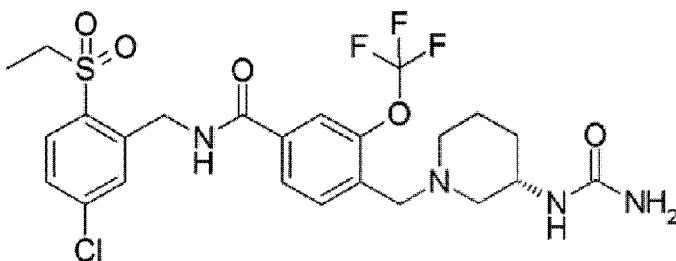
LCMS: m/z 612 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.53分(分析条件A)

[0348] [実施例165]

化合物C-11

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-トリフルオロメトキシ-4-((S)-3-ウレイドピペリジン-1-イルメチル)-ベンズアミド



化合物B-11と同様の条件で、4-((S)-3-アミノピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-トリフルオロメトキシベンズアミド(化合物C-7)より、表題化合物を合成した。

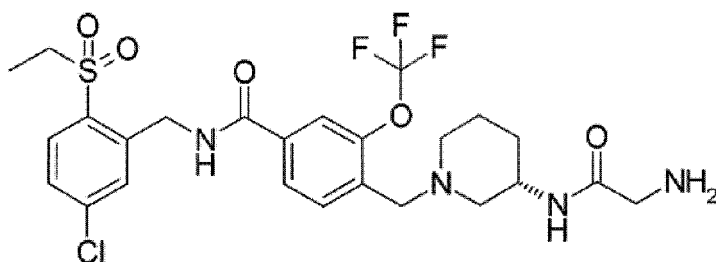
LCMS: m/z 577 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.50分(分析条件A)

[0349] [実施例166]

化合物C-12

4-[(S)-3-(2-アミノアセチルアミノ)ピペリジン-1-イルメチル]-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-トリフルオロメトキシベンズアミド



化合物B-5と同様の条件で、4-((S)-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド(化合物C-7)より、表題化合物を合成した。

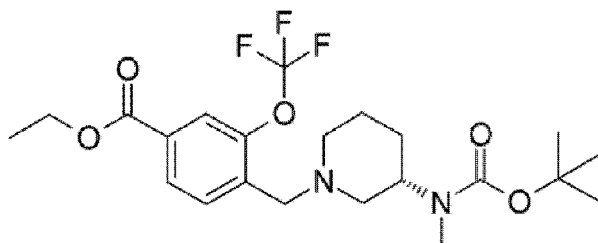
LCMS: m/z 591 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.43分(分析条件A)

[0350] [実施例167]

化合物c11

4-[(S)-3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル

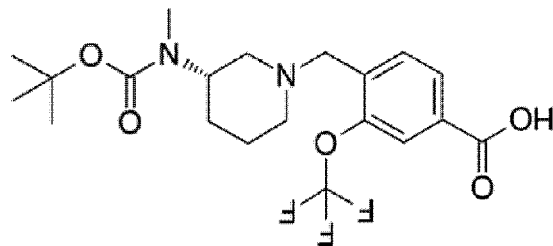


化合物b32と同様の条件で、溶媒としてDCMを用い、4-ホルミル-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル(化合物c7)とメチル-(S)-ピペリジン-3-イル-カルバミン酸tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。

[0351] [実施例168]

化合物c12

4-[(S)-3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸

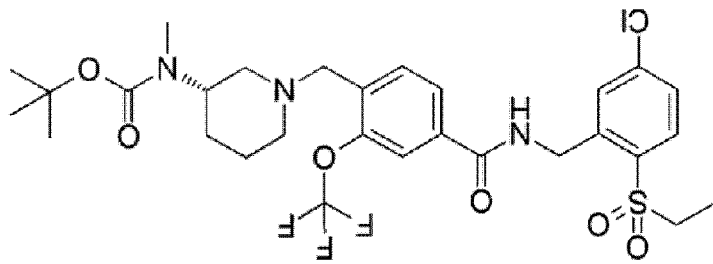


化合物 b 8 と同様の条件で、4-〔(S)-3-(tert-ブチルボニル-メチル-アミノ)-ピペリジン-1-イルメチル〕-3-トリフロロメトキシ-安息香酸エチルエステル (化合物 c 11) より、表題化合物を合成した。ただし、室温でおこなった。

[0352] [実施例 169]

化合物 c 13

{(S)-1-[4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-2-トリフロロメトキシ-ベンジル]-ピペリジン-3-イル}-メチル-カルバミコ酸 tert-ブチルエステル

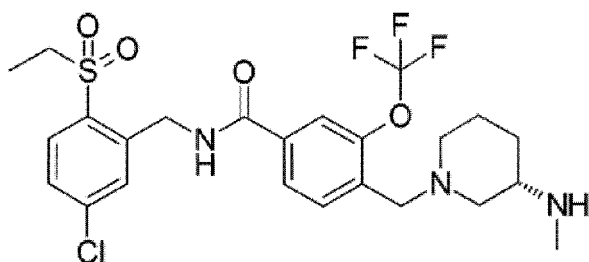


化合物 A-14 と同様の条件で、4-〔(S)-3-(tert-ブチルボニル-メチル-アミノ)-ピペリジン-1-イルメチル〕-3-トリフロロメトキシ-安息香酸 (化合物 c 12) より、表題化合物を合成した。

[0353] [実施例 170]

化合物 C-13

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-〔(S)-3-トリフロロメチル-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル〕-3-トリフロロメトキシ-ベンゾアミド



化合物B-1と同様の条件で、{(S)-1-[4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメトキシ-ベンジル]-ピペリジン-3-イル}-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル(化合物c13)より、表題化合物を合成した。

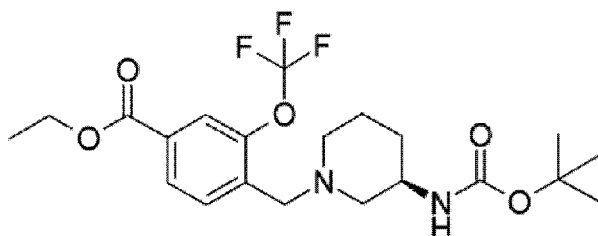
LCMS: m/z 548 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.51分(分析条件A)

[0354] [実施例171]

化合物c14

4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル

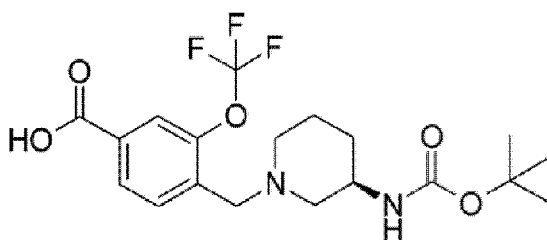


化合物b32と同様の条件で、4-ホルミル-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル(化合物c7)と(R)-ピペリジン-3-イル-カルバミン酸tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。

[0355] [実施例172]

化合物c15

4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸

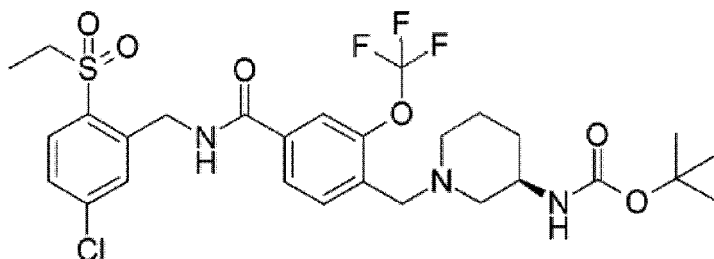


化合物b 8と同様の条件で、4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル(化合物c 14)より、表題化合物を合成した。ただし、室温でおこなった。

[0356] [実施例173]

化合物c 16

{(R)-1-[4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメトキシ-ベンジル]-ピペリジン-3-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル

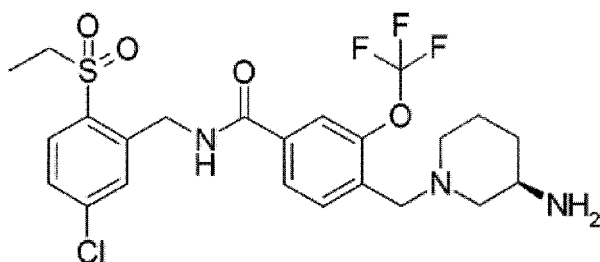


化合物A-14と同様の条件で、DMFの代わりにDCMを用い、4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸(化合物c 15)より、表題化合物を合成した。

[0357] [実施例174]

化合物C-14

4-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



化合物B-1と同様の条件で、{(R)-1-[4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメトキシ-ベンジル]-ピペリジン-3-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(化合物c16)より、表題化合物を合成した。

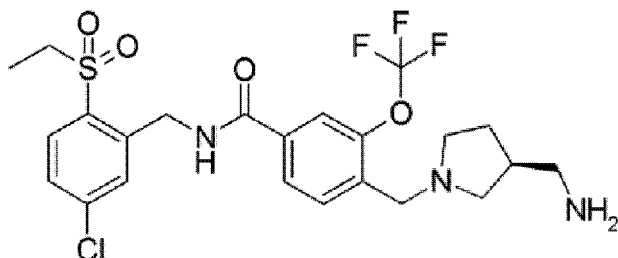
LCMS: m/z 534 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.47分(分析条件A)

[0358] [実施例175]

化合物C-15

4-((S)-3-アミノメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



4-ホルミル-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル(化合物c7)と(R)-1-ピロリジン-3-イルメチル-カルバミン酸tert-ブチルエステルより、化合物c14、c15、c16、C-14と同様の条件で、表題化合物を合成した。

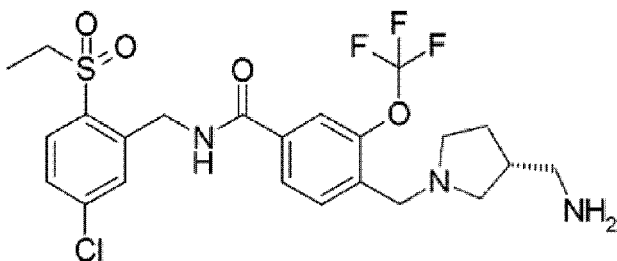
LCMS: m/z 534 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.41分(分析条件A)

[0359] [実施例176]

化合物C-16

4-((R)-3-アミノメチルピロリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-トリフルオロメトキシベンズアミド



4-ホルミル-3-トリフルオロメトキシ安息香酸エチルエステル（化合物c7）と（S）-1-ピロリジン-3-イルメチルカルバミン酸tert-ブチルエステルより、化合物c14、c15、c16、C-14と同様の条件で、表題化合物を合成した。

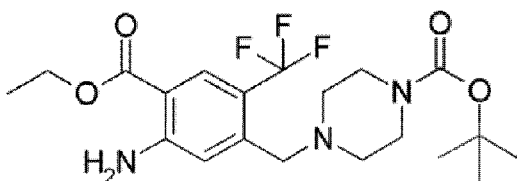
LCMS: m/z 534 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.40分（分析条件A）

[0360] [実施例177]

化合物d1

4-(5-アミノ-4-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチルベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル



2-アミノ-4-クロロ-5-トリフルオロメチル安息香酸エチルエステル（化合物b27、1.07g、4.0mmol）、（4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル）メチルトリフルオロホウ酸カリウム（1.71g、5.6mmol）、酢酸パラジウム（44.9mg、0.2mmol）、X-Phos（191mg、0.4mmol）および炭酸セシウム（3.91g、12mmol）のTHF（40mL）と水（20mL）の混合液を、90℃にて3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、

抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（1.49 g、86%）を淡黄色固体として得た。

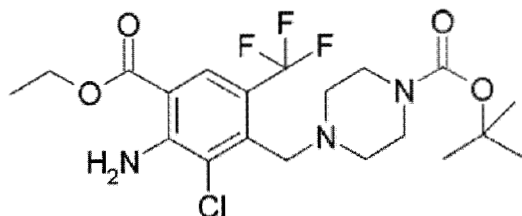
LCMS: m/z 432 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.75分（分析条件A）

[0361] [実施例178]

化合物d2

4-（3-アミノ-2-クロロ-4-エトキシカルボニル-6-トリフルオロメチル-ベンジル）-ピペラジーン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル



4-（5-アミノ-4-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチル-ベンジル）-ピペラジーン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（化合物d1、4.62 g、11 mmol）のDMF溶液（90 ml）にNCS（1.71 g、13 mmol）を加え、65℃にて3時間攪拌した。反応混合物に水を加えてヘキサン／酢酸エチル＝1／1で抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（2.70 g、54%）を黄色固体として得た。

LCMS: m/z 466 $[M+H]^+$

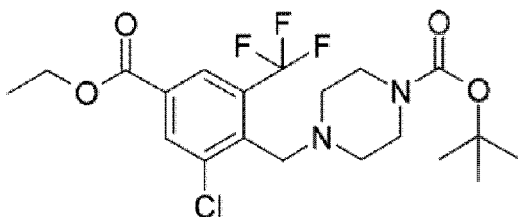
HPLC保持時間: 1.01分（分析条件A）

[0362] [実施例179]

化合物d3

4-（2-クロロ-4-エトキシカルボニル-6-トリフルオロメチル-ベ

ンジル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

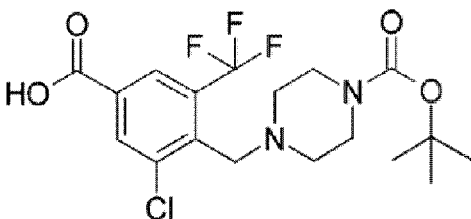


化合物 b 3 1 と同様の条件で、4 - (3 - アミノ - 2 - クロロ - 4 - エトキシカルボニル - 6 - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (化合物 d 2) より、表題化合物を合成した。

[0363] [実施例 1 8 0]

化合物 d 4

4 - (4 - カルボキシー - 2 - クロロ - 6 - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

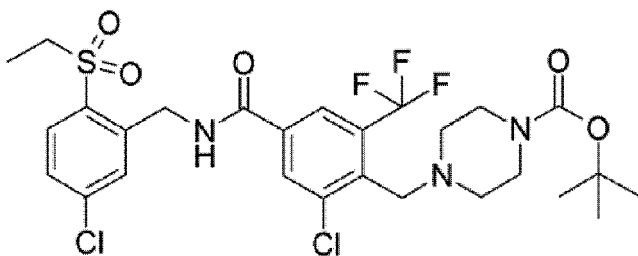


化合物 b 8 と同様の条件で、4 - (2 - クロロ - 4 - エトキシカルボニル - 6 - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (化合物 d 3) より、表題化合物を合成した。

[0364] [実施例 1 8 1]

化合物 d 5

4 - [2 - クロロ - 4 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジルカルバモイル) - 6 - トリフルオロメチル - ベンジル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

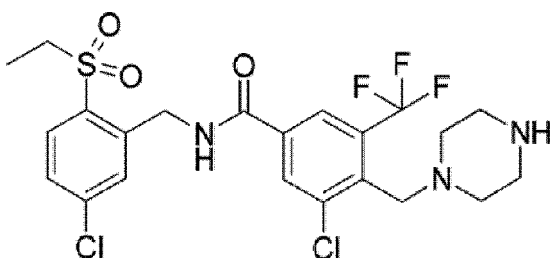


化合物 A-5 と同様の条件で、4-（4-カルボキシ-2-クロロ-6-トリフルオロメチル-ベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（化合物 d 4）より、表題化合物を合成した。

[0365] [実施例 182]

化合物 D-1

3-クロロ-N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-4-ピペラジン-1-イルメチル-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド



化合物 B-57 と同様の条件で、4-〔2-クロロ-4-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル）-6-トリフルオロメチル-ベンジル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（化合物 d 5）より、表題化合物を合成した。

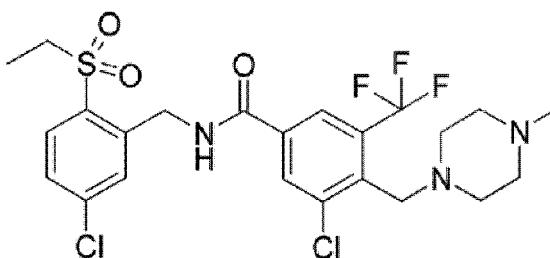
LCMS: m/z 538 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.58 分（分析条件 A）

[0366] [実施例 183]

化合物 D-2

3-クロロ-N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-4-（4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル）-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド



化合物 B-2 と同様の条件で、3-クロロ-N-（5-クロロ-2-エタ

ンスルホニルベンジル) - 4 - ピペラジン - 1 - イルメチル - 5 - トリフルオロメチルベンズアミド (化合物 D - 1) より、表題化合物を合成した。

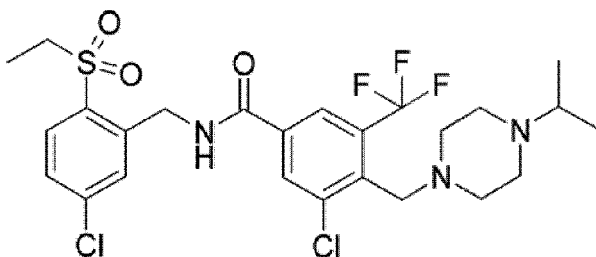
LCMS : m/z 552 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.58 分 (分析条件 A)

[0367] [実施例 184]

化合物 D - 3

3 - クロロ - N - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニルベンジル) - 4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 5 - トリフルオロメチルベンズアミド



化合物 B - 3 と同様の条件で、3 - クロロ - N - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニルベンジル) - 4 - ピペラジン - 1 - イルメチル - 5 - トリフルオロメチルベンズアミド (化合物 D - 1) より、表題化合物を合成した。

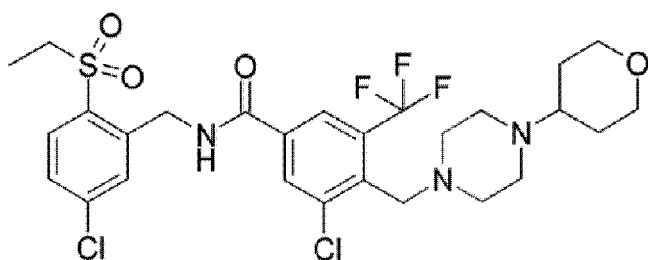
LCMS : m/z 580 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.60 分 (分析条件 A)

[0368] [実施例 185]

化合物 D - 4

3 - クロロ - N - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニルベンジル) - 4 - [4 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - 5 - トリフルオロメチルベンズアミド



化合物B-4と同様の条件で、3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-ピペラジン-1-イルメチル-5-トリフルオロメチルベンズアミド(化合物D-1)より、表題化合物を合成した。

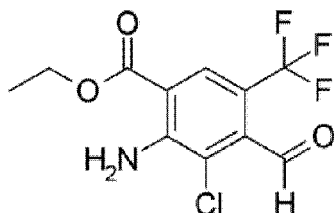
LCMS: m/z 622 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.59分(分析条件A)

[0369] [実施例186]

化合物d6

2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル安息香酸エチルエステル



2-アミノ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル安息香酸エチルエステル(化合物b30、3.63g、14mmol)のDMF溶液(42mL)にNCS(3.71g、14mmol)を加え、70℃にて0.5時間攪拌した。水(40mL)を加えた後、TBMEで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、表題化合物(3.47g、85%)を黄色固体として得た。

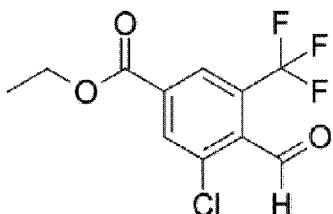
LCMS: m/z 296 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.89分(分析条件A)

[0370] [実施例187]

化合物 d 7

3-クロロ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエ
テル

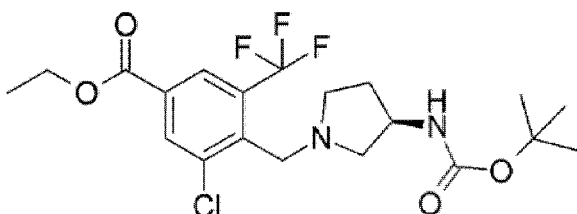


化合物 b 3 1 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 d 6）より、表題化合物を合成した。

[0371] [実施例 1 8 8]

化合物 d 8

4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1
-イルメチル)-3-クロロ-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエ
ステル

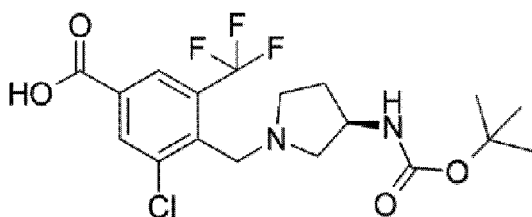


化合物 b 3 2 と同様の条件で、3-クロロ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 d 7）と (R)-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。

[0372] [実施例 1 8 9]

化合物 d 9

4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1
-イルメチル)-3-クロロ-5-トリフルオロメチル-安息香酸

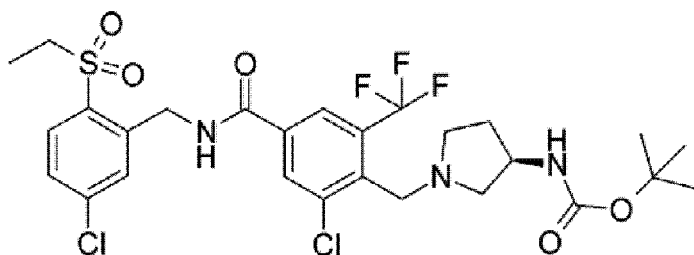


化合物 b 8 と同様の条件で、4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノピロリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-5-トリフルオロメチル安息香酸エチルエステル（化合物 d 8）より、表題化合物を合成した。

[0373] [実施例 190]

化合物 d 10

{(R)-1-[2-クロロ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジルカルバモイル)-6-トリフルオロメチルベンジル]-ピロリジン-3-イル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

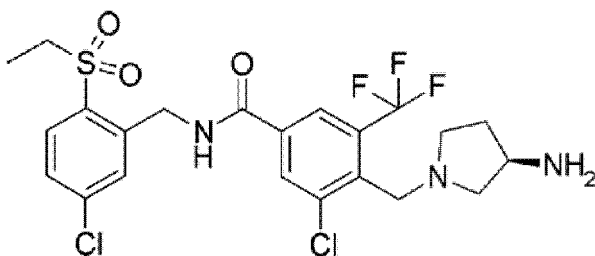


化合物 A-14 と同様の条件で、4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノピロリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-5-トリフルオロメチル安息香酸（化合物 d 9）より、表題化合物を合成した。

[0374] [実施例 191]

化合物 D-5

4-((R)-3-アミノピロリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド



化合物B-1と同様の条件で、{(R)-1-[2-クロロ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジルカルバモイル)-6-トリフルオロメチルベンジル]-ピロリジン-3-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(化合物d10)より、表題化合物を合成した。

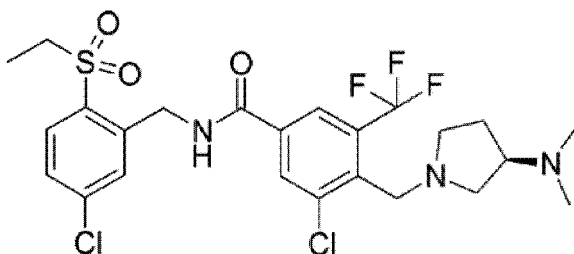
LCMS: m/z 538 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.51分(分析条件A)

[0375] [実施例192]

化合物D-6

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド



化合物B-2と同様の条件で、4-((R)-3-アミノピロリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド(化合物D-5)より、表題化合物を合成した。

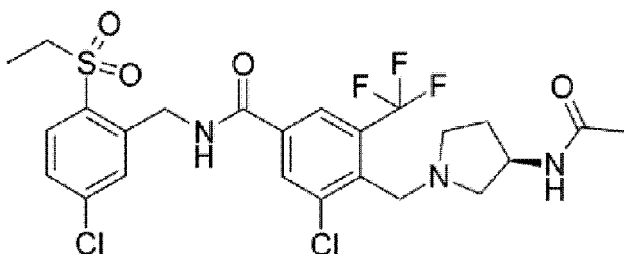
LCMS: m/z 566 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.57分(分析条件A)

[0376] [実施例193]

化合物D-7

4-((R)-3-アセチルアミノピロリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド



化合物B-7と同様の条件で、4-((R)-3-アミノピロリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド（化合物D-5）より、表題化合物を合成した。

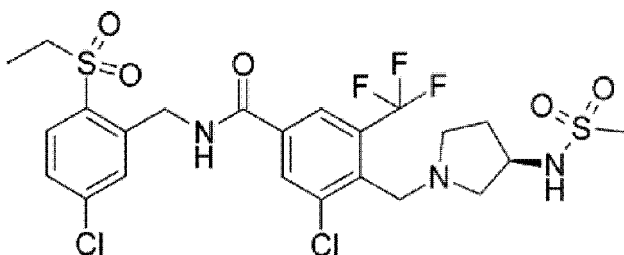
LCMS: m/z 580 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.51分（分析条件A）

[0377] [実施例194]

化合物D-8

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((R)-3-メタンスルホニルアミノピロリジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド



化合物B-9と同様の条件で、4-((R)-3-アミノピロリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド（化合物D-5）より、表題化合物を合成した。ただし室温の代わりに0℃にて反応を行なった。

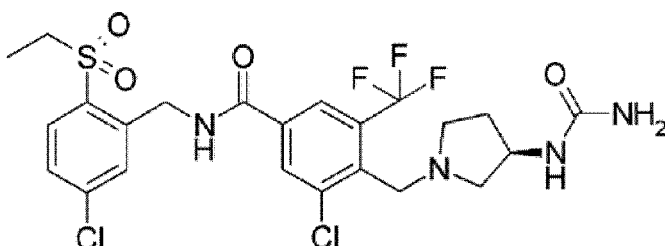
LCMS: m/z 616 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.54分 (分析条件A)

[0378] [実施例195]

化合物D-9

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチル-4-((R)-3-ウレイドピロリジン-1-イルメチル)-ベンズアミド



化合物B-11と同様の条件で、4-((R)-3-アミノピロリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド (化合物D-5) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 581 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.49分 (分析条件A)

[0379] [実施例196～実施例202]

化合物d8、d9、d10、D-5と同様の条件で、以下の表6の化合物を3-クロロ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル安息香酸エチルエステル (化合物d7) と対応するアミンより合成した。ただし、D-11の合成においてd8の条件は溶媒としてTHFの代わりにクロロホルムを用いた。

[0380]

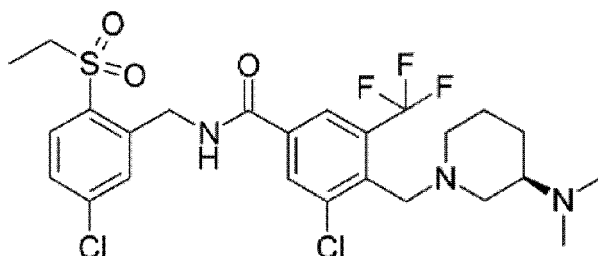
[表6]

実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC条件	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
196	D-10		3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((R)-3-メチルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド	A	0.54	552
197	D-11		4-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド	A	0.57	552
198	D-17		3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((R)-3-メチルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド	A	0.60	566
199	D-18		4-((S)-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド	A	0.56	552
200	D-26		3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((S)-3-メチルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド	A	0.58	566
201	D-27		4-((S)-3-アミノメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド	A	0.43	552
202	D-28		3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((S)-3-メチルアミノメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド	A	0.43	566

[0381] [実施例203]

化合物D-12

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((R)-3-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド



化合物B-2と同様の条件で、4-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド(化合物D-11)より、表題化合物を合成した。

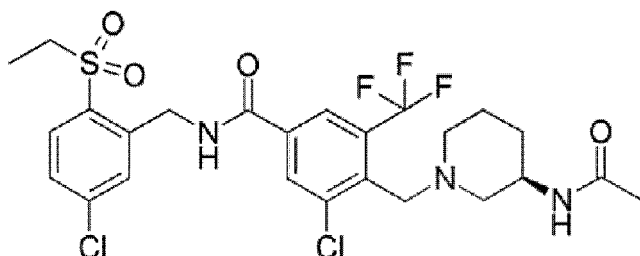
LCMS: m/z 580 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.59分(分析条件A)

[0382] [実施例204]

化合物D-13

4-((R)-3-アセチルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド



化合物B-7と同様の条件で、4-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド（化合物D-11）より、表題化合物を合成した。

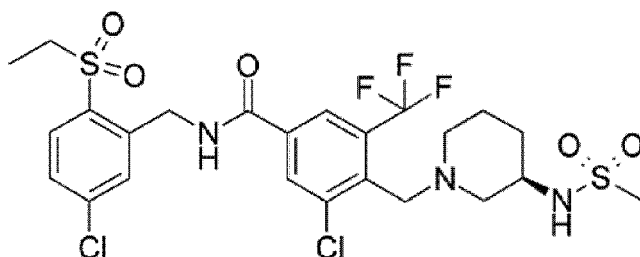
LCMS: m/z 594 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.55分（分析条件A）

[0383] [実施例205]

化合物D-14

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((R)-3-メタンスルホニルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド



化合物B-9と同様の条件で、4-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド（化合物D-11）より、表題化合物を合成した。

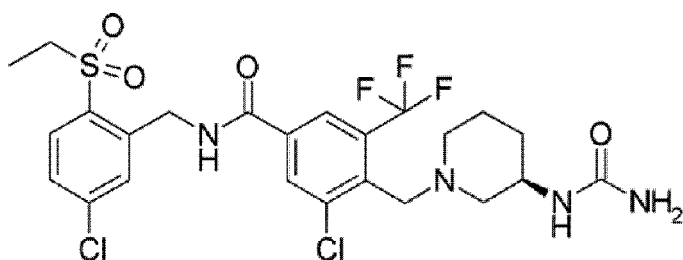
LCMS: m/z 630 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.64分（分析条件A）

[0384] [実施例206]

化合物D-15

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチル-4-((R)-3-ウレイドーピペリジン-1-イルメチル)-ベンズアミド



化合物B-11と同様の条件で、4-((R)-3-アミノピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド（化合物D-11）より、表題化合物を合成した。

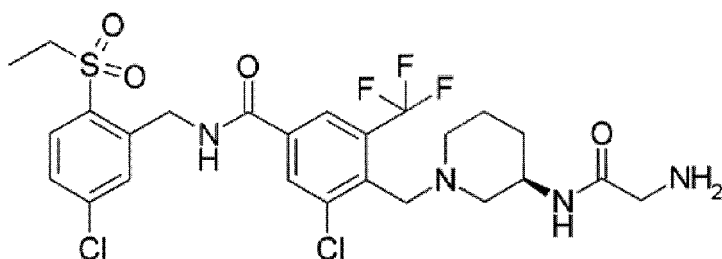
LCMS: m/z 595 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.50分（分析条件A）

[0385] [実施例207]

化合物D-16

4-[(R)-3-(2-アミノアセチルアミノ)ピペリジン-1-イルメチル]-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド



化合物B-5と同様の条件で、4-((R)-3-アミノピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル

ーベンジル)ー5ートリフルオロメチルーベンズアミド (化合物Dー11)
より、表題化合物を合成した。

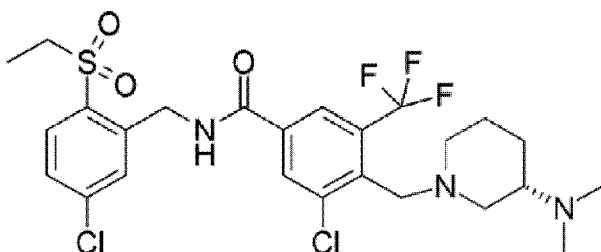
LCMS: m/z 609 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.46分 (分析条件A)

[0386] [実施例208]

化合物Dー19

3ークロローNー(5ークロロー2ーエタンスルホニルーベンジル)ー4ー
((S)ー3ージメチルアミノーピペリジンー1ーイルメチル)ー5ートリ
フルオロメチルーベンズアミド



化合物Bー2と同様の条件で、4ー((S)ー3ーアミノーピペリジンー1ーイルメチル)ー3ークロローNー(5ークロロー2ーエタンスルホニルーベンジル)ー5ートリフルオロメチルーベンズアミド (化合物Dー18)より、表題化合物を合成した。

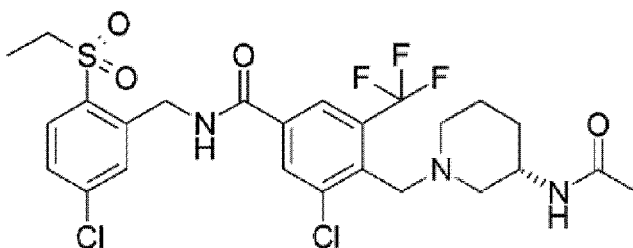
LCMS: m/z 580 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.59分 (分析条件A)

[0387] [実施例209]

化合物Dー20

4ー((S)ー3ーアセチルアミノーピペリジンー1ーイルメチル)ー3ー
クロローNー(5ークロロー2ーエタンスルホニルーベンジル)ー5ートリ
フルオロメチルーベンズアミド



化合物B-7と同様の条件で、4-((S)-3-アミノピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド(化合物D-18)より、表題化合物を合成した。

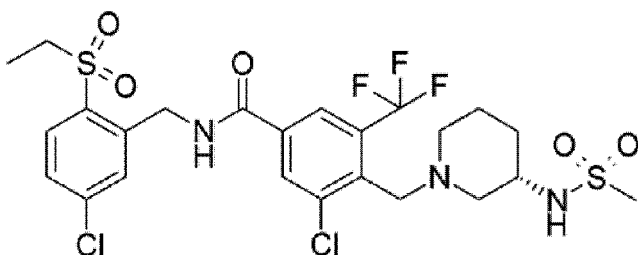
LCMS: m/z 594 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.55分(分析条件A)

[0388] [実施例210]

化合物D-21

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((S)-3-メタンスルホニルアミノピペリジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド



化合物B-9と同様の条件で、4-((S)-3-アミノピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド(化合物D-18)より、表題化合物を合成した。

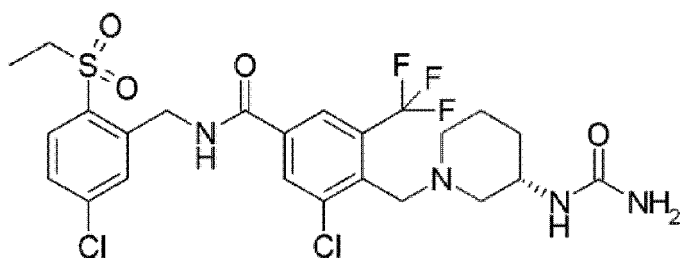
LCMS: m/z 630 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.64分(分析条件A)

[0389] [実施例211]

化合物D-22

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-4-((S)-3-ウレイドピペリジン-1-イルメチル)-ベンズアミド



化合物B-11と同様の条件で、4-((S)-3-アミノピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド(化合物D-18)より、表題化合物を合成した。

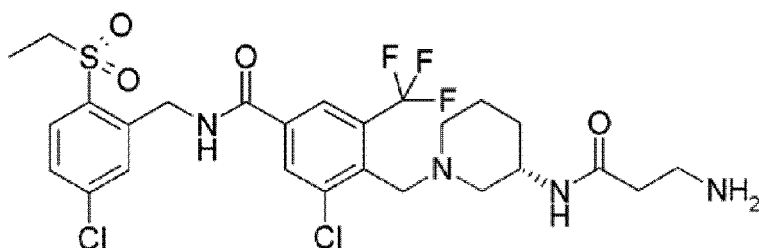
LCMS: m/z 595 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.52分(分析条件A)

[0390] [実施例212]

化合物D-23

4-[(S)-3-(3-アミノプロピオニルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド



化合物B-5と同様の条件で、4-((S)-3-アミノピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド(化合物D-18)と3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸より、表題化合物を合成した。

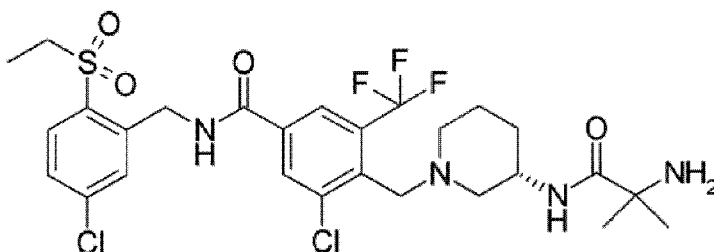
LCMS: m/z 623 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.45分(分析条件A)

[0391] [実施例213]

化合物D-24

4-[(S)-3-(2-アミノ-2-メチルプロピオニルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド



化合物B-33と同様の条件で、4-((S)-3-アミノピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド(化合物D-18)より、表題化合物を合成した。

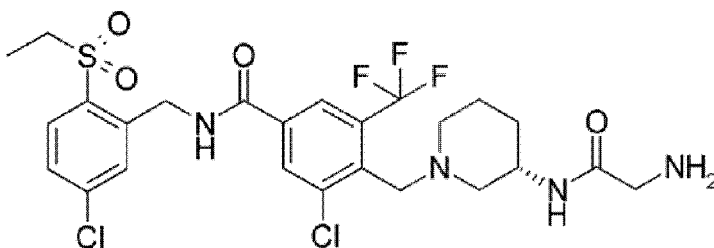
LCMS: m/z 637 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.48分(分析条件A)

[0392] [実施例214]

化合物D-25

4-[(S)-3-(2-アミノアセチルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド



化合物B-5と同様の条件で、4-((S)-3-アミノピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド(化合物D-18)より、表題化合物を合成した。

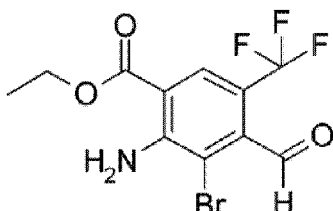
LCMS: m/z 609 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.46分(分析条件A)

[0393] [実施例 2 1 5]

化合物 e 1

2-アミノ-3-ブロモ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸 エチルエステル



2-アミノ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 b 3 0、3 0 0 m g、1. 1 5 m m o l）の DMF 溶液（3 m L）に NBS（6 3 9 m g、2. 2 9 m m o l）を加え、5 0 °C にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（3 4 2 m g、8 7 %）を得た。

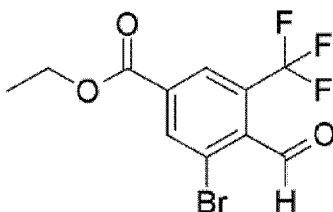
LCMS : m/z 340 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 0. 8 7 分（分析条件 A）

[0394] [実施例 2 1 6]

化合物 e 2

3-ブロモ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル

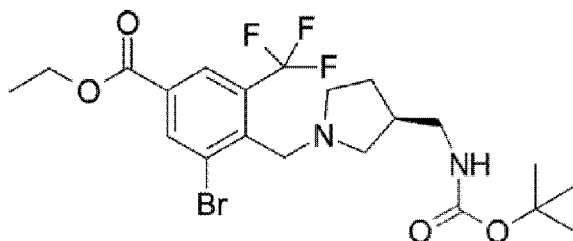


化合物 b 3 1 と同様の条件で、2-アミノ-3-ブロモ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 e 1）より、表題化合物を合成した。

[0395] [実施例 2 1 7]

化合物 e 3

3-ブロモ-4-[(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-
メチル)-ピロリジン-1-イルメチル]-5-トリフルオロメチル-安息
香酸エチルエステル

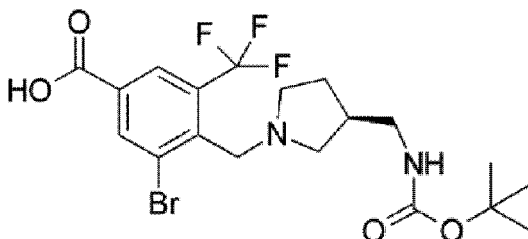


化合物 b 3 2 と同様の条件で、3-ブロモ-4-ホルミル-5-トリフル
オロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 e 2）と（R）-1-ピロリ
ジン-3-イルメチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルより、表題
化合物を合成した。

[0396] [実施例 2 1 8]

化合物 e 4

3-ブロモ-4-[(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-
メチル)-ピロリジン-1-イルメチル]-5-トリフルオロメチル-安息
香酸



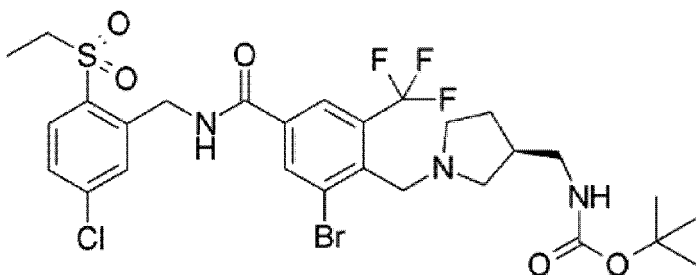
化合物 b 8 と同様の条件で、3-ブロモ-4-[(S)-3-(tert-
ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-ピロリジン-1-イルメチル]-
5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 e 3）より、表
題化合物を合成した。

[0397] [実施例 2 1 9]

化合物 e 5

{(S)-1-[2-ブロモ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-

ベンジルカルバモイル) - 6 - トリフルオロメチル - ベンジル] - ピロリジン - 3 - イルメチル} - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

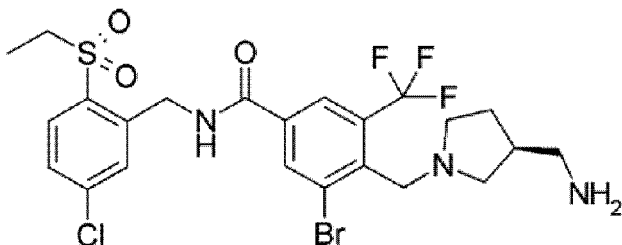


化合物 A - 14 と同様の条件で、3 - ブロモ - 4 - [(S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ - メチル) - ピロリジン - 1 - イルメチル] - 5 - トリフルオロメチル - 安息香酸 (化合物 e 4) より、表題化合物を合成した。

[0398] [実施例 220]

化合物 E - 1

4 - ((S) - 3 - アミノメチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 3 - ブロモ - N - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 5 - トリフルオロメチル - ベンズアミド



化合物 B - 1 と同様の条件で、{ (S) - 1 - [2 - ブロモ - 4 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジルカルバモイル) - 6 - トリフルオロメチル - ベンジル] - ピロリジン - 3 - イルメチル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (化合物 e 5) より、表題化合物を合成した。

LCMS : m/z 596 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.43 分 (分析条件 A)

[0399] [実施例 221 ~ 実施例 223]

化合物 e 3、e 4、e 5、E - 1 と同様の条件で、以下の表 7 の化合物を

3-ブロモ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 e 2）から対応する環状アミンを用いて合成した。

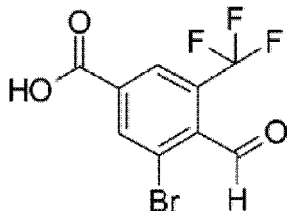
[0400] [表7]

実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
221	E-2		4-((R)-3-アミノ-1-メチル-2-(4-クロロフェニル)-1-イルメチル)-3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド	A	0.53	582
222	E-3		4-((S)-3-アミノ-1-メチル-2-(4-クロロフェニル)-1-イルメチル)-3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド	A	0.59	596
223	E-4		3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((S)-3-メチルアミノ-1-メチル-2-(4-クロロフェニル)-1-イルメチル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド	A	0.43	610

[0401] [実施例 2 2 4]

化合物 e 6

3-ブロモ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸

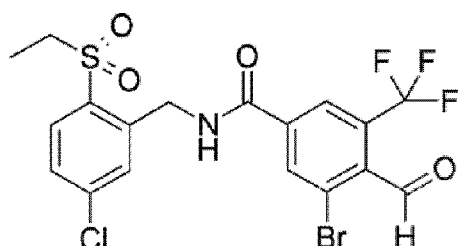


化合物 b 8 と同様の条件で、3-ブロモ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 e 2）より、表題化合物を合成した。

[0402] [実施例 2 2 5]

化合物 e 7

3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド

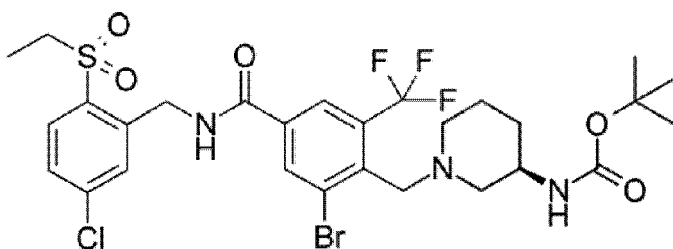


化合物 A-14 と同様の条件で、3-ブロモ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸（化合物 e6）より、表題化合物を合成した。

[0403] [実施例 226]

化合物 e8

{(R)-1-[2-ブロモ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-6-トリフルオロメチル-ベンジル]-ピペリジン-3-イル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

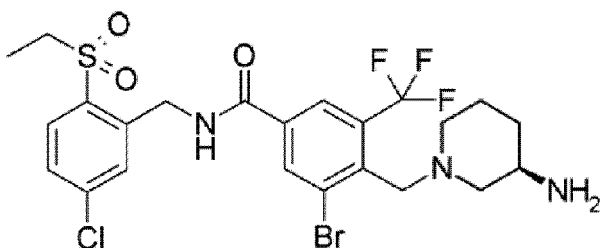


化合物 b32 と同様の条件で、3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド（化合物 e7）と (R)-ピペリジン-3-イル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として、THF の代わりにクロロホルムを用いた。

[0404] [実施例 227]

化合物 E-5

4-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド



化合物 B-57 と同様の条件で、{(R)-1-[2-ブロモ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-6-トリフルオロメチル-ベンジル]-ピペリジン-3-イル}-カルバミン酸 tert

ーブチルエステル（化合物 e 8）より、表題化合物を合成した。

LCMS : m/z 596 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.58 分（分析条件 A）

[0405] [実施例 228～実施例 230]

化合物 e 8、E-5 と同様の条件で、以下の表 8 の化合物を 3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド（化合物 e 7）から対応する環状アミンを用いて合成した。

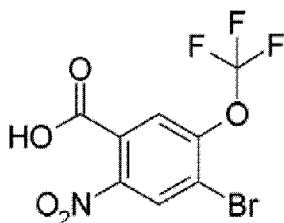
[0406] [表 8]

実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間 (分)	m/z $[M+H]^+$
228	E-6		3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((R)-3-メチルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド	A	0.60	610
229	E-7		3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((R)-3-メチルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド	A	0.57	596
230	E-8		3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((S)-3-メチルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド	A	0.60	610

[0407] [実施例 231]

化合物 f 1

4-ブロモ-2-ニトロ-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸



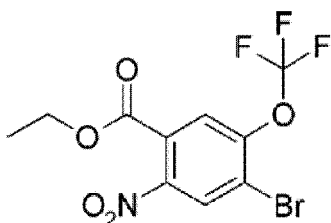
2-ニトロ-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸（25.3 g、0.10 mol）の濃硫酸（75 ml）溶液を 80℃ に加温し、NBS（18 g、0.10 mol）を 15 分おき 3 回に分けて加えた。80℃ にて 2 時間攪拌した後、NBS（9.0 g、0.050 mol）と濃硫酸（25 ml）を加

え、80℃にてさらに3時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、氷水に加えて固体をろ取した。これをH₂O、メタノールで洗浄した後、H₂O／メタノール＝5／1（120ml）を加えて0℃にて30分攪拌した。固体をろ取し、H₂O／メタノール＝5／1で洗浄して乾燥し、表題化合物を粗生成物として得た。

[0408] [実施例232]

化合物 f 2

4-ブロモ-2-ニトロ-5-トリフルオロメトキシ安息香酸エチルエステル

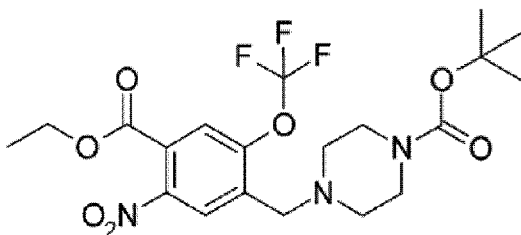


化合物 b 1 と同様の条件で、4-ブロモ-2-ニトロ-5-トリフルオロメトキシ安息香酸（化合物 f 1）より表題化合物を合成した。

[0409] [実施例233]

化合物 f 3

4-(4-エトキシカルボニル-5-ニトロ-2-トリフルオロメトキシベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

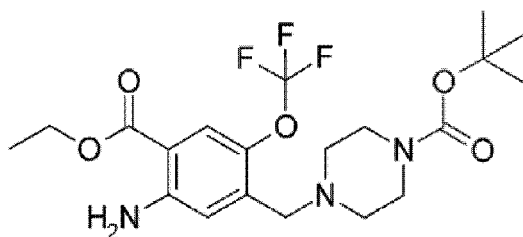


化合物 b 2 と同様の条件で、4-ブロモ-2-ニトロ-5-トリフルオロメトキシ安息香酸エチルエステル（化合物 f 2）より表題化合物を合成した。

[0410] [実施例234]

化合物 f 4

4 - (5 - アミノ - 4 - エトキシカルボニル - 2 - トリフルオロメトキシ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル



4 - (4 - エトキシカルボニル - 5 - ニトロ - 2 - トリフルオロメトキシ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (化合物 f 3、1.2 g、2.5 mmol) と鉄 (702 mg、13 mmol) の 2 - PrOH 懸濁液 (12 mL) に飽和塩化アンモニウム水溶液 (12 mL) を加え、100℃にて1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、表題化合物 (760 mg、68%) を黄色泡状物質として得た。

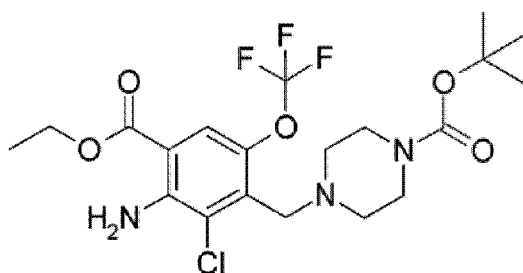
LCMS : m/z 448 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 2.16 分 (分析条件 C)

[0411] [実施例 235]

化合物 f 5

4 - (3 - アミノ - 2 - クロロ - 4 - エトキシカルボニル - 6 - トリフルオロメトキシ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル



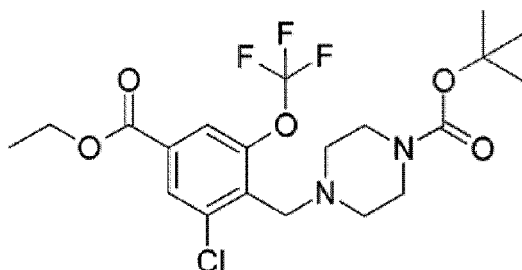
化合物 d 2 と同様の条件で、4 - (5 - アミノ - 4 - エトキシカルボニル

ー2-トリフルオロメトキシ-ベンジル) -ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (化合物 f 4) より表題化合物を合成した。

[0412] [実施例 236]

化合物 f 6

4-(2-クロロ-4-エトキシカルボニル-6-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

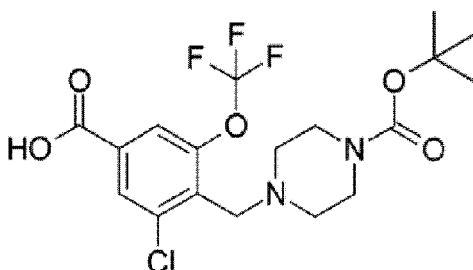


化合物 b 31 と同様の条件で、4-(3-アミノ-2-クロロ-4-エトキシカルボニル-6-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (化合物 f 5) より表題化合物を合成した。

[0413] [実施例 237]

化合物 f 7

4-(4-カルボキシ-2-クロロ-6-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

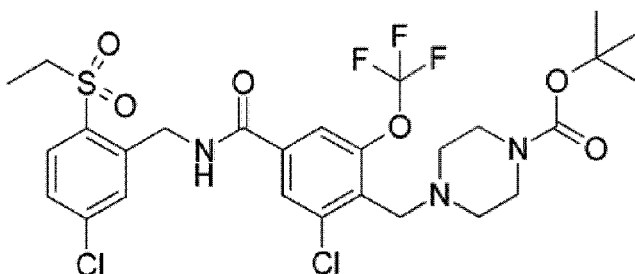


化合物 b 3 と同様の条件で、4-(2-クロロ-4-エトキシカルボニル-6-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (化合物 f 6) より表題化合物を合成した。

[0414] [実施例 238]

化合物 f 8

4-[2-クロロ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-6-トリフルオロメトキシ-ベンジル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

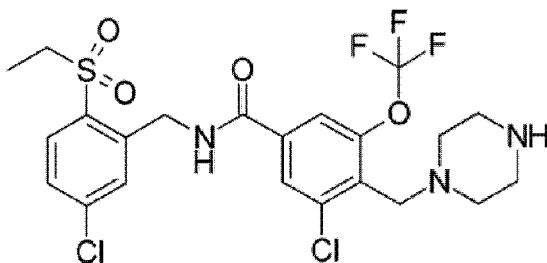


化合物A-14と同様の条件で、4-(4-カルボキシ-2-クロロ-6-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(化合物f7)より、表題化合物を合成した。

[0415] [実施例239]

化合物F-1

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-ピペラジン-1-イルメチル-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



化合物B-1と同様の条件で、4-[2-クロロ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-6-トリフルオロメトキシ-ベンジル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(化合物f8)より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 554 $[M+H]^+$

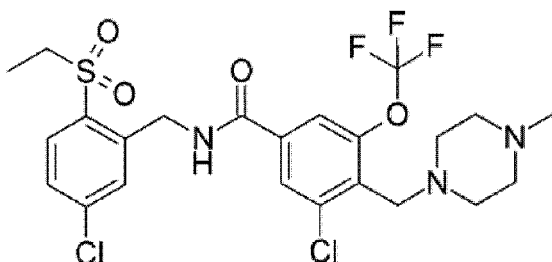
HPLC保持時間: 1.52分(分析条件D)

[0416] [実施例240]

化合物F-2

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-

(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



化合物B-2と同様の条件で、3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-ピペラジン-1-イルメチル-5-トリフルオロメトキシベンズアミド（化合物F-1）より、表題化合物を合成した。

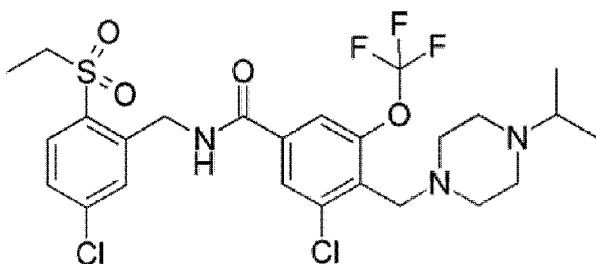
LCMS: m/z 568 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.55分（分析条件D）

[0417] [実施例241]

化合物F-3

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド



化合物B-3と同様の条件で、3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-ピペラジン-1-イルメチル-5-トリフルオロメトキシベンズアミド（化合物F-1）より、表題化合物を合成した。

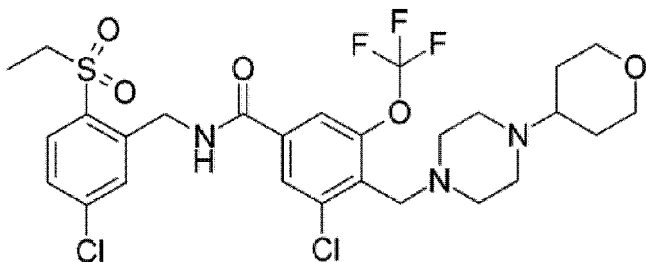
LCMS: m/z 596 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.65分（分析条件D）

[0418] [実施例 2 4 2]

化合物 F-4

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-[4-(テトラヒドロピラン-4-イル)-ピペラジン-1-イルメチル]-5-トリフルオロメトキシベンズアミド



化合物 B-4 と同様の条件で、3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-ピペラジン-1-イルメチル-5-トリフルオロメトキシベンズアミド (化合物 F-1) より、表題化合物を合成した。

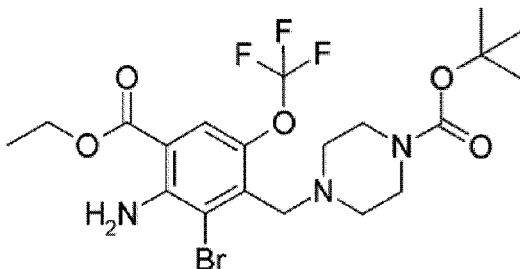
LCMS: m/z 638 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.58 分 (分析条件 D)

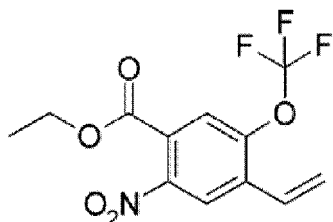
[0419] [実施例 2 4 3]

化合物 f 9

4-(3-アミノ-2-ブロモ-4-エトキシカルボニル-6-トリフルオロメトキシベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



4-(5-アミノ-4-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメトキシベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (化合物 f 4、880 mg、2.0 mmol) と鉄 (549 mg、9.8 mmol)

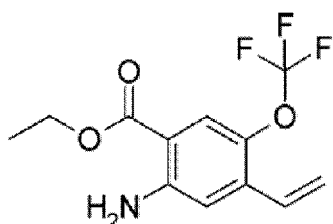
テル

化合物 b 2 8 と同様の条件で、4-ブロモ-2-ニトロ-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル（化合物 f 2）より、表題化合物を合成した。

[0422] [実施例 2 4 6]

化合物 f 1 1

2-アミノ-5-トリフルオロメトキシ-4-ビニル-安息香酸エチルエ
テル



2-ニトロ-5-トリフルオロメトキシ-4-ビニル-安息香酸エチルエステル（化合物 f 1 0、1 5 6 m g、0. 5 1 m m o l）の 2-PrOH 溶液（1. 5 m L）に飽和塩化アンモニウム水溶液（1. 5 m L）と粉末亜鉛（1 6 7 m g、2. 6 m m o l）を加え、8 0 °C にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM／ヘキサン）で精製し、表題化合物（1 4 0 m g、q u a n t.）を茶色固体として得た。

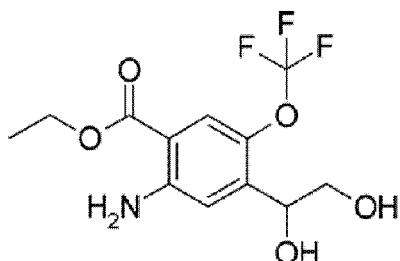
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7. 7 3 (1 H, s), 6. 8 6 (1 H, dd, $J=17. 7, 11. 2$ Hz), 6. 8 2 (1 H, s), 5. 8 1 (1 H, d, $J=17. 7$ Hz), 5. 7 6 (2 H, brs), 5. 4 5 (1 H, d, $J=11. 2$ Hz), 4. 3 4 (2 H, q, $J=7.$

1 Hz), 1.39 (3H, t, J = 7.1 Hz).

[0423] [実施例 247]

化合物 f 12

2-アミノ-4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-5-トリフルオロメトキシ安息香酸エチルエステル

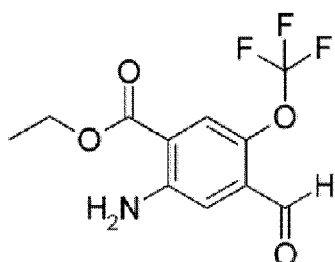


化合物 b 29 と同様の条件で、2-アミノ-5-トリフルオロメトキシ-4-ビニル安息香酸エチルエステル（化合物 f 11）より、表題化合物を合成した。

[0424] [実施例 248]

化合物 f 13

2-アミノ-4-ホルミル-5-トリフルオロメトキシ安息香酸エチルエステル

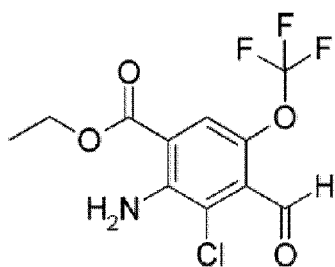


化合物 b 30 と同様の条件で、2-アミノ-4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-5-トリフルオロメトキシ安息香酸エチルエステル（化合物 f 12）より、表題化合物を合成した。

[0425] [実施例 249]

化合物 f 14

2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-トリフルオロメトキシ安息香酸エチルエステル

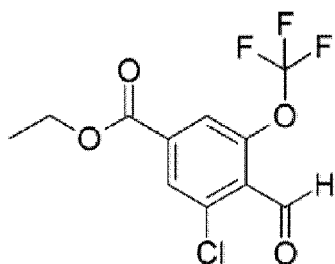


化合物 d 6 と同様の条件で、2-アミノ-4-ホルミル-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル（化合物 f 1 3）より、表題化合物を合成した。

[0426] [実施例 2 5 0]

化合物 f 1 5

3-クロロ-4-ホルミル-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル

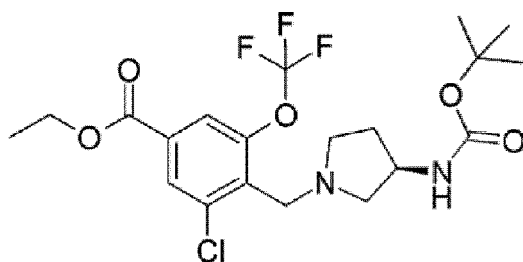


化合物 b 3 1 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル（化合物 f 1 4）より、表題化合物を合成した。

[0427] [実施例 2 5 1]

化合物 f 1 6

4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル

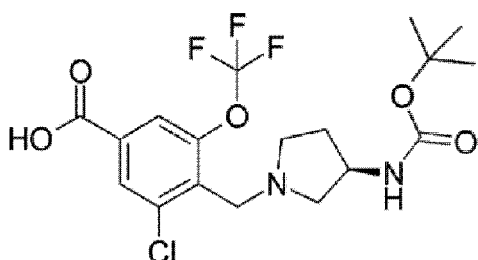


化合物 b 3 2 と同様の条件で、3-クロロ-4-ホルミル-5-トリフルオロメトキシ安息香酸エチルエステル（化合物 f 1 5）と（R）-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸 t e r t -ブチルエステルより表題化合物を合成した。

[0428] [実施例 2 5 2]

化合物 f 1 7

4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-5-トリフルオロメトキシ安息香酸

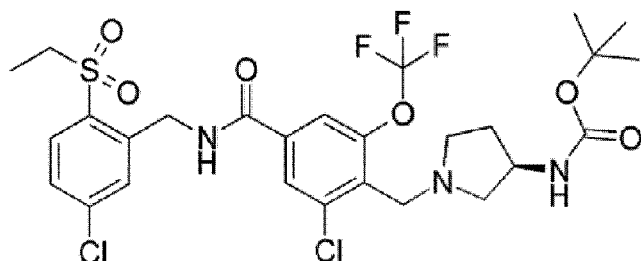


化合物 b 8 と同様の条件で、4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-5-トリフルオロメトキシ安息香酸エチルエステル（化合物 f 1 6）より、表題化合物を合成した。

[0429] [実施例 2 5 3]

化合物 f 1 8

{(R)-1-[2-クロロ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-6-トリフルオロメトキシベンジル]-ピロリジン-3-イル}-カルバミン酸 t e r t -ブチルエステル



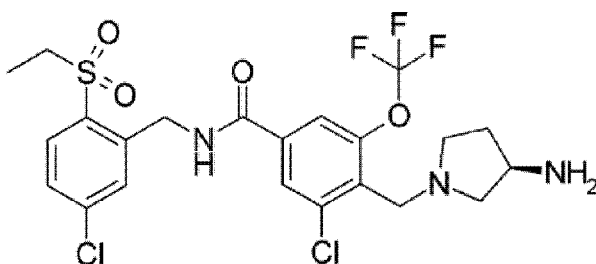
化合物 A-1 4 と同様の条件で、4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-5-トリ

フルオロメトキシ安息香酸（化合物 f 1 7）より、表題化合物を合成した。

[0430] [実施例 2 5 4]

化合物 F - 6

4 - ((R) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イルメチル) - 3 - クロロ -
N - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニルベンジル) - 5 - トリフルオロ
メトキシベンズアミド



化合物 B - 1 と同様の条件で、 { (R) - 1 - [2 - クロロ - 4 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニルベンジルカルバモイル) - 6 - トリフルオロメトキシベンジル] - ピロリジン - 3 - イル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル（化合物 f 1 8）より、表題化合物を合成した。

L C M S : m/z 554 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 0.49 分 (分析条件 A)

[0431] [実施例 2 5 5 ~ 実施例 2 5 9]

3 - クロロ - 4 - ホルミル - 5 - トリフルオロメトキシ安息香酸エチルエステル（化合物 f 1 5）と対応するアミンより、化合物 f 1 6、f 1 7、f 1 8、F - 6 と同様の条件で以下の表 9 の化合物を合成した。ただし、化合物 F - 7 と F - 8 の合成においては、化合物 f 1 6 の条件において溶媒としてクロロホルムを、化合物 F - 9、F - 1 5、F - 1 6 の合成においては化合物 f 1 6 の条件において溶媒として D C M を、F - 1 6 の合成においては化合物 f 1 8 の条件において溶媒として D C M を用いた。

[0432]

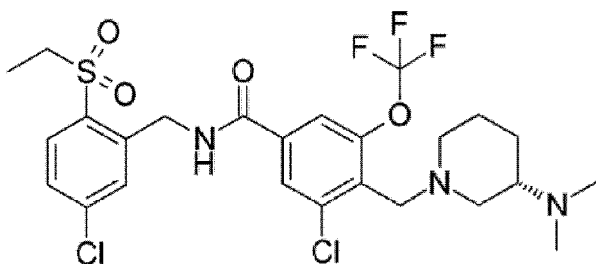
[表9]

実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
255	F-7		3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((R)-3-メチルアミノ-1-ピペリジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド	A	0.54	568
256	F-8		3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((S)-3-メチルアミノ-1-ピペリジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド	A	0.53	568
257	F-9		4-((S)-3-アミノ-1-ピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド	A	0.55	568
258	F-15		3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((S)-3-メチルアミノ-1-ピペリジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド	A	0.58	582
259	F-16		3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((R)-3-メチルアミノ-1-ピペリジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド	A	0.59	582

[0433] [実施例260]

化合物F-10

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((S)-3-ジメチルアミノ-1-ピペリジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド



化合物B-2と同様の条件で、4-((S)-3-アミノ-1-ピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド（化合物F-9）より、表題化合物を合成した。

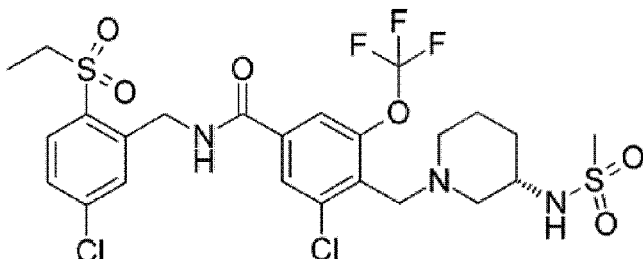
LCMS: m/z 596 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.58分（分析条件A）

[0434] [実施例 261]

化合物 F-12

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-
((S)-3-メタンスルホニルアミノピペリジン-1-イルメチル)-
5-トリフルオロメトキシベンズアミド



化合物 B-9 と同様の条件で、4-((S)-3-アミノピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド (化合物 F-9) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 646 $[M+H]^+$

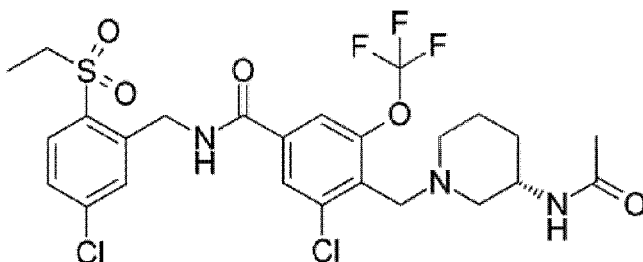
HPLC 保持時間: 0.59 分 (分析条件 A)

[0435] [実施例 262]

化合物 B-11 と同様の条件で、4-((S)-3-アミノピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド (化合物 F-9) より、化合物 F-11 と化合物 F-13 を合成した。

[0436] 化合物 F-11

4-((S)-3-アセチルアミノピペリジン-1-イルメチル)-3-
クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリ
フルオロメトキシベンズアミド

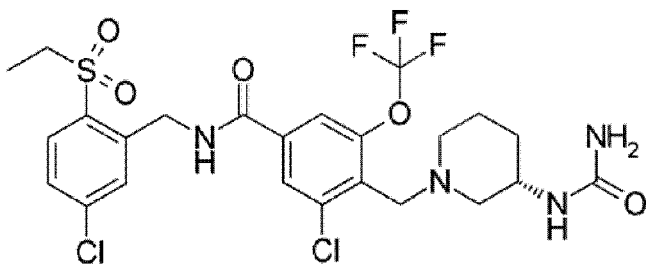


LCMS: m/z 610 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.54分 (分析条件A)

[0437] 化合物F-13

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメトキシ-4-((S)-3-ウレイドーピペリジン-1-イルメチル)-ベンズアミド



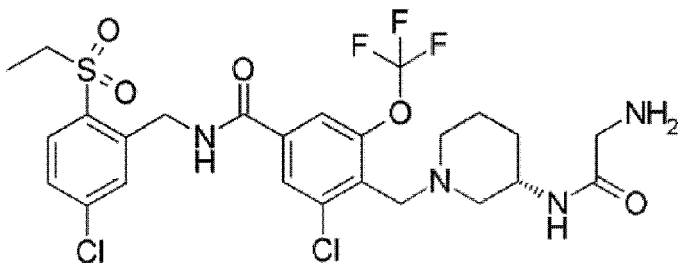
LCMS: m/z 611 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.52分 (分析条件A)

[0438] [実施例263]

化合物F-14

4-[(S)-3-(2-アミノアセチルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド



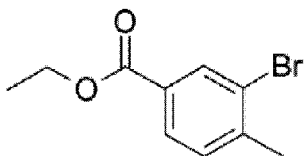
化合物B-5と同様の条件で、4-((S)-3-アミノピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド (化合物F-9) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 625 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.44分 (分析条件A)

[0439] [実施例 264]

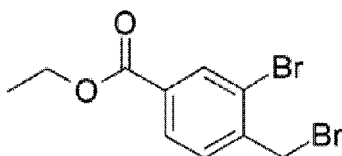
化合物 g 1

3-ブロモ-4-メチル-安息香酸エチルエステル

化合物 b 1 と同様の条件で、3-ブロモ-4-メチル-安息香酸より、表題化合物を合成した。

[0440] [実施例 265]

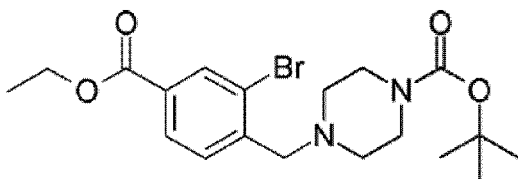
化合物 g 2

3-ブロモ-4-ブロモメチル-安息香酸エチルエステル

化合物 b 6 と同様の条件で、3-ブロモ-4-メチル-安息香酸エチルエステル（化合物 g 1）より、表題化合物を合成した。

[0441] [実施例 266]

化合物 g 3

4-(2-ブロモ-4-エトキシカルボニル-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

3-ブロモ-4-(ブロモメチル)安息香酸エチル（化合物 g 2、2.28 g、7.08 mmol）の THF 溶液にピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（2.6 g、14.3 mmol）を加え、75℃にて3時間撹拌した。反応混合液を室温に冷却した後、水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水で3回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤

を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（1.2 g、40%）を得た。

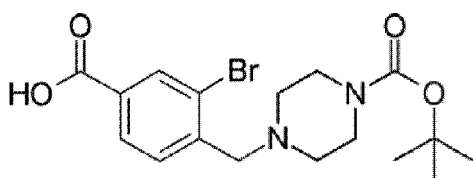
LCMS: m/z 427 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.13分（分析条件E）

[0442] [実施例267]

化合物g4

4-（2-ブロモ-4-カルボキシベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

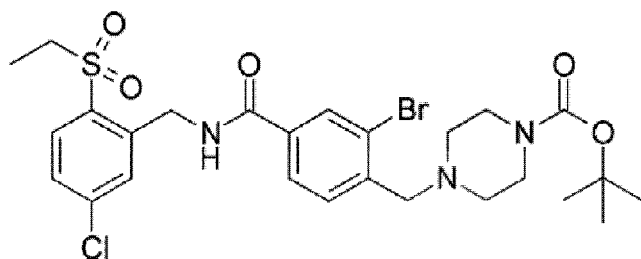


化合物b3と同様の条件で、4-（2-ブロモ-4-エトキシカルボニルベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（化合物g3）より、表題化合物を合成した。

[0443] [実施例268]

化合物g5

4-[2-ブロモ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジルカルバモイル)-ベンジル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

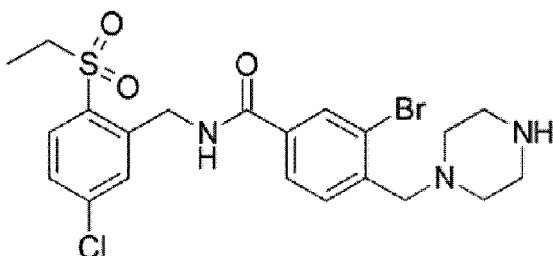


化合物A-14と同様の条件で、4-（2-ブロモ-4-カルボキシベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（化合物g4）より、表題化合物を合成した。

[0444] [実施例269]

化合物 G-1

3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-
ピペラジン-1-イルメチルベンズアミド



化合物 B-1 と同様の条件で、4-[2-ブロモ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジルカルバモイル)-ベンジル]-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (化合物 g 5) より、表題化合物を合成した。

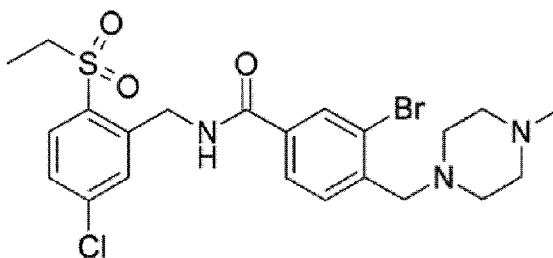
LCMS: m/z 514 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.18 分 (分析条件 D)

[0445] [実施例 270]

化合物 G-2

3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-
(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンズアミド



化合物 B-2 と同様の条件で、3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-ピペラジン-1-イルメチルベンズアミド (化合物 G-1) より、表題化合物を合成した。

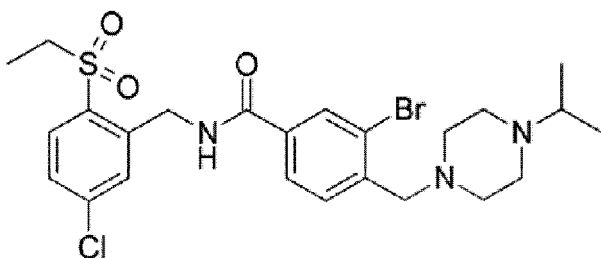
LCMS: m/z 528 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.28 分 (分析条件 D)

[0446] [実施例 271]

化合物 G-3

3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-
(4-イソプロピルピペラジン-1-イルメチル)-ベンズアミド



化合物 B-3 と同様の条件で、3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-ピペラジン-1-イルメチルベンズアミド（化合物 G-1）より、表題化合物を合成した。

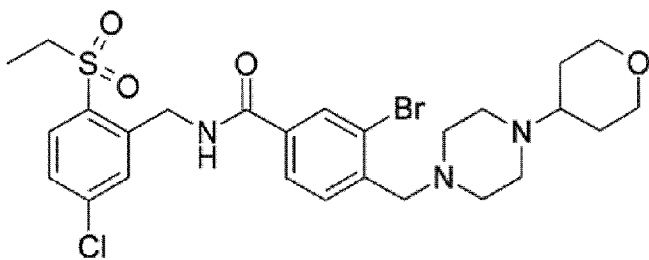
LCMS: m/z 556 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.51 分（分析条件 A）

[0447] [実施例 272]

化合物 G-4

3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-
[4-(テトラヒドロピラン-4-イル)-ピペラジン-1-イルメチル]
-ベンズアミド



化合物 B-4 と同様の条件で、3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-ピペラジン-1-イルメチルベンズアミド（化合物 G-1）より、表題化合物を合成した。

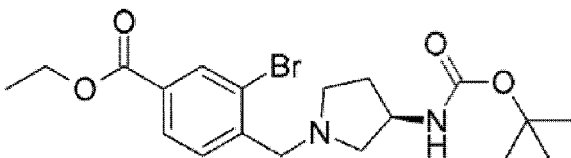
LCMS: m/z 598 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.50 分（分析条件 A）

[0448] [実施例 273]

化合物 g 6

3-ブロモ-4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-安息香酸エチルエステル

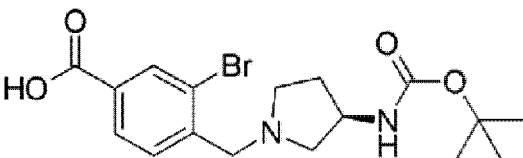


化合物 b 7 と同様の条件で、3-ブロモ-4-ブロモメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 g 2）と (R)-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。

[0449] [実施例 274]

化合物 g 7

3-ブロモ-4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-安息香酸

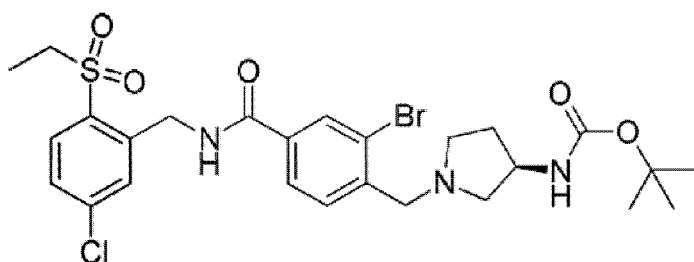


3-ブロモ-4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-安息香酸エチルエステル（化合物 g 6、1.24 g、2.9 mmol）の EtOH（14.5 ml）溶液に、6 N 水酸化ナトリウム水溶液（3 ml）を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物に塩酸水溶液を加えて中和した後、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を集め、これを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧濃縮して表題化合物の粗生成物を得た。

[0450] [実施例 275]

化合物 g 8

{ (R)-1-[2-ブロモ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-ベンジル]-ピロリジン-3-イル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

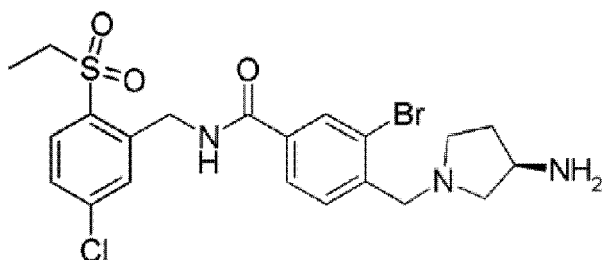


化合物A-1と同様の条件で、3-ブロモ-4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-安息香酸(粗製体化合物g7)より、表題化合物を合成した。

[0451] [実施例276]

化合物G-5

4-((R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-ベンズアミド



化合物B-1と同様の条件で、{(R)-1-[2-ブロモ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-ベンジル]-ピロリジン-3-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(化合物g8)より、表題化合物を合成した。

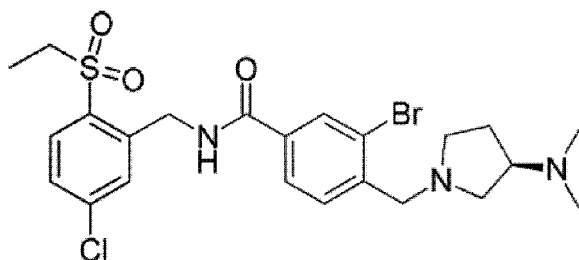
LCMS: m/z 514 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.39分(分析条件A)

[0452] [実施例277]

化合物G-6

3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((R)-3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-ベンズアミド



化合物B-2と同様の条件で、4-((R)-3-アミノピロリジン-1-イルメチル)-3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-ベンズアミド(化合物G-5)より、表題化合物を合成した。

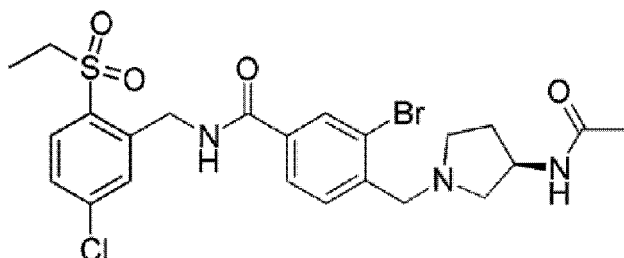
LCMS: m/z 542 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.44分(分析条件A)

[0453] [実施例278]

化合物G-7

4-((R)-3-アセチルアミノピロリジン-1-イルメチル)-3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-ベンズアミド



化合物B-7と同様の条件で、4-((R)-3-アミノピロリジン-1-イルメチル)-3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-ベンズアミド(化合物G-5)より、表題化合物を合成した。

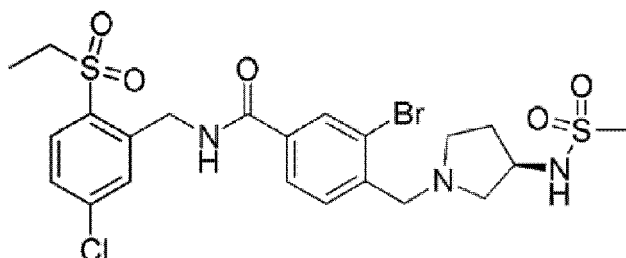
LCMS: m/z 556 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.47分(分析条件A)

[0454] [実施例279]

化合物G-8

3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-
((R)-3-メタンスルホニルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-
ベンズアミド



化合物B-9と同様の条件で、4-((R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-ベンズアミド(化合物G-5)より、表題化合物を合成した。

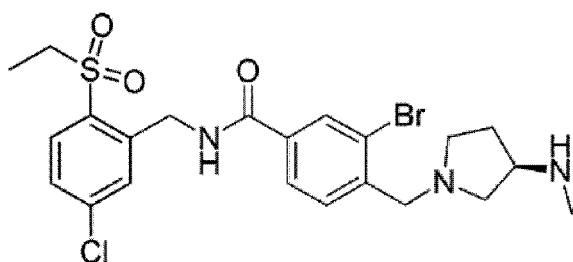
LCMS: m/z 592 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.49分(分析条件A)

[0455] [実施例280]

化合物G-9

3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-
((R)-3-メチルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-ベンズアミ
ド



化合物g6、g7、g8、G-5と同様の条件で、3-ブロモ-4-ブロモメチル-安息香酸エチルエステル(化合物g2)より、表題化合物を合成した。ただし、化合物g6の条件においては、(R)-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸tert-ブチルエステルの代わりに、メチル-(R)-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸tert-ブチルエステルを用いて反

応を行った。

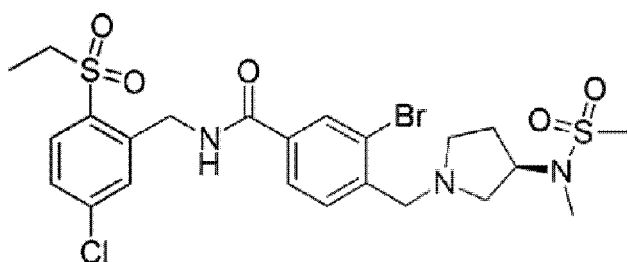
LCMS : m/z 528 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 0.42分 (分析条件A)

[0456] [実施例281]

化合物G-10

3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-
[(R)-3-(メタンスルホニルメチルアミノ)ピロリジン-1-
イルメチル]-ベンズアミド



化合物B-9と同様の条件で、3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((R)-3-メチルアミノピロリジン-1-イルメチル)-ベンズアミド (化合物G-9) より、表題化合物を合成した。

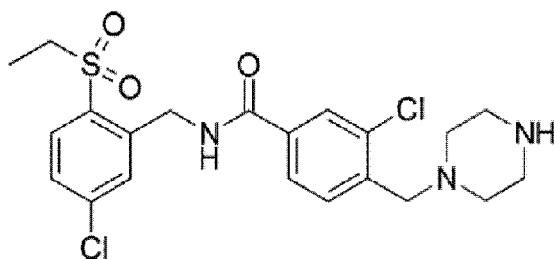
LCMS : m/z 606 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 0.51分 (分析条件A)

[0457] [実施例282]

化合物G-11

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-
ピペラジン-1-イルメチルベンズアミド



化合物g2、g3、g4、g5、G-1と同様の条件で、3-クロロ-4-

ーメチルー安息香酸エチルエステルより、表題化合物を合成した。ただし、化合物 g 4 の条件においては、水酸化カリウムの代わりに 6 N 水酸化ナトリウム水溶液を用い、室温にて反応を行った。

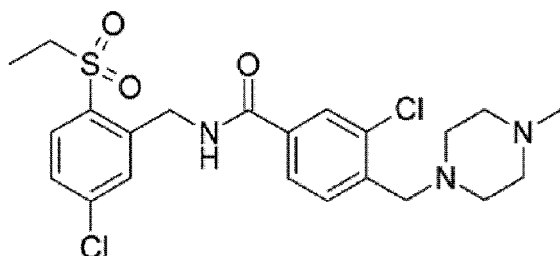
LCMS : m/z 470 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.47 分 (分析条件 A)

[0458] [実施例 283]

化合物 G-12

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-(4-メチルーピペラジーン-1-イルメチル)-ベンズアミド



化合物 B-2 と同様の条件で、3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-ピペラジーン-1-イルメチルーベンズアミド (化合物 G-11) より、表題化合物を合成した。

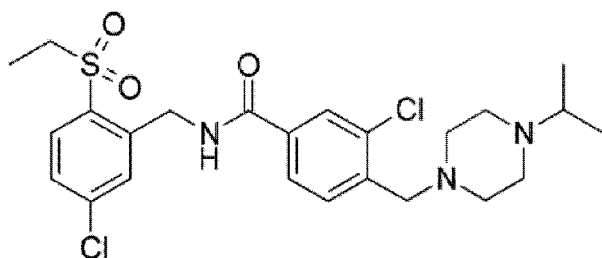
LCMS : m/z 484 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.49 分 (分析条件 A)

[0459] [実施例 284]

化合物 G-13

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-(4-イソプロピルーピペラジーン-1-イルメチル)-ベンズアミド



化合物 B-3 と同様の条件で、3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタ

ンスルホニルベンジル) - 4 - ピペラジン - 1 - イルメチルベンズアミド (化合物 G - 11) より、表題化合物を合成した。

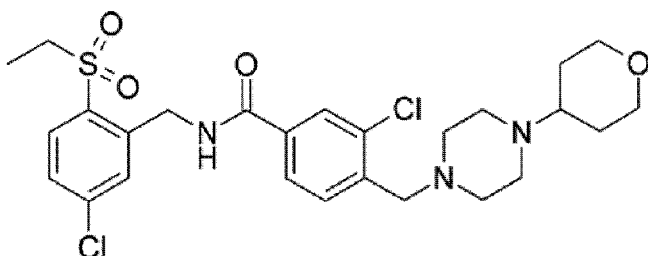
LCMS: m/z 512 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.51 分 (分析条件 A)

[0460] [実施例 285]

化合物 G - 14

3 - クロロ - N - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニルベンジル) - 4 -
[4 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - イルメチル
]- ベンズアミド



化合物 B - 4 と同様の条件で、3 - クロロ - N - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニルベンジル) - 4 - ピペラジン - 1 - イルメチルベンズアミド (化合物 G - 11) より、表題化合物を合成した。

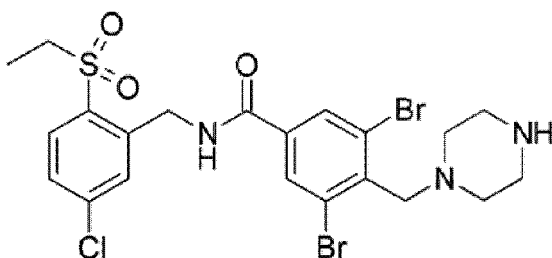
LCMS: m/z 554 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.50 分 (分析条件 A)

[0461] [実施例 286]

化合物 G - 15

3, 5 - ジブロモ - N - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニルベンジル) -
4 - ピペラジン - 1 - イルメチルベンズアミド



化合物 g 2、g 3、g 4、g 5、G - 1 と同様の条件で、3, 5 - ジブ

モー４－メチルー安息香酸メチルエステルより、表題化合物を合成した。ただし、化合物 g 4 の条件においては、水酸化カリウムの代わりに 6 N 水酸化ナトリウム水溶液を用い、室温にて反応を行った。

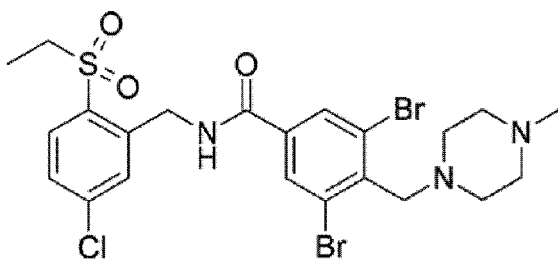
LCMS : m/z 592 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.54 分 (分析条件 A)

[0462] [実施例 287]

化合物 G-16

3, 5-ジブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンズアミド



化合物 B-2 と同様の条件で、3, 5-ジブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-ピペラジン-1-イルメチルーベンズアミド (化合物 G-15) より、表題化合物を合成した。

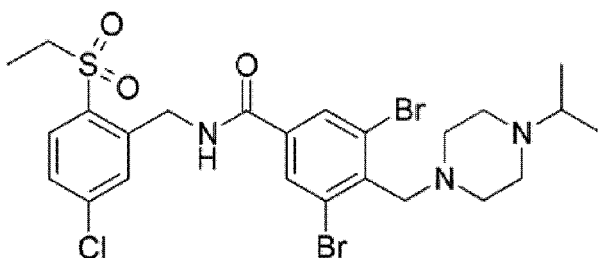
LCMS : m/z 606 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.54 分 (分析条件 A)

[0463] [実施例 288]

化合物 G-17

3, 5-ジブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イルメチル)ベンズアミド



化合物 B-3 と同様の条件で、3, 5-ジブロモ-N-(5-クロロ-2-

ーエタンスルホニルーベンジル)ー4ーピペラジンー1ーイルメチルーベン
ズアミド(化合物Gー15)より、表題化合物を合成した。

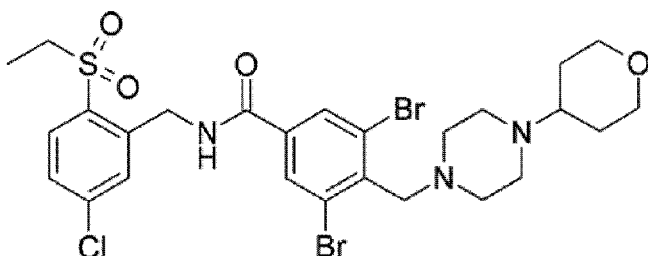
LCMS: m/z 634 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.56分(分析条件A)

[0464] [実施例289]

化合物Gー18

3, 5ージブロモーNー(5ークロロー2ーエタンスルホニルーベンジル)
ー4ー[4ー(テトラヒドロピランー4ーイル)ーピペラジンー1ーイル
メチル]ーベンズアミド



化合物Bー4と同様の条件で、3, 5ージブロモーNー(5ークロロー2
ーエタンスルホニルーベンジル)ー4ーピペラジンー1ーイルメチルーベン
ズアミド(化合物Gー15)より、表題化合物を合成した。

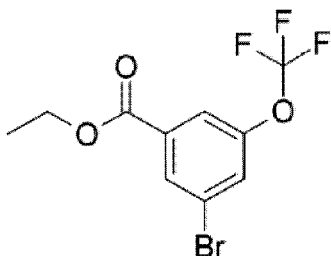
LCMS: m/z 676 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.54分(分析条件A)

[0465] [実施例290]

化合物h1

3ーブロモー5ートリフルオロメトキシー安息香酸エチルエステル

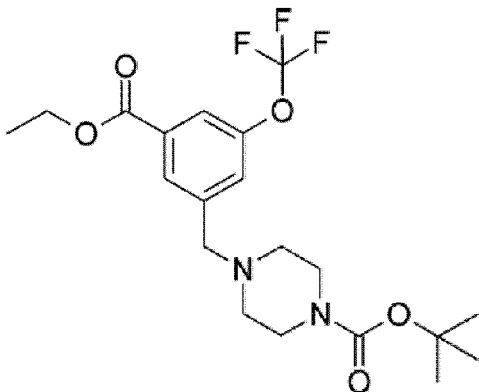


化合物b1と同様の条件で3ーブロモー5ートリフルオロメトキシー安息
香酸より、表題化合物を合成した。

[0466] [実施例 291]

化合物 h 2

4-（3-エトキシカルボニル-5-トリフルオロメトキシーベンジル）-ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

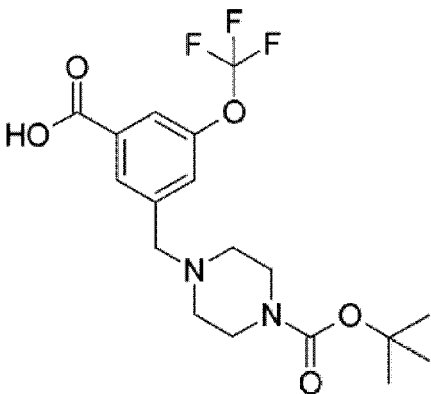


化合物 b 2 と同様の条件で 3-ブロモ-5-トリフルオロメトキシー安息香酸エチルエステル（化合物 h 1）より、表題化合物を合成した。

[0467] [実施例 292]

化合物 h 3

4-（3-カルボキシー-5-トリフルオロメトキシーベンジル）-ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

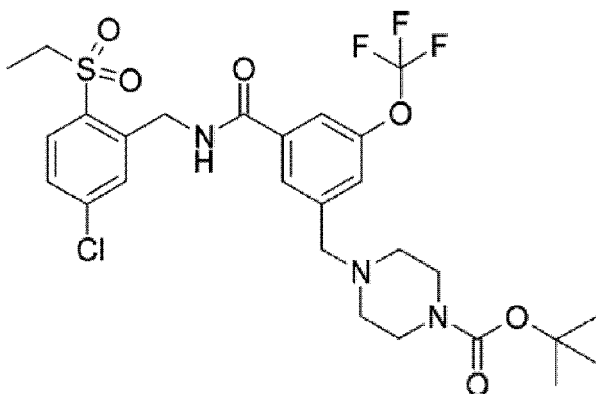


化合物 b 3 と同様の条件で 4-（3-エトキシカルボニル-5-トリフルオロメトキシーベンジル）-ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 h 2）より、表題化合物を合成した。

[0468] [実施例 293]

化合物 h 4

4 - [3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジルカルバモイル)
- 5 - トリフルオロメトキシ - ベンジル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t
e r t - ブチルエステル

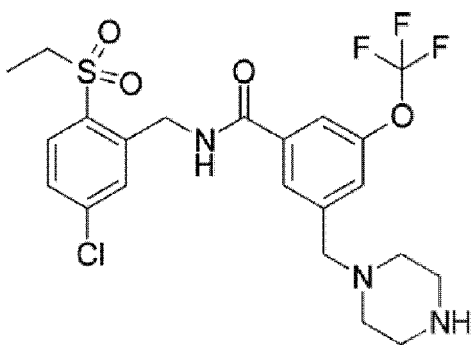


化合物 A - 14 と同様の条件で 4 - (3 - カルボキシ - 5 - トリフルオロメトキシ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (化合物 h 3) より、表題化合物を合成した。

[0469] [実施例 294]

化合物 H - 1

N - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 3 - ピペラジン -
1 - イルメチル - 5 - トリフルオロメトキシ - ベンズアミド



化合物 B - 1 と同様の条件で 4 - [3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジルカルバモイル) - 5 - トリフルオロメトキシ - ベンジル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (化合物 h 4) より、表題化合物を合成した。

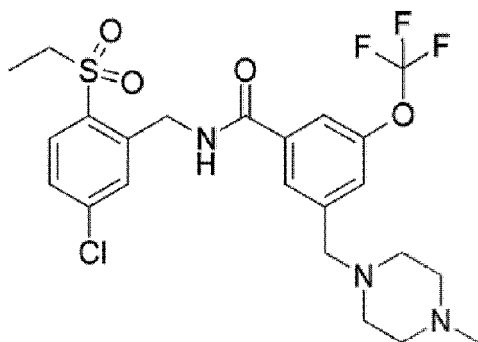
LCMS : m/z 520 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.54 分 (分析条件 A)

[0470] [実施例 295]

化合物 H-2

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-(4-メチル
-ピペラジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミ
ド



化合物 B-2 と同様の条件で N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-ピペラジン-1-イルメチル-5-トリフルオロメトキシベンズアミド (化合物 H-1) より、表題化合物を合成した。

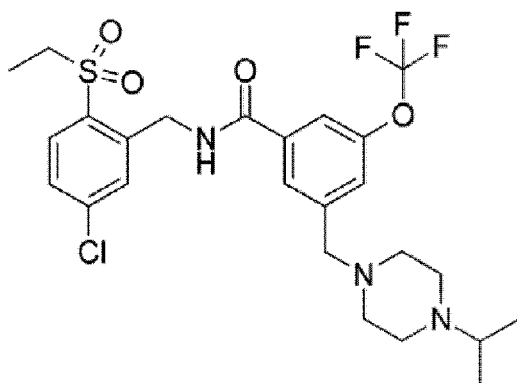
LCMS: m/z 534 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.55 分 (分析条件 A)

[0471] [実施例 296]

化合物 H-3

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-(4-イソプ
ロピル-ピペラジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメトキシベン
ズアミド



化合物 B-3 と同様の条件で N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-

ベンジル) - 3 - ピペラジン - 1 - イルメチル - 5 - トリフルオロメトキシ - ベンズアミド (化合物 H - 1) より、表題化合物を合成した。

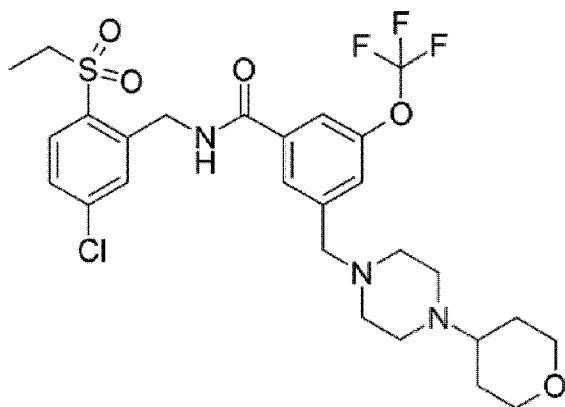
LCMS : m/z 562 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.56分（分析条件A）

[0472] [实施例 297]

化合物H-4

N－（５－クロロ－２－エタンスルホニル－ベンジル）－３－〔４－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－ピペラジン－１－イルメチル〕－５－トリフルオロメトキシ－ベンズアミド



化合物B-4と同様の条件でN-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-ピペラジン-1-イルメチル-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド(化合物H-1)より、表題化合物を合成した。

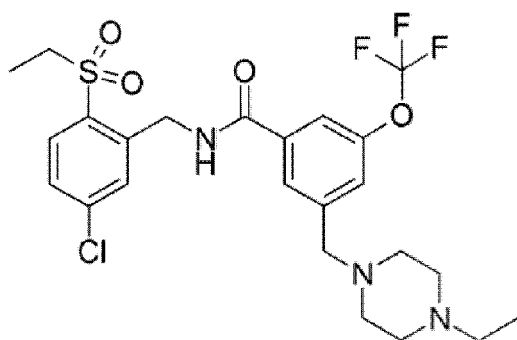
LCMS : m/z 604 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.55分（分析条件A）

[0473] [实施例 298]

化合物H-5

N－（５－クロロ－２－エタンスルホニル－ベンジル）－３－（４－エチル
－ピペラジン－１－イルメチル）－５－トリフルオロメトキシ－ベンズアミ
ド



N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-3-ピペラジン-1-イルメチル-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド（化合物H-1、60mg、0.12mmol）のDMF溶液（1mL）にヨウ化エチル（11 μ L、0.14mmol）と炭酸カリウム（48mg、0.35mmol）を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（MeOH/DCM）で精製し、表題化合物（56.9mg、90%）を無色泡状物質として得た。

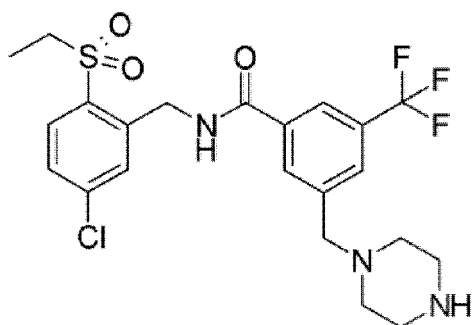
LCMS: m/z 548 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.56分（分析条件A）

[0474] [実施例299]

化合物H-6

N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-3-ピペラジン-1-イルメチル-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド



化合物h1、h2、h3、h4、H-1と同様の条件で3-ブロモ-5-トリフルオロメチル-安息香酸より、表題化合物を合成した。

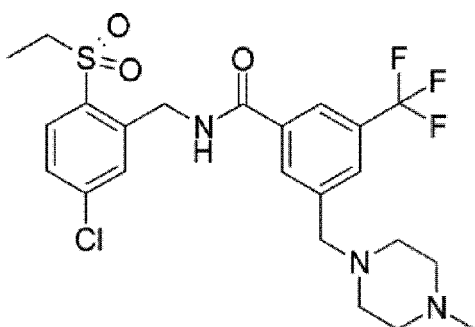
LCMS: m/z 504 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.52分 (分析条件A)

[0475] [実施例300]

化合物H-7

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-(4-メチル
-ピペラジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド



化合物B-2と同様の条件でN-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-ピペラジン-1-イルメチル-5-トリフルオロメチルベンズアミド (化合物H-6) より、表題化合物を合成した。

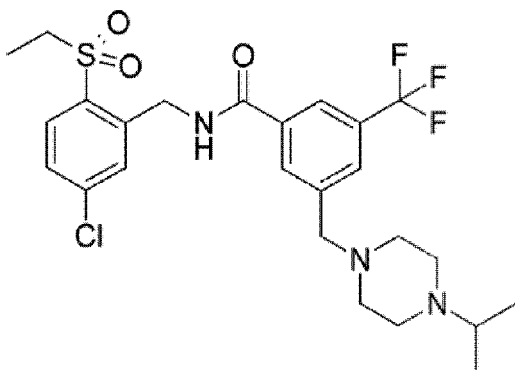
LCMS: m/z 518 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.53分 (分析条件A)

[0476] [実施例301]

化合物H-8

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-(4-イソ
プロピル-ピペラジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメチルベンズ
アミド



化合物B-3と同様の条件でN-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-ピペラジーン-1-イルメチル-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド(化合物H-6)より、表題化合物を合成した。

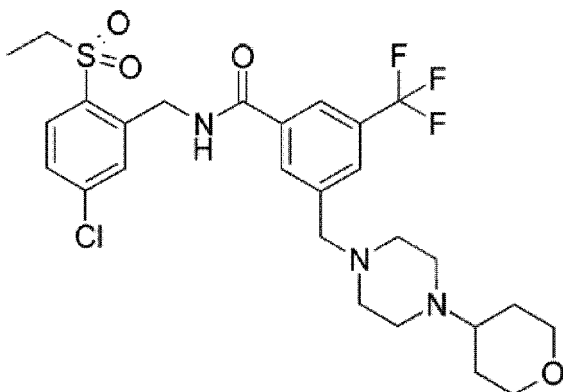
LCMS: m/z 546 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.56分(分析条件A)

[0477] [実施例302]

化合物H-9

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-[4-(テトラヒドロピラン-4-イル)-ピペラジーン-1-イルメチル]-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド



化合物B-4と同様の条件でN-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-ピペラジーン-1-イルメチル-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド(化合物H-6)より、表題化合物を合成した。

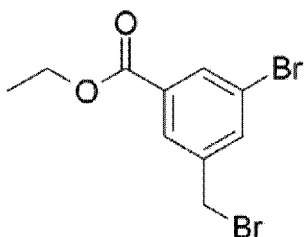
LCMS: m/z 588 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.52分(分析条件D)

[0478] [実施例303]

化合物h5

3-ブロモ-5-ブロモメチル-安息香酸エチルエステル

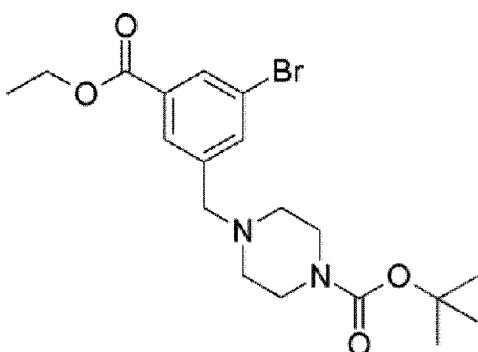


化合物 b 6 と同様の条件で 3-ブロモ-5-メチル-安息香酸エチルエステルより、表題化合物を合成した。

[0479] [実施例 304]

化合物 h 6

4-(3-ブロモ-5-エトキシカルボニル-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

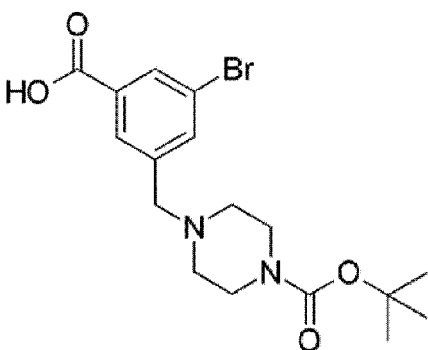


化合物 g 3 と同様の条件で 3-ブロモ-5-ブロモメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 h 5）とピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。

[0480] [実施例 305]

化合物 h 7

4-(3-ブロモ-5-カルボキシー-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

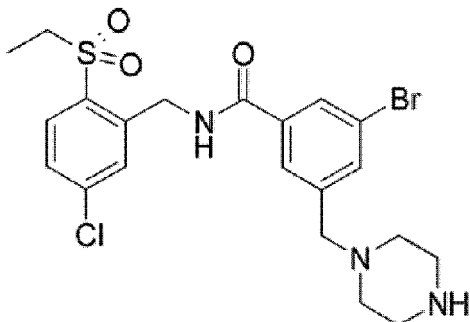


化合物 g 7 と同様の条件で 4-(3-ブロモ-5-エトキシカルボニル-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 h 6）より、表題化合物を合成した。

[0481] [実施例306]

化合物H-10

3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-
ピペラジン-1-イルメチルベンズアミド



化合物h4、H-1と同様の条件で4-(3-ブロモ-5-カルボキシーベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(化合物h7)より、表題化合物を合成した。

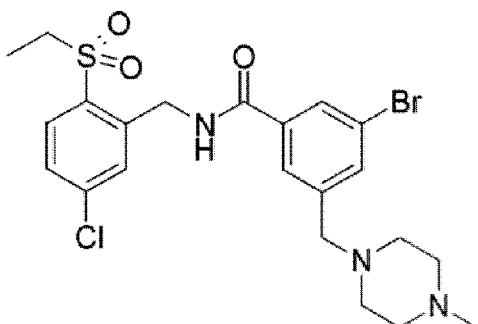
LCMS: m/z 514 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.49分(分析条件A)

[0482] [実施例307]

化合物H-11

3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-
(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンズアミド



化合物B-2と同様の条件で3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-ピペラジン-1-イルメチルベンズアミド(化合物H-10)より、表題化合物を合成した。

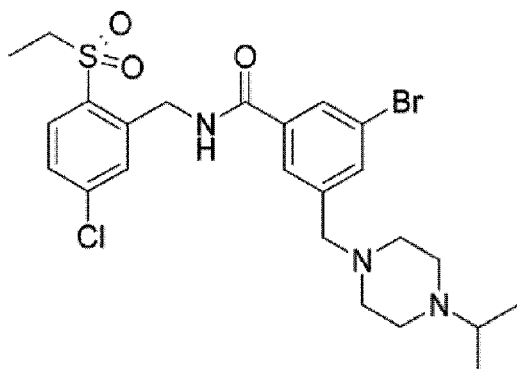
LCMS: m/z 528 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.52分（分析条件A）

[0483] [実施例308]

化合物H-12

3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-
(4-イソプロピルピペラジン-1-イルメチル)-ベンズアミド



化合物B-3と同様の条件で3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-ピペラジン-1-イルメチルベンズアミド（化合物H-10）より、表題化合物を合成した。

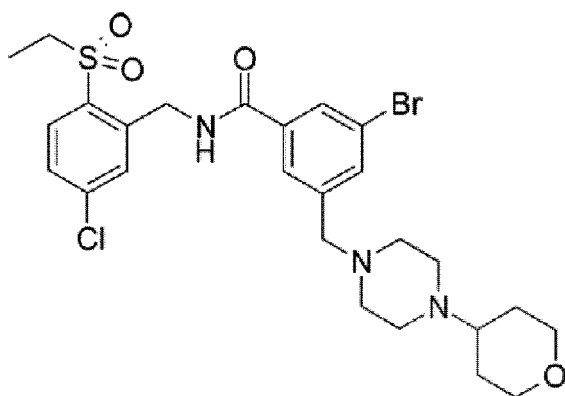
LCMS: m/z 556 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.54分（分析条件A）

[0484] [実施例309]

化合物H-13

3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-
[4-(テトラヒドロピラン-4-イル)ピペラジン-1-イルメチル]
-ベンズアミド



化合物B-4と同様の条件で3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-ピペラジン-1-イルメチル-ベンズアミド (化合物H-10) より、表題化合物を合成した。

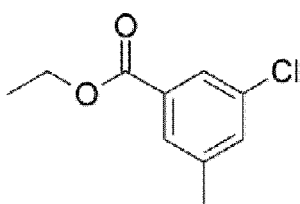
LCMS: m/z 598 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.53分 (分析条件A)

[0485] [実施例310]

化合物h8

3-クロロ-5-メチル-安息香酸エチルエステル

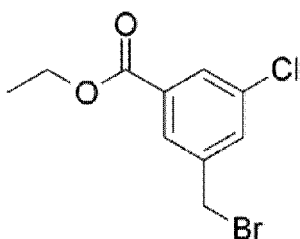


化合物b1と同様の条件で3-クロロ-5-メチル-安息香酸より、表題化合物を合成した。

[0486] [実施例311]

化合物h9

3-ブロモメチル-5-クロロ-安息香酸エチルエステル

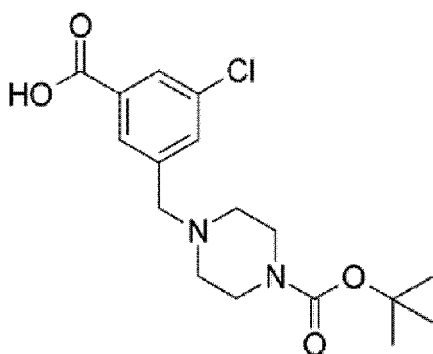


化合物b6と同様の条件で3-クロロ-5-メチル-安息香酸エチルエステル (化合物h8) より、表題化合物を合成した。

[0487] [実施例312]

化合物h10

4-(3-カルボキシー-5-クロロ-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

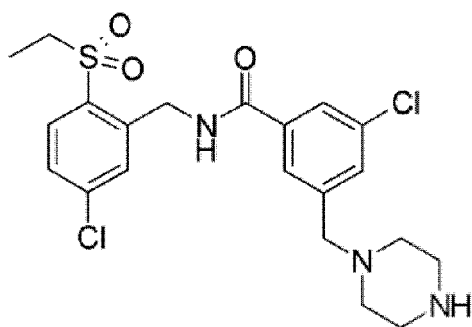


化合物 h 6、h 7 と同様の条件で 3-ブロモメチル-5-クロロ-安息香酸エチルエステル（化合物 h 9）より、表題化合物を合成した。

[0488] [実施例 3 1 3]

化合物 H-1 4

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-ピペラジン-1-イルメチル-ベンズアミド



化合物 h 4、H-1 と同様の条件で 4-(3-カルボキシ-5-クロロ-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 h 10）より、表題化合物を合成した。

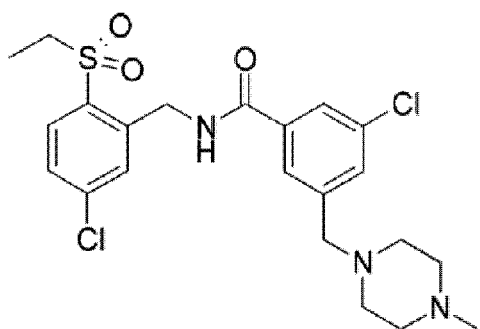
LCMS: m/z 470 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.25 分 (分析条件 D)

[0489] [実施例 3 1 4]

化合物 H-1 5

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-ベンズアミド



化合物B-2と同様の条件で3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-ピペラジン-1-イルメチルベンズアミド(化合物H-14)より、表題化合物を合成した。

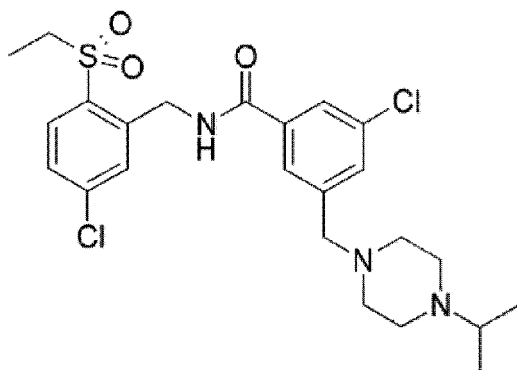
LCMS: m/z 484 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.50分(分析条件A)

[0490] [実施例315]

化合物H-16

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-(4-イソプロピルピペラジン-1-イルメチル)ベンズアミド



化合物B-3と同様の条件で3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-ピペラジン-1-イルメチルベンズアミド(化合物H-14)より、表題化合物を合成した。

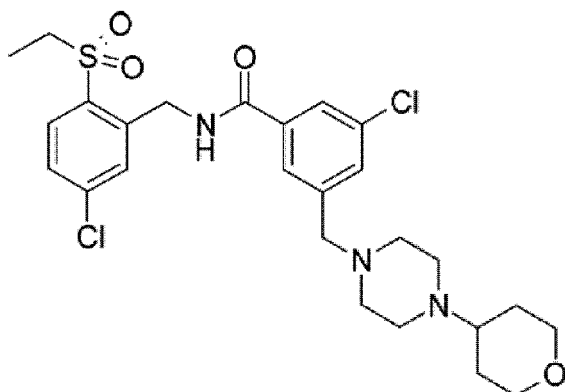
LCMS: m/z 512 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.35分(分析条件D)

[0491] [実施例316]

化合物H-17

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-[4-(テトラヒドロピラン-4-イル)-ピペラジン-1-イルメチル]-ベンズアミド



化合物B-4と同様の条件で3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-ピペラジン-1-イルメチルベンズアミド(化合物H-14)より、表題化合物を合成した。

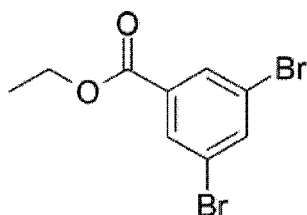
LCMS: m/z 554 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.35分(分析条件D)

[0492] [実施例317]

化合物i1

3,5-ジブロモ安息香酸エチルエステル

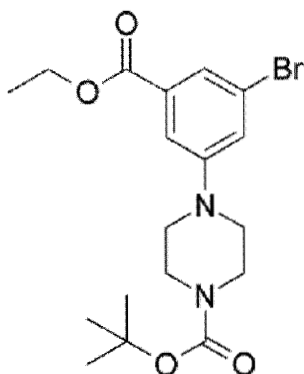


化合物b1と同様の条件で、3,5-ジブロモ安息香酸より、表題化合物を合成した。

[0493] [実施例318]

化合物i2

4-(3-ブロモ-5-エトキシカルボニルフェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル



3, 5-ジブロモ安息香酸エチルエステル（化合物 i 1、1.5 g、4.9 mmol）、ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（907 mg、4.9 mmol）、炭酸セシウム（4.76 g、15 mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（504 mg、0.49 mmol）および BINAP（606 mg、0.97 mmol）のトルエン混合液（25 mL）を、80℃にて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（1.05 g、52%）を淡黄色固体として得た。

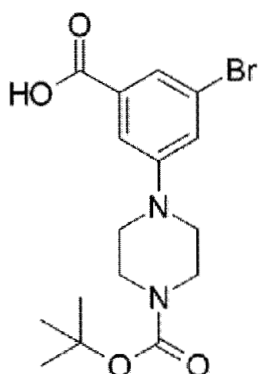
LCMS: m/z 413 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 3.25 分（分析条件 C）

[0494] [実施例 319]

化合物 i 3

4-（3-ブロモ-5-カルボキシフェニル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

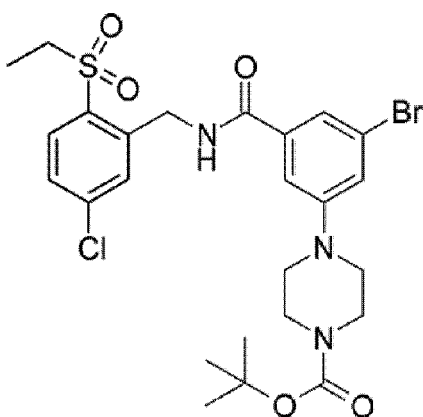


化合物 g 7 と同様の条件で、4-（3-ブロモ-5-エトキシカルボニル-フェニル）-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（化合物 i 2）より、表題化合物を合成した。

[0495] [実施例 3 2 0]

化合物 i 4

4-〔3-ブロモ-5-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル）-フェニル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

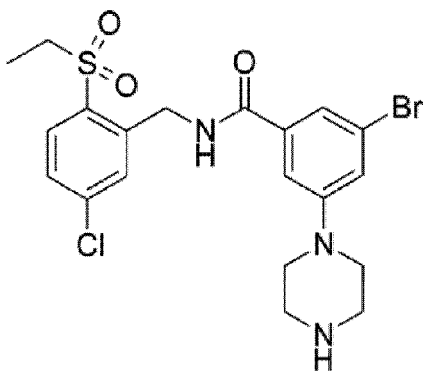


化合物 A-14 と同様の条件で、4-（3-ブロモ-5-カルボキシ-フェニル）-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（化合物 i 3）より、表題化合物を合成した。

[0496] [実施例 3 2 1]

化合物 I-1

3-ブロモ-N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-5-ピペラジン-1-イル-ベンズアミド



化合物B-1と同様の条件で、4-[3-ブロモ-5-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-フェニル]-ピペラジーン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(化合物i4)より、表題化合物を合成した。

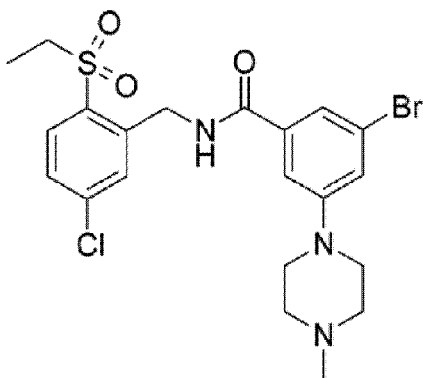
LCMS: m/z 500 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.51分(分析条件A)

[0497] [実施例322]

化合物I-2

3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-(4-メチル-ピペラジーン-1-イル)-ベンズアミド



化合物B-2と同様の条件で、3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-ピペラジーン-1-イル-ベンズアミド(化合物I-1)より、表題化合物を合成した。

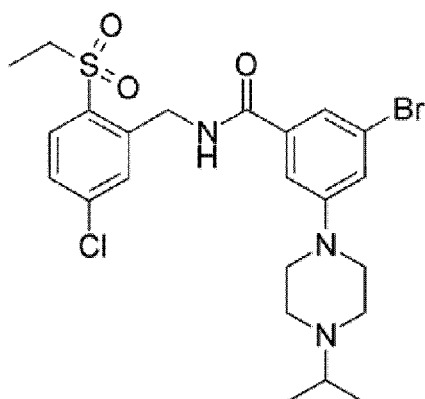
LCMS: m/z 514 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.51分(分析条件A)

[0498] [実施例323]

化合物I-3

3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-(4-イソプロピル-ピペラジーン-1-イル)-ベンズアミド



化合物 B-3 と同様の条件で、3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-ピペラジン-1-イルベンズアミド（化合物 I-1）より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として、THF の代わりに 1,4-ジオキサンを用い、85℃に加熱して反応を行った。

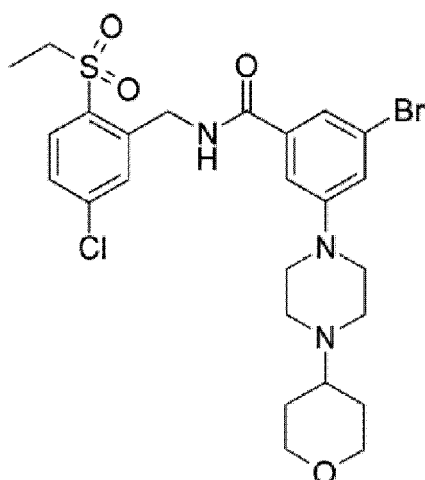
LCMS: m/z 542 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.54 分（分析条件 A）

[0499] [実施例 324]

化合物 I-4

3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-[4-(テトラヒドロピラン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]ベンズアミド



化合物 B-4 と同様の条件で、3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-ピペラジン-1-イルベンズアミド（化合物 I-1）より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として、THF の

代わりに 1, 4-ジオキサンを用い、85℃に加熱して反応を行った。

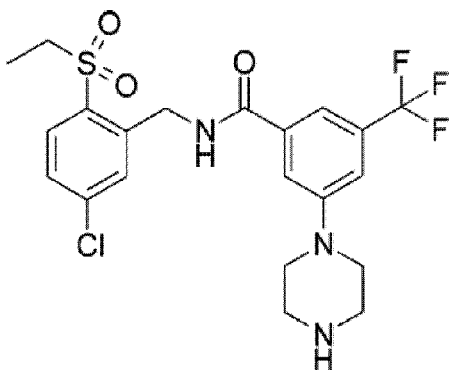
LCMS: m/z 584 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.53分 (分析条件A)

[0500] [実施例325]

化合物 I-5

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-(トリフルオロメチル)-1-イール-5-トリフルオロメチルベンズアミド



化合物 i 1、i 2、i 3、i 4、I-1と同様の条件で、3-クロロ-5-トリフルオロメチル安息香酸より、表題化合物を合成した。

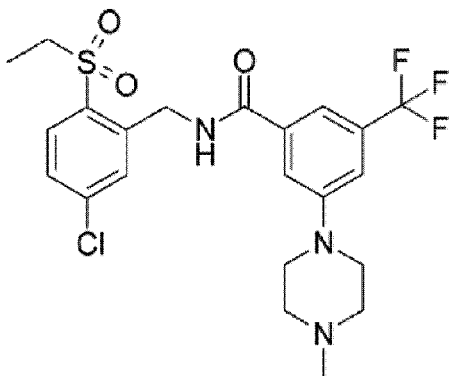
LCMS: m/z 490 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.52分 (分析条件A)

[0501] [実施例326]

化合物 I-6

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-(4-メチル-1-ピペラジン-1-イール)-5-トリフルオロメチルベンズアミド



化合物 B-2と同様の条件で、N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル

ーベンジル)ー3ーピペラジンー1ーイルー5ートリフルオロメチルーベンズアミド(化合物Iー5)より、表題化合物を合成した。

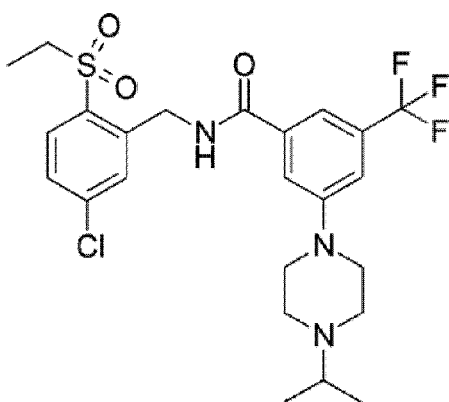
LCMS: m/z 504 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.53分(分析条件A)

[0502] [実施例327]

化合物Iー7

Nー(5ークロロー2ーエタンスルホニルーベンジル)ー3ー(4ーイソプロピルーピペラジンー1ーイル)ー5ートリフルオロメチルーベンズアミド



化合物Bー3と同様の条件で、Nー(5ークロロー2ーエタンスルホニルーベンジル)ー3ーピペラジンー1ーイルー5ートリフルオロメチルーベンズアミド(化合物Iー5)より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として、THFの代わりに1,4ージオキサンを用い、85℃に加熱して反応を行った。

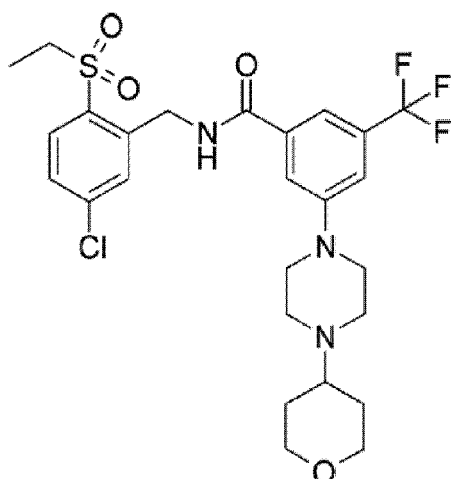
LCMS: m/z 532 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.55分(分析条件A)

[0503] [実施例328]

化合物Iー8

Nー(5ークロロー2ーエタンスルホニルーベンジル)ー3ー[4ー(テトラヒドロピランー4ーイル)ーピペラジンー1ーイル]ー5ートリフルオロメチルーベンズアミド



化合物 B-4 と同様の条件で、N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-3-ピペラジン-1-イル-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド（化合物 I-5）より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として、THF の代わりに 1, 4-ジオキサンを用い、85℃ に加熱して反応を行った。

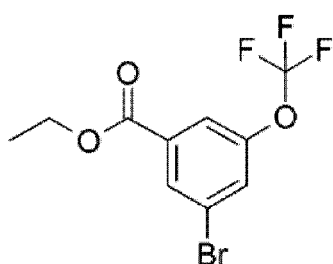
LCMS: m/z 574 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.54 分（分析条件 A）

[0504] [実施例 329]

化合物 i 5

3-ブロモ-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル

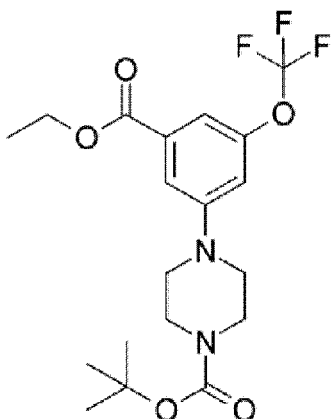


化合物 b 1 と同様の条件で、3-ブロモ-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸より、表題化合物を合成した。

[0505] [実施例 330]

化合物 i 6

4-（3-エトキシカルボニル-5-トリフルオロメトキシフェニル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

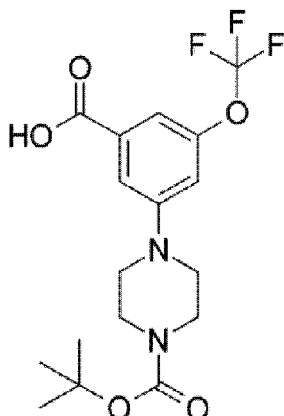


化合物 i 2 と同様の条件で、3-ブロモ-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル（化合物 i 5）より、表題化合物を合成した。

[0506] [実施例 3 3 1]

化合物 i 7

4-（3-カルボキシ-5-トリフルオロメトキシフェニル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

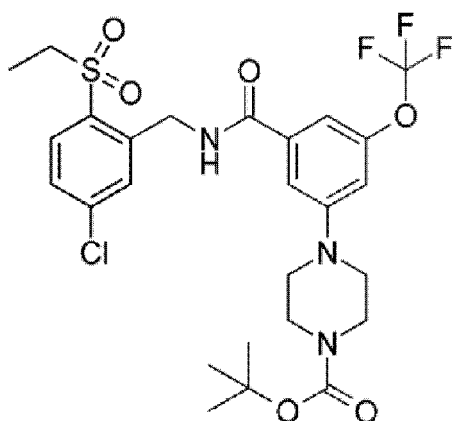


化合物 b 3 と同様の条件で、4-（3-エトキシカルボニル-5-トリフルオロメトキシフェニル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 i 6）より、表題化合物を合成した。

[0507] [実施例 3 3 2]

化合物 i 8

4-〔3-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル）-5-トリフルオロメトキシフェニル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

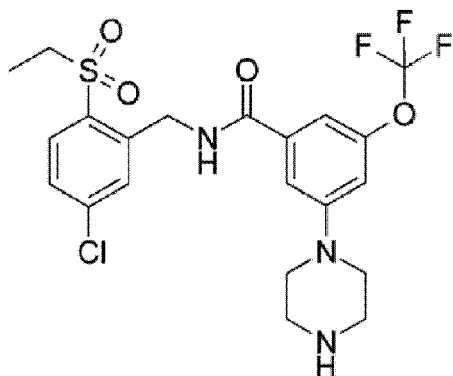


化合物 A-14 と同様の条件で、4-（3-カルボキシ-5-トリフルオロメトキシフェニル）-ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（化合物 i 7）より、表題化合物を合成した。

[0508] [実施例 333]

化合物 I-9

N-（5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル）-3-ピペラジーン-1-イル-5-トリフルオロメトキシベンズアミド



化合物 B-1 と同様の条件で、4-〔3-（5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジルカルバモイル）-5-トリフルオロメトキシフェニル〕-ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（化合物 i 8）より、表題化合物を合成した。

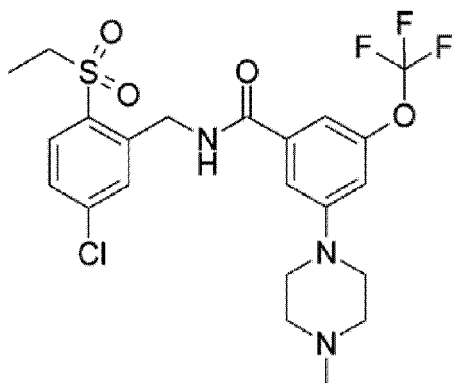
LCMS: m/z 506 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.55 分（分析条件 A）

[0509] [実施例 334]

化合物 I-10

N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-3-（4-メチル-
-ピペラジン-1-イル）-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



化合物B-2と同様の条件で、N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-3-ピペラジン-1-イル-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド（化合物I-9）より、表題化合物を合成した。

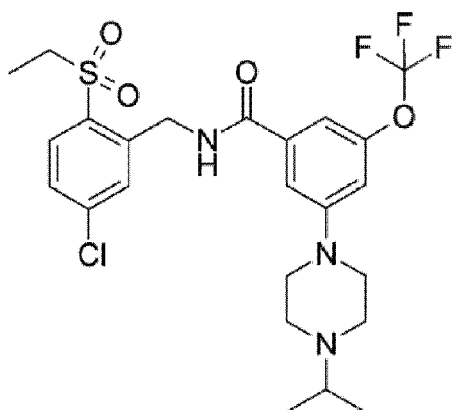
LCMS: m/z 520 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.54分（分析条件A）

[0510] [実施例335]

化合物I-11

N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-3-（4-イソプロピル-
ピペラジン-1-イル）-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミ
ド



化合物B-3と同様の条件で、N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-3-ピペラジン-1-イル-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド（化合物I-9）より、表題化合物を合成した。

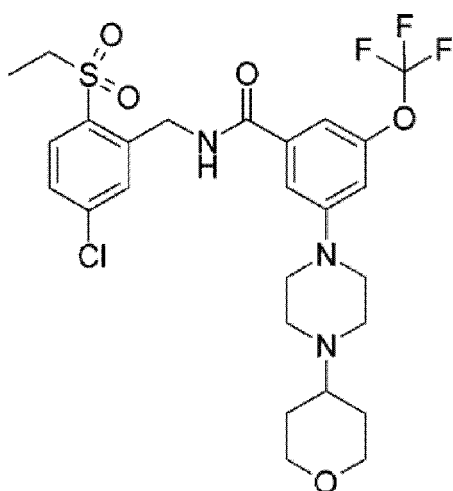
LCMS: m/z 548 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.56分 (分析条件A)

[0511] [実施例336]

化合物 I-12

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-[4-(テトラヒドロピラン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-5-トリフルオロメトキシベンズアミド



化合物B-4と同様の条件で、N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-ピペラジン-1-イル-5-トリフルオロメトキシベンズアミド (化合物I-9) より、表題化合物を合成した。

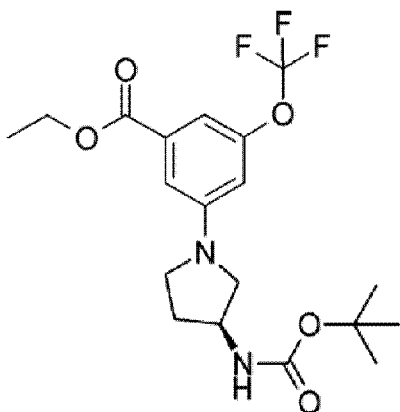
LCMS: m/z 590 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.57分 (分析条件A)

[0512] [実施例337]

化合物 i 9

3-((S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノピロリジン-1-イル)-5-トリフルオロメトキシ安息香酸エチルエステル

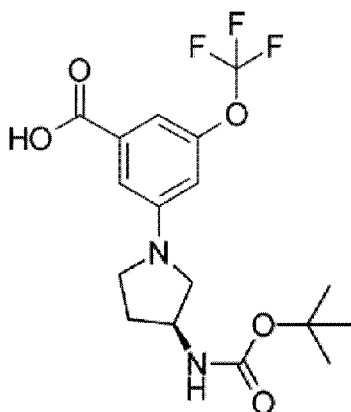


化合物 i 2 と同様の条件で、3-ブロモ-5-トリフルオロメトキシ安息香酸エチルエステル（化合物 i 5）より、表題化合物を合成した。ただし、ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの代わりに、（S）-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステルを用いて行った。

[0513] [実施例 338]

化合物 i 10

3-（（S）-3-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1-イル）-5-トリフルオロメトキシ安息香酸

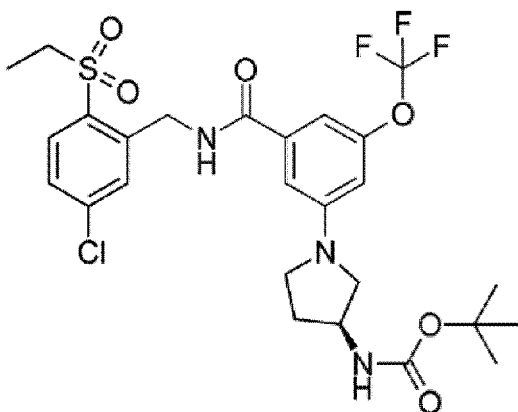


化合物 g 7 と同様の条件で、3-（（S）-3-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1-イル）-5-トリフルオロメトキシ安息香酸エチルエステル（化合物 i 9）より、表題化合物を合成した。

[0514] [実施例 339]

化合物 i 11

{ (S) - 1 - [3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジルカルバモイル) - 5 - トリフルオロメトキシ - フェニル] - ピロリジン - 3 - イル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

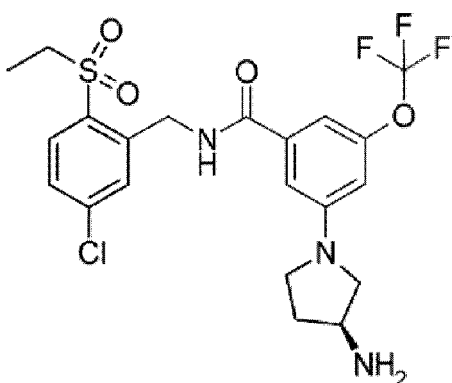


化合物 A - 14 と同様の条件で、3 - ((S) - 3 - tert - ブトキシルカルボニルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 5 - トリフルオロメトキシ安息香酸 (化合物 i 10) より、表題化合物を合成した。

[0515] [実施例 340]

化合物 I - 13

3 - ((S) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - N - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 5 - トリフルオロメトキシ - ベンズアミド



化合物 B - 1 と同様の条件で、 { (S) - 1 - [3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジルカルバモイル) - 5 - トリフルオロメトキシ - フェニル] - ピロリジン - 3 - イル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (化合物 i 11) より、表題化合物を合成した。

[0516] [美施例341]

HPLC保持時間：0.55分(分析条件A)

LCSMS : m/z 506 $[H+W]^+$

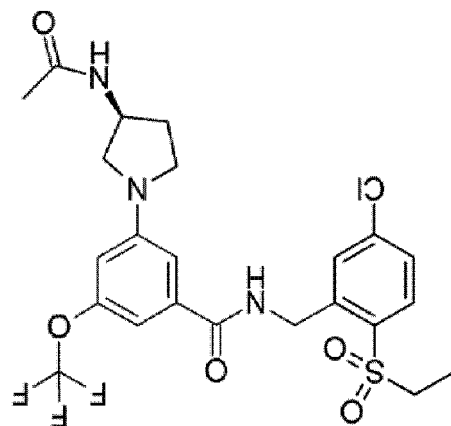
化合物 1-14

(S) - 3

- 5)

2025-02-27 15:00 - 16:00 (15分)

トニミツル



化合物B-7と同様の条件で、3-(S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-

- 9 - (11/10-11/11/12-12-12-12) - N - (11/1-1

トリフルオロメトキシベンゾアミド (化合物 1-13) より、表題化合物

を合成した。

LCSMS : m/z 548 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.77分(分析条件A)

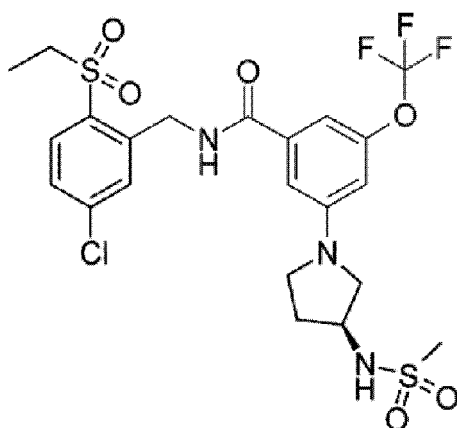
[0517] [实施例342]

化合物 1-15

N - (5-7□□-2-エタノールホスル-メチル) - 3 - (S) - 3

[illegible]

トキニキルニシテ



化合物B-9と同様の条件で、3-((S)-3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド(化合物I-13)より、表題化合物を合成した。

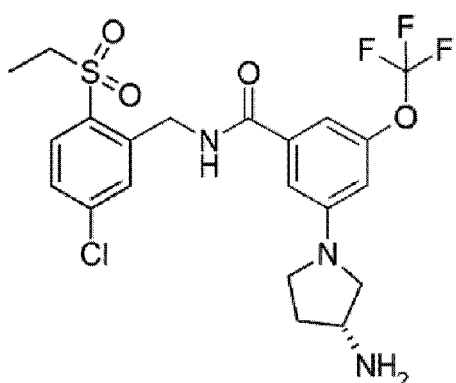
LCMS: m/z 584 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.81分(分析条件A)

[0518] [実施例343]

化合物I-16

3-((R)-3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド



化合物i9、i10、i11、I-13と同様の条件で、3-ブロモ-5-トリフルオロメトキシ安息香酸エチルエステル(化合物i5)より、表題化合物を合成した。ただし、化合物i9の条件においては、(S)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルエステルの代わりに、(

R) -ピロリジン-3-イル-カルバミソ酸 t e r t -ブチルエステルを用いた。

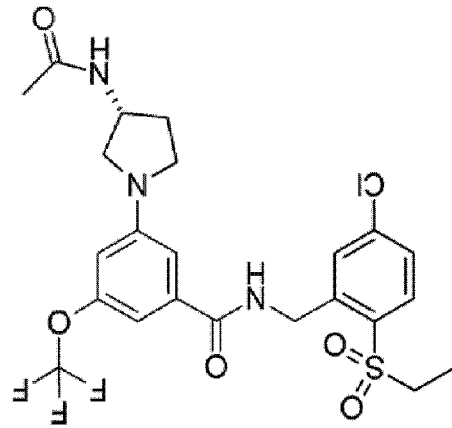
L C M S : m/z 506 [M+H]⁺
H P L C 保持時間 : 0.54 分 (分析条件 A)

[0519] [実施例 344]

化合物 1-17

3-((R)-3-アセチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメトキシ-

ベンズアミド



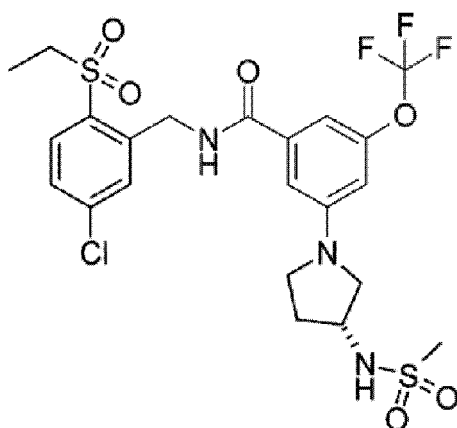
化合物 B-7 と同様の条件で、3-((R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド (化合物 1-16) より、表題化合物を合成した。

L C M S : m/z 548 [M+H]⁺
H P L C 保持時間 : 0.77 分 (分析条件 A)

[0520] [実施例 345]

化合物 1-18

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-((R)-3-メタンスルホニルアミノ-ピロリジン-1-イル)-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



化合物 B-9 と同様の条件で、3-((R)-3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド (化合物 I-16) より、表題化合物を合成した。

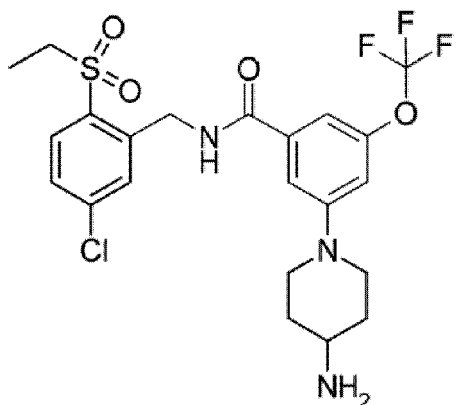
LCMS: m/z 584 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.81 分 (分析条件 A)

[0521] [実施例 346]

化合物 I-19

3-((4-アミノピペリジン-1-イル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド



化合物 i 9、i 10、i 11、I-13 と同様の条件で、3-ブロモ-5-トリフルオロメトキシ安息香酸エチルエステル (化合物 i 5) より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 i 9 の条件においては、(S)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチルエステルの代わりに、ピ

ペリジーン-4-イル-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステルを用いた。

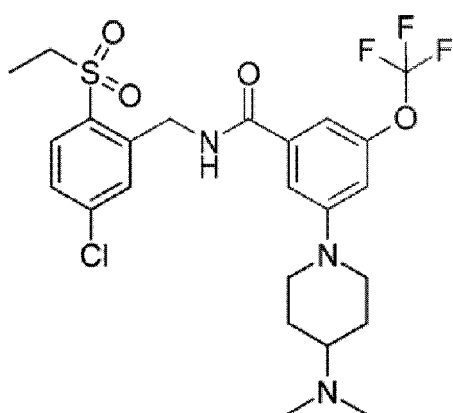
LCMS: m/z 520 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.55分 (分析条件A)

[0522] [実施例347]

化合物 I-20

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



化合物 B-2 と同様の条件で、3-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド (化合物 I-19) より、表題化合物を合成した。ただし、蟻酸の代わりに、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムを用い、溶媒として1,2-ジクロロエタンを使用した。

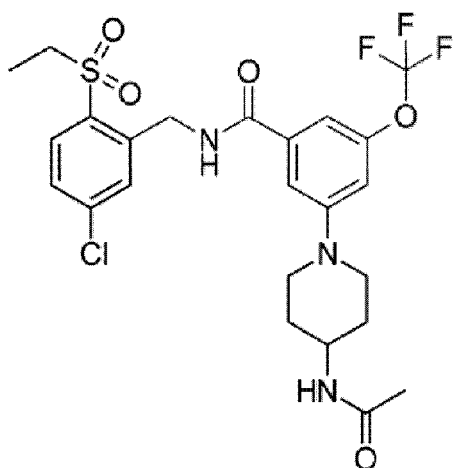
LCMS: m/z 548 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.56分 (分析条件A)

[0523] [実施例348]

化合物 I-21

3-(4-アセチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



化合物 B-7 と同様の条件で、3-(4-アミノピペリジン-1-イル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド (化合物 I-19) より、表題化合物を合成した。

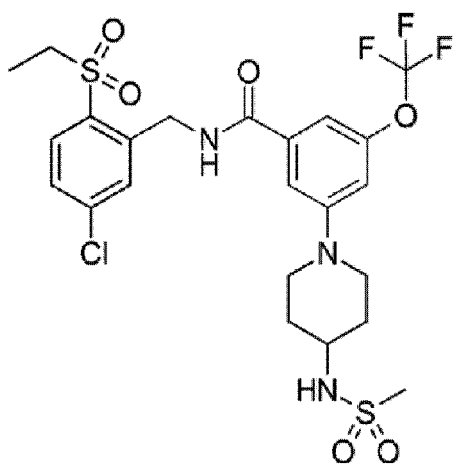
LCMS: m/z 562 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.76 分 (分析条件 A)

[0524] [実施例 349]

化合物 I-22

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-(4-メタンスルホニルアミノピペリジン-1-イル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド



化合物 B-9 と同様の条件で、3-(4-アミノピペリジン-1-イル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフル

オロメトキシベンズアミド（化合物 I-19）より、表題化合物を合成した。

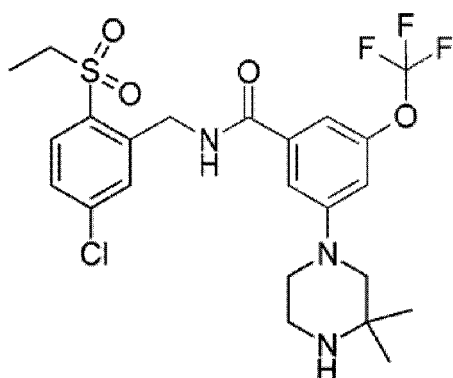
LCMS: m/z 598 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.80 分（分析条件 A）

[0525] [実施例 350]

化合物 I-23

N-（5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル）-3-（3,3-ジメチルピペラジン-1-イル）-5-トリフルオロメトキシベンズアミド



化合物 i 9、i 10、i 11、I-13と同様の条件で、3-ブロモ-5-トリフルオロメトキシ安息香酸エチルエステル（化合物 i 5）より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 i 9の条件においては、（S）-ピロリジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチルエステルの代わりに、2,2-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを用いた。

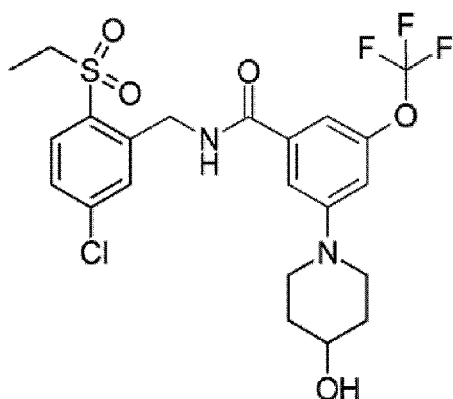
LCMS: m/z 534 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.57 分（分析条件 A）

[0526] [実施例 351]

化合物 I-24

N-（5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル）-3-（4-ヒドロキシピペリジン-1-イル）-5-トリフルオロメトキシベンズアミド



化合物 i 9、i 10、i 11と同様の条件で、3-ブロモ-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル（化合物 i 5）より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 i 9の条件においては、（S）-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸 t e r t -ブチルエステルの代わりに4-ヒドロキシ-ピペリジン、化合物 i 10の条件においては、6 N水酸化ナトリウム水溶液の代わりに1 N水酸化ナトリウム水溶液、化合物 i 11の条件においては、溶媒としてDMFの代わりにDCMをそれぞれ用いて行った。

LCMS : m/z 521 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 0.78分（分析条件A）

[0527] [実施例352～実施例355]

化合物 i 2と同様の条件で、以下の表10の化合物を3-ブロモ-N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド（化合物A-10）と対応する環状アミンを用いて合成した。

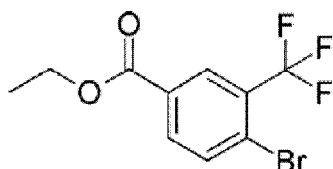
[0528]

[表10]

実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
352	I-25		N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-(4-モルホリン-4-イル-2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5-トリフルオロエトキシ-ベンズアミド	A	0.56	590
353	I-26		N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-(4-モルホリン-4-イル-2,2,2-トリフルオロエトキシ)-ベンズアミド	A	0.86	507
354	I-27		N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-(4-ピロリジン-1-イル-2,2,2-トリフルオロエトキシ)-ベンズアミド	A	0.57	574
355	I-28		N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1-エチル-ピペラジン-1-イル]-5-トリフルオロエトキシ-ベンズアミド	A	0.97	588

[0529] [実施例 3 5 6]

化合物 j 1

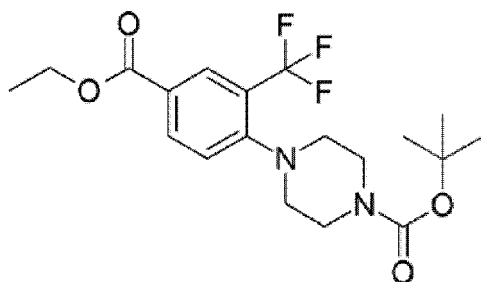
4-ブロモ-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル

化合物 b 1 と同様の条件で、4-ブロモ-3-トリフルオロメチル-安息香酸より、表題化合物を合成した。

[0530] [実施例 3 5 7]

化合物 j 2

4-(4-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

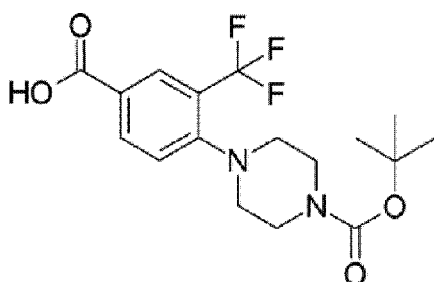


化合物 i 2 と同様の条件で、4-ブロモ-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 j 1）より、表題化合物を合成した。

[0531] [実施例 3 5 8]

化合物 j 3

4-（4-カルボキシ-2-トリフルオロメチル-フェニル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

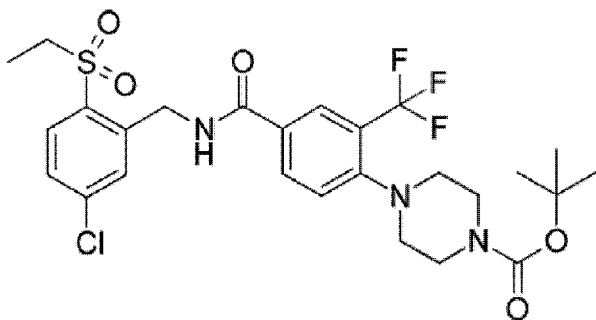


化合物 g 7 と同様の条件で、4-（4-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチル-フェニル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 j 2）より、表題化合物を合成した。

[0532] [実施例 3 5 9]

化合物 j 4

4-[4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメチル-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

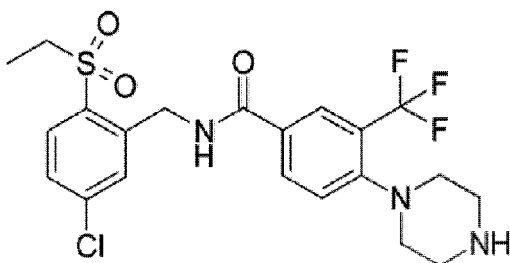


化合物 A-14 と同様の条件で、4-（4-カルボキシ-2-トリフルオロメチル-フェニル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 j 3）より、表題化合物を合成した。

[0533] [実施例 3 6 0]

化合物 J - 1

N - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 4 - ピペラジーン - 1 - イル - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド



化合物 B - 1 と同様の条件で、4 - [4 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジルカルバモイル) - 2 - トリフルオロメチル - フェニル] - ピペラジーン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (化合物 j 4) より、表題化合物を合成した。

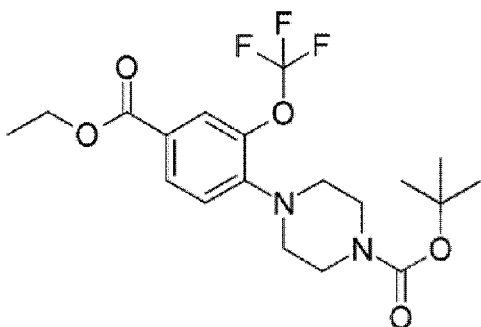
LCMS : m/z 490 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 1.42 分 (分析条件 D)

[0534] [実施例 361]

化合物 j 5

4 - (4 - エトキシカルボニル - 2 - トリフルオロメトキシー - フェニル) - ピペラジーン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル



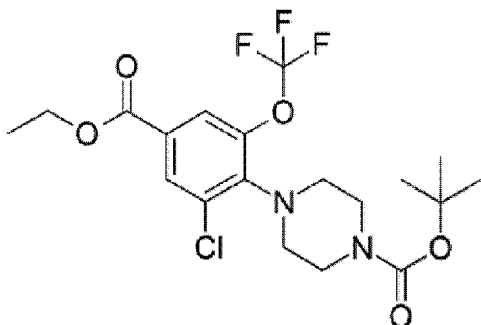
化合物 i 2 と同様の条件で、4 - クロロ - 3 - トリフルオロメトキシー - 安息香酸エチルエステルより、表題化合物を合成した。

[0535] [実施例 362]

化合物 j 6

4 - (2 - クロロ - 4 - エトキシカルボニル - 6 - トリフルオロメトキシー

フェニル)－ピペラジン－1－カルボン酸 tert－ブチルエステル

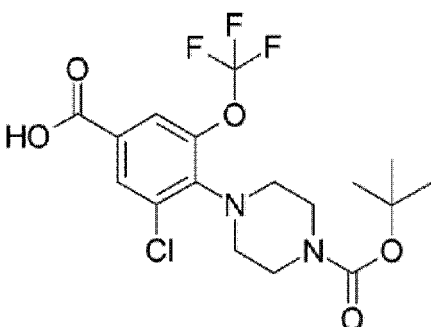


化合物 d 2 と同様の条件で、4－（4－エトキシカルボニル－2－トリフルオロメトキシーフェニル）－ピペラジン－1－カルボン酸 tert－ブチルエステル（化合物 j 5）より、表題化合物を合成した。

[0536] [実施例 3 6 3]

化合物 j 7

4－（4－カルボキシー－2－クロロ－6－トリフルオロメトキシーフェニル）－ピペラジン－1－カルボン酸 tert－ブチルエステル

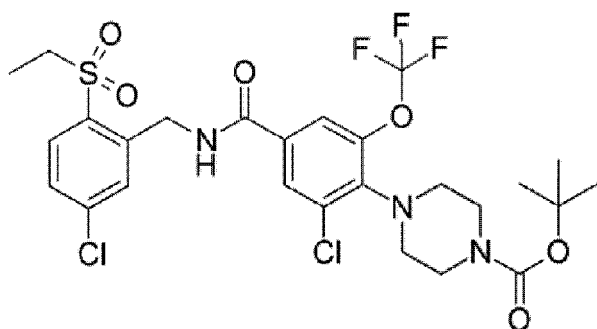


化合物 b 3 と同様の条件で、4－（2－クロロ－4－エトキシカルボニル－6－トリフルオロメトキシーフェニル）－ピペラジン－1－カルボン酸 tert－ブチルエステル（化合物 j 6）より、表題化合物を合成した。

[0537] [実施例 3 6 4]

化合物 j 8

4－〔2－クロロ－4－（5－クロロ－2－エタンスルホニル－ベンジルカルバモイル）－6－トリフルオロメトキシーフェニル〕－ピペラジン－1－カルボン酸 tert－ブチルエステル

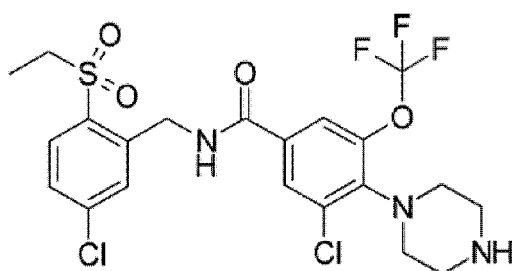


化合物 A-14 と同様の条件で、4-（4-カルボキシ-2-クロロ-6-トリフルオロメトキシフェニル）-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（化合物 j 7）より、表題化合物を合成した。

[0538] [実施例 365]

化合物 J-2

3-クロロ-N-（5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル）-4-ピペラジン-1-イル-5-トリフルオロメトキシベンズアミド



化合物 B-1 と同様の条件で、4-〔2-クロロ-4-（5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジルカルバモイル）-6-トリフルオロメトキシフェニル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（化合物 j 8）より、表題化合物を合成した。

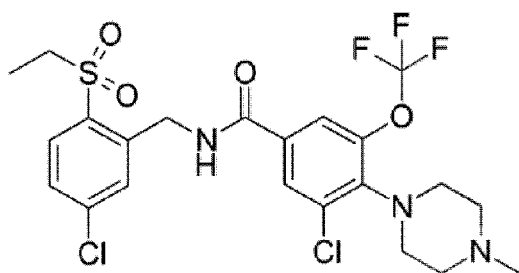
LCMS： m/z 540 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間：0.54 分（分析条件 A）

[0539] [実施例 366]

化合物 J-3

3-クロロ-N-（5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル）-4-（4-メチルピペラジン-1-イル）-5-トリフルオロメトキシベンズアミド



化合物B-2と同様の条件で、3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-ピペラジン-1-イル-5-トリフルオロメトキシベンズアミド(化合物J-2)より、表題化合物を合成した。

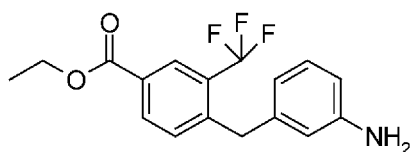
LCMS: m/z 554 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.53分(分析条件A)

[0540] [実施例367]

化合物bb1

4-[(3-アミノフェニル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル



4-(ブロモメチル)-3-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物b6, 30.0mg, 0.096mmol)、(3-アミノフェニル)ボロン酸(18.5mg, 0.135mmol)、炭酸カリウム(40.0mg, 0.289mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(11.1mg, 9.64μmol)の1,2-ジメトキシエタン/水(2/1)の混合溶媒懸濁液(0.9ml)を70℃にて2時間攪拌した。反応混合液に水と酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン)で精製し、表題化合物(20.0mg, 64%)を黄色油状物質として得た。

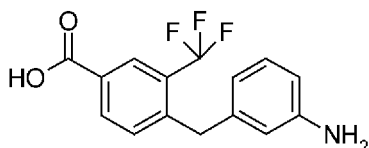
LCMS: m/z 324 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.80分（分析条件F）

[0541] [実施例368]

化合物bb2

4-[(3-アミノフェニル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸

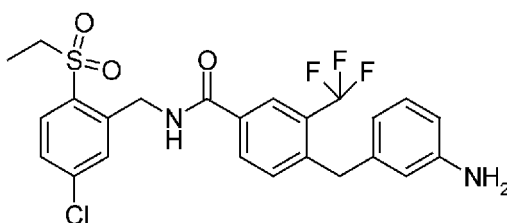


化合物b8と同様の条件で、4-[(3-アミノフェニル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル（化合物bb1）より、表題化合物を合成した。

[0542] [実施例369]

化合物BB-1

4-[(3-アミノフェニル)メチル]-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物A-21と同様の条件で、（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メタンアミン塩酸塩（化合物a3）より、表題化合物を合成した。ただし、3-(トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに4-[(3-アミノフェニル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸（化合物bb2）を用いた。

LCMS: m/z 511 [M+H]⁺

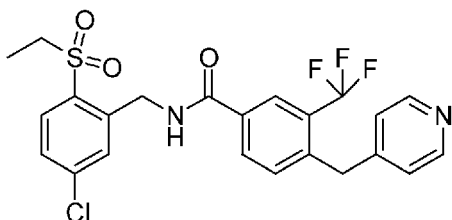
HPLC保持時間：0.76分（分析条件F）

[0543] [実施例370]

化合物BB-2

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(ピ

リジン-4-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物 b b 1、b b 2、B B-1 と同様の条件で、4-(ブロモメチル)-3-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物 b 6)より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 b b 1 の条件においては、(3-アミノフェニル)ボロン酸の代わりに4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンを用い、化合物 B B-1 の条件においては、4-[(3-アミノフェニル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物 b b 2)の代わりに4-(ピリジン-4-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)安息香酸を用いた。

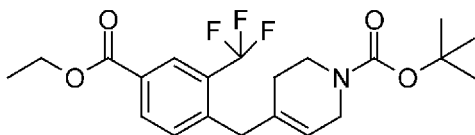
LCMS: m/z 497 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.57 分(分析条件 F)

[0544] [実施例 371]

化合物 b b 3

4-[[4-エトキシカルボニル-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

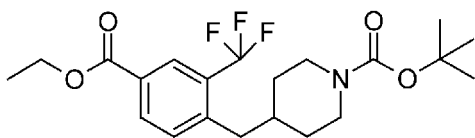


化合物 b b 1 と同様の条件で、4-(ブロモメチル)-3-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物 b 6)より、表題化合物を合成した。ただし、(3-アミノフェニル)ボロン酸の代わりに、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを用いた。

[0545] [実施例 372]

化合物 b b 4

4-[[4-エトキシカルボニル-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル



4-[[4-エトキシカルボニル-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(化合物bb3, 34.0mg, 82.2μmol)のMeOH溶液(1ml)に10%パラジウム-活性炭素(10mg)を加え、水素雰囲気下室温にて16時間攪拌した。反応混合液にDCMを加え、メンブランフィルターで濾過後、濾液を減圧濃縮し、表題化合物(31.0mg, 91%)を無色油状物質として得た。

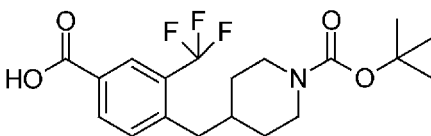
LCMS: m/z 416 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.10分(分析条件F)

[0546] [実施例373]

化合物 b b 5

4-[[1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペリジン-4-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸

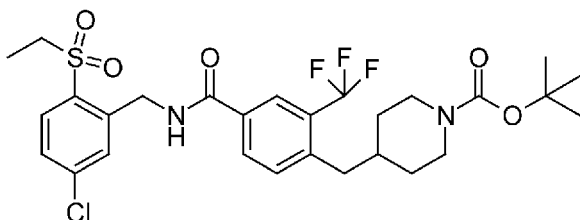


化合物b8と同様の条件で、4-[[4-エトキシカルボニル-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(化合物bb4)より、表題化合物を合成した。

[0547] [実施例374]

化合物 b b 6

4-[[4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-

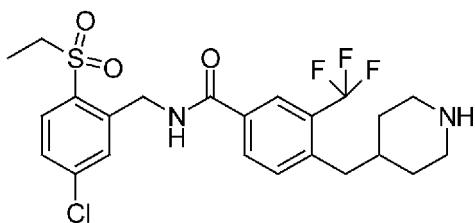
1-カルボン酸tert-ブチル

化合物A-21と同様の条件で、（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メタンアミン塩酸塩（化合物a3）より、表題化合物を合成した。ただし、3-（トリフルオロメチル）安息香酸の代わりに4-[[1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペリジン-4-イル]メチル]-3-（トリフルオロメチル）安息香酸（化合物bb5）を用いた。

[0548] [実施例375]

化合物BB-3

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(ピペリジン-4-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物B-1と同様の条件で、4-[[4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（化合物bb6）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 503 [M+H]⁺

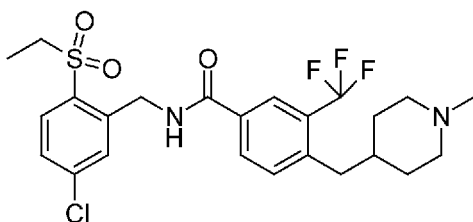
HPLC保持時間: 0.54分（分析条件F）

[0549] [実施例376]

化合物BB-4

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[(

1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物B-2と同様の条件で、N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(ピペリジン-4-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物BB-3)より、表題化合物を合成した。

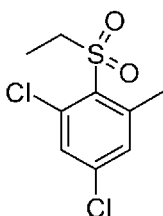
LCMS: m/z 517 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.54分(分析条件F)

[0550] [実施例377]

化合物bb7

1,5-ジクロロ-2-エタンスルホニル-3-メチルベンゼン



亜硫酸ナトリウム(534mg、4.24mmol)、炭酸水素ナトリウム(712mg、8.48mmol)の水溶液(5ml)に塩化2,4-ジクロロ-6-メチルベンゼンスルホニル(1.00g、3.90mmol)を加え75℃にて1時間攪拌した。これにヨードエタン(1.98ml、19.0mmol)を加えて100℃にて11時間攪拌した。ヨードエタン(0.988ml、9.60mmol)を加え、100℃にてさらに3時間攪拌した。反応液にDCMを加えて抽出し、有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン)で精製し、表題化合物(664mg、68%)を無色油状

物質として得た。

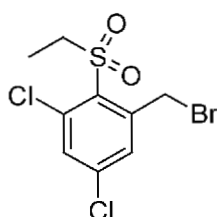
L C M S : m/z 253 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 0.79 分 (分析条件 D)

[0551] [実施例 378]

化合物 b b 8

1-(ブロモメチル)-3,5-ジクロロ-2-エチルスルホニルベンゼン

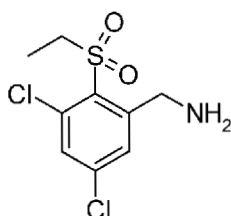


化合物 b 6 と同様の条件で、1,5-ジクロロ-2-エタンスルホニル-3-メチルベンゼン (化合物 b b 7) より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として四塩化炭素の代わりにアセトニトリルを用いた。

[0552] [実施例 379]

化合物 b b 9

(3,5-ジクロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン



(1-(ブロモメチル)-3,5-ジクロロ-2-エチルスルホニルベンゼン (化合物 b b 8、140 mg、0.422 mmol) の EtOH 溶液 (2 ml) に、氷冷下 25% アンモニウム水溶液 (4 ml) を加え、室温に戻して 30 分攪拌した。さらに、反応懸濁液に THF (2 ml) を加えて反応溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/ジクロロメタン) で精製した。得られた混合物をさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン、続いてメタノール/ジクロロメタン) で

精製し、表題化合物（81.9 mg, 72%）を淡黄色油状物質として得た。

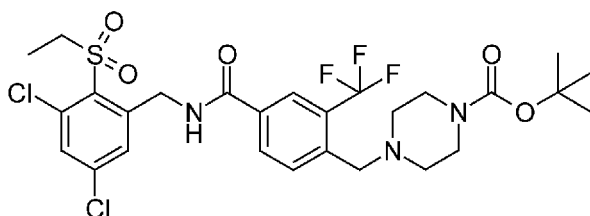
LCMS: m/z 268 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.36分（分析条件A）

[0553] [実施例380]

化合物bb10

4-[[4-[(3,5-ジクロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル



（3,5-ジクロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メタンアミン（化合物bb9、12.3 mg、45.8 μmol ）、4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸（化合物b3、20.1 mg、47.1 μmol ）、HATU（21.4 mg、56.3 μmol ）のDMF溶液（0.5 ml）にDIPEA（18.0 μl 、0.101 mmol）を加え、窒素雰囲気下室温にて30分撹拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／n-ヘキサン）で精製し、表題化合物（20.2 mg, 69%）を無色泡状物質として得た。

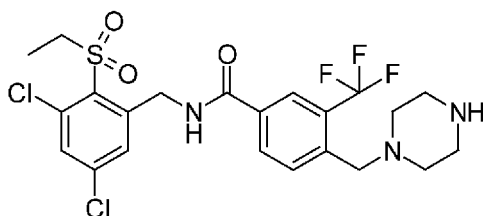
LCMS: m/z 638 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.84分（分析条件D）

[0554] [実施例381]

化合物bb11

N-[(3, 5-ジクロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(ピペラジーン-1-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

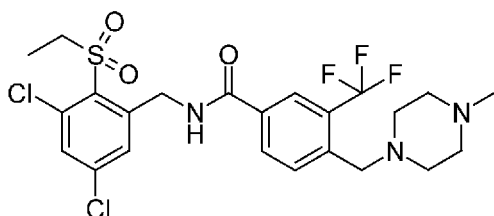


化合物B-57と同様の条件で、4-[[4-[(3, 5-ジクロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (化合物bb10) より、表題化合物を合成した。

[0555] [実施例382]

化合物BB-5

N-[(3, 5-ジクロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[(4-メチルピペラジーン-1-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物B-2と同様の条件で、N-[(3, 5-ジクロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(ピペラジーン-1-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物bb11) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 552 $[M+H]^+$

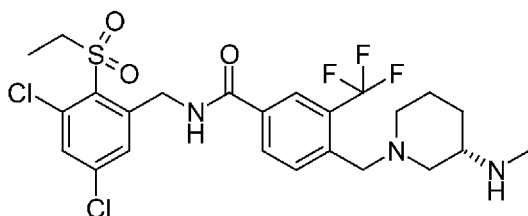
HPLC保持時間: 1.53分 (分析条件D)

[0556] [実施例383]

化合物BB-6

N-[(3, 5-ジクロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-

－ [[(3 S) － 3 － (メ
チルアミノ) ピペリジン－ 1 － イル] メチル] － 3 － (トリフルオロメチル
) ベンズアミド



化合物 b b 1 0、b b 1 1 と同様の条件で、(3, 5-ジクロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン(化合物 b b 9)より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 b b 1 0 の条件で 4- [[4- [(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル] ピペラジン-1-イル] メチル] -3- (トリフルオロメチル)安息香酸(化合物 b 3)の代わりに 4- [[(3 S) -3- [メチルー [(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル] アミノ] ピペリジン-1-イル] メチル] -3- (トリフルオロメチル)安息香酸(化合物 b 1 7)を用いた。

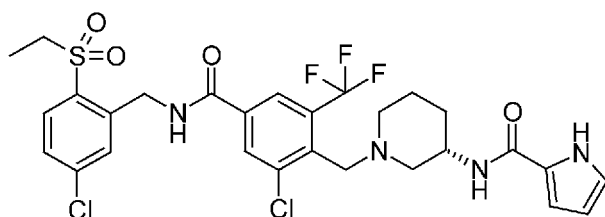
L C M S : m/z 566 [M+H]⁺

H P L C 保持時間 : 1.33 分 (分析条件 D)

[0557] [実施例 384]

化合物 D D - 1

N- [(3 S) -1- [[2-クロロ-4- [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル] -6- (トリフルオロメチル)フェニル] メチル] ピペリジン-3-イル] -1 H-ピロール-2-カルボキサミド



4- [[(3 S) -3-アミノピペリジン-1-イル] メチル] -3-クロロ-N- [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル] -5

ー（トリフルオロメチル）ベンズアミド（化合物D-18, 30.0 mg, 0.054 mmol）、ピロール-2-カルボン酸（7.24 mg, 0.065 mmol）およびDIPEA（27.0 μl, 0.163 mmol）のDCM溶液（1 ml）を氷水浴中0℃に冷却してHBTU（24.7 mg, 0.065 mmol）を加えた後、室温にて16時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮後、得られた残渣を分取HPLC（水／アセトニトリル、0.05% TFA）で精製し、表題化合物（22.0 mg、収率62%）を無色固体として得た。

LCMS: m/z 645 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.64分（分析条件F）

[0558] [実施例385～実施例387、実施例402～実施例404]

化合物DD-1と同様の条件で、以下の表11の化合物を4-[[[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド（化合物D-18）と、対応するカルボン酸を用いて合成した。

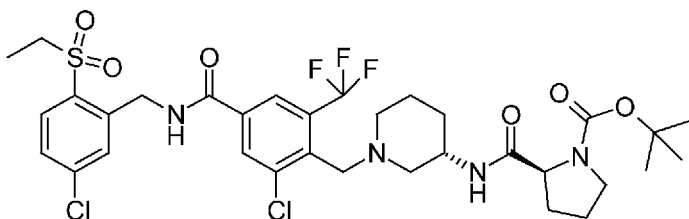
[0559] [表11]

実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
385	DD-2		N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド	F	0.52	646
386	DD-3		N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	F	0.58	646
387	DD-4		N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	F	0.54	646
402	DD-18		3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[[(3S)-3-[(2-ヒドロキシアセチル)アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	F	0.54	610
403	DD-19		3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[[(3S)-3-[(3-ヒドロキシプロパノイル)アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	F	0.51	624
404	DD-20		3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[[(3S)-3-[(2-シアノアセチル)アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	F	0.61	619

[0560] [実施例 388]

化合物 d d 1

(2S) - 2 - [[(3S) - 1 - [[2-クロロ-4 - [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル] - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン-3-イル] カルバモイル] ピロリジン-1-カルボン酸 t e r t -ブチル

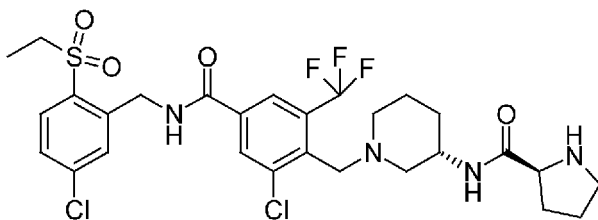


化合物DD-1と同様の条件で、4 - [[(3S) - 3-アミノピペリジン-1-イル] メチル] - 3-クロロ-N - [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (化合物D-18) より、表題化合物を合成した。ただし、カルボン酸として1H-ピロール-2-カルボン酸の代わりに(2S) - 1 - [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] ピロリジン-2-カルボン酸を用いた。

[0561] [実施例 389]

化合物DD-5

(2S) - N - [(3S) - 1 - [[2-クロロ-4 - [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル] - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン-3-イル] ピロリジン-2-カルボキサミド



化合物B-1と同様の条件で、(2S) - 2 - [[(3S) - 1 - [[2-クロロ-4 - [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチルカル

ルバモイル] - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン
- 3 - イル] カルバモイル] ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル
(化合物 dd 1) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 649 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.48 分 (分析条件 F)

[0562] [実施例 390 ~ 実施例 401]

化合物 dd 1、DD-5 と同様の条件で、以下の表 12 の化合物を 4 -
[(3S) - 3 - アミノピペリジン-1-イル] メチル] - 3 - クロロ-N
- [(5 - クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル] - 5 - (トリ
フルオロメチル) ベンズアミド (化合物 D-18) と、対応するカルボン酸
を用いて合成した。

[0563]

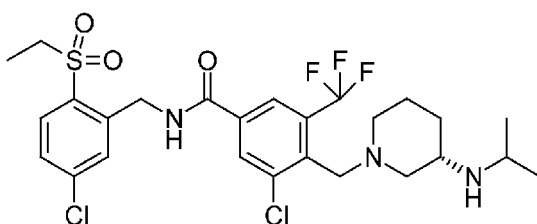
[表12]

実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
390	DD-6		(2R)-N-[(3S)-1-[[2-(4-クロロ-4-[[5-(クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]ピペリジン-2-カルボキサミド	F	0.47	649
391	DD-7		(3S)-N-[(3S)-1-[[2-(4-クロロ-4-[[5-(クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]ピペリジン-3-カルボキサミド	F	0.45	649
392	DD-8		(3R)-N-[(3S)-1-[[2-(4-クロロ-4-[[5-(クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]ピペリジン-3-カルボキサミド	F	0.45	649
393	DD-9		N-[(3S)-1-[[2-(4-クロロ-4-[[5-(クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド	F	0.44	663
394	DD-10		(3R)-N-[(3S)-1-[[2-(4-クロロ-4-[[5-(クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]ピペリジン-3-カルボキサミド	F	0.46	663
395	DD-11		(3S)-N-[(3S)-1-[[2-(4-クロロ-4-[[5-(クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]ピペリジン-3-カルボキサミド	F	0.46	663
396	DD-12		(2S)-N-[(3S)-1-[[2-(4-クロロ-4-[[5-(クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]ピペリジン-2-カルボキサミド	F	0.48	663
397	DD-13		(2R)-N-[(3S)-1-[[2-(4-クロロ-4-[[5-(クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]ピペリジン-2-カルボキサミド	F	0.47	663
398	DD-14		3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[[(3S)-3-[[2-(4-クロロ-4-[[5-(クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	F	0.45	623
399	DD-15		4-[[[(3S)-3-(4-アミノ-2-エチルスルホニルフェニル)ピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	F	0.44	637
400	DD-16		4-[[[(3S)-3-(5-アミノ-2-エチルスルホニルフェニル)ピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	F	0.44	651
401	DD-17		4-[[[(3S)-3-(6-アミノ-2-エチルスルホニルフェニル)ピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	F	0.45	665

[0564] [実施例 405]

化合物 DD-21

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[[(3S)-3-(プロパン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物B-3と同様の条件で、4-[[[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物D-18)より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒としてTHFの代わりにメタノールを用いた。

LCMS: m/z 594 $[M+H]^+$

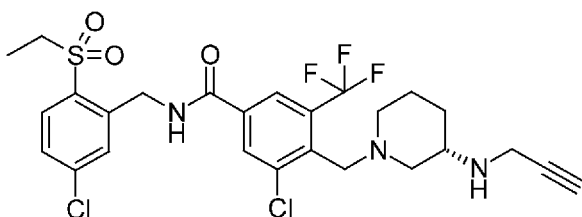
HPLC保持時間: 0.59分(分析条件F)

[0565] [実施例406]

4-[[[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物D-18, 50.0mg, 0.091mmol)およびDIPA(47.0 μ l, 0.272mmol)のクロロホルム溶液(1ml)に3-ブロモプロピン(16.0 μ l, 0.181mmol)を加えた後、室温にて16時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮後、得られた残渣を分取HPLC(水/アセトニトリル、0.05%TFA)で精製し、化合物DD-22(17.5mg, 32%)、化合物DD-23(7.1mg, 12%)をそれぞれ黄色固体として得た。

[0566] 化合物DD-22

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]
]-4-[[[(3S)-3-(プロパー-2-イニルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

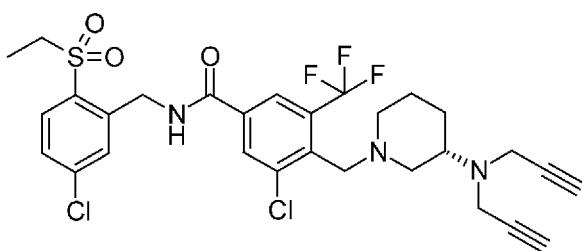


LCMS: m/z 590 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.59分 (分析条件F)

[0567] 化合物DD-23

4-[[[(3S)-3-[ビス(プロパー-2-イニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



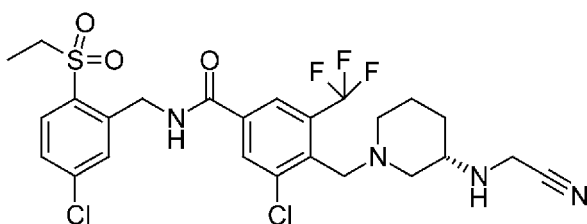
LCMS: m/z 628 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.67分 (分析条件F)

[0568] [実施例407]

化合物DD-24

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[[(3S)-3-(シアノメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物DD-22および化合物DD-23と同様の条件で、4-[[[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物D-18) より、表題化合物を合成した。ただし、3-ブロモプロピンの代わりに2-ヨードアセトニトリルを用いた。

LCMS: m/z 591 $[M+H]^+$

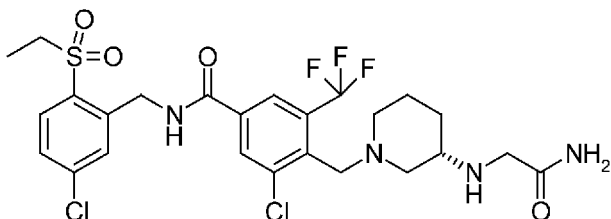
HPLC保持時間：0.55分（分析条件F）

[0569] [実施例408]

化合物DD-22および化合物DD-23と同様の条件で、4-[[[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド（化合物D-18）より、化合物DD-25と化合物DD-26を合成した。ただし、3-ブロモプロピンの代わりにブロモアセトアミドを用いた。

[0570] 化合物DD-25

4-[[[(3S)-3-[(2-アミノ-2-オキソエチル)アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

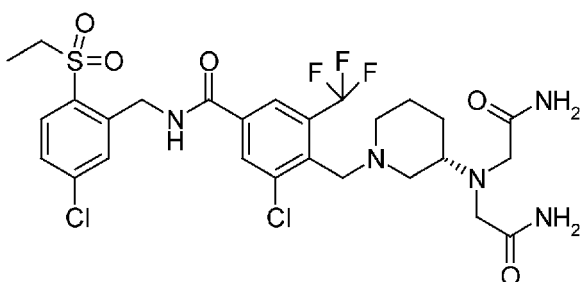


LCMS: m/z 609 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.56分（分析条件F）

[0571] 化合物DD-26

4-[[[(3S)-3-[[ビス(2-アミノ-2-オキソエチル)アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



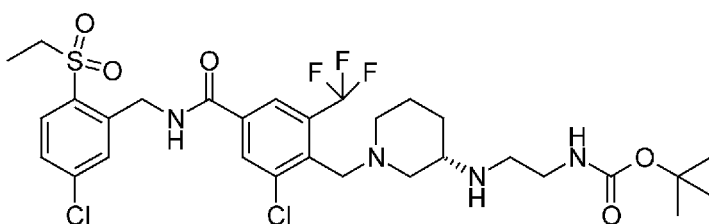
LCMS: m/z 666 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.47分 (分析条件F)

[0572] [実施例409]

化合物dd2

N-[2-[[(3S)-1-[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]アミノ]エチル]カルバミン酸tert-ブチル

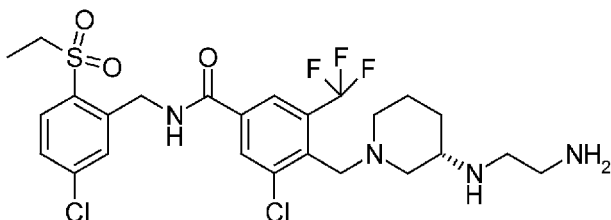


化合物H-5と同様の条件で、4-[[[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物D-18) より、表題化合物を合成した。ただし、ヨードエタンの代わりに(2-ブロモエチル)カルバミン酸tert-ブチルを用いた。

[0573] [実施例410]

化合物DD-27

4-[[[(3S)-3-(2-アミノエチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物B-1と同様の条件で、N-[2-[[(3S)-1-[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバ

モイル] - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン-3-イル] アミノ] エチル] カルバミン酸 *tert*-ブチル (化合物 dd 2) より、表題化合物を合成した。

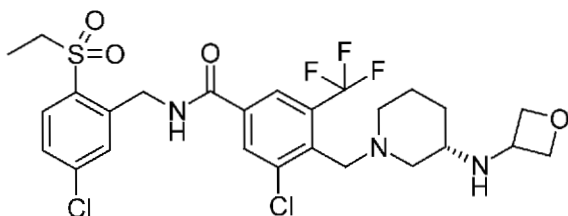
LCMS: m/z 595 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.45 分 (分析条件 F)

[0574] [実施例 411]

化合物 DD-28

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[(3S)-3-(オキセタン-3-イルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



4-[[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物 D-18, 35 mg, 0.063 mmol)、3-オキセタノン (6 μ l, 0.095 mmol) のクロロホルム懸濁溶液 (1 ml) に水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (20 mg, 0.095 mmol) を加え、室温にて攪拌した。20 時間後、3-オキセタノン (6 μ l, 0.095 mmol) と水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (25 mg, 0.118 mmol) を追加し、室温にてさらに 4 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣を分取 HPLC (水/アセトニトリル, 0.05% TFA) で精製し、表題化合物 (19 mg, 49%) を無色固体として得た。

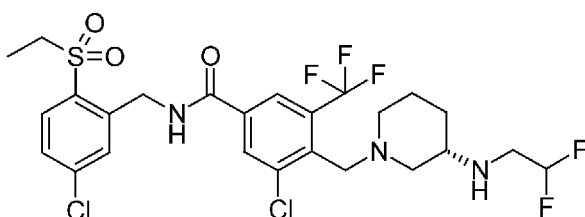
LCMS: m/z 608 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.56分（分析条件F）

[0575] [実施例412]

化合物DD-29

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]
-4-[[(3S)-3-(2,2-ジフルオロエチルアミノ)ピペリジ
ン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



4-[[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロ
ロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5
-(トリフルオロメチル)ベンズアミド（化合物D-18、55.0mg、
0.100mmol）およびDIPEA（21.0μl、0.119mmol）のTHF溶液（1ml）にトリフルオロメタンスルホン酸2,2-ジ
フルオロエチル（25.6mg、0.119mmol）を加え、70℃にて1
時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽
和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、
溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（
酢酸エチル／n-ヘキサン）で精製し、表題化合物（51.0mg、83%
）を無色固体として得た。

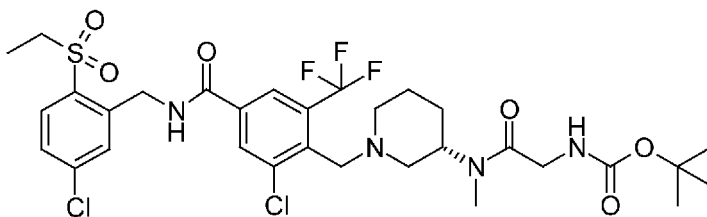
LCMS: m/z 616 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.59分（分析条件F）

[0576] [実施例413]

化合物dd3

N-[2-[[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-
エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメ
チル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-メチルアミノ]-2-

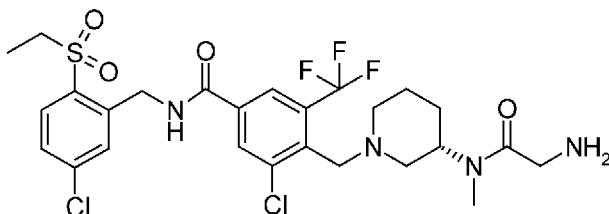
オキシエチル] カルバミン酸 t e r t - ブチル

化合物DD-1と同様の条件で、3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((S)-3-メチルアミノピペリジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド(化合物D-26)より、表題化合物を合成した。ただし、カルボン酸として1H-ピロール-2-カルボン酸の代わりに2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]酢酸を用いた。

[0577] [実施例414]

化合物DD-30

4-[[[(3S)-3-[(2-アミノアセチル)-メチルアミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



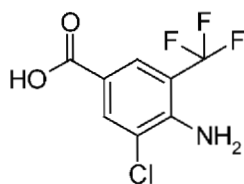
化合物B-57と同様の条件で、N-[2-[[[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-メチルアミノ]-2-オキシエチル]カルバミン酸 t e r t - ブチル(化合物dd3)より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 623 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.45分(分析条件F)

[0578] [実施例415]

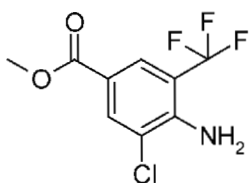
化合物dd4

4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸

化合物 d 6 と同様の条件で、4-アミノ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸より、表題化合物を合成した。

[0579] [実施例 4 1 6]

化合物 d d 5

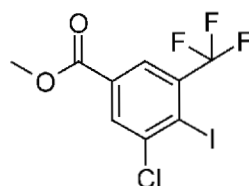
4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル

4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸（化合物 d d 4, 216 g, 901 mmol）の MeOH 溶液（1.08 L）に、硫酸（48 ml）を室温に加え、加熱還流下 13 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、リン酸三カリウム（191 g, 901 mmol）水溶液（2.59 L）を加え、pH を 9 に調整した。析出物を濾取、水洗後、減圧下乾燥し、表題化合物（216 g, 95%）を淡橙色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.99 (1H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$), 7.89 (1H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$), 6.62 (2H, brs), 3.81 (3H, s).

[0580] [実施例 4 1 7]

化合物 d d 6

3-クロロ-4-ヨード-5-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル

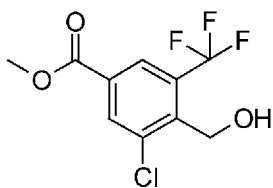
4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル(化合物dd5, 216g, 853mmol)のトリフルオロエタノール溶液(1.73L)に、硫酸(91ml)を室温に加え、-5℃に冷却後、亜硝酸ナトリウム(64.7g, 938mmol)水溶液(324ml)を24分かけて加え30分攪拌した。同温でヨウ化カリウム(149g, 895mmol)水溶液(324ml)を30分かけて加え、0℃で90分攪拌した後、チオ硫酸ナトリウム(215g, 1.71mol)水溶液(2.16L)を25分かけて加えた。反応混合液を20℃まで昇温し、析出物を濾取、エタノール/水混合溶液(1:1、2.16L)で洗浄後、減圧下乾燥し表題化合物(205g, 66%)を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.26 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 3.90 (3H, s).

[0581] [実施例418]

化合物dd7

3-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル



3-クロロ-4-ヨード-5-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル(化合物dd6, 500mg, 1.37mmol)のTHF溶液(2.7ml)を氷水浴下0℃に冷却し、0.74Mイソプロピルマグネシウムブロミド/THF溶液(2.23ml, 1.65mmol)を滴下し、同温で20分間攪拌した。N-ホルミルモルホリン(0.277ml, 2.74mmol)を加えた後、室温で2時間攪拌した。反応混合液を再度氷水浴下0℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム(78.0mg, 2.06mmol)を加え、同温で20分攪拌した後、さらに水素化ホウ素ナトリウム(40.0mg

, 1.06 mmol) を追加し、同温で 10 分攪拌した。反応混合液に 1 N 塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／n-ヘキサン）で精製し、表題化合物（223 mg、60%）を橙色油状物質として得た。

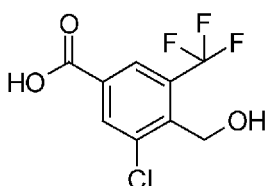
LCMS: m/z 269 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.68 分（分析条件 F）

[0582] [実施例 419]

化合物 dd8

3-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸

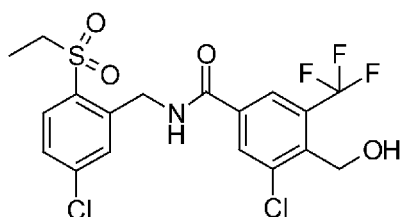


化合物 b8 と同様の条件で、3-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル（化合物 dd7）より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒としてエタノールの代わりにメタノールを用いた。

[0583] [実施例 420]

化合物 dd9

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



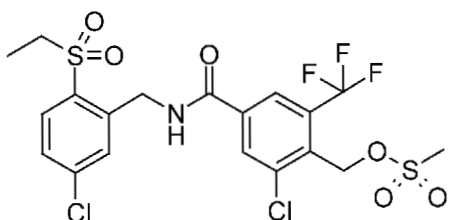
化合物 A-21 と同様の条件で、5-クロロ-2-エタンスルホニル-4-

ンジルアミン塩酸塩（化合物 a 3）より、表題化合物を合成した。ただし、カルボン酸として 3-（トリフルオロメチル）安息香酸の代わりに 3-クロロ-4-（ヒドロキシメチル）-5-（トリフルオロメチル）安息香酸（化合物 d d 8）を用いた。

[0584] [実施例 4 2 1]

化合物 d d 1 0

メタンスルホン酸 [2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル



3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド（化合物 d d 9, 383 mg, 0.814 mmol）、トリエチルアミン（0.340 ml, 2.44 mmol）の DCM 溶液（4 ml）を氷水浴中 0℃ に冷却下、塩化メタンスルホニル（0.082 ml, 1.06 mmol）を加え、同じ温度で 1 時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／n-ヘキサン）で精製し、表題化合物（305 mg、68%）を無色固体として得た。

LCMS: m/z 548 [M+H]⁺

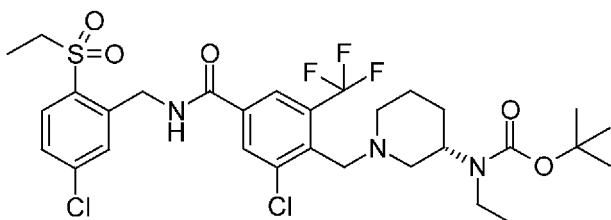
HPLC 保持時間: 0.80 分（分析条件 F）

[0585] [実施例 4 2 2]

化合物 d d 1 1

N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルス

ルホニルフェニル) メチルカルバモイル] - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン-3-イル] - N-エチルカルバミン酸 tert-ブチル



メタンスルホン酸 [2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル] - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル (化合物 dd 10, 30.0 mg, 0.055 mmol) の DMF 溶液 (0.5 ml) に N-エチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 tert-ブチル (37.5 mg, 0.164 mmol) を加え、50℃で1時間攪拌した。反応混合液に N-エチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 tert-ブチル (6.0 mg, 0.0263 mmol) を追加し同温で1時間攪拌した後、さらに N-エチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 tert-ブチル (6.0 mg, 0.0263 mmol) を追加し同温で1時間攪拌した。反応混合液を室温に冷却後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン) で精製し、表題化合物 (39.0 mg, quantity) を無色固体として得た。

LCMS: m/z 680 $[M+H]^+$

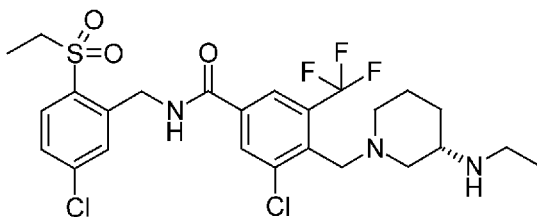
HPLC 保持時間: 0.83 分 (分析条件 F)

[0586] [実施例 423]

化合物 DD-31

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル] - 4 - [[(3S)-3-(エチルアミノ) ピペリジン-1-イル] メチル]

ル] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド



化合物 B-1 と同様の条件で、N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-エチルカルバミン酸 tert-ブチル (化合物 dd11) より、表題化合物を合成した。

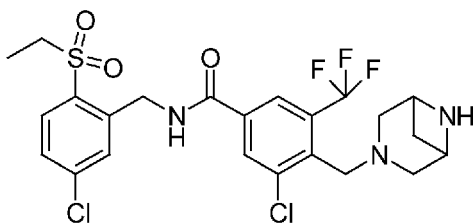
LCMS: m/z 580 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.58 分 (分析条件 F)

[0587] [実施例 424]

化合物 DD-32

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物 dd11、DD-31 と同様の条件で、メタンスルホン酸 [2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル (化合物 dd10) より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 dd11 の条件においては N-エチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルの代わりに 3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボン酸 tert-ブチルを用い、トリエチルアミンを添加して行った。

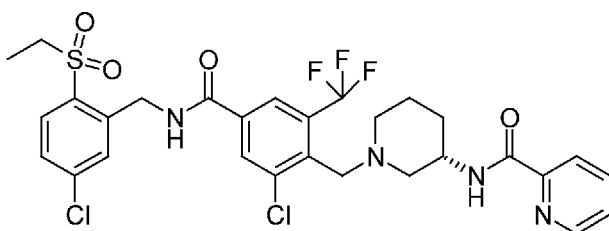
LCMS: m/z 550 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.55分 (分析条件F)

[0588] [実施例425]

化合物DD-33

N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド



化合物dd11と同様の条件で、メタンスルホン酸[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル(化合物dd10)より、表題化合物を合成した。ただし、N-エチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチルの代わりにN-[(3S)-ピペリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド二塩酸塩を用い、炭酸カリウムを添加して行った。

LCMS: m/z 657 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.76分 (分析条件F)

[0589] [実施例426、実施例432、実施例436～実施例437]

化合物dd11、DD-31と同様の条件で、以下の表13の化合物をメタンスルホン酸[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル(化合物dd10)と、対応するアミンを用いて合成した。

[0590]

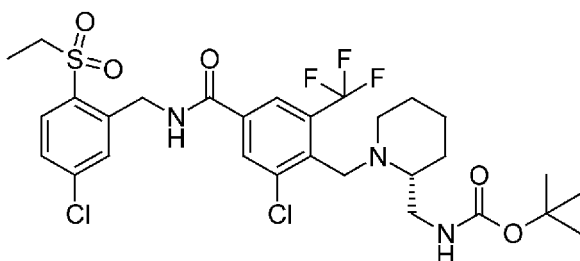
[表13]

実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
426	DD-34		4-[[[(7S)-7-アミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	F	0.54	564
432	DD-38		4-[[[(2S)-2-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	A	0.54	566
436	DD-41		3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[[(3S)-3-(2-ヒドロキシエチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	F	0.56	596
437	DD-42		3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[[(3S)-3-(2-フェニルメトキシエチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	F	0.65	686

[0591] [実施例427]

化合物dd12

N-[[[(2R)-1-[[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-2-イル]メチル]カルバミン酸tert-ブチル]

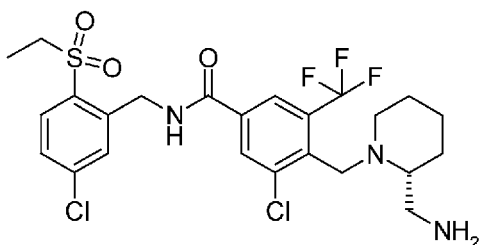


化合物b7と同様の条件で、メタンスルホン酸[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル(化合物dd10)より、表題化合物を合成した。ただし、N-[(3R)-ピロリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチルの代わりにN-[[[(2R)-ピペリジン-2-イル]メチル]カルバミン酸tert-ブチル、TEAの代わりにDIEAをそれぞれ用いた。

[0592] [実施例428]

化合物DD-35

4 - [[(2 R) - 2 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル] - 3 - クロロ - N - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド



化合物 B - 1 と同様の条件で、N - [[(2 R) - 1 - [[2 - クロロ - 4 - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル] - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン - 2 - イル] メチル] カルバミン酸 *tert* - ブチル (化合物 d d 1 2) より、表題化合物を合成した。

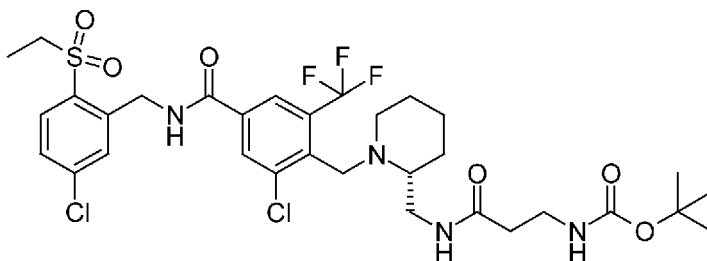
LCMS : m/z 566 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.55 分 (分析条件 A)

[0593] [実施例 4 2 9]

化合物 d d 1 3

N - [3 - [[(2 R) - 1 - [[2 - クロロ - 4 - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル] - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン - 2 - イル] メチルアミノ] - 3 - オキソプロピル] カルバミン酸 *tert* - ブチル



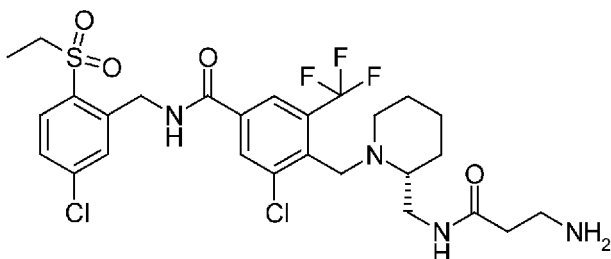
化合物 D D - 1 と同様の条件で、4 - [[(2 R) - 2 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル] - 3 - クロロ - N - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 5 - (トリフルオロメチル) ベン

ズアミド（化合物DD-35）より、表題化合物を合成した。ただし、1H-ピロール-2-カルボン酸の代わりに3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]プロパン酸を用い、HBTUの代わりにHATUを用いた。

[0594] [実施例430]

化合物DD-36

4-[[[(2R)-2-[(3-アミノプロパノイルアミノ)メチル]ピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物B-1と同様の条件で、N-[3-[[[(2R)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-2-イル]メチルアミノ]-3-オキソプロピル]カルバミン酸tert-ブチル（化合物dd13）より、表題化合物を合成した。

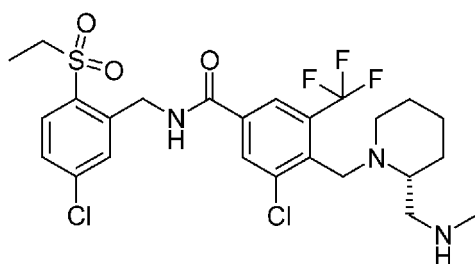
LCMS: m/z 637 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.42分（分析条件F）

[0595] [実施例431]

化合物DD-37

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[[(2R)-2-(メチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物 dd 1 2、DD-35 と同様の条件で、メタンスルホン酸 [2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル (化合物 dd 1 0) より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 dd 1 2 の条件においては N-[[(2R)-ピペリジン-2-イル]メチル]カルバミン酸 tert-ブチルの代わりに N-メチル-N-[[(2R)-ピペリジン-2-イル]メチル]カルバミン酸 tert-ブチルを用いた。

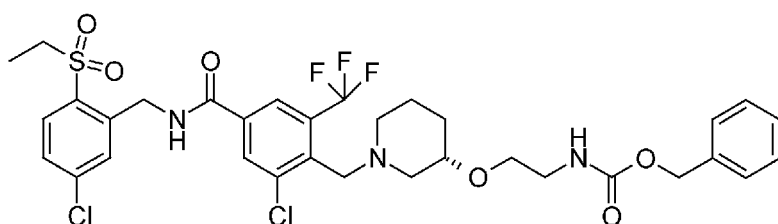
LCMS: m/z 580 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.60 分 (分析条件 F)

[0596] [実施例 433]

化合物 dd 1 4

N-[2-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]オキシエチル]カルバミン酸ベンジル



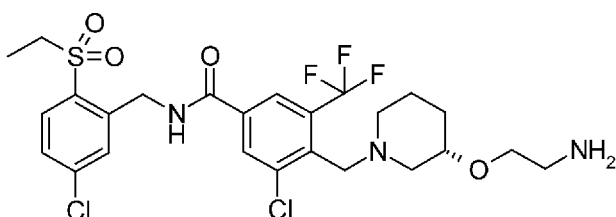
化合物 dd 1 1 と同様の条件で、メタンスルホン酸 [2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル (化合物 dd 1 0) より、表題化合物を合成した。ただし、N-エチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルの代わりに N-[2-[(3S)-

ピペリジン-3-イル] オキシエチル] カルバミン酸ベンジルを用いた。

[0597] [実施例 4 3 4]

化合物 DD-39

4-[[[(3S)-3-(2-アミノエトキシ)ピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



N-[2-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル] オキシエチル] カルバミン酸ベンジル (化合物 dd 14、23.0 mg、0.0310 mmol) に 25% 臭化水素/酢酸溶液 (1 ml) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物に 5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とした後、水層を DCM で 3 回抽出した。まとめた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣を分取 HPLC (水/アセトニトリル、0.05% TFA) で精製し、表題化合物 (9.50 mg, 50%) を無色固体として得た。

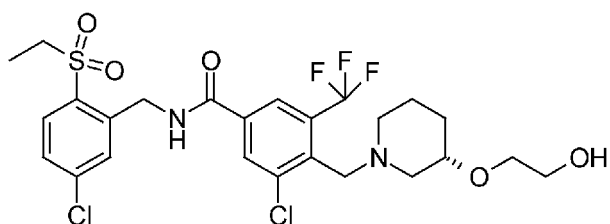
LCMS: m/z 596 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.41 分 (分析条件 F)

[0598] [実施例 4 3 5]

化合物 DD-40

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[[(3S)-3-(2-ヒドロキシエトキシ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物 dd 1 1 と同様の条件で、メタンスルホン酸 [2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル (化合物 dd 1 0) より、表題化合物を合成した。ただし、N-エチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルの代わりに2-[(3S)-ピペリジン-3-イル]オキシエタノールを用い、炭酸カリウムを添加して行った。

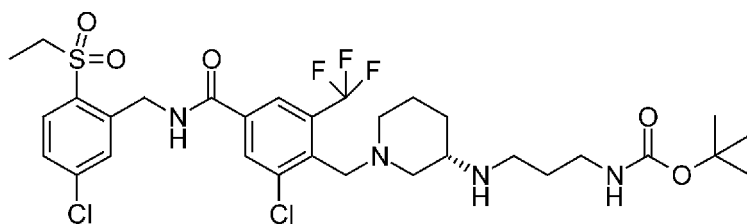
LCMS: m/z 597 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.51分 (分析条件F)

[0599] [実施例438]

化合物 dd 1 5

N-[[3-[[[(3S)-1-[[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]アミノ]プロピル]カルバミン酸 tert-ブチル]

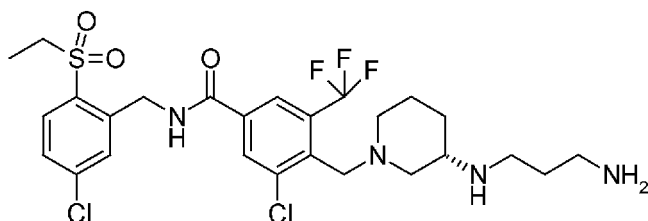


化合物 H-5 と同様の条件で、4-[[[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物 D-18) より、表題化合物を合成した。ただし、ヨードエタンの代わりに(3-ブロモプロピル)カルバミン酸 tert-ブチルを用いた。

[0600] [実施例439]

化合物DD-43

4-[[[(3S)-3-(3-アミノプロピルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物B-1と同様の条件で、N-[[3-[[[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]アミノ]プロピル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物dd15)より、表題化合物を合成した。

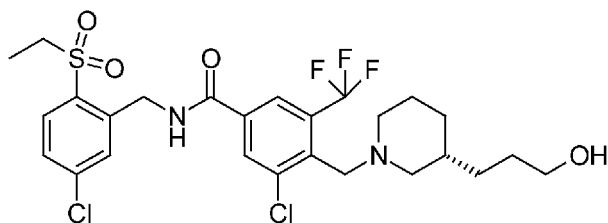
LCMS: m/z 609 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.47分(分析条件F)

[0601] [実施例440]

化合物DD-44

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[[(3R)-3-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物dd11と同様の条件で、メタンサルホン酸[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル(化合物dd10)より、表題

化合物を合成した。ただし、N-エチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチルの代わりに3-[(3R)-ピペリジン-3-イル]プロパン-1-オールを用いた。

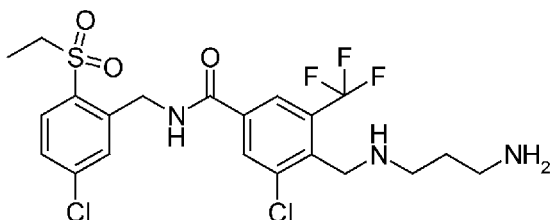
LCMS: m/z 595 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.53分(分析条件F)

[0602] [実施例441]

化合物DD-45

4-[(3-アミノプロピルアミノ)メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物dd11と同様の条件で、メタンスルホン酸[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル(化合物dd10)より、表題化合物を合成した。ただし、N-エチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチルの代わりに1,3-プロパンジアミンを用い、温度は室温で行った。

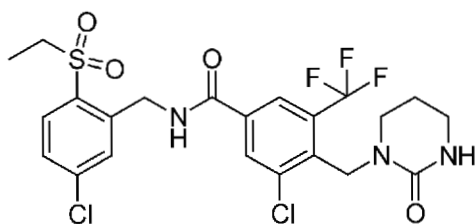
LCMS: m/z 526 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.38分(分析条件F)

[0603] [実施例442]

化合物DD-46

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[(2-オキソ-1,3-ジアジナン-1-イル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



4-[(3-アミノプロピルアミノ)メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物DD-45, 15.0 mg, 28.0 μmol)、DIPEA (7.5 μl) のDCM溶液 (20 ml) を0度に冷却し、クロロギ酸4-ニトロフェニル (5.90 mg, 29.0 μmol) のDCM溶液 (8 ml) を加え、1時間攪拌した。DIPEA (7.5 μl) を加え、0度で1.5時間、室温で3時間、過熱還流下1時間攪拌した。反応混合液を0度に冷却し、クロロギ酸4-ニトロフェニル (1.90 mg, 9.00 μmol) のDCM溶液 (1 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合液にDMF (20 ml) を加えた後、DCMを減圧濃縮により留去し、DIPEA (7.5 μl) を加え、室温で45分、60度で40分攪拌した。反応混合液を室温まで冷却した後、減圧濃縮して得られた残渣を分取HPLC (水/アセトニトリル、0.05% TFA) で精製し、表題化合物 (9.50 mg, 60%) を無色泡状物質として得た。

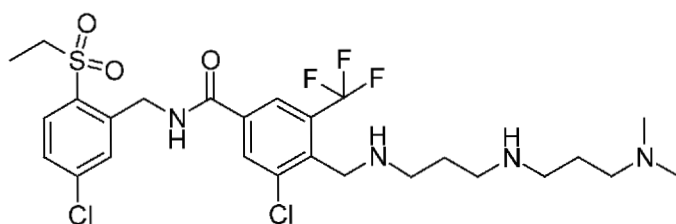
LCMS: m/z 552 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間: 0.71分 (分析条件F)

[0604] [実施例443]

化合物DD-47

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]
]-4-[[3-[3-(ジメチルアミノ)プロピルアミノ]プロピルアミ
ノ]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物 d d 1 1 と同様の条件で、メタンスルホン酸 [2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル (化合物 d d 1 0) より、表題化合物を合成した。ただし、N-エチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルの代わりに N'-(3-アミノプロピル)-N,N-ジメチル-1,3-プロパンジアミンを用い、温度は室温で行った。

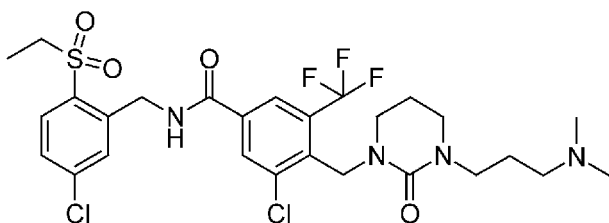
LCMS: m/z 611 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.34 分 (分析条件 F)

[0605] [実施例 444]

化合物 DD-48

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-オキソ-1,3-ジアジナン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物 DD-46 と同様の条件で、3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[3-[3-(ジメチルアミノ)プロピルアミノ]プロピルアミノ]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物 DD-47) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 637 $[M+H]^+$

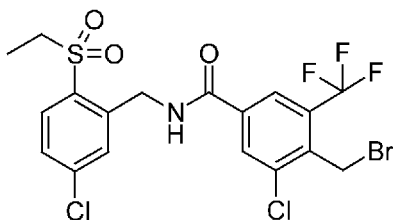
HPLC 保持時間: 0.57 分 (分析条件 F)

[0606] [実施例 445]

化合物 d d 1 6

4-(ブロモメチル)-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスル

ホニルフェニル) メチル] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド



3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物 dd 9, 165 mg, 0.351 mmol)、四臭化炭素 (175 mg, 0.526 mmol) の THF 溶液 (2 ml) にトリフェニルホスフィン (138 mg, 0.526 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / n-ヘキサン) で精製し、表題化合物 (152 mg, 81%) を無色固体として得た。

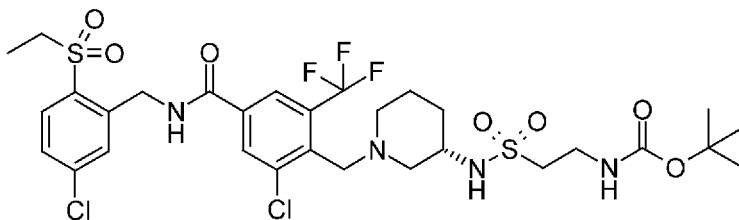
LCMS: m/z 532 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.95 分 (分析条件 F)

[0607] [実施例 446]

化合物 dd 17

N-[2-[[[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]スルファモイル]エチル]カルバミン酸 tert-ブチル



4-(ブROMOMEチル)-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物 dd 16, 30.0 mg, 56.0 μmol)、炭酸カリウム (23.3 mg, 0.169 mmol) の DMF 溶液 (0.5 ml) に N-[2-

[[(3S) - ピペリジン - 3 - イル] スルファモイル] エチル] カルバミン酸 *tert* - ブチル (25.9 mg, 84.0 μ mol) を加え、50℃にて2時間攪拌した。反応混合液を室温に冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / *n* - ヘキサン) で精製し、表題化合物 (39.0 mg, 91%) を無色固体として得た。

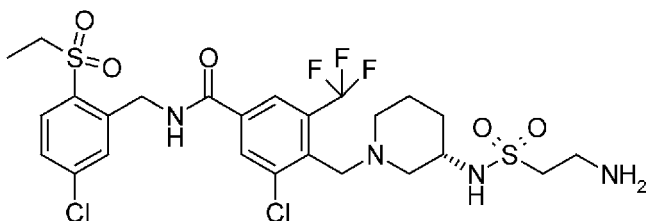
LCMS: m/z 759 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.78 分 (分析条件 F)

[0608] [実施例 447]

化合物 DD-49

4 - [[(3S) - 3 - (2 - アミノエチルスルホニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] メチル] - 3 - クロロ - N - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド



化合物 B-1 と同様の条件で、N - [2 - [[(3S) - 1 - [[2 - クロロ - 4 - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル] - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン - 3 - イル] スルファモイル] エチル] カルバミン酸 *tert* - ブチル (化合物 dd17) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 661 $[M+H]^+$

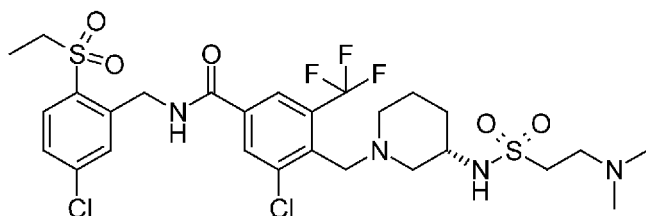
HPLC 保持時間: 0.49 分 (分析条件 F)

[0609] [実施例 448]

化合物 DD-50

3 - クロロ - N - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル

]-4-[[(3S)-3-[2-(ジメチルアミノ)エチルスルホニルアミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物 dd 17 と同様の条件で、4-(ブロモメチル)-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物 dd 16) より表題化合物を合成した。ただし、N-[2-[[(3S)-ピペリジン-3-イル]スルファモイル]エチル]カルバミン酸 *tert*-ブチルの代わりに2-(ジメチルアミノ)-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]エタンスルホンアミドを用いた。

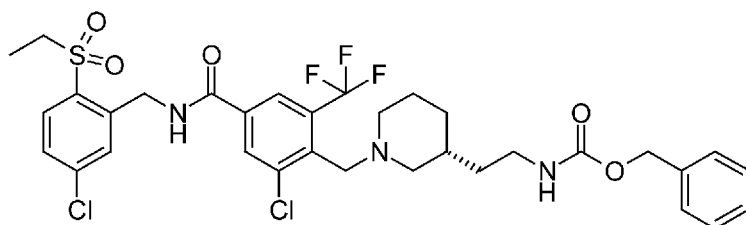
LCMS: m/z 687 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.50 分 (分析条件 F)

[0610] [実施例 449]

化合物 dd 18

N-[2-[(3R)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]エチル]カルバミン酸ベンジル



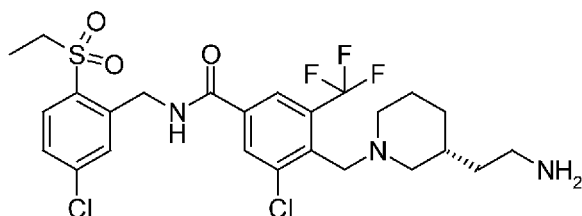
化合物 dd 17 と同様の条件で、4-(ブロモメチル)-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリ

フルオロメチル) ベンズアミド (化合物 d d 1 6) より表題化合物を合成した。ただし、N- [2- [[(3 S) - ピペリジン-3-イル] スルファモイル] エチル] カルバミン酸 t e r t - ブチルの代わりに N- [2- [(3 R) - ピペリジン-3-イル] エチル] カルバミン酸ベンジルを用いた。

[0611] [実施例 4 5 0]

化合物 D D - 5 1

4- [[(3 R) - 3- (2-アミノエチル) ピペリジン-1-イル] メチル] - 3-クロロ-N- [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル] - 5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド



化合物 D D - 3 9 と同様の条件で、N- [2- [(3 R) - 1- [[2-クロロ-4- [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル] - 6- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン-3-イル] エチル] カルバミン酸ベンジル (化合物 d d 1 8) より、表題化合物を合成した。

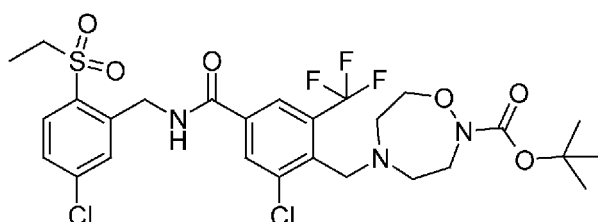
L C M S : m / z 580 [M+H]⁺

H P L C 保持時間 : 0.42 分 (分析条件 F)

[0612] [実施例 4 5 1]

化合物 d d 1 9

5- [[2-クロロ-4- [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル] - 6- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] - 1, 2, 5-オキサジアゼパン-2-カルボン酸 t e r t - ブチル

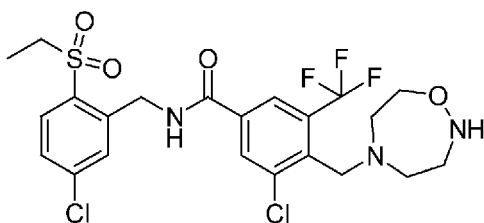


化合物 g 3 と同様の条件で、4 - (ブロモメチル) - 3 - クロロ - N - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (化合物 d d 1 6) より表題化合物を合成した。ただし、ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルの代わりに 1, 2, 5 - オキサジアゼパン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルを用い、溶媒として T H F の代わりに D M F を用いた。

[0613] [実施例 4 5 2]

化合物 D D - 5 2

3 - クロロ - N - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル]
]- 4 - (1, 2, 5 - オキサジアゼパン - 5 - イルメチル) - 5 - (トリ
フルオロメチル) ベンズアミド



化合物 B - 1 と同様の条件で、5 - [[2 - クロロ - 4 - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル] - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] - 1, 2, 5 - オキサジアゼパン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチル (化合物 d d 1 9) より、表題化合物を合成した。

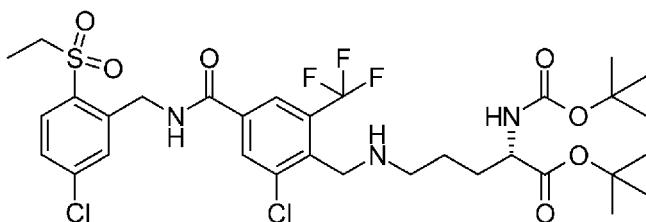
L C M S : m/z 554 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 0.58 分 (分析条件 F)

[0614] [実施例 4 5 3]

化合物 d d 2 0

(2 S) - 5 - [[2 - クロロ - 4 - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホ
ニルフェニル) メチルカルバモイル] - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル
] メチルアミノ] - 2 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボ
ニルアミノ] ペンタン酸 t e r t - ブチル

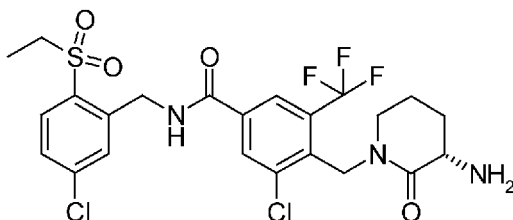


化合物 g 3 と同様の条件で、4-（ブロモメチル）-3-クロロ-N-〔（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メチル〕-5-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（化合物 d d 1 6）より表題化合物を合成した。ただし、ピペラジーン-1-カルボン酸 t e r t -ブチルの代わりに（2 S）-5-アミノ-2-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニルアミノ〕ペンタン酸 t e r t -ブチルを用い、溶媒として T H F の代わりに D M F を用いて行った。

[0615] [実施例 4 5 4]

化合物 D D - 5 3

4-〔〔（3 S）-3-アミノ-2-オキソピペリジン-1-イル〕メチル〕-3-クロロ-N-〔（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メチル〕-5-（トリフルオロメチル）ベンズアミド



（2 S）-5-〔〔2-クロロ-4-〔（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メチルカルバモイル〕-6-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチルアミノ〕-2-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニルアミノ〕ペンタン酸 t e r t -ブチル（化合物 d d 2 0，29.8 mg，40.0 μ mol）の2，2，2-トリフルオロエタノール溶液（750 μ l）に、36%塩酸水溶液（149 μ l）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合液を2，2，2-トリフルオロエタノール（2 ml）およびトルエン（5 ml）で希釈した後、減圧濃縮した。得られた残渣をトルエン（

5 ml、2回)を用いた共沸蒸留により乾燥させ、(S)-2-アミノ-5-((2-クロロ-4-((5-クロロ-2-(エチルスルホニル)ベンジル)カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ペンタン酸二塩酸塩の粗生成物(32.8 mg)を淡黄色固体として得た。

LCMS: m/z 584 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.43分(分析条件F)

[0616] 上記で得られた(S)-2-アミノ-5-((2-クロロ-4-((5-クロロ-2-(エチルスルホニル)ベンジル)カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ペンタン酸二塩酸塩の粗生成物(32.8 mg)のDMF溶液(2 ml)に、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスファニウムヘキサフルオロリン酸塩(35.7 mg, 0.080 mmol)、DIPEA(35 μ l)を順次加え、室温で30分攪拌した。反応溶液に水(100 μ l)を加えた後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC(水/アセトニトリル、0.05% TFA)およびアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM)で精製し、表題化合物(9.9 mg, 44%)を無色固体として得た。

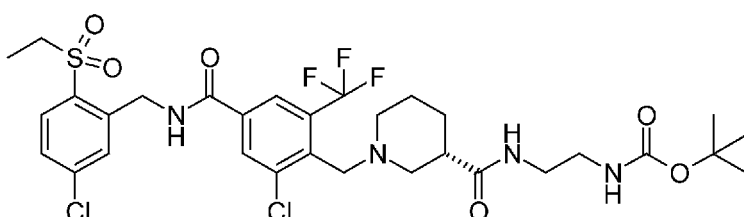
LCMS: m/z 566 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.52分(分析条件F)

[0617] [実施例455]

化合物 dd21

N-[2-[[(3S)-1-[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-カルボニル]アミノ]エチル]カルバミン酸tert-ブチル

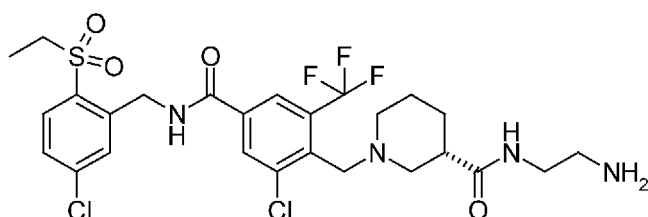


化合物 d d 1 7 と同様の条件で、4-（ブロモメチル）-3-クロロ-N-〔（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メチル]-5-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（化合物 d d 1 6）より表題化合物を合成した。ただし、N-〔2-〔〔（3S）-ピペリジン-3-イル〕スルファモイル〕エチル〕カルバミン酸 t e r t -ブチルの代わりにN-〔2-〔〔（3S）-ピペリジン-3-カルボニル〕アミノ〕エチル〕カルバミン酸 t e r t -ブチルを用いた。

[0618] [実施例 4 5 6]

化合物 D D - 5 4

（3S）-N-（2-アミノエチル）-1-〔〔2-クロロ-4-〔（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メチルカルバモイル〕-6-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕ピペリジン-3-カルボキサミド



化合物 B - 1 と同様の条件で、N-〔2-〔〔（3S）-1-〔〔2-クロロ-4-〔（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メチルカルバモイル〕-6-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕ピペリジン-3-カルボニル〕アミノ〕エチル〕カルバミン酸 t e r t -ブチル（化合物 d d 2 1）より、表題化合物を合成した。

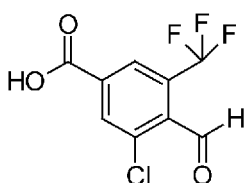
LCMS : m/z 623 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.41 分 (分析条件 F)

[0619] [実施例 4 5 7]

化合物 d d 2 2

3-クロロ-4-ホルミル-5-（トリフルオロメチル）安息香酸

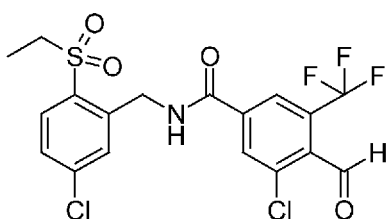


化合物 b 8 と同様の条件で、3-クロロ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物 d 7)より、表題化合物を合成した。ただし、1 N 水酸化ナトリウム水溶液の代わりに5 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いた。

[0620] [実施例 4 5 8]

化合物 d d 2 3

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

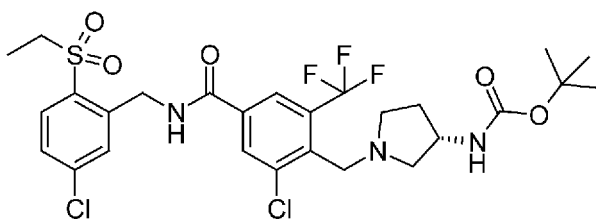


化合物 b b 1 0 と同様の条件で、5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジルアミン塩酸塩(化合物 a 3)より、表題化合物を合成した。ただし、カルボン酸として4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジーン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物 b 3)の代わりに3-クロロ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物 d d 2 2)を用い、溶媒としてDMFの代わりにアセトニトリルを用いて行った。

[0621] [実施例 4 5 9]

化合物 d d 2 4

N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピロリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル



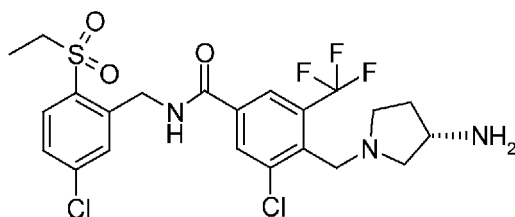
化合物 b 3 2 と同様の条件で、3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エ

チルスルホニルフェニル) メチル] - 4 - ホルミル - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (化合物 d d 2 3) より、表題化合物を合成した。ただし、N - [[(2 S) - ピロリジン - 2 - イル] メチル] カルバミン酸 t e r t - ブチルの代わりに N - [(3 S) - ピロリジン - 3 - イル] カルバミン酸 t e r t - ブチルを用い、溶媒として T H F の代わりにクロロホルムを用いた。また、反応温度は 0 °C で行った。

[0622] [実施例 4 6 0]

化合物 D D - 5 5

4 - [[(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] メチル] - 3 - クロ
ロ - N - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 5 -
(トリフルオロメチル) ベンズアミド



化合物 B - 5 7 と同様の条件で、N - [(3 S) - 1 - [[2 - クロロ - 4 - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル] - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピロリジン - 3 - イル] カルバミン酸 t e r t - ブチル (化合物 d d 2 4) より、表題化合物を合成した。

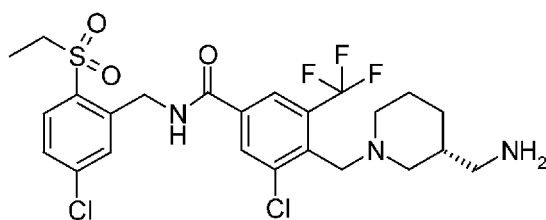
L C M S : m / z 538 [M + H]⁺

H P L C 保持時間 : 0.49 分 (分析条件 F)

[0623] [実施例 4 6 1]

化合物 D D - 5 6

4 - [[(3 R) - 3 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル]
- 3 - クロロ - N - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチ
ル] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド



化合物 dd 2 4、DD-55 と同様の条件で、3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物 dd 2 3)より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 dd 2 4 の条件において N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルの代わりに N-[[(3S)-ピペリジン-3-イル]メチル]カルバミン酸 tert-ブチルを用いた。

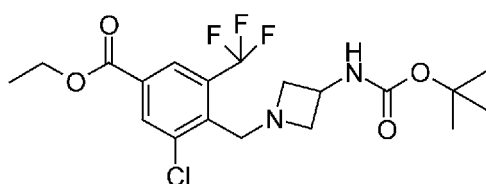
LCMS: m/z 566 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.42 分 (分析条件 F)

[0624] [実施例 462]

化合物 dd 2 5

3-クロロ-4-[[[3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]アゼチジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル

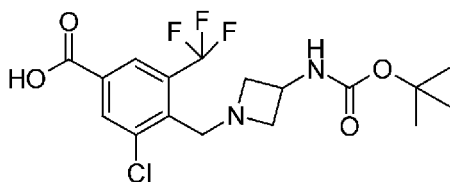


化合物 b 3 2 と同様の条件で、3-クロロ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物 d 7)より、表題化合物を合成した。ただし、N-[[(2S)-ピロリジン-2-イル]メチル]カルバミン酸 tert-ブチルの代わりに N-(アゼチジン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチルを用い、溶媒として THF の代わりに DCM を用いた。

[0625] [実施例 463]

化合物 dd 2 6

3-クロロ-4-[[[3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]アゼチジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸

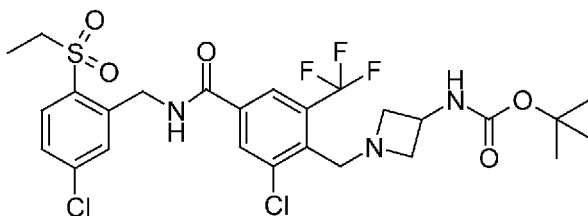


化合物 b 8 と同様の条件で、3-クロロ-4-[[[3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]アゼチジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル（化合物 d d 2 5）より、表題化合物を合成した。

[0626] [実施例 4 6 4]

化合物 d d 2 7

N-[1-[[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]アゼチジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチル

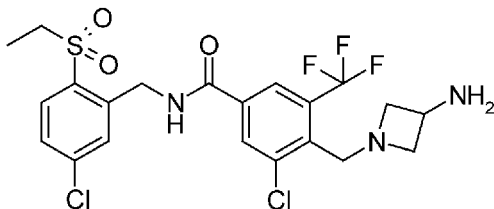


化合物 b b 1 0 と同様の条件で、5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジルアミン塩酸塩（化合物 a 3）より、表題化合物を合成した。ただし、カルボン酸として4-[[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸（化合物 b 3）の代わりに3-クロロ-4-[[[3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]アゼチジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸（化合物 d d 2 6）を用いた。

[0627] [実施例 4 6 5]

化合物DD-57

4-[(3-アミノアゼチジン-1-イル)メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物B-57と同様の条件で、N-[1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]アゼチジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物dd27)より、表題化合物を合成した。

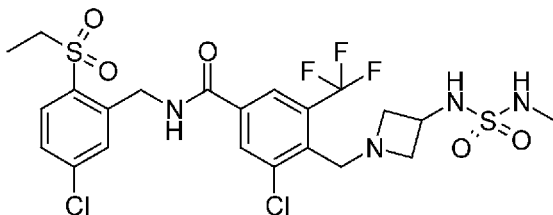
LCMS: m/z 524 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.10分(分析条件D)

[0628] [実施例466]

化合物DD-58

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[3-(メチルスルファモイルアミノ)アゼチジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



4-[(3-アミノアゼチジン-1-イル)メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物DD-57, 28.9mg, 0.0496mmol)、N-メチル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-スルホンアミド(15.3mg, 0.0849mmol)のアセトニトリル溶液(1ml)にTEA(23μl, 0.166mmol)を加え、65-

80℃にて1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／*n*-ヘキサン）で精製し表題化合物（20.0mg, 65%）を無色固体として得た。ただし、*N*-メチル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-スルホンアミドは、特許（WO2009080638）記載の方法に従って合成した。

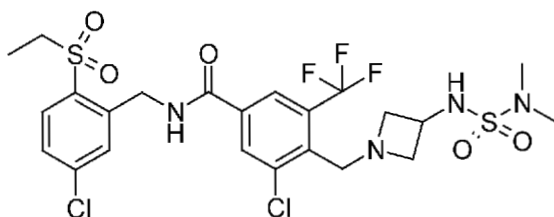
LCMS: m/z 617 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.48分（分析条件D）

[0629] [実施例467]

化合物DD-59

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)アゼチジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



4-[(3-アミノアゼチジン-1-イル)メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド（化合物DD-57, 39.7mg, 0.0603mmol）のDMF溶液（0.5ml）に、氷冷下、塩化*N,N*-ジメチルスルファモイル（17.3mg, 0.121mmol）およびTEA（34.0μl, 0.241mmol）を加え、窒素雰囲気下室温に戻して2.5時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／*n*-ヘキサン）で精製し表題化合物（22.6mg, 59%）を

無色固体として得た。

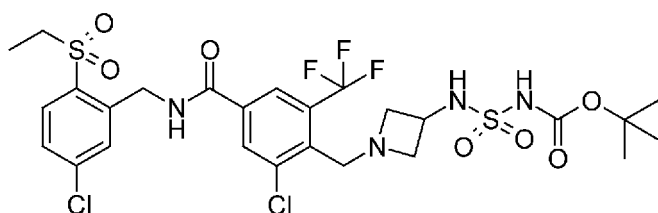
LCMS: m/z 631 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.45分 (分析条件D)

[0630] [実施例468]

化合物dd28

N-[[1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニル
フェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]
メチル]アゼチジン-3-イル]スルファモイル]カルバミン酸tert-
ブチル



化合物DD-58と同様の条件で、4-[(3-アミノアゼチジン-1-イル)メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物DD-57) より、表題化合物を合成した。ただし、N-メチル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-スルホンアミドの代わりにN-(tert-ブトキシカルボニル)-N-[4-(ジメチルアザニウミリデン)-1,4-ジヒドロピリジン-1-イルスルホニル]アザニドを用いた。

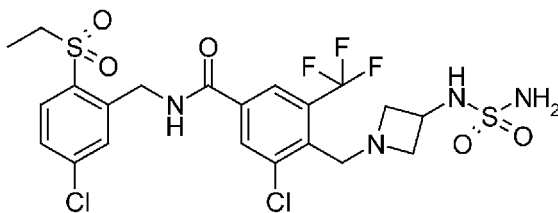
ただし、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-[4-(ジメチルアザニウミリデン)-1,4-ジヒドロピリジン-1-イルスルホニル]アザニドは、文献 (Organic Letters、第3巻、第2241-2243頁、2001年) 記載の方法に従って合成した。

[0631] [実施例469]

化合物DD-60

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]
]-4-[[3-(スルファモイルアミノ)アゼチジン-1-イル]メチル

]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物B-57と同様の条件で、N-[[1-[[2-クロロ-4- [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル] -6-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アゼチジン-3-イル] スルファモイル] カルバミン酸tert-ブチル (化合物dd28) より、表題化合物を合成した。

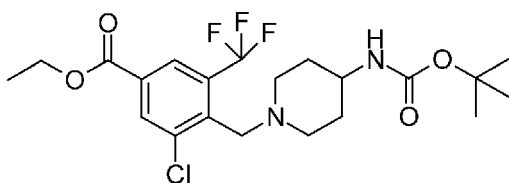
LCMS: m/z 603 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.32分 (分析条件D)

[0632] [実施例470]

化合物dd29

3-クロロ-4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] ピペリジン-1-イル] メチル] -5-(トリフルオロメチル) 安息香酸エチル



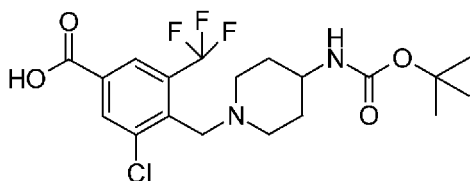
化合物b32と同様の条件で、3-クロロ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル) 安息香酸エチル (化合物d7) より、表題化合物を合成した。ただし、N-[[(2S) -ピロリジン-2-イル] メチル] カルバミン酸tert-ブチルの代わりにN-ピペリジン-4-イルカルバミン酸tert-ブチルを用い、溶媒としてTHFの代わりにクロロホルムを用いた。

[0633] [実施例471]

化合物dd30

3-クロロ-4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカル

ボニルアミノ] ピペリジン-1-イル] メチル] -5-(トリフルオロメチル) 安息香酸

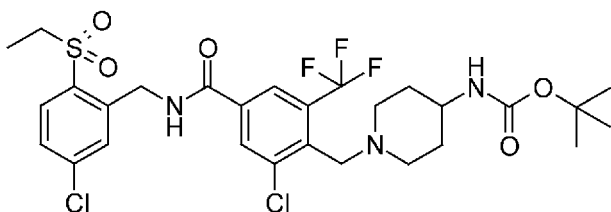


化合物 b 8 と同様の条件で、3-クロロ-4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] ピペリジン-1-イル] メチル] -5-(トリフルオロメチル) 安息香酸エチル (化合物 d d 29) より、表題化合物を合成した。

[0634] [実施例 472]

化合物 d d 31

N-[1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル] -6-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン-4-イル] カルバミン酸 tert-ブチル



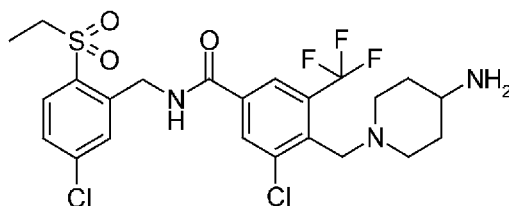
化合物 A-14 と同様の条件で、5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルアミン塩酸塩 (化合物 a 3) より、表題化合物を合成した。ただし、カルボン酸として 4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル) 安息香酸の代わりに 3-クロロ-4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] ピペリジン-1-イル] メチル] -5-(トリフルオロメチル) 安息香酸 (化合物 d d 30) を用い、溶媒として DMF の代わりに DCM を用いた。

[0635] [実施例 473]

化合物 DD-61

4-[(4-アミノピペリジン-1-イル) メチル] -3-クロロ-N-[

〔５－クロロ－２－エチルスルホニルフェニル〕メチル〕－５－（トリフル
オロメチル）ベンズアミド



化合物B-57と同様の条件で、N-〔1-〔〔2-クロロ－4-〔（5-クロロ－2-エチルスルホニルフェニル）メチルカルバモイル〕－6-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕ピペリジン－4-イル〕カルバミン酸tert-ブチル（化合物dd31）より、表題化合物を合成した。

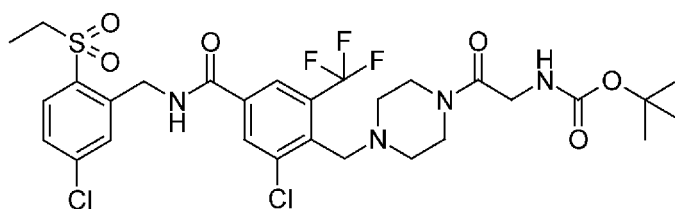
LCMS: m/z 552 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.44分（分析条件F）

[0636] [実施例474]

化合物dd32

N-〔2-〔4-〔〔2-クロロ－4-〔（5-クロロ－2-エチルスル
ホニルフェニル）メチルカルバモイル〕－6-（トリフルオロメチル）フェ
ニル〕メチル〕ピペラジン－1-イル〕－2-オキシエチル〕カルバミン酸t
ert-ブチル

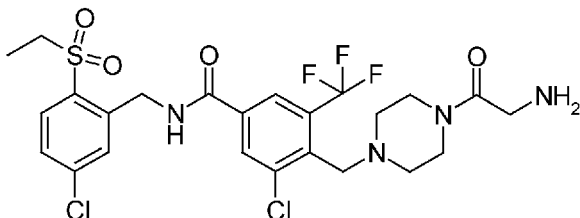


化合物DD-1と同様の条件で、3-クロロ-N-〔（5-クロロ－2-エチルスルホニルフェニル）メチル〕－4-（ピペラジン－1-イルメチル）－5-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（化合物D-1）より、表題化合物を合成した。ただし、1H-ピロール－2-カルボン酸の代わりに2-〔（2-メチルプロパン－2-イル）オキシカルボニルアミノ〕酢酸を用い、HBTUの代わりにHATUを用いて行った。

[0637] [実施例475]

化合物DD-62

4-[[4-(2-アミノアセチル)ピペラジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



N-[[2-[[4-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物dd32, 61 mg, 0.088 mmol)のDCM溶液(0.9 ml)に、4 N塩酸/1,4-ジオキサン溶液(0.9 ml)を加え、室温で30分攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM)で精製し、表題化合物(35 mg, 67%)を無色固体として得た。

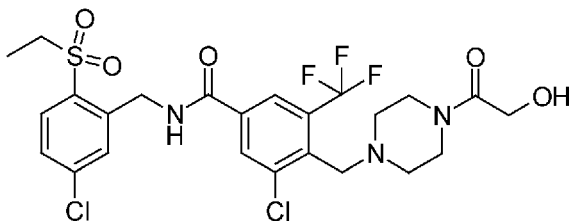
LCMS: m/z 595 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.53分(分析条件F)

[0638] [実施例476]

化合物DD-63

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[4-(2-ヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物DD-1と同様の条件で、3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-

エチルスルホニルフェニル) メチル] - 4 - (ピペラジン-1-イルメチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (化合物 D-1) より、表題化合物を合成した。ただし、1H-ピロール-2-カルボン酸の代わりに 2-ヒドロキシ酢酸を用い、HBTU の代わりに HATU を用いて行った。

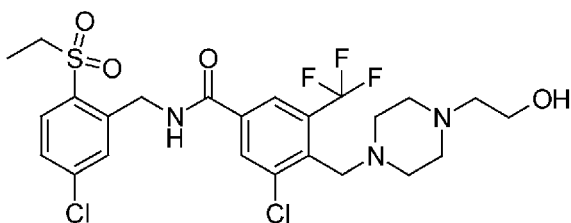
LCMS: m/z 596 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.68 分 (分析条件 F)

[0639] [実施例 477]

化合物 DD-64

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]
-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]
-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物 H-5 と同様の条件で、3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル] - 4 - (ピペラジン-1-イルメチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (化合物 D-1) より、表題化合物を合成した。ただし、ヨードエタンの代わりに 2-ブロモエタノールを用いた。また、トリエチルアミンを添加して行った。

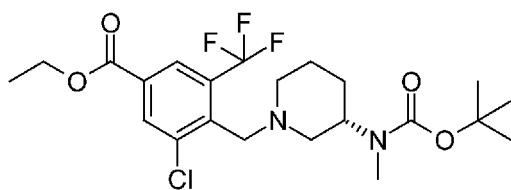
LCMS: m/z 582 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.54 分 (分析条件 F)

[0640] [実施例 478]

化合物 dd33

3-クロロ-4-[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]
-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル

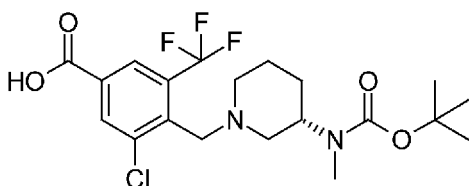


化合物 b 3 2 と同様の条件で、3-クロロ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物 d 7)より、表題化合物を合成した。ただし、(S)-1-ピロリジン-2-イルメチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルの代わりに、N-メチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルを用いた。

[0641] [実施例 4 7 9]

化合物 d d 3 4

3-クロロ-4-[[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸

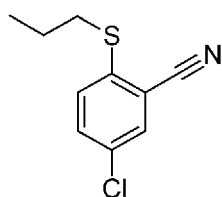


化合物 b 8 と同様の条件で、3-クロロ-4-[[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物 d d 3 3)より、表題化合物を合成した。

[0642] [実施例 4 8 0]

化合物 d d 3 5

5-クロロ-2-プロピルスルファニルベンゾニトリル



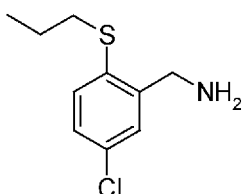
化合物 a 1 と同様の条件で、5-クロロ-2-フルオロベンゾニトリルよ

り、表題化合物を合成した。ただし、エタンチオール代わりにプロパン-1-チオールを用いた。

[0643] [実施例 481]

化合物 dd36

(5-クロロ-2-プロピルスルファニルフェニル)メタンアミン

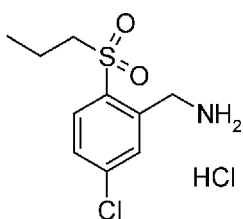


化合物 a2 と同様の条件で、5-クロロ-2-プロピルスルファニルベンゾニトリル（化合物 dd35）より、表題化合物を合成した。

[0644] [実施例 482]

化合物 dd37

(5-クロロ-2-プロピルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩

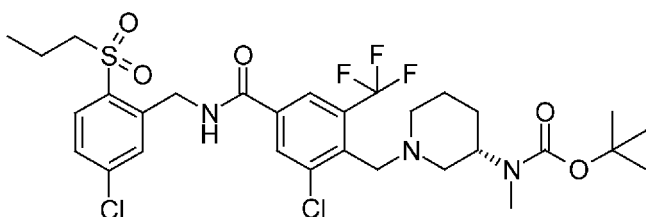


化合物 a3 と同様の条件で、(5-クロロ-2-プロピルスルファニルフェニル)メタンアミン（化合物 dd36）より、表題化合物を合成した。

[0645] [実施例 483]

化合物 dd38

N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-プロピルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル

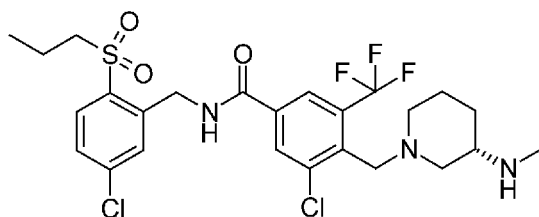


化合物 A-14 と同様の条件で、（5-クロロ-2-プロピルスルホニルフェニル）メタンアミン塩酸塩（化合物 dd37）より、表題化合物を合成した。ただし、4-ブロモ-3-トリフルオロメチル-安息香酸の代わりに、3-クロロ-4-[[（3S）-3-〔メチル-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニル〕アミノ〕ピペリジン-1-イル〕メチル]-5-（トリフルオロメチル）安息香酸（化合物 dd34）を用いた。

[0646] [実施例 484]

化合物 DD-65

3-クロロ-N-〔（5-クロロ-2-プロピルスルホニルフェニル）メチル〕-4-[[（3S）-3-（メチルアミノ）ピペリジン-1-イル〕メチル]-5-（トリフルオロメチル）ベンズアミド



化合物 B-1 と同様の条件で、N-〔（3S）-1-[[2-クロロ-4-〔（5-クロロ-2-プロピルスルホニルフェニル）メチルカルバモイル〕-6-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕ピペリジン-3-イル〕-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル（化合物 dd38）より、表題化合物を合成した。

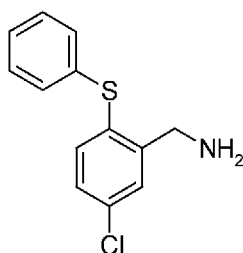
LCMS: m/z 580 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.59 分（分析条件 F）

[0647] [実施例 485]

化合物 dd39

（5-クロロ-2-フェニルスルファニルフェニル）メタンアミン

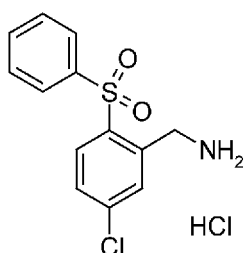


化合物 d d 3 5、d d 3 6 と同様の条件で、5-クロロ-2-フルオロベンゾニトリルより、表題化合物を合成した。ただし、化合物 d d 3 5 の条件においては、プロパン-1-チオール代わりにベンゼンチオールを用いた。

[0648] [実施例 4 8 6]

化合物 d d 4 0

[2-(ベンゼンスルホニル)-5-クロロフェニル]メタンアミン塩酸塩

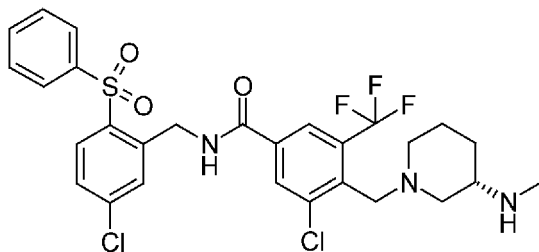


化合物 a 9、a 1 0、a 1 1 と同様の条件で、(5-クロロ-2-フェニルスルファニルフェニル)メタンアミン(化合物 d d 3 9)より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 a 9 の条件においては、トリエチルアミンを添加して行った。

[0649] [実施例 4 8 7]

化合物 D D - 6 6

N-[[2-(ベンゼンスルホニル)-5-クロロフェニル]メチル]-3-クロロ-4-[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物 d d 3 8、D D - 6 5 と同様の条件で、[2-(ベンゼンスルホニル)-5-クロロフェニル]メタンアミン塩酸塩(化合物 d d 4 0)より、表題化合物を合成した。

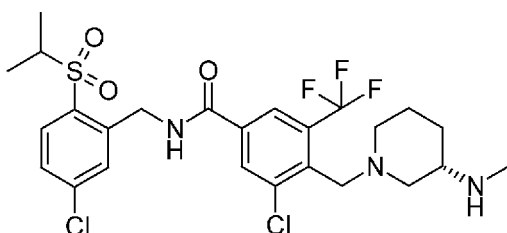
LCMS: m/z 614 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.61分 (分析条件F)

[0650] [実施例488]

化合物DD-67

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-プロパン-2-イルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物dd35、dd36、dd37、dd38、DD-65と同様の条件で、5-クロロ-2-フルオロベンゾニトリルより、表題化合物を合成した。ただし、dd35の条件においては、プロパン-1-チオール代わりにプロパン-2-チオールを用いた。

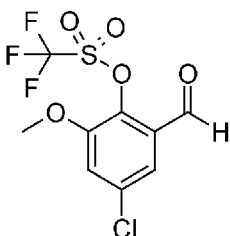
LCMS: m/z 580 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.60分 (分析条件F)

[0651] [実施例489]

化合物dd41

トリフルオロメタンスルホン酸(4-クロロ-2-ホルミル-6-メトキシフェニル)



5-クロロ-2-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒド (403 mg、2.16 mmol) のピリジン溶液 (7 ml) にトリフルオロメタンスルホン酸トリフルオロメチルスルホニル (688 mg、2.44 mmol)

を加え、窒素雰囲気下氷冷下にて30分撹拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られ残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し表題化合物（648mg, 94%）を淡黄色油状物質として得た。

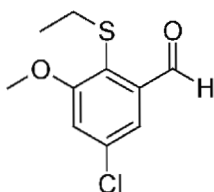
LCMS: m/z 319 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.87分（分析条件A）

[0652] [実施例490]

化合物dd42

5-クロロ-2-エチルスルファニル-3-メトキシベンズアルデヒド



トリフルオロメタンスルホン酸（4-クロロ-2-ホルミル-6-メトキシフェニル）（化合物dd41、319mg、0.709mmol）の1,4-ジオキサン溶液（2.5ml）にトリス（ジベンジリデンアセトン）ニパラジウム（0）（66.8mg、0.0729mmol）、（5-ジフェニルホスファニル-9,9-ジメチルキサンテン-4-イル）-ジフェニルホスファン（83.9mg、0.145mmol）、DIPEA（0.362ml、2.13mmol）およびエタンチオール（0.210ml、2.84mmol）を加え、100℃にて15分撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し表題化合物（135mg, 83%）を黄色油状物質として得た。

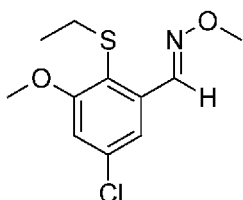
LCMS: m/z 231 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.64分（分析条件D）

[0653] [実施例491]

化合物 d d 4 3

(E) - 1 - (5 - クロロ - 2 - エチルスルファニル - 3 - メトキシフェニル) - N - メトキシメタンイミン

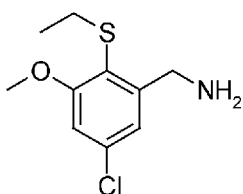


化合物 a 7 と同様の条件で、5 - クロロ - 2 - エチルスルファニル - 3 - メトキシベンズアルデヒド（化合物 d d 4 2）より、表題化合物を合成した。

[0654] [実施例 4 9 2]

化合物 d d 4 4

(5 - クロロ - 2 - エチルスルファニル - 3 - メトキシフェニル) メタンアミン

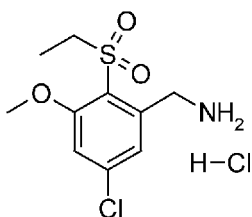


化合物 a 8 と同様の条件で、(E) - 1 - (5 - クロロ - 2 - エチルスルファニル - 3 - メトキシフェニル) - N - メトキシメタンイミン（化合物 d d 4 3）より、表題化合物を合成した。

[0655] [実施例 4 9 3]

化合物 d d 4 5

(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニル - 3 - メトキシフェニル) メタンアミン塩酸塩



(5-クロロ-2-エチルアルファニル-3-メトキシフェニル)メタン
 フミン (化合物 d d 44、105 mg、0.452 mmol)、TEA (9
 4.0 μ l, 0.678 mmol) の THF 溶液 (1.5 ml) に B o c₂O
 (121 mg、0.553 mmol) を加え、窒素雰囲気下室温にて 30 分
 撹拌した。反応混合物に 10% クエン酸水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し
 た後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾
 燥剤を濾去後、減圧濃縮して N- [(5-クロロ-2-エチルアルファニル
 -3-メトキシフェニル)メチル]カルバミソ酸 tert-ブチルの粗生成
 物 (182 mg) を灰色固体として得た。

得られた N- [(5-クロロ-2-エチルアルファニル-3-メトキシ
 フェニル)メチル]カルバミソ酸 tert-ブチルの粗生成物 (148 mg)
 の EtOAc 溶液 (1.5 ml) に、氷冷下 m-CPBA (233 mg、0
 .876 mmol) を加え、窒素雰囲気下室温に戻して 30 分撹拌した。反
 応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した後
 、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤
 を濾去後、減圧濃縮して N- [(5-クロロ-2-エチルアルファニル-3-
 メトキシフェニル)メチル]カルバミソ酸 tert-ブチルの粗生成物を得
 た。

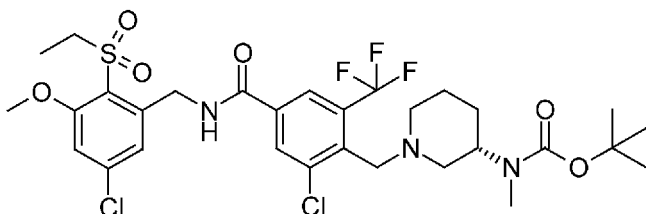
上記で得られた N- [(5-クロロ-2-エチルアルファニル-3-メトキ
 シフェニル)メチル]カルバミソ酸 tert-ブチルの粗生成物の MeOH
 /EtOAc 溶液 (60 μ l / 0.75 ml) に 4N 塩酸 / 酢酸エチル溶液
 (0.760 ml、3.04 mmol) を加え、60°C で 3 時間撹拌した。
 反応液を室温まで冷却した後、析出した固体を酢酸エチルで洗浄し、表題化
 合物 (99.8 mg、90%) を無色固体として得た。

L C M S : m / z 264 [M+H]⁺
 H P L C 保持時間 : 0.59 分 (分析条件 D)

[0656] [実施例 494]

化合物 d d 46

N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニル-3-メトキシフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル

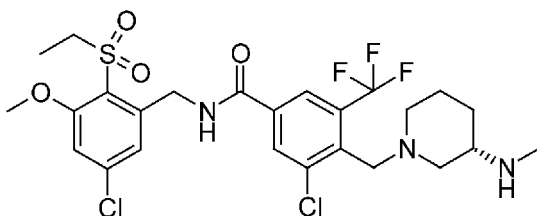


化合物bb10と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニル-3-メトキシフェニル)メタンアミン塩酸塩(化合物dd45)より、表題化合物を合成した。ただし、4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物b3)の代わりに、3-クロロ-4-[[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物dd34)を用いた。

[0657] [実施例495]

化合物DD-68

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニル-3-メトキシフェニル)メチル]-4-[[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物B-57と同様の条件で、(N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニル-3-メトキシフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル(化合物d

d 4 6) より、表題化合物を合成した。

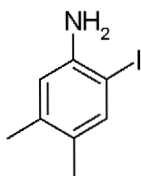
LCMS: m/z 596 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.43分(分析条件D)

[0658] [実施例496]

化合物 d d 4 7

2-ヨード-4,5-ジメチルアニリン



3,4-ジメチルアニリン(893mg、7.37mmol)および炭酸水素ナトリウム(683mg、8.14mmol)のMeOH/水の混合溶液(7ml/7ml)にヨウ素(2.06g、8.11mmol)を10回に分けて加え、窒素雰囲気下室温にて1時間攪拌した。反応混合物に水を加えてジクロロメタンで抽出した後、有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、表題化合物(1.54g、85%)を茶色固体として得た。

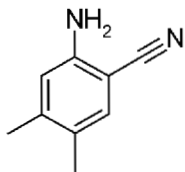
LCMS: m/z 248 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.91分(分析条件D)

[0659] [実施例497]

化合物 d d 4 8

2-アミノ-4,5-ジメチルベンゾニトリル



2-ヨード-4,5-ジメチルアニリン(化合物 d d 4 6、1.53g、6.21mmol)のDMF溶液(20ml)にシアン化銅(I)(1.2

4 g、12.4 mmol)を加え、150–160℃にて1.5時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、10%アンモニア水溶液(30 ml)およびDCM(30 ml)を加え、不溶物をセライト濾過で濾去し、DCMで洗浄した。濾液の有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し表題化合物(796 mg, 88%)を茶色固体として得た。

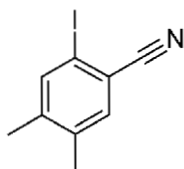
LCMS: m/z 147 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.66分(分析条件A)

[0660] [実施例498]

化合物 dd49

2-ヨード-4,5-ジメチルベンゾニトリル



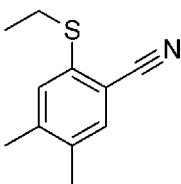
2-アミノ-4,5-ジメチルベンゾニトリル(化合物 dd48、682 mg、4.67 mmol)の2,2,2-トリフルオロエタノール/TF A溶液(27 ml/2.7 ml)に、水(2 ml)に溶解させた亜硝酸ナトリウム(392 mg、5.68 mmol)を加え、窒素雰囲気下室温にて撹拌した。20分後、ヨウ化カリウム(2.30 g、13.9 mmol)を加え、さらに1.5時間撹拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し表題化合物(694 mg, 58%)を淡黄色固体として得た。

LCMS: m/z 258 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.85分(分析条件A)

[0661] [実施例499]

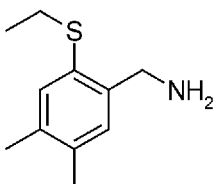
化合物 dd50

2-エチルスルファニル-4, 5-ジメチルベンゾニトリル

化合物 d d 4 2 と同様の条件で、2-ヨード-4, 5-ジメチルベンゾニトリル（化合物 d d 4 9）より、表題化合物を合成した。

[0662] [実施例 5 0 0]

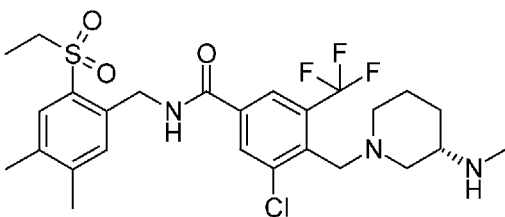
化合物 d d 5 1

(2-エチルスルファニル-4, 5-ジメチルフェニル) メタンアミン

化合物 a 2 と同様の条件で、2-エチルスルファニル-4, 5-ジメチルベンゾニトリル（化合物 d d 5 0）より、表題化合物を合成した。

[0663] [実施例 5 0 1]

化合物 D D - 6 9

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニル-3-メトキシフェニル)メチル]-4-[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド


化合物 d d 4 4、d d 4 5、d d 4 6、D D - 6 8 と同様の条件で、(2-エチルスルファニル-4, 5-ジメチルフェニル) メタンアミン（化合物 d d 5 1）より、表題化合物を合成した。

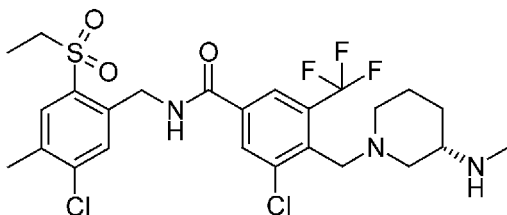
LCMS: m/z 560 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.51 分 (分析条件 D)

[0664] [実施例 502]

化合物 DD-70

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニル-4-メチルフェニル)メチル]-4-[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物 dd41、dd42、dd43、dd44、dd45、dd46、DD-68と同様の条件で、5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルベンズアルデヒドより、表題化合物を合成した。ただし、dd42の条件においては、温度は80℃で行った。

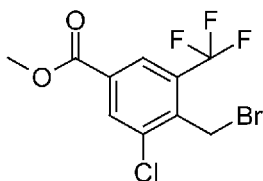
LCMS: m/z 580 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.59分(分析条件A)

[0665] [実施例 503]

化合物 dd52

4-(ブロモメチル)-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル

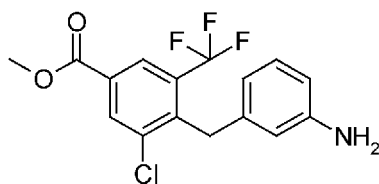


化合物 dd16と同様の条件で、3-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル(化合物 dd7)より、表題化合物を合成した。

[0666] [実施例 504]

化合物 dd53

4-[(3-アミノフェニル)メチル]-3-クロロ-5-(トリフルオロ

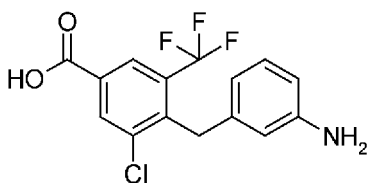
メチル)安息香酸メチル

化合物 b b 1 と同様の条件で、4-（ブロモメチル）-3-クロロ-5-（トリフルオロメチル）安息香酸メチル（化合物 d d 5 2）より、表題化合物を合成した。

[0667] [実施例 5 0 5]

化合物 d d 5 4

4-〔（3-アミノフェニル）メチル〕-3-クロロ-5-（トリフルオロメチル）安息香酸

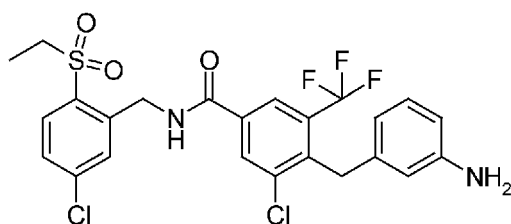


化合物 b 8 と同様の条件で、4-〔（3-アミノフェニル）メチル〕-3-クロロ-5-（トリフルオロメチル）安息香酸メチル（化合物 d d 5 3）より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒としてエタノールの代わりにメタノールを用いた。

[0668] [実施例 5 0 6]

化合物 D D-7 1

4-〔（3-アミノフェニル）メチル〕-3-クロロ-N-〔（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メチル〕-5-（トリフルオロメチル）ベンズアミド



化合物 A-2 1 と同様の条件で、（5-クロロ-2-エチルスルホニル）

エニル)メタンアミン塩酸塩(化合物a3)より、表題化合物を合成した。
 ただし、3-(トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに、4-[(3-アミノフェニル)メチル]-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物dd54)を用いた。

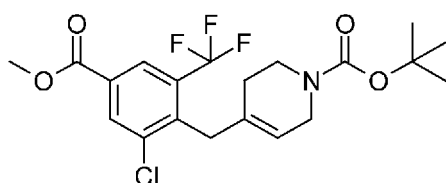
LCMS: m/z 545 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.81分(分析条件F)

[0669] [実施例507]

化合物dd55

4-[[2-クロロ-4-メトキシカルボニル-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

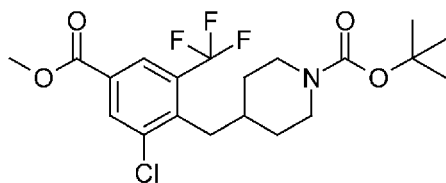


化合物bb1と同様の条件で、4-(ブロモメチル)-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル(化合物dd52)より、表題化合物を合成した。ただし、(3-アミノフェニル)ボロン酸の代わりに、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを用いた。

[0670] [実施例508]

化合物dd56

4-[[2-クロロ-4-メトキシカルボニル-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル



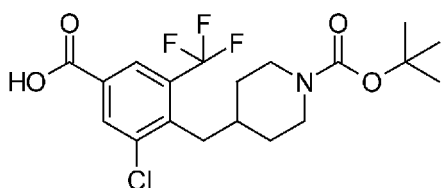
化合物bb4と同様の条件で、4-[[2-クロロ-4-メトキシカルボ

ニル-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(化合物dd55)より、表題化合物を合成した。

[0671] [実施例509]

化合物dd57

3-クロロ-4-[[1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペリジン-4-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸

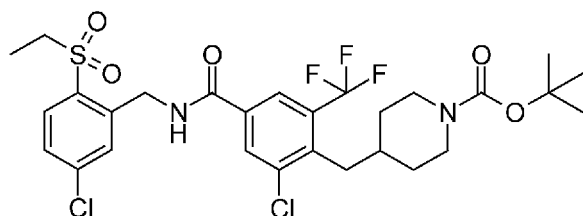


化合物b8と同様の条件で、4-[[2-クロロ-4-メトキシカルボニル-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(化合物dd56)より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒としてエタノールの代わりにメタノールを用いた。

[0672] [実施例510]

化合物dd58

4-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル



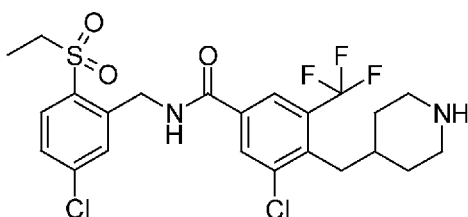
化合物A-21と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩(化合物a3)より、表題化合物を合成した。ただし、3-(トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに、3-クロロ-4-[[1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペリ

ジン-4-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物dd57)を用いた。

[0673] [実施例511]

化合物DD-72

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(ピペリジン-4-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物B-1と同様の条件で、4-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(化合物dd58)より、表題化合物を合成した。

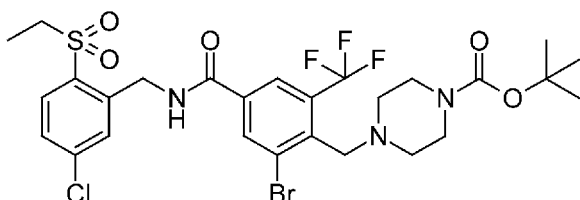
LCMS: m/z 537 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.56分(分析条件F)

[0674] [実施例512]

化合物ee1

4-[[2-ブromo-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル



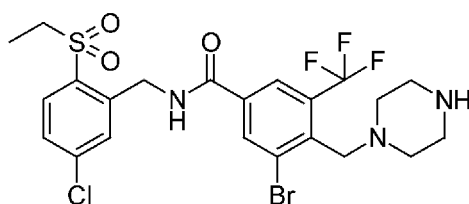
化合物b32と同様の条件で、3-bromo-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物e7)より表題化合物を合成した。ただし、(

S) - 1 - ピロリジン - 2 - イルメチルーカルバミン酸 *tert* - ブチルの代わりにピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルを用い、溶媒として THF の代わりにクロロホルムを用いた。

[0675] [実施例 5 1 3]

化合物 EE - 1

3 - ブロモ - N - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 4 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド



化合物 B - 5 7 と同様の条件で、4 - [[2 - ブロモ - 4 - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル] - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (化合物 ee 1) より表題化合物を合成した。

LCMS : m/z 582 $[M+H]^+$

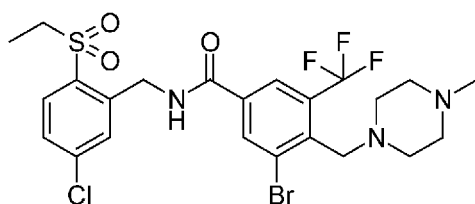
HPLC 保持時間 : 0.53 分 (分析条件 A)

[0676] [実施例 5 1 4]

化合物 b 3 2 と同様の条件で、3 - ブロモ - N - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 4 - ホルミル - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (化合物 e 7) より化合物 EE - 2 と EE - 3 を合成した。ただし、(S) - 1 - ピロリジン - 2 - イルメチルーカルバミン酸 *tert* - ブチルの代わりに 1 - メチルピペラジンを用い、溶媒として THF の代わりにクロロホルムを用いた。

[0677] 化合物 EE - 2

3 - ブロモ - N - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

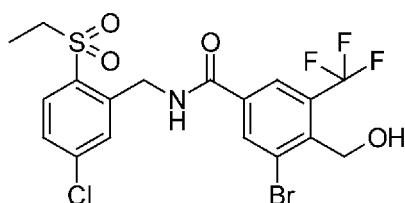


LCMS: m/z 596 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.53分 (分析条件A)

[0678] 化合物EE-3

3-ブロモ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]
-4-(ヒドロキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



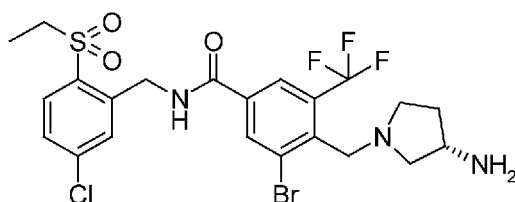
LCMS: m/z 514 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.73分 (分析条件A)

[0679] [実施例515]

化合物EE-4

4-[[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]メチル]-3-ブロ
モ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-
(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物ee1、EE-1と同様の条件で、3-ブロモ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物e7)より表題化合物を合成した。ただし、化合物ee1の条件において、ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの代わりにN-[(3S)-ピロリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチルを用いた。

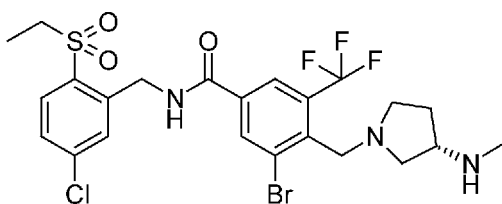
LCMS: m/z 582 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.50分 (分析条件A)

[0680] [実施例516]

化合物EE-5

3-ブロモ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物ee1、EE-1と同様の条件で、3-ブロモ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物e7) より表題化合物を合成した。ただし、化合物ee1の条件において、ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの代わりにN-メチル-N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチルを用いた。

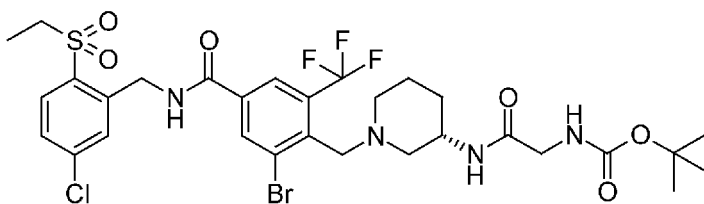
LCMS: m/z 596 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.53分 (分析条件A)

[0681] [実施例517]

化合物ee2

N-[2-[[[(3S)-1-[[2-ブロモ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]アミノ]-2-オキソエチル]カルバミン酸tert-ブチル

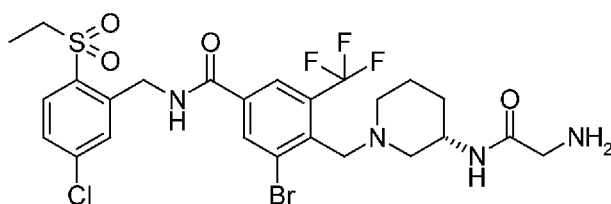


化合物D D-1と同様の条件で、4-[[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]メチル]-3-ブromo-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物E-3)より表題化合物を合成した。ただし、1H-ピロール-2-カルボン酸の代わりに2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]酢酸を用い、縮合剤としてHBTUの代わりにHATUを用いた。

[0682] [実施例518]

化合物E E-6

4-[[(3S)-3-[(2-アミノアセチル)アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-3-ブromo-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物B-57と同様の条件で、N-[2-[[(3S)-1-[[2-ブromo-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]アミノ]-2-オキソエチル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物e e2)より表題化合物を合成した。

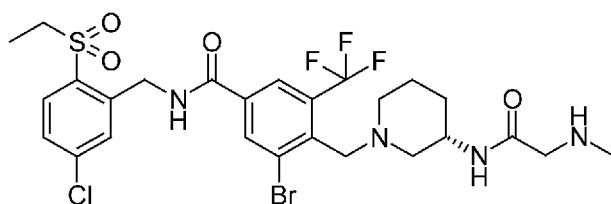
LCMS: m/z 653 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.45分(分析条件A)

[0683] [実施例519]

化合物E E-7

3-ブromo-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[(3S)-3-[[2-(メチルアミノ)アセチル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物 ee 2、EE-6 と同様の条件で、4-[[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] メチル]-3-ブromo-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル]-5-(トリフルオロメチル) ベンズアミド (化合物 E-3) より表題化合物を合成した。ただし、化合物 ee 2 の条件において、2-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] 酢酸の代わりに 2-[メチルー[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] アミノ] 酢酸を用いた。

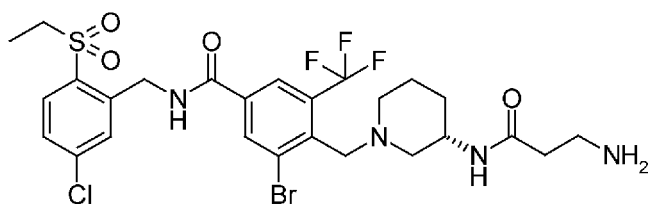
LCMS: m/z 667 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.46 分 (分析条件 A)

[0684] [実施例 520]

化合物 EE-8

4-[[(3S)-3-(3-アミノプロパノイルアミノ) ピペリジン-1-イル] メチル]-3-ブromo-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル]-5-(トリフルオロメチル) ベンズアミド



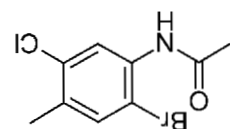
化合物 ee 2、EE-6 と同様の条件で、4-[[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] メチル]-3-ブromo-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル]-5-(トリフルオロメチル) ベンズアミド (化合物 E-3) より表題化合物を合成した。ただし、化合物 ee 2 の条件において、2-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] 酢酸の代わりに 3-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] プロパン酸を用いた。

LCMS: m/z 667 [M+H]⁺
HPLC保持時間: 0.44分 (分析条件A)

[0685] [実施例521]

化合物 91

N-(2-ブromo-5-クロロ-4-メチルフェニル)アセトアミド



3-クロロ-4-メチルアニリン (5.0g, 35.3mmol)、ピリ

ジン (4.3ml, 53.0mmol) のEtOAc溶液 (35ml) を0

度に冷却し、無水酢酸 (5.0ml, 53.0mmol) を加え、室温で2

時間攪拌した。反応混合液に酢酸エチルを加え、1N 塩酸水溶液で4回洗

浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減

圧濃縮してN-(3-クロロ-4-メチルフェニル)アセトアミドの粗生成

物を得た。得られた粗生成物の酢酸溶液 (35ml) を0度に冷却し、臭素

(3.4ml, 67.1mmol) の酢酸溶液 (3.4ml) を加え、室温

で20時間攪拌した。反応混合液にDCMを加え、飽和炭酸水素ナトリウム

水溶液、水、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、有機層を無

水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた固

体をDCMとn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶させ、表題化合物 (7.9

g, 85%, 2工程) を無色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.40 (1H, s), 7.

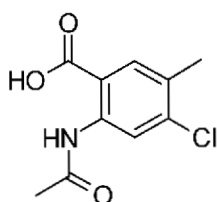
49 (1H, brs), 7.39 (1H, s), 2.31 (3H, s), 2.

23 (3H, s).

[0686] [実施例522]

化合物 92

2-アセトアミド-4-クロロ-5-メチル安息香酸



N-(2-ブロモ-5-クロロ-4-メチルフェニル)アセトアミド(化合物 gg 1, 7.90 g, 30.1 mmol) の THF 溶液 (150 ml) を -78 度に冷却し、窒素雰囲気下 1.6 M n-ブチルリチウム/n-ヘキサン溶液 (41.4 ml, 66.2 mmol) を加え、30 分攪拌した。反応混合液に二酸化炭素ガスを通気させた後、室温で 15 時間攪拌した。反応溶液に DCM を加え、1 N 塩酸水溶液を加え酸性にした後、有機層を分離した。有機層を減圧濃縮して得られた固体を DCM で洗浄し、表題化合物 (2.55 g, 37%) を淡褐色固体として得た。

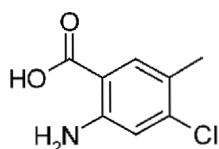
LCMS: m/z 228 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.28 分 (分析条件 E)

[0687] [実施例 523]

化合物 gg 3

2-アミノ-4-クロロ-5-メチル安息香酸



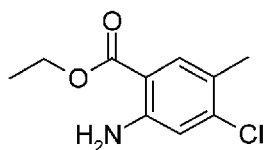
2-アセトアミド-4-クロロ-5-メチル安息香酸 (化合物 gg 2, 2.55 g, 11.2 mmol) の水溶液 (12 ml) に、水酸化ナトリウム (2.24 g, 56.0 mmol) を加え、加熱還流下 15 時間攪拌した。反応混合液を室温まで冷却した後、35% 塩酸水溶液で溶液の pH を 4 から 5 に調整した。析出した固体を濾取した後、水で洗浄し、表題化合物 (1.89 g, 91%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.63 (1H, s), 6.83 (1H, s), 2.17 (3H, s).

[0688] [実施例 524]

化合物 g g 4

2-アミノ-4-クロロ-5-メチル安息香酸エチル

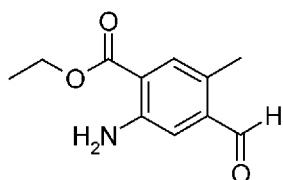


化合物 b 1 と同様の条件で、2-アミノ-4-クロロ-5-メチル安息香酸（化合物 g g 3）より、表題化合物を合成した。

[0689] [実施例 5 2 5]

化合物 g g 5

2-アミノ-4-ホルミル-5-メチル安息香酸エチル

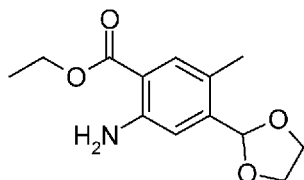


化合物 b 2 8、b 2 9、b 3 0 と同様の条件で、2-アミノ-4-クロロ-5-メチル安息香酸エチル（化合物 g g 4）より、表題化合物を合成した。ただし、AD-mix- α の代わりに AD-mix- β を用いた。

[0690] [実施例 5 2 6]

化合物 g g 6

2-アミノ-4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-5-メチル安息香酸エチル



2-アミノ-4-ホルミル-5-メチル安息香酸エチル（化合物 g g 5，1.32 g，6.22 mmol）のトルエン溶液（62 ml）にエタン-1，2-ジオール（1.73 ml，31.1 mmol）、4-メチルベンゼンスルホン酸（118 mg，0.62 mmol）を加え、120度で15時間攪拌した。反応混合液を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶

液を加え溶液を塩基性に調整した。得られた水溶液をEtOAcで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（EtOAc／n-ヘキサン）で精製し、表題化合物（1.25 g, 80%）を淡褐色固体として得た。

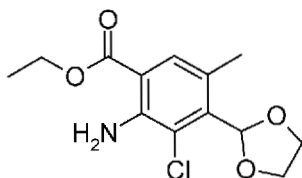
LCMS: m/z 252 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.42分（分析条件E）

[0691] [実施例527]

化合物gg7

2-アミノ-3-クロロ-4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-5-メチル安息香酸エチル

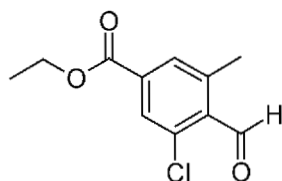


化合物d6と同様の条件で、2-アミノ-4-クロロ-5-メチル安息香酸エチル（化合物gg6）より、表題化合物を合成した。

[0692] [実施例528]

化合物gg8

3-クロロ-4-ホルミル-5-メチル安息香酸エチル



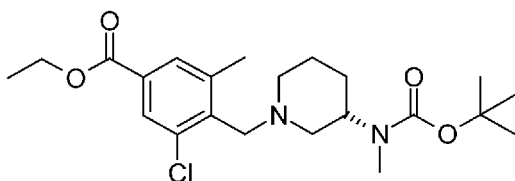
化合物b31と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-5-メチル安息香酸エチル（化合物gg7）より、表題化合物を合成した。

[0693] [実施例529]

化合物gg9

3-クロロ-5-メチル-4-[[[3S]-3-[メチル-(2-メチ

ルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] アミノ] ピペリジン-1-イル
] メチル] 安息香酸エチル

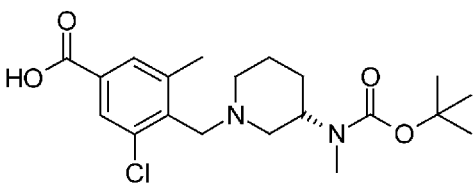


化合物 b 3 2 と同様の条件で、3-クロロ-4-ホルミル-5-メチル安息香酸エチル（化合物 g g 8）より、表題化合物を合成した。ただし、（S）-1-ピロリジン-2-イルメチル-カルバミン酸 t e r t -ブチルの代わりにN-メチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t e r t -ブチルを用い、溶媒としてT H Fの代わりにクロロホルムを用いた。また、温度は0度で行った。

[0694] [実施例 5 3 0]

化合物 g g 1 0

3-クロロ-5-メチル-4-[[(3 S) -3- [メチル- [(2-メチル
ルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] アミノ] ピペリジン-1-イル
] メチル] 安息香酸

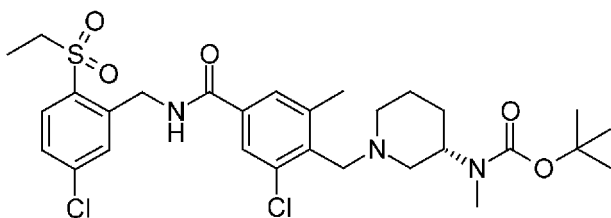


化合物 b 8 と同様の条件で、3-クロロ-5-メチル-4-[[(3 S) -3- [メチル- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] アミノ] ピペリジン-1-イル] メチル] 安息香酸エチル（化合物 g g 9）より、表題化合物を合成した。

[0695] [実施例 5 3 1]

化合物 g g 1 1

N- [(3 S) -1- [[2-クロロ-4- [(5-クロロ-2-エチルス
ルホニルフェニル) メチルカルバモイル] -6-メチルフェニル] メチル]
ピペリジン-3-イル] -N-メチルカルバミン酸 t e r t -ブチル

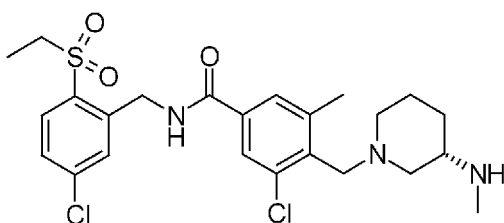


化合物 A-14 と同様の条件で、5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルアミン塩酸塩（化合物 a 3）より、表題化合物を合成した。ただし、4-ブロモ-3-トリフルオロメチル-安息香酸の代わりに 3-クロロ-5-メチル-4-[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] アミノ] ピペリジン-1-イル] メチル] 安息香酸（化合物 g g 10）を用いた。

[0696] [実施例 5 3 2]

化合物 G G-1

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-メチル-4-[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]ベンズアミド



化合物 B-1 と同様の条件で、N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-メチルフェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル（化合物 g g 11）より、表題化合物を合成した。

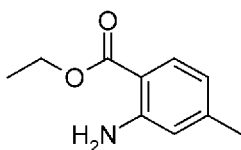
LCMS: m/z 512 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.48 分 (分析条件 F)

[0697] [実施例 5 3 3]

化合物 g g 12

2-アミノ-4-メチル安息香酸エチル

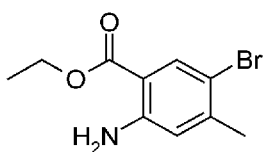


化合物 b 1 と同様の条件で、2-アミノ-4-メチル安息香酸より、表題化合物を合成した。

[0698] [実施例 5 3 4]

化合物 g g 1 3

2-アミノ-5-ブロモ-4-メチル安息香酸エチル

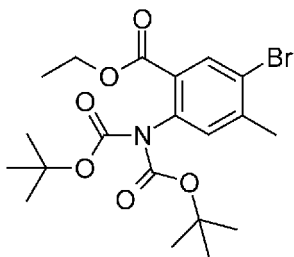


化合物 d 6 と同様の条件で、2-アミノ-4-メチル安息香酸エチル（化合物 g g 1 2）より、表題化合物を合成した。ただし、NCS の代わりに NBS を用いた。また、温度は室温で行った。

[0699] [実施例 5 3 5]

化合物 g g 1 4

2-〔ビス〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニル〕アミノ〕-5-ブロモ-4-メチル安息香酸エチル



2-アミノ-5-ブロモ-4-メチル安息香酸エチル（化合物 g g 1 3，13.1 g，50.8 mmol）の THF 溶液（250 ml）に 4-ジメチルアミノピリジン（1.24 g，10.2 mmol）を加え 0 度に冷却した後、二炭酸ジ-tert-ブチル（26.6 g，121.8 mmol）を加え、室温で 40 時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（EtOAc／n-ヘキサン）で精

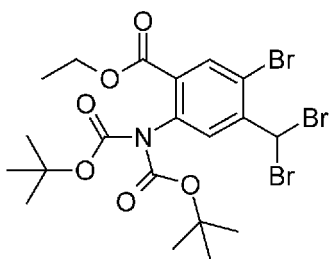
製し、表題化合物（21.2 g, 91%）を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.18 (1H, s), 7.05 (1H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.43 (3H, s), 1.39 (18H, s), 1.35 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$).

[0700] [実施例536]

化合物 g g 1 5

2-〔ビス〔(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル〕アミノ〕-5-ブロモ-4-(ジブロモメチル)安息香酸エチル

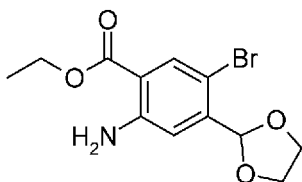


化合物 b 3 5と同様の条件で、2-〔ビス〔(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル〕アミノ〕-5-ブロモ-4-メチル安息香酸エチル（化合物 g g 1 4）より、表題化合物を合成した。

[0701] [実施例537]

化合物 g g 1 6

2-アミノ-5-ブロモ-4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)安息香酸エチル



2-〔ビス〔(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル〕アミノ〕-5-ブロモ-4-(ジブロモメチル)安息香酸エチル（化合物 g g 1 5, 20.3 g, 32.9 mmol）の水／アセトン混合溶液（330 ml, 1:2）に硝酸銀（I）（27.9 g, 164 mmol）を加え、65度

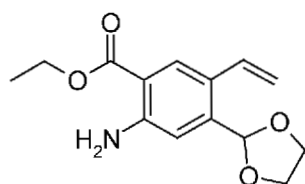
で1時間攪拌した後、反応混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮し粗生成物として2-〔ビス〔(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル〕アミノ〕-5-ブロモ-4-ホルミル安息香酸エチルと2-〔(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ〕-5-ブロモ-4-ホルミル安息香酸エチルの混合物(15.4g)を淡黄色固体として得た。得られた粗生成物のトルエン溶液(330ml)に、エチレングリコール(0.9ml, 16.1mmol)、パラトルエンスルホン酸(627mg, 3.29mmol)を加え、加熱還流下で15時間攪拌した。反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩基性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン)で精製し、表題化合物(3.50g, 34%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.03 (1H, s), 6.93 (1H, s), 5.98 (1H, s), 5.78 (2H, brs), 4.33 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.05–4.15 (4H, m), 1.39 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$).

[0702] [実施例538]

化合物 gg 17

2-アミノ-4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-5-エテニル安息香酸エチル



2-アミノ-5-ブロモ-4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)安息香酸エチル(化合物 gg 16, 1.00g, 3.16mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(145mg, 0.160mmol)

)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン(97.0mg, 0.320mmol)のアセトニトリル溶液(32ml)に、トリ-n-ブチル(エテニル)スズ(1.11ml, 3.80mmol)を加え、90度で15時間攪拌した。反応混合液を室温まで冷却しEtOAcを加え、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/n-ヘキサン)で精製し、表題化合物(615mg, 74%)を黄色固体として得た。

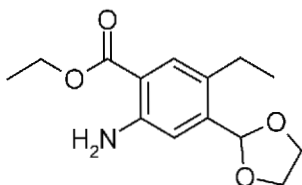
LCMS: m/z 264 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.59分(分析条件E)

[0703] [実施例539]

化合物gg18

2-アミノ-4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-5-エチル安息香酸エチル

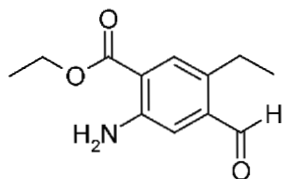


化合物bb4と同様の条件で、2-アミノ-4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-5-エテニル安息香酸エチル(化合物gg17)をより、表題化合物を合成した。

[0704] [実施例540]

化合物gg19

2-アミノ-5-エチル-4-ホルミル安息香酸エチル



2-アミノ-4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-5-エチル安息香酸エチル(化合物gg18, 480mg, 1.81mmol)にN-メチ

ルピロリドン／水／硫酸の混合液（１８ｍｌ、１０：１：１）を加え、室温で３０分攪拌した。反応混合液を水で希釈した後、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）で精製し、表題化合物（３７０ｍｇ、９２％）を黄色油状物質として得た。

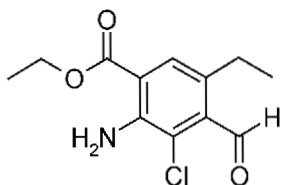
ＬＣＭＳ： m/z 222 $[M+H]^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．６７分（分析条件Ｅ）

[0705] [実施例５４１]

化合物ｇｇ２０

２－アミノ－３－クロロ－５－エチル－４－ホルミル安息香酸エチル

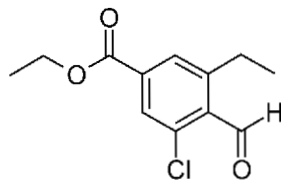


化合物ｄ６と同様の条件で、２－アミノ－５－エチル－４－ホルミル安息香酸エチル（化合物ｇｇ１９）より、表題化合物を合成した。ただし、温度は室温で行った。

[0706] [実施例５４２]

化合物ｇｇ２１

３－クロロ－５－エチル－４－ホルミル安息香酸エチル

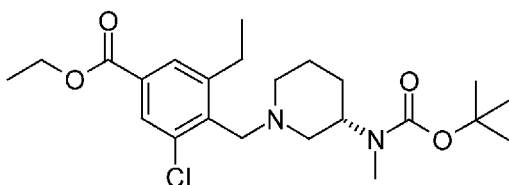


化合物ｂ３１と同様の条件で、２－アミノ－３－クロロ－５－エチル－４－ホルミル安息香酸エチル（化合物ｇｇ２０）より、表題化合物を合成した。

[0707] [実施例５４３]

化合物ｇｇ２２

3-クロロ-5-エチル-4-[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]安息香酸エチル

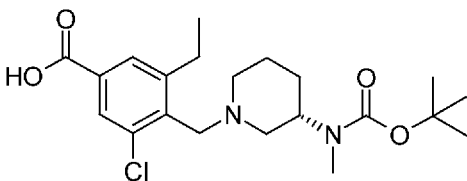


化合物b 3 2と同様の条件で、3-クロロ-5-エチル-4-ホルミル安息香酸エチル（化合物g g 2 1）より、表題化合物を合成した。ただし、（S）-1-ピロリジン-2-イルメチル-カルバミン酸tert-ブチルの代わりにN-メチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチルを用い、溶媒はTHFの代わりにクロロホルムを用いた。

[0708] [実施例5 4 4]

化合物g g 2 3

3-クロロ-5-エチル-4-[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]安息香酸



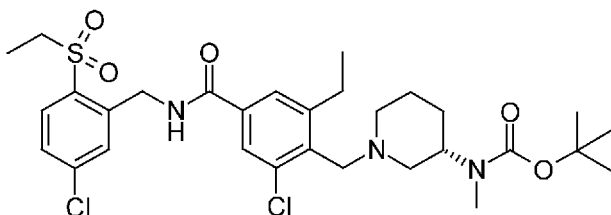
化合物b 8と同様の条件で、3-クロロ-5-エチル-4-[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]安息香酸（化合物g g 2 2）より、表題化合物を合成した。

[0709] [実施例5 4 5]

化合物g g 2 4

N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-エチルフェニル]メチル]

ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル

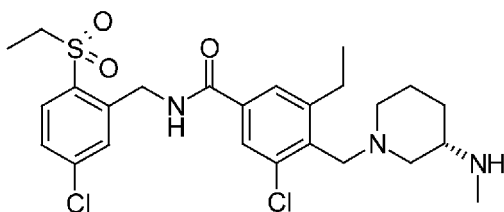


化合物A-14と同様の条件で、5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルアミン塩酸塩（化合物a3）より、表題化合物を合成した。ただし、4-ブロモ-3-トリフルオロメチル-安息香酸の代わりに3-クロロ-5-エチル-4-[[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]安息香酸（化合物gg23）を用いた。

[0710] [実施例546]

化合物GG-2

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-エチル-4-[[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]ベンズアミド



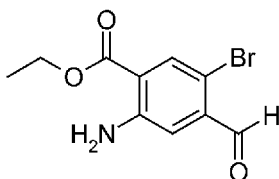
化合物B-1と同様の条件で、N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-エチルフェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル（化合物gg24）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 526 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.50分（分析条件F）

[0711] [実施例547]

化合物gg25

2-アミノ-5-ブロモ-4-ホルミル安息香酸エチル

2-〔ビス〔(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル〕アミノ〕-5-ブロモ-4-(ジブロモメチル)安息香酸エチル(化合物g g 15, 7.00 g, 11.4 mmol)の水/アセトン混合溶液(112 ml, 1:2)に硝酸銀(I)(9.7 g, 56.8 mmol)を加え、65度で1時間攪拌した後、反応混合液をEtOAcで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮し粗生成物として2-〔ビス〔(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル〕アミノ〕-5-ブロモ-4-ホルミル安息香酸エチルと2-〔(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ〕-5-ブロモ-4-ホルミル安息香酸エチルの混合物(3.53 g)を淡褐色固体として得た。得られた粗生成物のDCM溶液(94 ml)に、4 M 塩酸/1,4-ジオキサン溶液(9.4 ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩基性にした後、EtOAcで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた固体をDCMとn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶させ、表題化合物(1.37 g, 51%, 2工程)を黄色固体として得た。

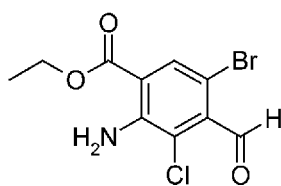
LCMS: m/z 272 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.79分(分析条件E)

[0712] [実施例548]

化合物g g 26

2-アミノ-5-ブロモ-3-クロロ-4-ホルミル安息香酸エチル

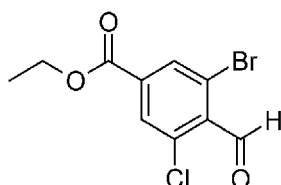


化合物 d 6 と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-4-ホルミル安息香酸エチル（化合物 g g 2 5）より、表題化合物を合成した。また、温度は室温で行った。

[0713] [実施例 5 4 9]

化合物 g g 2 7

3-ブロモ-5-クロロ-4-ホルミル安息香酸エチル

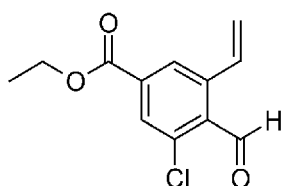


化合物 b 3 1 と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-3-クロロ-4-ホルミル安息香酸エチル（化合物 g g 2 6）より、表題化合物を合成した。

[0714] [実施例 5 5 0]

化合物 g g 2 8

3-クロロ-5-エテニル-4-ホルミル安息香酸エチル

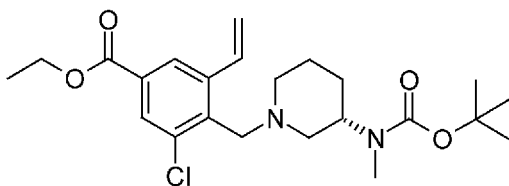


化合物 g g 1 7 と同様の条件で、3-ブロモ-5-クロロ-4-ホルミル安息香酸エチル（化合物 g g 2 7）より、表題化合物を合成した。

[0715] [実施例 5 5 1]

化合物 g g 2 9

3-クロロ-5-エテニル-4-[[(3S) -3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] アミノ] ピペリジン-1-イル]

ル] メチル] 安息香酸エチル

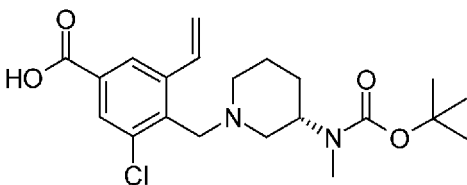
化合物 b 3 2 と同様の条件で、3-クロロ-5-エテニル-4-ホルミル安息香酸エチル（化合物 g g 2 8）より、表題化合物を合成した。ただし、

（S）-1-ピロリジン-2-イルメチル-カルバミン酸 t e r t -ブチルの代わりに N-メチル-N-〔（3 S）-ピペリジン-3-イル〕カルバミン酸 t e r t -ブチルを用い、溶媒として T H F の代わりにクロロホルムを用いた。

[0716] [実施例 5 5 2]

化合物 g g 3 0

3-クロロ-5-エテニル-4-〔〔（3 S）-3-〔メチル-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニル〕アミノ〕ピペリジン-1-イル〕メチル〕安息香酸

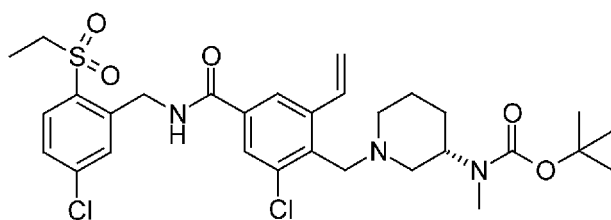


化合物 b 8 と同様の条件で、3-クロロ-5-エテニル-4-〔〔（3 S）-3-〔メチル-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニル〕アミノ〕ピペリジン-1-イル〕メチル〕安息香酸エチル（化合物 g g 2 9）より、表題化合物を合成した。

[0717] [実施例 5 5 3]

化合物 g g 3 1

N-〔（3 S）-1-〔〔2-クロロ-4-〔（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メチルカルバモイル〕-6-エテニルフェニル〕メチル〕ピペリジン-3-イル〕-N-メチルカルバミン酸 t e r t -ブチル

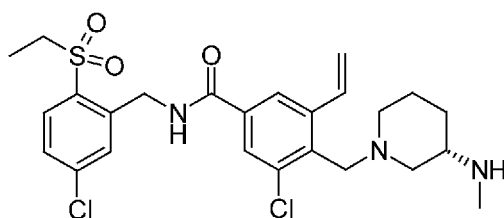


化合物 A-14 と同様の条件で、5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルアミン塩酸塩（化合物 a 3）より、表題化合物を合成した。ただし、4-ブロモ-3-トリフルオロメチル-安息香酸の代わりに 3-クロロ-5-エテニル-4-[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] アミノ] ピペリジン-1-イル] メチル] 安息香酸（化合物 g g 30）を用いた。

[0718] [実施例 5 5 4]

化合物 G G-3

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル]-5-エテニル-4-[[(3S)-3-(メチルアミノ) ピペリジン-1-イル] メチル] ベンズアミド



化合物 B-1 と同様の条件で、N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル]-6-エテニルフェニル] メチル] ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル（化合物 g g 31）より、表題化合物を合成した。

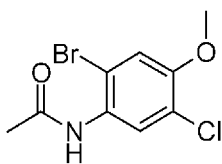
LCMS: m/z 524 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.51 分 (分析条件 F)

[0719] [実施例 5 5 5]

化合物 g g 32

N-(2-ブロモ-5-クロロ-4-メトキシフェニル) アセトアミド

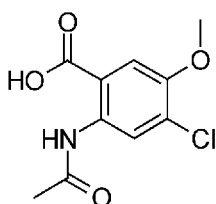


化合物 g g 1 と同様の条件で、3-クロロ-4-メトキシアニリンより、表題化合物を合成した。

[0720] [実施例 5 5 6]

化合物 g g 3 3

2-アセトアミド-4-クロロ-5-メトキシ安息香酸

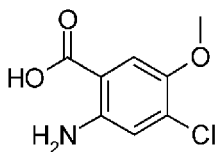


化合物 g g 2 と同様の条件で、N-(2-ブロモ-5-クロロ-4-メトキシフェニル)アセトアミド(化合物 g g 3 2)より、表題化合物を合成した。

[0721] [実施例 5 5 7]

化合物 g g 3 4

2-アミノ-4-クロロ-5-メトキシ安息香酸

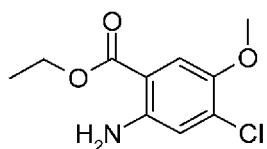


化合物 g g 3 と同様の条件で、2-アセトアミド-4-クロロ-5-メトキシ安息香酸(化合物 g g 3 3)より、表題化合物を合成した。

[0722] [実施例 5 5 8]

化合物 g g 3 5

2-アミノ-4-クロロ-5-メトキシ安息香酸エチル

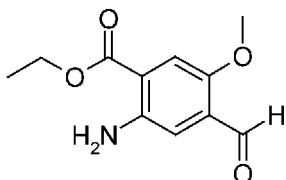


化合物 b 1 と同様の条件で、2-アミノ-4-クロロ-5-メトキシ安息香酸（化合物 g g 3 4）より、表題化合物を合成した。

[0723] [実施例 5 5 9]

化合物 g g 3 6

2-アミノ-4-ホルミル-5-メトキシ安息香酸エチル

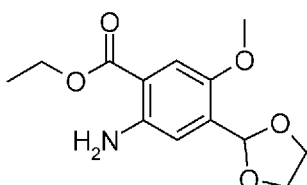


化合物 b 2 8、b 2 9、b 3 0 と同様の条件で、2-アミノ-4-クロロ-5-メトキシ安息香酸エチル（化合物 g g 3 5）より、表題化合物を合成した。ただし、b 2 9 の条件において A D - m i x - α の代わりに A D - m i x - β を用いた。

[0724] [実施例 5 6 0]

化合物 g g 3 7

2-アミノ-4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-5-メトキシ安息香酸エチル

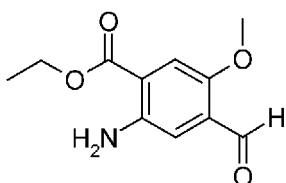


化合物 g g 6 と同様の条件で、2-アミノ-4-ホルミル-5-メトキシ安息香酸エチル（化合物 g g 3 6）より、表題化合物を合成した。

[0725] [実施例 5 6 1]

化合物 g g 3 8

2-アミノ-4-ホルミル-5-メトキシ安息香酸エチル

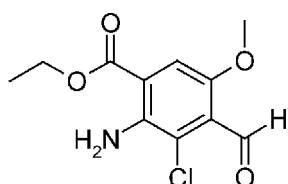


化合物 g g 1 9 と同様の条件で、2-アミノ-4-(1,3-ジオキサソラン-2-イル)-5-メトキシ安息香酸エチル（化合物 g g 3 7）より、表題化合物を合成した。ただし、温度は40度でおこなった。

[0726] [実施例 5 6 2]

化合物 g g 3 9

2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-メトキシ安息香酸エチル

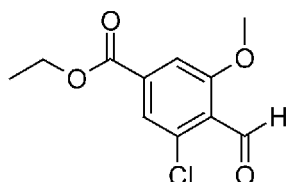


化合物 d 6 と同様の条件で、2-アミノ-4-ホルミル-5-メトキシ安息香酸エチル（化合物 g g 3 8）より、表題化合物を合成した。

[0727] [実施例 5 6 3]

化合物 g g 4 0

3-クロロ-4-ホルミル-5-メトキシ安息香酸エチル

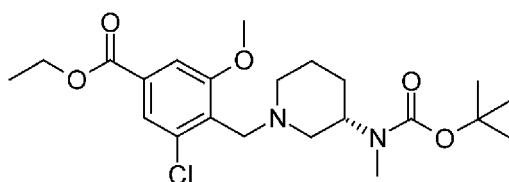


化合物 b 3 1 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-メトキシ安息香酸エチル（化合物 g g 3 9）より、表題化合物を合成した。

[0728] [実施例 5 6 4]

化合物 g g 4 1

3-クロロ-5-メトキシ-4-[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]安息香酸エチル

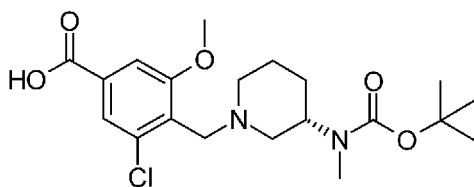


化合物 b 3 2 と同様の条件で、3-クロロ-4-ホルミル-5-メトキシ安息香酸エチル（化合物 g g 4 0）より、表題化合物を合成した。ただし、（S）-1-ピロリジン-2-イルメチル-カルバミン酸 t e r t -ブチルの代わりに N-メチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t e r t -ブチルを用い、溶媒として T H F の代わりにクロロホルムを用いた。

[0729] [実施例 5 6 5]

化合物 g g 4 2

3-クロロ-5-メトキシ-4-[[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]安息香酸

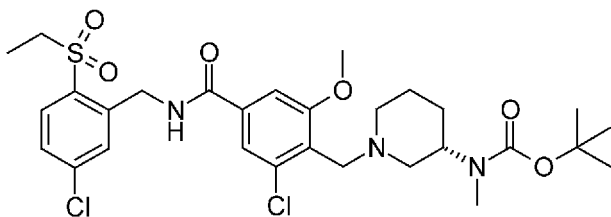


化合物 b 8 と同様の条件で、3-クロロ-5-メトキシ-4-[[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]安息香酸エチル（化合物 g g 4 1）より、表題化合物を合成した。

[0730] [実施例 5 6 6]

化合物 g g 4 3

N-[(3S)-1-[[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-メトキシフェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 t e r t -ブチル



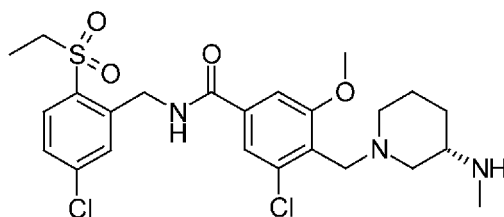
化合物 A-14 と同様の条件で、5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベ

ンジルアミン塩酸塩（化合物 a 3）より、表題化合物を合成した。ただし、4-ブロモ-3-トリフルオロメチル-安息香酸の代わりに3-クロロ-5-メトキシ-4-[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]安息香酸（化合物 g g 4 2）を用い、溶媒としてDMFの代わりにDCMを用いた。

[0731] [実施例 5 6 7]

化合物 G G - 4

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-メトキシ-4-[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]ベンズアミド



化合物 B - 1 と同様の条件で、N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-メトキシフェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル（化合物 g g 4 3）より、表題化合物を合成した。

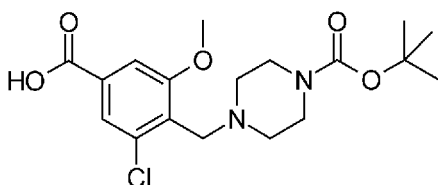
LCMS: m/z 528 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.41 分 (分析条件 F)

[0732] [実施例 5 6 8]

化合物 g g 4 4

3-クロロ-5-メトキシ-4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]安息香酸

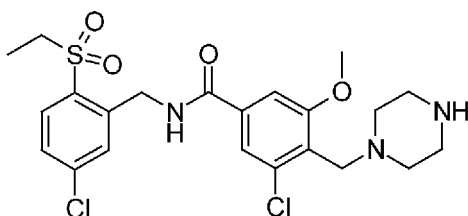


化合物 g g 4 1、g g 4 2 と同様の条件で、3-クロロ-4-ホルミル-5-メトキシ安息香酸エチル（化合物 g g 4 0）より、表題化合物を合成した。ただし、g g 4 1 の条件において N-メチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t e r t -ブチルの代わりにピペラジン-1-カルボン酸 t e r t -ブチルを用いた。

[0733] [実施例 5 6 9]

化合物 G G - 5

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]
-5-メトキシ-4-(ピペラジン-1-イルメチル)ベンズアミド



化合物 g g 4 3、G G - 4 と同様の条件で、5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルアミン塩酸塩（化合物 a 3）より、表題化合物を合成した。ただし、g g 4 3 の条件において 3-クロロ-5-メトキシ-4-[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]安息香酸（化合物 g g 4 2）の代わりに 3-クロロ-5-メトキシ-4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]安息香酸（化合物 g g 4 4）を用いた。

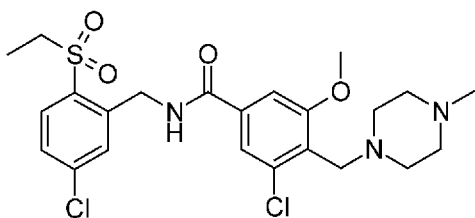
LCMS: m/z 500 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.44 分 (分析条件 F)

[0734] [実施例 5 7 0]

化合物 G G - 6

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]
-5-メトキシ-4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ベンズアミド



化合物B-2と同様の条件で、3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-メトキシ-4-(ピペラジン-1-イルメチル)ベンズアミド(化合物GG-5)より、表題化合物を合成した。

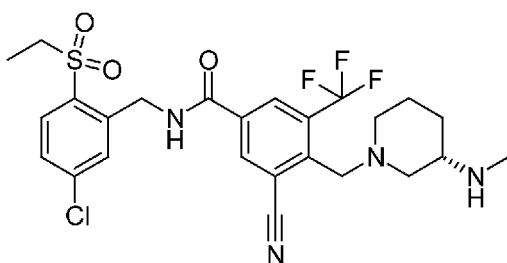
LCMS: m/z 514 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.47分(分析条件F)

[0735] [実施例571]

化合物K-1

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-シア
ノ-4-[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチ
ル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



(S)-3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-(エチルスルホニル)ベン
ジル)-4-((3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)-
5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物E-8, 73.1mg,
0.120mmol)のDMF溶液(1.0ml)に、シアン化銅(I)(
12.9mg, 0.144mmol)を室温に加え、マイクロ波照射下13
0度から150度で30分間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合液に酢酸
エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗
浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減
圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH/D

CM)で精製し、表題化合物(39.7mg, 60%)を無色泡状物質として得た。

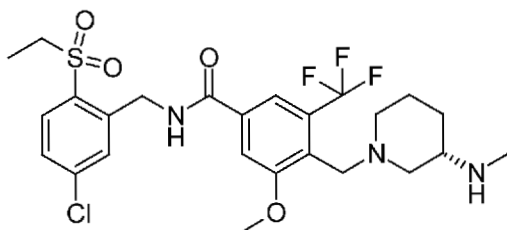
LCMS: m/z 557 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.54分(分析条件A)

[0736] [実施例572]

化合物K-2

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-メトキシ-4-[[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



(S)-3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-(エチルスルホニル)ベンジル)-4-((3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物E-8, 104mg, 0.171mmol)のMeOH溶液(16ml)に、ナトリウムメトキシド(41.5mg, 0.768mmol)を室温に加え、マイクロ波照射下110度から130度で30分間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣を分取HPLC(水/アセトニトリル、0.05%TFA)で精製し、表題化合物(84.4mg, 88%)を無色泡状物質として得た。

LCMS: m/z 562 $[M+H]^+$

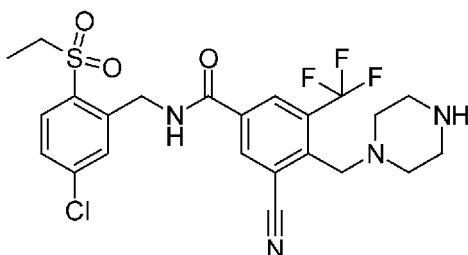
HPLC保持時間: 0.43分(分析条件A)

[0737] [実施例573]

化合物K-3

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-シア

N-〔(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル〕-4-(ピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物K-1と同様の条件で、3-ブromo-N-〔(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル〕-4-(ピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物EE-1)より表題化合物を合成した。

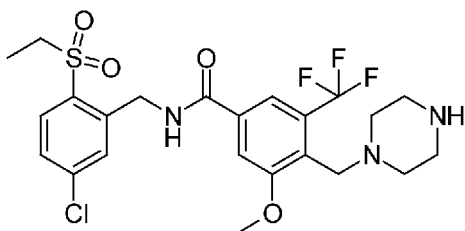
LCMS: m/z 529 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.50分(分析条件A)

[0738] [実施例574]

化合物K-4

N-〔(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル〕-3-メトキシ-4-(ピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物K-2と同様の条件で、3-ブromo-N-〔(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル〕-4-(ピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物EE-1)より表題化合物を合成した。ただし、ヨウ化銅を添加して行った。

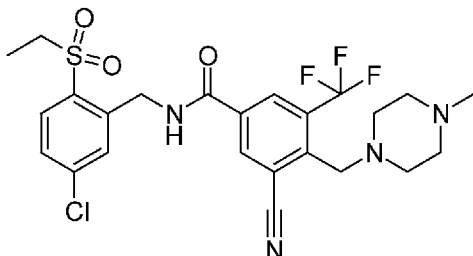
LCMS: m/z 534 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.47分(分析条件A)

[0739] [実施例575]

化合物 K-5

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-シア
ノ-4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-5-(トリフル
オロメチル)ベンズアミド



化合物 K-1 と同様の条件で、3-ブロモ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物 E E-2) より表題化合物を合成した。

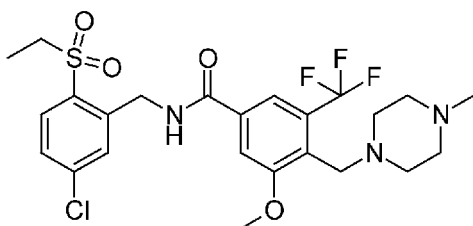
LCMS: m/z 543 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.50 分 (分析条件 A)

[0740] [実施例 576]

化合物 K-6

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-メト
キシ-4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-5-(トリフ
ルオロメチル)ベンズアミド



化合物 K-2 と同様の条件で、3-ブロモ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物 E E-2) より表題化合物を合成した。ただし、ヨウ化銅を添加して行った。

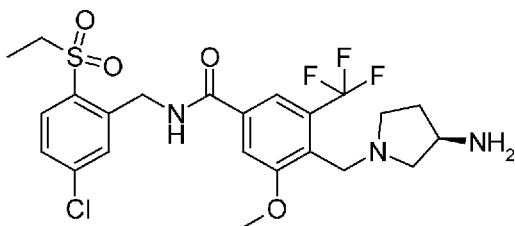
LCMS: m/z 548 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.50分（分析条件A）

[0741] [実施例577]

化合物K-7

4-[[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]メチル]-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物K-2と同様の条件で、4-[[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]メチル]-3-ブロモ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド（化合物E-2）より表題化合物を合成した。ただし、ヨウ化銅を添加して行った。

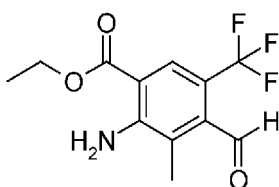
LCMS: m/z 534 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：1.08分（分析条件D）

[0742] [実施例578]

化合物k1

2-アミノ-4-ホルミル-3-メチル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル



2-アミノ-3-ブロモ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル（化合物e1, 600mg, 1.76mmol）のトルエン（6.0ml）および水（2.0ml）の混合溶液に、トリフルオロ（メチル）ホウ酸カリウム（430mg, 3.53mmol）、ブチルジ-1-アダ

マンチルホスフィン（63.3 mg, 0.176 mmol）、炭酸カリウム（731 mg, 5.29 mmol）、酢酸（11）パラジウム（19.8 mg, 0.0880 mmol）を室温に加え、90度で15時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／*n*-ヘキサン）で精製し、表題化合物（203 mg, 42%）を淡黄色固体として得た。

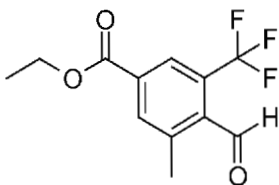
LCMS: m/z 276 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.87分（分析条件A）

[0743] [実施例579]

化合物k2

4-ホルミル-3-メチル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル

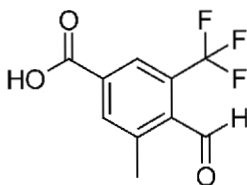


化合物b31と同様の条件で、2-アミノ-4-ホルミル-3-メチル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル（化合物k1）より表題化合物を合成した。

[0744] [実施例580]

化合物k3

4-ホルミル-3-メチル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸

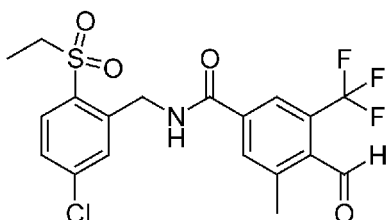


化合物b8と同様の条件で、4-ホルミル-3-メチル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル（化合物k2）より表題化合物を合成した。

[0745] [実施例581]

化合物 k 4

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-ホルミル-3-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

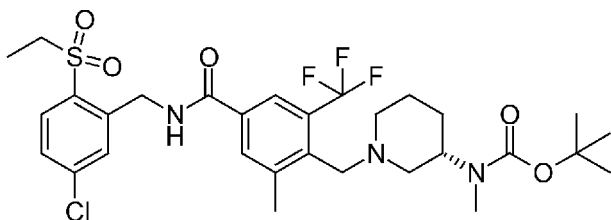


化合物 b b 1 0 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩(化合物 a 3)より表題化合物を合成した。ただし、4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジーン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物 b 3)の代わりに4-ホルミル-3-メチル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物 k 3)を用いた。

[0746] [実施例 5 8 2]

化合物 k 5

N-[(3S)-1-[[4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル



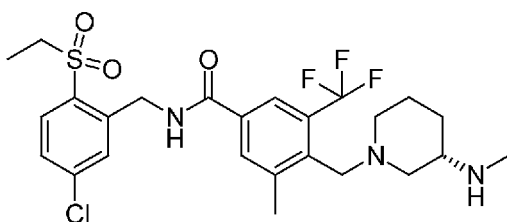
化合物 b 3 2 と同様の条件で、N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-ホルミル-3-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物 k 4)より表題化合物を合成した。ただし、(S)-1-ピロリジン-2-イルメチルカルバミン酸 tert-ブチルの代わりにN-メチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸

t e r t -ブチルを用い、溶媒としてT H Fの代わりにクロロホルムを用いた。

[0747] [実施例583]

化合物K-8

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-メチル-4-[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物B-57と同様の条件で、N-[(3S)-1-[[4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸t e r t -ブチル(化合物k5)より表題化合物を合成した。

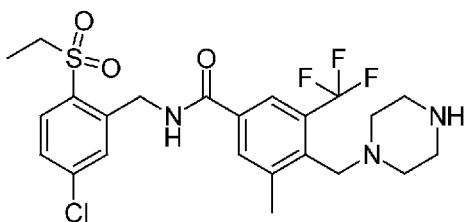
LCMS: m/z 546 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.54分(分析条件A)

[0748] [実施例584]

化合物K-9

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-メチル-4-(ピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物k5、K-8と同様の条件で、N-[(5-クロロ-2-エチルス

ルホニルフェニル) メチル] - 4 - ホルミル - 3 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (化合物 k 4) より表題化合物を合成した。ただし、化合物 k 5 の条件において、N - メチル - N - [(3 S) - ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 t e r t - ブチルの代わりにピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルを用いた。

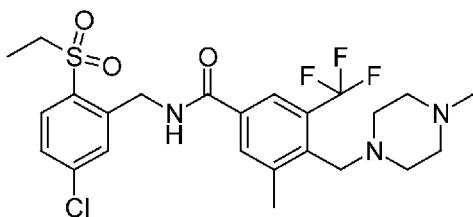
L C M S : m/z 518 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 0.52 分 (分析条件 A)

[0749] [実施例 585]

化合物 K - 10

N - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 3 - メチル - 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド



化合物 B - 2 と同様の条件で、N - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 3 - メチル - 4 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (化合物 K - 9) より表題化合物を合成した。

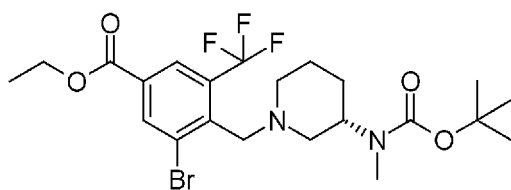
L C M S : m/z 532 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 0.52 分 (分析条件 A)

[0750] [実施例 586]

化合物 k 6

3 - ブロモ - 4 - [[(3 S) - 3 - [メチル - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニル] アミノ] ピペリジン - 1 - イル] メチル] - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸エチル

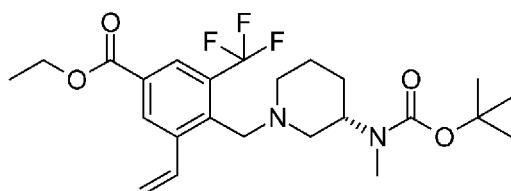


化合物 b 3 2 と同様の条件で、3-ブロモ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物 e 2)より表題化合物を合成した。ただし、(S)-1-ピロリジン-2-イルメチルーカルバミン酸 t e r t-ブチルの代わりにN-メチルーN-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t e r t-ブチルを用い、溶媒としてT H Fの代わりにクロロホルムを用いた。

[0751] [実施例 5 8 7]

化合物 k 7

3-エテニル-4-[[(3S)-3-[メチルー[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル

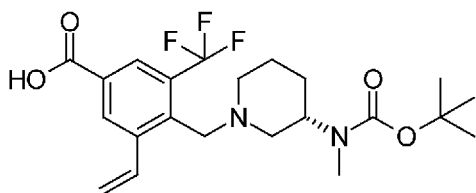


化合物 k 1 と同様の条件で、3-ブロモ-4-[[(3S)-3-[メチルー[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物 k 6)より表題化合物を合成した。ただし、トリフルオロ(メチル)ホウ酸カリウムの代わりにトリフルオロ(ビニル)ホウ酸カリウムを用いた。

[0752] [実施例 5 8 8]

化合物 k 8

3-エテニル-4-[[(3S)-3-[メチルー[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル

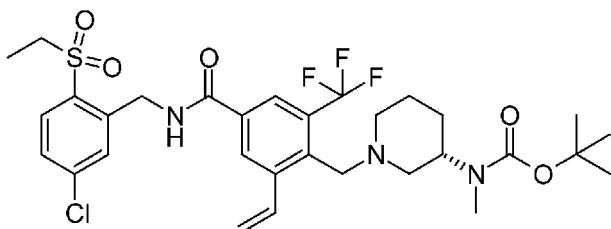
－ 5 － （トリフルオロメチル）安息香酸

化合物 b 8 と同様の条件で、3-エテニル-4-[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物 k 7)より表題化合物を合成した。

[0753] [実施例 5 8 9]

化合物 k 9

N-[(3S)-1-[[4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-2-エテニル-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル

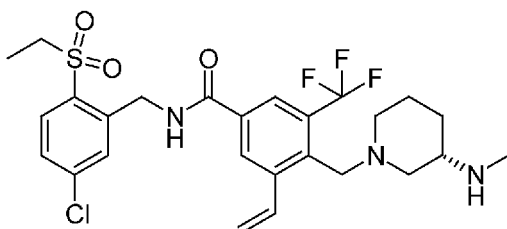


化合物 b b 1 0 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩(化合物 a 3)より表題化合物を合成した。ただし、4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物 b 3)の代わりに3-エテニル-4-[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物 k 8)を用いた。

[0754] [実施例 5 9 0]

化合物 K-1 1

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-エテ
ニル-4-[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メ
チル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物B-57と同様の条件で、N-[(3S)-1-[[4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-2-エテニル-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル(化合物k9)より表題化合物を合成した。

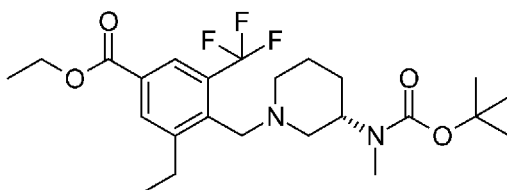
LCMS: m/z 558 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.56分(分析条件A)

[0755] [実施例591]

化合物k10

3-エチル-4-[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル

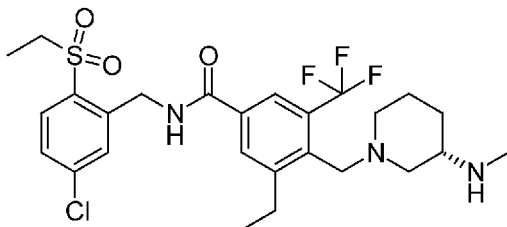


化合物bb4と同様の条件で、3-エテニル-4-[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物k7)より表題化合物を合成した。ただし、溶媒としてメタノールの代わりに酢酸エチルを用いた。

[0756] [実施例592]

化合物 K-12

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-エチル-4-[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物 k 8、k 9、K-11 と同様の条件で、3-エチル-4-[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル (化合物 k 10) より表題化合物を合成した。

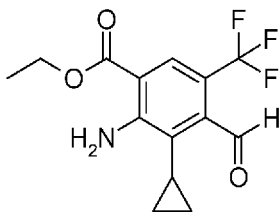
LCMS: m/z 560 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.56 分 (分析条件 A)

[0757] [実施例 593]

化合物 k 11

2-アミノ-3-シクロプロピル-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル

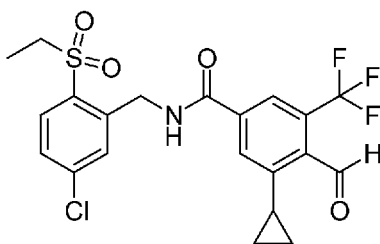


化合物 k 1 と同様の条件で、2-アミノ-3-ブロモ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル (化合物 e 1) より表題化合物を合成した。ただし、トリフルオロ(メチル)ホウ酸カリウムの代わりにシクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウムを用いた。

[0758] [実施例 594]

化合物 k 12

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-シクロプロピル-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

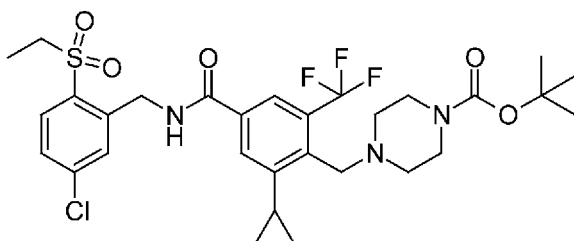


化合物k 2、k 3、k 4と同様の条件で、2-アミノ-3-シクロプロピル-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物k 1 1)より表題化合物を合成した。

[0759] [実施例5 9 5]

化合物k 1 3

4-[[4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペラジーン-1-カルボン酸tert-ブチル

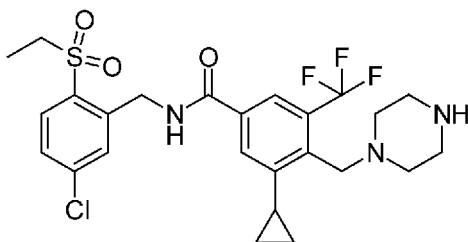


化合物b 3 2と同様の条件で、N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-シクロプロピル-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物k 1 2)より表題化合物を合成した。ただし、(S)-1-ピロリジン-2-イルメチル-カルバミン酸tert-ブチルの代わりにピペラジーン-1-カルボン酸tert-ブチルを用い、溶媒としてTHFの代わりにクロロホルムを用いた。

[0760] [実施例5 9 6]

化合物K-1 3

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-シクロプロピル-4-(ピペラジーン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

チル) ベンズアミド

化合物B-1と同様の条件で、4-[[4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(化合物k13)より表題化合物を合成した。

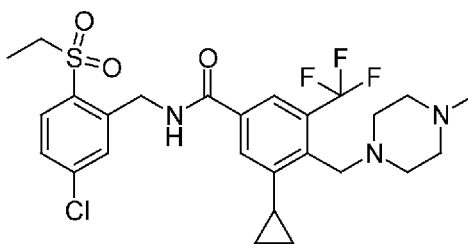
LCMS: m/z 544 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.58分(分析条件A)

[0761] [実施例597]

化合物K-14

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-シクロプロピル-4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物B-2と同様の条件で、N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-シクロプロピル-4-(ピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物K-13)より表題化合物を合成した。

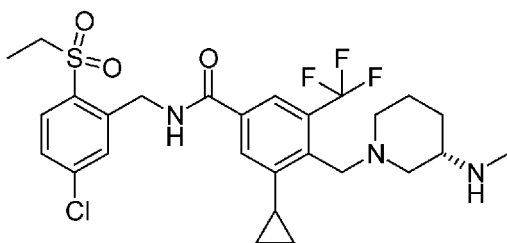
LCMS: m/z 558 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.56分(分析条件A)

[0762] [実施例598]

化合物K-15

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-シクロプロピル-4-[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物 k 1 3、K-1 3と同様の条件で、N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-シクロプロピル-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物 k 1 2)より表題化合物を合成した。ただし、化合物 k 1 3の条件においては、ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルの代わりにN-メチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 *tert*-ブチルを用いた。

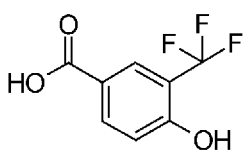
LCMS: m/z 572 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.61分(分析条件A)

[0763] [実施例599]

化合物 l 1

4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸



4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(50.0mg, 0.227mmol)にピリジン塩酸塩(262mg, 2.27mmol)を加え、160℃で8時間加熱した。反応混合物を室温に冷却した後、10%くえん酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/ジクロロメタン)で精製し、表題化合物(46.0mg, 98%)を無色

固体として得た。

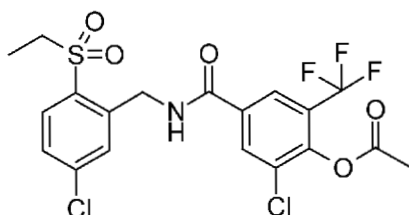
LCMS: m/z 205 $[M-H]^-$

HPLC保持時間: 0.52分 (分析条件F)

[0764] [実施例600]

化合物L-1

酢酸[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]



4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (化合物I1, 46.0mg, 0.223mmol) の酢酸溶液 (1ml) に塩化スルフリル (54.0 μ l, 0.670mmol) を加え、60℃で16時間攪拌した。反応混合液を室温に冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で2回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をDCM (2.2ml) に溶解させ、氷水浴中0℃に冷却下5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジルアミン塩酸塩 (化合物a3, 75.0mg, 0.278mmol)、DIPEA (0.106ml, 0.642mmol) およびHBTU (97.0mg, 0.257mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン) で精製し、表題化合物 (26.0mg, 23%) を黄色固体として得た。

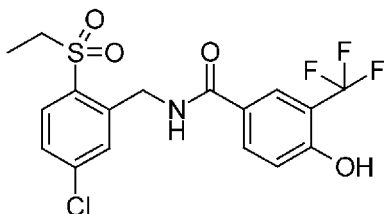
LCMS: m/z 498 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.88分 (分析条件F)

[0765] [実施例601]

化合物 12

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

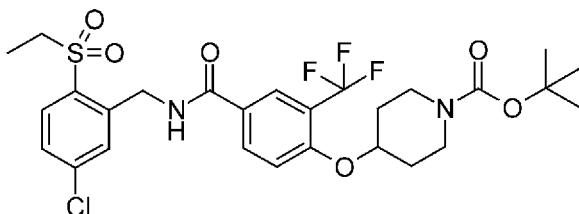


化合物A-21と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩(化合物a3)より、表題化合物を合成した。ただし、3-(トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物11)を用いた。

[0766] [実施例602]

化合物 13

4-[4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル



N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物12, 30.0mg, 0.071mmol)のTHF溶液(1ml)に4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(21.5mg, 0.107mmol)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(21.0μl, 0.107mmol)およびトリフェニルホスフィン(28.0mg, 0.107mmol)を加え、室温で攪拌した。1時間後、4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(21.5mg, 0.107mmol)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(21.0μl, 0.107

mmol) およびトリフェニルホスフィン (28.0 mg, 0.107 mmol) を追加し、50℃にて18時間攪拌した。反応混合液を室温に冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル／*n*-ヘキサン) で精製し、表題化合物 (43.0 mg, quant.) を無色油状物質として得た。

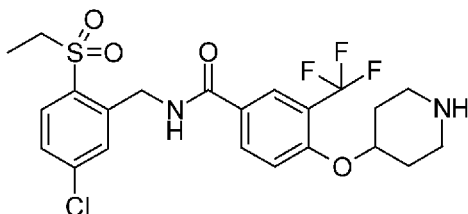
LCMS: m/z 605 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.97分 (分析条件F)

[0767] [実施例603]

化合物 L-2

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-ピペリジン-4-イルオキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物B-1と同様の条件で、4-[4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (化合物I3) より、表題化合物を合成した。

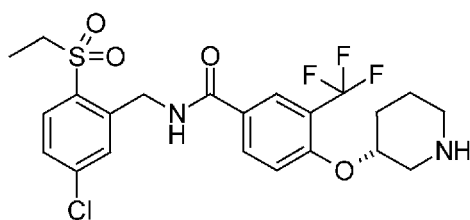
LCMS: m/z 505 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.52分 (分析条件F)

[0768] [実施例604]

化合物 L-3

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[(3R)-ピペリジン-3-イル]オキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物 13、L-2 と同様の条件で、N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物 12)より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 13 の条件においては、4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルの代わりに(3*S*)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルを用いた。

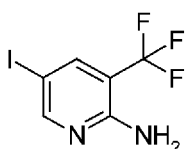
LCMS: m/z 505 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.51 分(分析条件 F)

[0769] [実施例 605]

化合物 m1

5-ヨード-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン



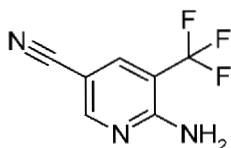
3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン(1.50 g, 9.25 mmol)の酢酸溶液(15 ml)を0℃に冷却し、NIS(2.08 g, 9.25 mmol)を加え、室温まで昇温後20時間攪拌した。その後、NIS(1.04 g, 4.62 mmol)を室温で追加し70時間攪拌した。反応混合液に水を加え、沈殿物を濾過した後、5%チオ硫酸ナトリウム水溶液、10%炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、表題化合物(2.36 g, 89%)を無色固体として得た。

LCMS: m/z 289 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.70 分(分析条件 A)

[0770] [実施例 606]

化合物 m2

6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニトリル

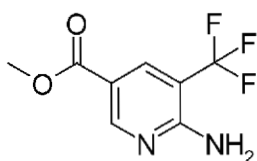
5-ヨード-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン (化合物 m1, 1.29 g, 4.49 mmol) の DMF 溶液 (13 ml) に、シアニ化銅 (I) (805 mg, 8.99 mmol) を加え、130–150℃ で4時間攪拌した。室温まで冷却後、不溶物をセライト濾過で留去し、酢酸エチルで洗浄した。濾液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ジクロロメタン) で精製し、表題化合物 (840 mg, quant.) を淡褐色固体として得た。

LCMS: m/z 188 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.50 分 (分析条件 A)

[0771] [実施例 607]

化合物 m3

6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸メチル

6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニトリル (化合物 m2, 840 mg, 4.49 mmol) の MeOH 溶液 (10 ml) に、硫酸 (1 ml) を室温で加え、マイクロ波を照射し 140–150℃ で30分間攪拌した。室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、反応混合液に酢酸エチルを加えた。水、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ジクロロメタン) で精製し、表題化合物 (483 mg, 49%) を淡黄色固体として得

た。

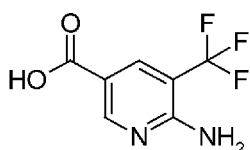
L C M S : m/z 221 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 0.55 分 (分析条件 A)

[0772] [実施例 608]

化合物 m4

6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸

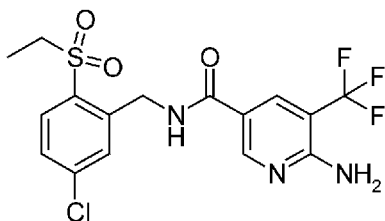


化合物 b8 と同様の条件で、6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸メチル (化合物 m3) より、表題化合物を合成した。

[0773] [実施例 609]

化合物 M-1

6-アミノ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド



化合物 b b 10 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩 (化合物 a3) より、表題化合物を合成した。ただし、4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (化合物 b3) の代わりに 6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸 (化合物 m4) を用いた。

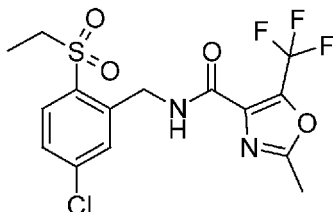
L C M S : m/z 422 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 0.64 分 (分析条件 A)

[0774] [実施例 610]

化合物M-2

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド



化合物A-5と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩(化合物a3)より、表題化合物を合成した。ただし、3-(トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに2-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸を用いた。

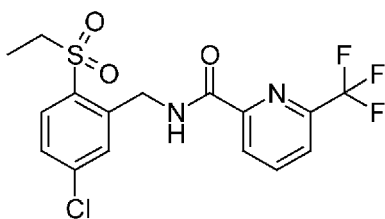
LCMS: m/z 411 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.81分(分析条件A)

[0775] [実施例611]

化合物N-1

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド



化合物bb10と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩(化合物a3)より、表題化合物を合成した。ただし、4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物b3)の代わりに6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボン酸を用いた。

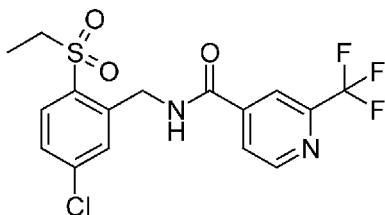
LCMS: m/z 407 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.78分（分析条件A）

[0776] [実施例612]

化合物N-2

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド



化合物bb10と同様の条件で、（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メタンアミン塩酸塩（化合物a3）より、表題化合物を合成した。ただし、4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸（化合物b3）の代わりに2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸を用いた。

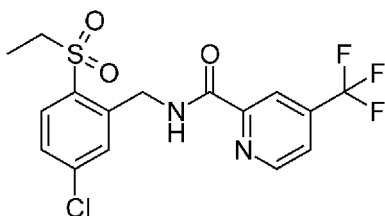
LCMS: m/z 407 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.73分（分析条件A）

[0777] [実施例613]

化合物N-3

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド



化合物bb10と同様の条件で、（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メタンアミン塩酸塩（化合物a3）より、表題化合物を合成した。ただし、4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸

酸（化合物 b 3）の代わりに 4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-カルボン酸を用いた。

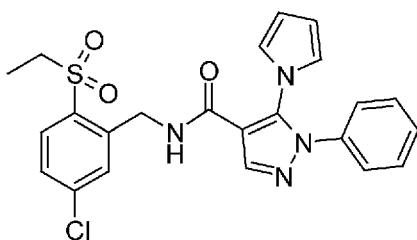
LCMS: m/z 407 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.81 分 (分析条件 A)

[0778] [実施例 614]

化合物 N-4

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-1-フェニル-5-ピロール-1-イルピラゾール-4-カルボキサミド



化合物 A-21 と同様の条件で、（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メタンアミン塩酸塩（化合物 a 3）より、表題化合物を合成した。ただし、3-（トリフルオロメチル）安息香酸の代わりに 1-フェニル-5-ピロール-1-イルピラゾール-4-カルボン酸を用い、溶媒としてジクロロメタンの代わりに DMF を用いた。

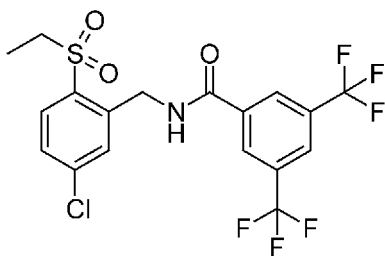
LCMS: m/z 469 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.83 分 (分析条件 F)

[0779] [実施例 615]

化合物 N-5

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3,5-ビス（トリフルオロメチル）ベンズアミド



化合物 A-21 と同様の条件で、（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メタンアミン塩酸塩（化合物 a 3）より、表題化合物を合成した。

エニル)メタンアミン塩酸塩(化合物a3)より、表題化合物を合成した。
ただし、3-(トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに3,5-ビス(トリフルオロメチル)安息香酸を用いた。

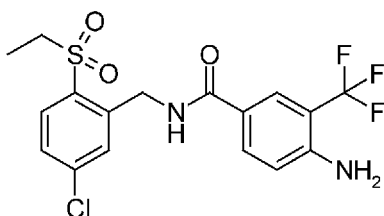
LCMS: m/z 474 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.93分(分析条件F)

[0780] [実施例616]

化合物N-6

4-アミノ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]
]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物A-21と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩(化合物a3)より、表題化合物を合成した。
ただし、3-(トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに4-アミノ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸を用いた。

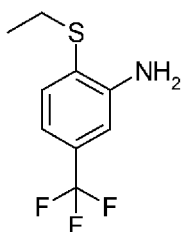
LCMS: m/z 421 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.73分(分析条件F)

[0781] [実施例617]

化合物n1

2-エチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル)アニリン

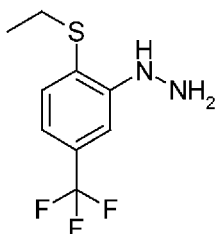


化合物a4と同様の条件で、2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンチオール塩酸塩より、表題化合物を合成した。

[0782] [実施例 6 1 8]

化合物 n 2

[2-エチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル) フェニル] ヒドラジン

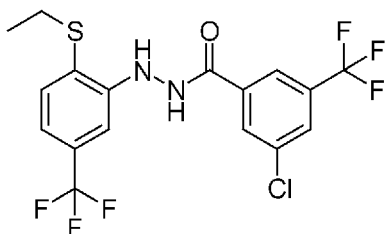


化合物 a 5 と同様の条件で、2-エチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル) アニリン (化合物 n 1) より、表題化合物を合成した。

[0783] [実施例 6 1 9]

化合物 n 3

3-クロロ-N'-[2-エチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル) フェニル] -5-(トリフルオロメチル) ベンゾヒドラジド

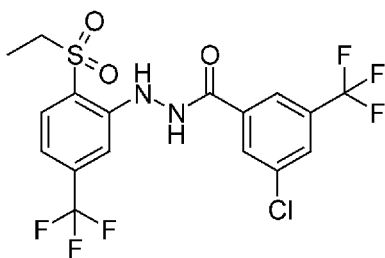


化合物 A-1 と同様の条件で、[2-エチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル) フェニル] ヒドラジン (化合物 n 2) より、表題化合物を合成した。ただし、3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル) 安息香酸の代わりに 3-クロロ-5-(トリフルオロメチル) 安息香酸を用いた。

[0784] [実施例 6 2 0]

化合物 N-7

3-クロロ-N'-[2-エチルスルホニル-5-(トリフルオロメチル) フェニル] -5-(トリフルオロメチル) ベンゾヒドラジド



化合物 A-2 と同様の条件で、3-クロロ-N'-[2-エチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(トリフルオロメチル)ベンゾヒドラジド (化合物 n 3) より、表題化合物を合成した。

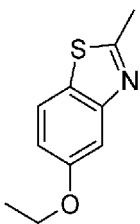
LCMS: m/z 475 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.97 分 (分析条件 F)

[0785] [実施例 6 2 1]

化合物 n 4

5-エトキシ-2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール

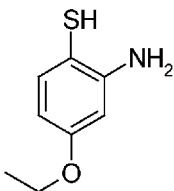


化合物 a 4 と同様の条件で、2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-オールより、表題化合物を合成した。

[0786] [実施例 6 2 2]

化合物 n 5

2-アミノ-4-エトキシベンゼンチオール



5-エトキシ-2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール (化合物 n 4, 858 mg, 4.44 mmol) に、窒素雰囲気下 30% w t 水酸化ナトリウム水溶液 (13 ml) とエチレングリコール (13 ml) を室温に加え、この反応懸濁混合液を加熱還流下 5.5 時間攪拌した。室温まで冷却後、ジエ

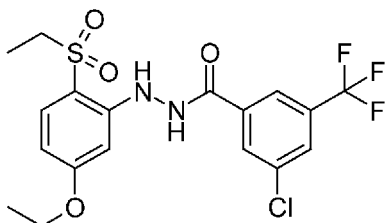
チルエーテルで3回洗浄し（20 ml × 3）、水層を0℃に冷却した後、36%塩酸水溶液を加えてpH 2もしくは3にしジエチルエーテルにて抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水、水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して表題化合物を粗生成物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.28 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.24–6.29 (2H, m), 4.29 (2H, br s), 3.97 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 2.76 (1H, s), 1.38 (3H, t, $J = 6.9$ Hz).

[0787] [実施例623]

化合物N-8

3-クロロ-N'-(5-エトキシ-2-エチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾヒドラジド



化合物n1、n2、n3、N-7と同様の条件で、2-アミノ-4-エトキシベンゼンチオール（化合物n5）より、表題化合物を合成した。

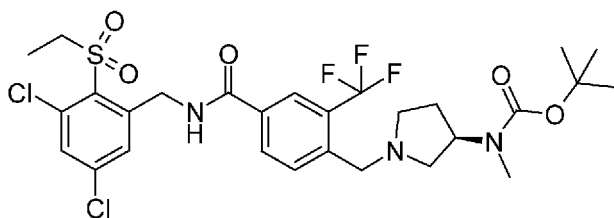
LCMS: m/z 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間: 0.93分（分析条件F）

[0788] [実施例624]

化合物n6

N-[(3R)-1-[[4-[(3,5-ジクロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピロリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル

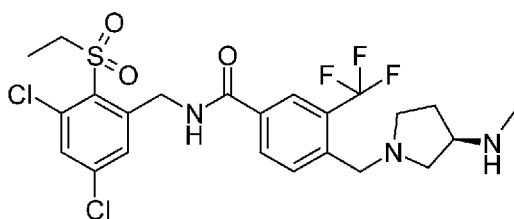


化合物b b 1 0と同様の条件で、（3，5－ジクロロ－2－エチルスルホニルフェニル）メタンアミン（化合物b b 9）より、表題化合物を合成した。ただし、4－[[4－[(2－メチルプロパン－2－イル) オキシカルボニル] ピペラジーン－1－イル] メチル]－3－（トリフルオロメチル）安息香酸（化合物b 3）の代わりに4－[[（3 R）－3－[メチルー[(2－メチルプロパン－2－イル) オキシカルボニル] アミノ] ピロリジン－1－イル] メチル]－3－（トリフルオロメチル）安息香酸（化合物b 1 1）を用いた。

[0789] [実施例6 2 5]

化合物N－9

N－[(3，5－ジクロロ－2－エチルスルホニルフェニル) メチル]－4－[[（3 R）－3－（メチルアミノ）ピロリジン－1－イル] メチル]－3－（トリフルオロメチル）ベンズアミド



化合物B－5 7と同様の条件で、N－[(3 R)－1－[[4－[(3，5－ジクロロ－2－エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル]－2－（トリフルオロメチル）フェニル] メチル] ピロリジン－3－イル]－N－メチルカルバミン酸tert－ブチル（化合物n 6）より、表題化合物を合成した。

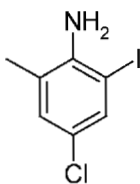
LCMS： m/z 552 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.49分（分析条件A）

[0790] [実施例6 2 6]

化合物 n 7

4-クロロ-2-ヨード-6-メチルアニリン



4-クロロ-2-メチルアニリン（1.69 g、12.0 mmol）のDMF溶液（27 ml）に、NIS（2.95 g、13.1 mmol）を加え、窒素雰囲気下室温にて1.5時間攪拌した。NIS（738 mg、3.28 mmol）を加えさらに1.5時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し表題化合物（1.51 g、47%）を淡茶色固体として得た。

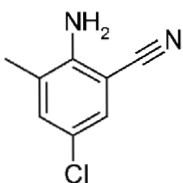
LCMS: m/z 268 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.68分（分析条件D）

[0791] [実施例627]

化合物 n 8

2-アミノ-5-クロロ-3-メチルベンゾニトリル

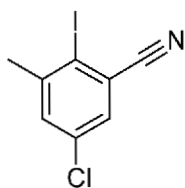


化合物 dd 48と同様の条件で、4-クロロ-2-ヨード-6-メチルアニリン（化合物 n 7）より、表題化合物を合成した。ただし、温度は140-150℃で行った。

[0792] [実施例628]

化合物 n 9

5-クロロ-2-ヨード-3-メチルベンゾニトリル

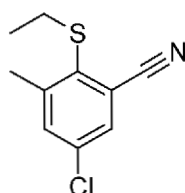


化合物 d d 4 9 と同様の条件で、2-アミノ-5-クロロ-3-メチルベンゾニトリル（化合物 n 8）より、表題化合物を合成した。

[0793] [実施例 6 2 9]

化合物 n 1 0

5-クロロ-2-エチルスルファニル-3-メチルベンゾニトリル

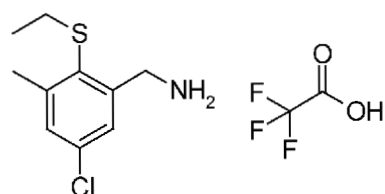


化合物 d d 4 2 と同様の条件で、5-クロロ-2-ヨード-3-メチルベンゾニトリル（化合物 n 9）より、表題化合物を合成した。ただし、温度は 80℃で行った。

[0794] [実施例 6 3 0]

化合物 n 1 1

(5-クロロ-2-エチルスルファニル-3-メチルフェニル)メタンアミン 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩



水素化アルミニウムリチウム（27.5 mg、0.579 mmol）の THF 溶液（4.5 ml）に、氷冷下、5-クロロ-2-エチルスルファニル-3-メチルベンゾニトリル（化合物 n 1 0、95.4 mg、0.450 mmol）の THF 溶液（2 ml）を加え、窒素雰囲気下室温に戻して 5 時間攪拌した。氷冷下、水素化アルミニウムリチウム（35.8 mg、0.754 mmol）をさらに加え、窒素雰囲気下室温に戻して 2.5 時間攪拌した。

。氷冷下、反応懸濁液に、水（ $25\mu\text{l}$ ）、 5N 水酸化ナトリウム水溶液（ $25\mu\text{l}$ ）、 THF （ $600\mu\text{l}$ ）、および水（ $60\mu\text{l}$ ）を加え 30 分攪拌した後、不溶物をセライト濾過で濾去し、 THF で洗浄した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣を分取 HPLC （水／アセトニトリル、 $0.05\%\text{TFA}$ ）で精製し、表題化合物（ 69.3mg ， 47% ）を無色固体として得た。

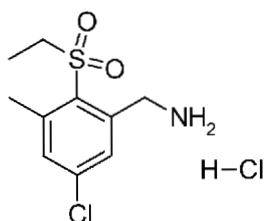
LCMS ： m/z 216 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間： 0.44 分（分析条件 F ）

[0795] [実施例631]

化合物 $n12$

（ 5 -クロロ- 2 -エチルスルホニル- 3 -メチルフェニル）メタンアミン
塩酸塩

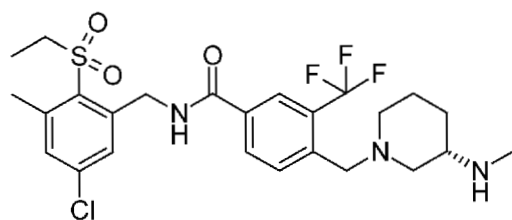


化合物 $dd45$ と同様の条件で、（ 5 -クロロ- 2 -エチルスルファニル- 3 -メチルフェニル）メタンアミン $2,2,2$ -トリフルオロ酢酸塩（化合物 $n11$ ）より、表題化合物を合成した。

[0796] [実施例632]

化合物 $N-10$

N -[（ 5 -クロロ- 2 -エチルスルホニル- 3 -メチルフェニル）メチル]
-4-[[($3S$)-3-（メチルアミノ）ピペリジン-1-イル]メチル]
-3-（トリフルオロメチル）ベンズアミド



化合物 $n6$ 、 $N-9$ と同様の条件で、（ 5 -クロロ- 2 -エチルスルホニ

ルー 3-メチルフェニル)メタンアミン塩酸塩(化合物 n 1 2)より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 n 6 の条件においては、4-[[(3 R)-3-[メチルー[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピロリジン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物 b 1 1)の代わりに、4-[[(3 S)-3-[メチルー[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物 b 1 7)を用いた。

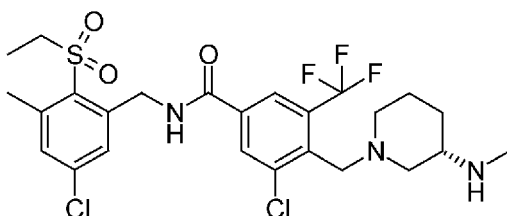
LCMS: m/z 546 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.56 分(分析条件 F)

[0797] [実施例 6 3 3]

化合物 N-1 1

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニル-3-メチルフェニル)メチル]-4-[[(3 S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物 n 6、N-9 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニル-3-メチルフェニル)メタンアミン塩酸塩(化合物 n 1 2)より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 n 6 の条件においては、4-[[(3 R)-3-[メチルー[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピロリジン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物 b 1 1)の代わりに、3-クロロ-4-[[(3 S)-3-[メチルー[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物 d d 3 4)を用いた。

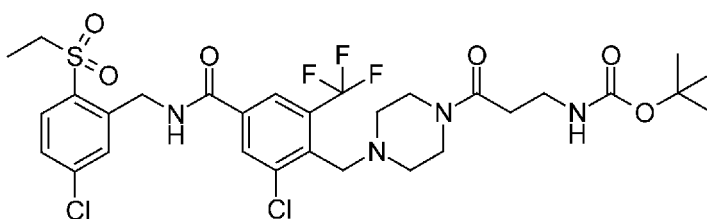
LCMS: m/z 580 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.60分 (分析条件F)

[0798] [実施例634]

化合物n13

N-[3-[4-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホ
ニルフェニル) メチルカルバモイル] -6-(トリフルオロメチル) フェニ
ル] メチル] ピペラジン-1-イル] -3-オキソプロピル] カルバミン酸
tert-ブチル

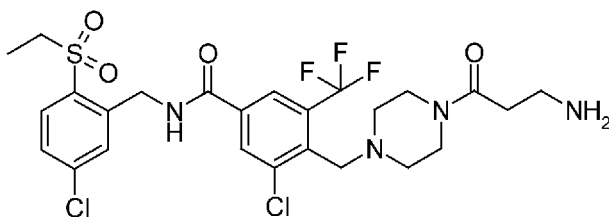


化合物DD-1と同様の条件で、3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル] -4-(ピペラジン-1-イルメチル) -5-(トリフルオロメチル) ベンズアミド (化合物D-1) より、表題化合物を合成した。ただし、1H-ピロール-2-カルボン酸の代わりに3-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] プロパン酸を、HBTUの代わりにHATUを用いた。

[0799] [実施例635]

化合物N-12

4-[[4-(3-アミノプロパノイル) ピペラジン-1-イル] メチル] -3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル] -5-(トリフルオロメチル) ベンズアミド



化合物DD-62と同様の条件で、N-[3-[4-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル]

－６－（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕ピペラジン－１－イル〕
 －３－オキソプロピル〕カルバミン酸 *tert*－ブチル（化合物 *n* １３）よ
 り、表題化合物を合成した。

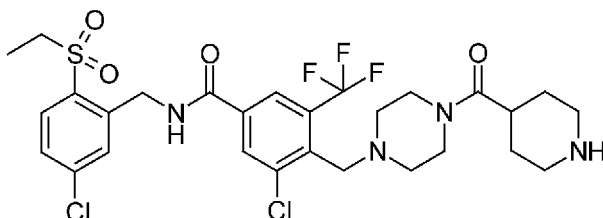
LCMS : m/z 609 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.48 分 (分析条件 A)

[0800] [実施例 636]

化合物 *N*－１３

３－クロロ－*N*－〔（５－クロロ－２－エチルスルホニルフェニル）メチル
〕－４－〔〔４－（ピペリジン－４－カルボニル）ピペラジン－１－イル〕
メチル〕－５－（トリフルオロメチル）ベンズアミド



化合物 *n* １３、*N*－１２と同様の条件で、３－クロロ－*N*－〔（５－クロ
 ロ－２－エチルスルホニルフェニル）メチル〕－４－（ピペラジン－１－イ
 ルメチル）－５－（トリフルオロメチル）ベンズアミド（化合物 *D*－１）よ
 り、表題化合物を合成した。ただし、化合物 *n* １３の条件において３－〔（
 ２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ〕プロパン酸の代
 わりに１－〔（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル〕ピペリ
 ジン－４－カルボン酸を用いた。

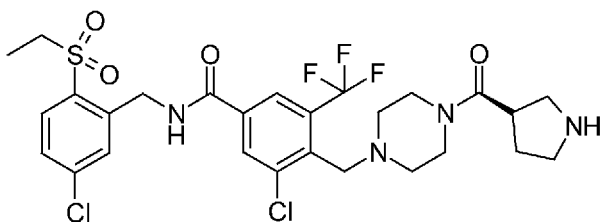
LCMS : m/z 649 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.50 分 (分析条件 A)

[0801] [実施例 637]

化合物 *N*－１４

３－クロロ－*N*－〔（５－クロロ－２－エチルスルホニルフェニル）メチル
〕－４－〔〔４－〔（３*R*）－ピロリジン－３－カルボニル〕ピペラジン－
１－イル〕メチル〕－５－（トリフルオロメチル）ベンズアミド



化合物 n 1 3、N-1 2と同様の条件で、3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(ピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物D-1)より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 n 1 3の条件において3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]プロパン酸の代わりに(3R)-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピロリジン-3-カルボン酸を用いた。

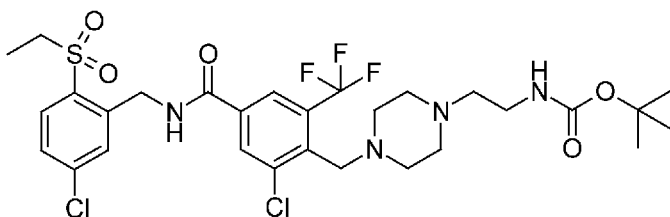
LCMS: m/z 635 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.52分(分析条件A)

[0802] [実施例638]

化合物 n 1 4

N-[2-[4-[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペラジン-1-イル]エチル]カルバミン酸tert-ブチル

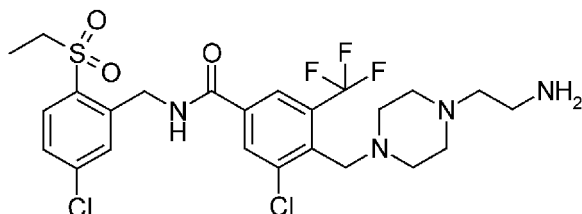


化合物H-5と同様の条件で、3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(ピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物D-1)より、表題化合物を合成した。ただし、ヨウ化エチルの代わりにN-(2-ブロモエチル)カルバミン酸tert-ブチルを用い、TEAを添加して行った。

[0803] [実施例639]

化合物 N-15

4-[[4-(2-アミノエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物 B-1 と同様の条件で、N-[2-[4-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペラジン-1-イル]エチル]カルバミン酸 *tert*-ブチル (化合物 n14) より、表題化合物を合成した。

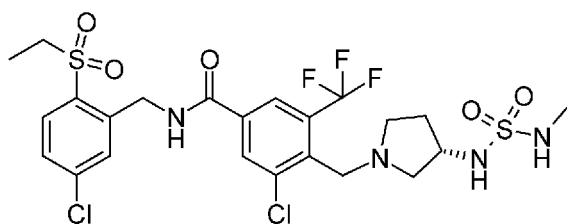
LCMS: m/z 581 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.44 分 (分析条件 F)

[0804] [実施例 640]

化合物 N-16

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[[(3S)-3-(メチルスルファモイルアミノ)ピロリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物 DD-58 と同様の条件で、4-[[[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物 DD-55) より、表題化合物を合成した。

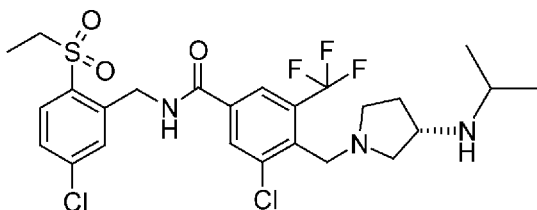
LCMS: m/z 631 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.53分（分析条件F）

[0805] [実施例641]

化合物N-17

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]
-4-[[(3S)-3-(プロパン-2-イルアミノ)ピロリジン-1
-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物B-3と同様の条件で、4-[[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド（化合物DD-55）より、表題化合物を合成した。ただし、反応溶媒としてTHFの代わりにMeOHを用いた。

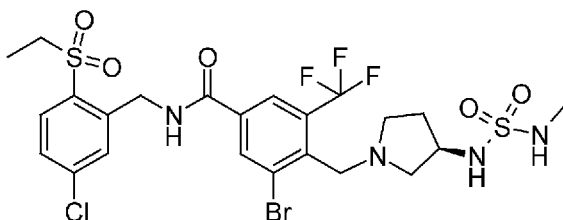
LCMS: m/z 580 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.55分（分析条件F）

[0806] [実施例642]

化合物N-18

3-ブロモ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]
-4-[[(3R)-3-(メチルスルファモイルアミノ)ピロリジン-
1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物DD-58と同様の条件で、4-[[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]メチル]-3-ブロモ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

(化合物E-2)より、表題化合物を合成した。

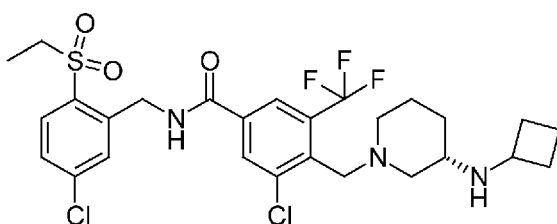
LCMS: m/z 675 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.54分(分析条件F)

[0807] [実施例643]

化合物N-19

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]
-4-[[(3S)-3-(シクロブチルアミノ)ピペリジン-1-イル]
メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物DD-28と同様の条件で、4-[[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物D-18)より、表題化合物を合成した。ただし、3-オキセタノンの代わりにシクロブタノンを用いた。

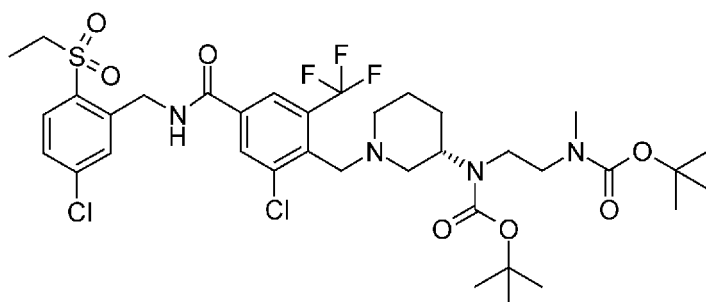
LCMS: m/z 606 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.61分(分析条件F)

[0808] [実施例644]

化合物n15

N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-[2-[メチル-(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]エチル]カルバミン酸tert-ブチル

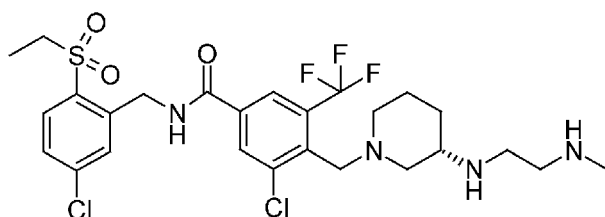


化合物 d d 1 7 と同様の条件で、4-（ブロモメチル）-3-クロロ-N-〔（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メチル〕-5-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（化合物 d d 1 6）より、表題化合物を合成した。ただし、N-〔2-〔〔（3S）-ピペリジン-3-イル〕スルファモイル〕エチル〕カルバミン酸 t e r t -ブチルの代わりにN-メチル-N-〔2-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニル-〔（3S）-ピペリジン-3-イル〕アミノ〕エチル〕カルバミン酸 t e r t -ブチルを用いた。

[0809] [実施例 6 4 5]

化合物 N-2 0

3-クロロ-N-〔（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メチル〕-4-〔〔（3S）-3-〔2-（メチルアミノ）エチルアミノ〕ピペリジン-1-イル〕メチル〕-5-（トリフルオロメチル）ベンズアミド



化合物 B-1 と同様の条件で、N-〔（3S）-1-〔〔2-クロロ-4-〔（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メチルカルバモイル〕-6-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕ピペリジン-3-イル〕-N-〔2-〔メチル-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニル〕アミノ〕エチル〕カルバミン酸 t e r t -ブチル（化合物 n 1 5）より、表題化合物を合成した。

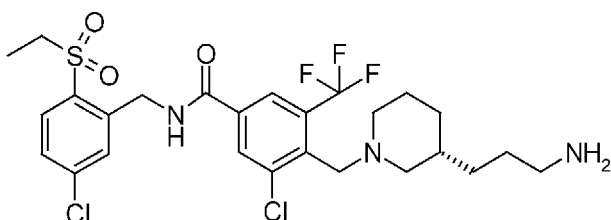
LCMS: m/z 609 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.46分 (分析条件F)

[0810] [実施例646]

化合物N-21

4-[[[(3S)-3-(3-アミノプロピル)ピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物n15、N-20と同様の条件で、4-(ブロモメチル)-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物dd16) より、表題化合物を合成した。ただし、化合物n15の条件において、N-メチル-N-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル-[(3S)-ピペリジン-3-イル]アミノ]エチル]カルバミン酸tert-ブチルの代わりにN-[3-[(3R)-ピペリジン-3-イル]プロピル]カルバミン酸tert-ブチルを用いた。

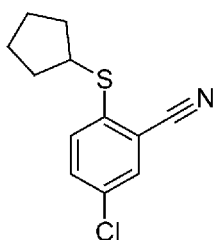
LCMS: m/z 594 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.43分 (分析条件F)

[0811] [実施例647]

化合物n16

5-クロロ-2-シクロペンチルスルファニルベンゾニトリル

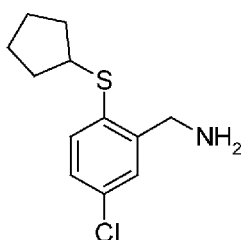


化合物 a 1 と同様の条件で、5-クロロ-2-フルオロベンゾニトリルより、表題化合物を合成した。ただし、エタンチオール代わりにシクロペンタンチオールを用いた。

[0812] [実施例 6 4 8]

化合物 n 1 7

(5-クロロ-2-シクロペンチルスルファニルフェニル) メタンアミン

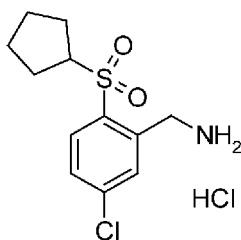


化合物 a 2 と同様の条件で、5-クロロ-2-シクロペンチルスルファニルベンゾニトリル（化合物 n 1 6）より、表題化合物を合成した。

[0813] [実施例 6 4 9]

化合物 n 1 8

(5-クロロ-2-シクロペンチルスルホニルフェニル) メタンアミン塩酸塩

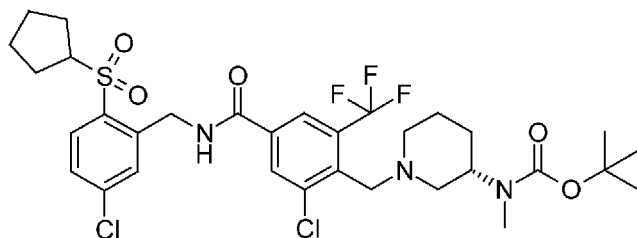


化合物 a 3 と同様の条件で、(5-クロロ-2-シクロペンチルスルファニルフェニル) メタンアミン（化合物 n 1 7）より、表題化合物を合成した。

[0814] [実施例 6 5 0]

化合物 n 1 9

N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-シクロペンチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン

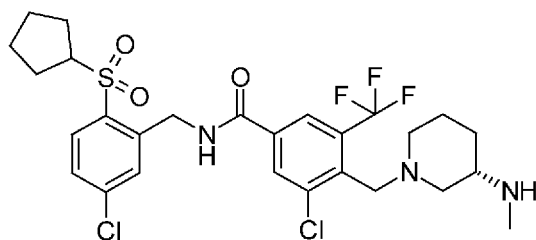
酸 t e r t - ブチル

化合物 A-14 と同様の条件で、（5-クロロ-2-シクロペンチルスルホニルフェニル）メタンアミン塩酸塩（化合物 n 18）より、表題化合物を合成した。ただし、4-ブロモ-3-トリフルオロメチル安息香酸の代わりに 3-クロロ-4-[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸（化合物 d d 34）を用いた。

[0815] [実施例 651]

化合物 N-22

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-シクロペンチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物 B-1 と同様の条件で、N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-シクロペンチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 t e r t - ブチル（化合物 n 19）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 606 [M+H]⁺

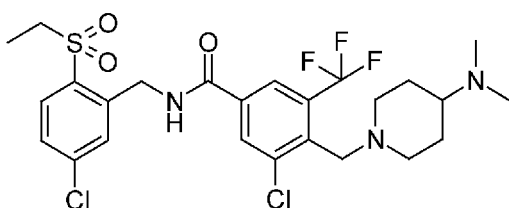
HPLC 保持時間: 0.64 分 (分析条件 F)

[0816] [実施例 652]

化合物B-2と同様の条件で、4-[(4-アミノピペリジン-1-イル)メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物DD-61)より、化合物N-23およびN-24を合成した。

[0817] 化合物N-23

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]
]-4-[[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-
-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

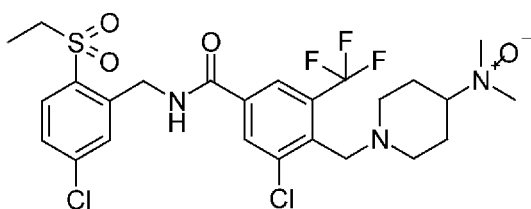


LCMS: m/z 580 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.46分(分析条件A)

[0818] 化合物N-24

1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)
メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]
-N,N-ジメチルピペリジン-4-アミノオキシド



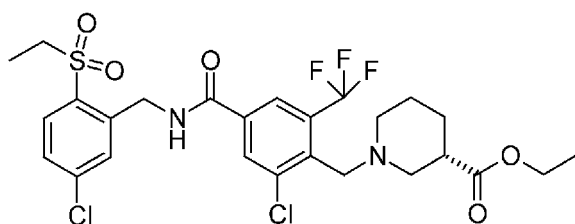
LCMS: m/z 596 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.49分(分析条件A)

[0819] [実施例653]

化合物n20

(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニル
フェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]
メチル]ピペリジン-3-カルボン酸エチル

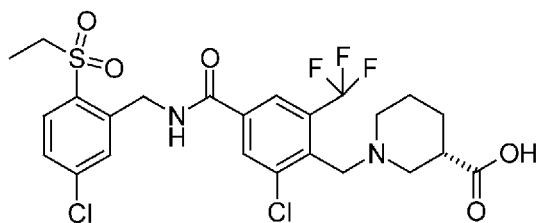


化合物 b 3 2 と同様の条件で、3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物 d d 2 3)より、表題化合物を合成した。ただし、N-[[(2 S)-ピロリジン-2-イル]メチル]カルバミン酸 t e r t -ブチルの代わりに(3 S)-ピペリジン-3-カルボン酸エチルを用い、溶媒として T H F の代わりにクロロホルムを用いた。

[0820] [実施例 6 5 4]

化合物 N-2 5

(3 S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-カルボン酸



化合物 b 8 と同様の条件で、(3 S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-カルボン酸エチル(化合物 n 2 0)より、表題化合物を合成した。

L C M S : m/z 581 $[M+H]^+$

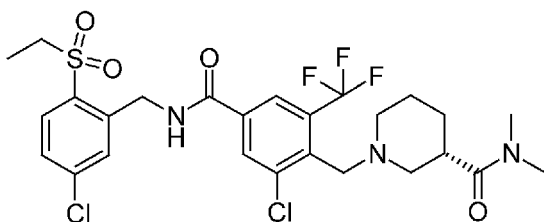
H P L C 保持時間 : 0.55 分 (分析条件 F)

[0821] [実施例 6 5 5]

化合物 N-2 6

(3 S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニル

ルフェニル) メチルカルバモイル] - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル
] メチル] - N, N-ジメチルピペリジン-3-カルボキサミド



(3S) - 1 - [[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-カルボン酸 (化合物N-25, 60 mg, 0.102 mmol)、HATU (51 mg, 0.134 mmol) のアセトニトリル溶液 (1 ml) に、N, N-ジメチルアミン (57 μ l, 0.114 mmol)、DIPEA (36 μ l, 0.206 mmol) を加え、室温で30分攪拌した。反応混合液を減圧濃縮して得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/n-ヘキサン) で精製し、表題化合物 (49 mg, 79%) を無色固体として得た。

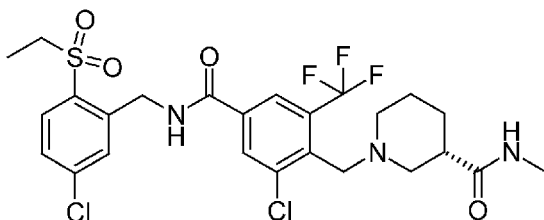
LCMS: m/z 608 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.52分 (分析条件F)

[0822] [実施例656]

化合物N-27

(3S) - 1 - [[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル] - N-メチルピペリジン-3-カルボキサミド



化合物N-26と同様の条件で、(3S) - 1 - [[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6

ー（トリフルオロメチル）フェニル] メチル] ピペリジン-3-カルボン酸
 （化合物N-25）より、表題化合物を合成した。ただし、N,N-ジメチルアミンの代わりにメタンアミン塩酸塩を用いた。

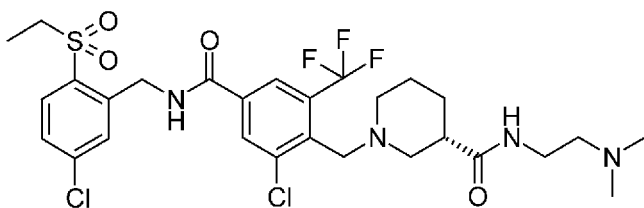
LCMS: m/z 594 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.52分（分析条件F）

[0823] [実施例657]

化合物N-28

(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ピペリジン-3-カルボキサミド



化合物N-26と同様の条件で、(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-カルボン酸（化合物N-25）より、表題化合物を合成した。ただし、N,N-ジメチルアミンの代わりにN',N'-ジメチルエタン-1,2-ジアミンを用いた。

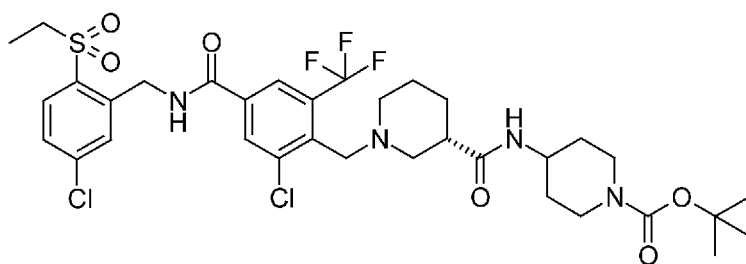
LCMS: m/z 651 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.42分（分析条件F）

[0824] [実施例658]

化合物n21

4-[[[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-カルボニル]アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

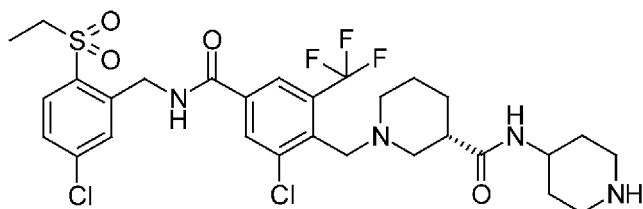


化合物N-26と同様の条件で、(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-カルボン酸(化合物N-25)より、表題化合物を合成した。ただし、N,N-ジメチルアミンの代わりに4-アミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを用いた。

[0825] [実施例659]

化合物N-29

(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-N-ピペリジン-4-イルピペリジン-3-カルボキサミド



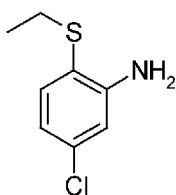
化合物B-1と同様の条件で、4-[[[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-カルボニル]アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(化合物n21)より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 663 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.42分(分析条件F)

[0826] [実施例660]

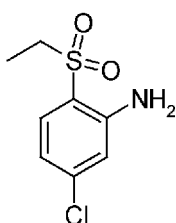
化合物o1

5-クロロ-2-エチルスルファニルアニリン

化合物 a 4 と同様の条件で、2-アミノ-4-クロロベンゼンチオールより、表題化合物を合成した。

[0827] [実施例 6 6 1]

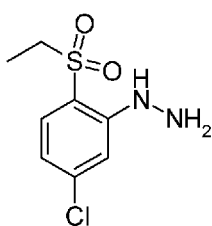
化合物 o 2

5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリン

化合物 A-2 と同様の条件で、5-クロロ-2-エチルスルファニルアニリン（化合物 o 1）より、表題化合物を合成した。

[0828] [実施例 6 6 2]

化合物 o 3

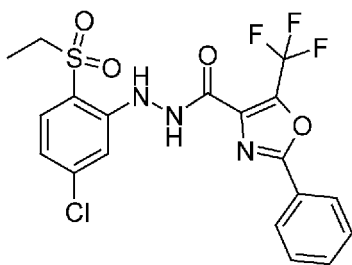
(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) ヒドラジン

化合物 a 5 と同様の条件で、5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリン（化合物 o 2）より、表題化合物を合成した。

[0829] [実施例 6 6 3]

化合物 O-1

N'-(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)-2-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1,3-オキサゾール-4-カルボヒドラジド



化合物 A-14 と同様の条件で、（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）ヒドラジン（化合物 o 3）より、表題化合物を合成した。ただし、4-ブロモ-3-（トリフルオロメチル）安息香酸の代わりに 2-フェニル-5-（トリフルオロメチル）-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸を用いた。

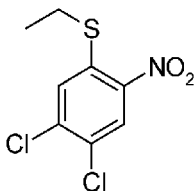
LCMS: m/z 474 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.96 分（分析条件 F）

[0830] [実施例 664]

化合物 o 4

1,2-ジクロロ-4-エチルスルファニル-5-ニトロベンゼン

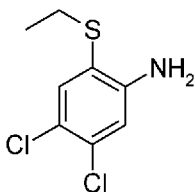


化合物 a 1 と同様の条件で、1,2-ジクロロ-4-フルオロ-5-ニトロベンゼンより、表題化合物を合成した。ただし、炭酸カリウムの代わりにトリエチルアミンを用いた。

[0831] [実施例 665]

化合物 o 5

4,5-ジクロロ-2-エチルスルファニルアニリン



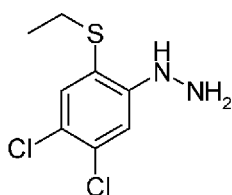
化合物 f 4 と同様の条件で、1,2-ジクロロ-4-エチルスルファニル

ー５ーニトロベンゼン（化合物○４）より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として２－プロパノールの代わりにエタノールを用い、温度は８０℃でおこなった。

[0832] [実施例６６６]

化合物○６

（４，５－ジクロロ－２－エチルスルファニルフェニル）ヒドラジン

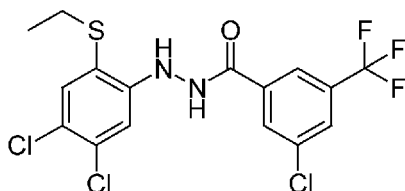


化合物 a 5 と同様の条件で、４，５－ジクロロ－２－エチルスルファニルアニリン（化合物○５）より、表題化合物を合成した。

[0833] [実施例６６７]

化合物○７

３－クロロ－Ｎ’－（４，５－ジクロロ－２－エチルスルファニルフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ベンゾヒドラジド

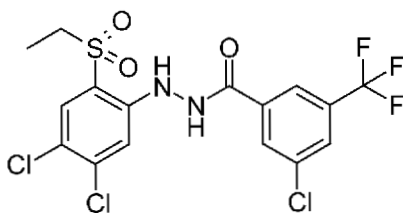


化合物 A－１ と同様の条件で、（４，５－ジクロロ－２－エチルスルファニルフェニル）ヒドラジン（化合物○６）より、表題化合物を合成した。ただし、３－ブロモ－５－（トリフルオロメチル）安息香酸の代わりに３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）安息香酸を用いた。

[0834] [実施例６６８]

化合物 O－２

３－クロロ－Ｎ’－（４，５－ジクロロ－２－エチルスルホニルフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ベンゾヒドラジド



化合物 A-2 と同様の条件で、3-クロロ-N'-（4，5-ジクロロ-2-エチルスルファニルフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ベンゾヒドラジド（化合物 o 7）より、表題化合物を合成した。

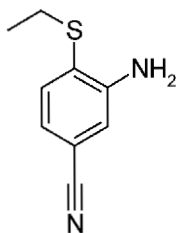
LCMS： m/z 475 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間：0.97 分（分析条件 F）

[0835] [実施例 669]

化合物 o 8

3-アミノ-4-エチルスルファニルベンゾニトリル



3-アミノ-4-クロロベンゾニトリル（1.96 g、12.85 mmol）の DMF 溶液（12 ml）に、ナトリウムエタンチオラート（1.62 g、19.27 mmol）を加え、マイクロ波反応装置を用いて 80℃ で 50 分間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、EtOAc（250 ml）で希釈した。得られた溶液を 13% 食塩水（100 ml，3 回）で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後減圧濃縮し、得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（EtOAc / n-ヘキサン）で精製し、表題化合物（2.13 g，93%）を淡黄色固体として得た。

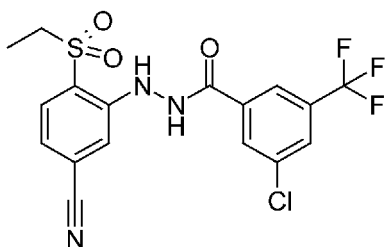
LCMS： m/z 179 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間：2.00 分（分析条件 D）

[0836] [実施例 670]

化合物 O-3

3-クロロ-N'-(5-シアノ-2-エチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾヒドラジド



化合物 o 6, o 7, O-2 と同様の条件で、3-アミノ-4-エチルスルファニルベンゾニトリル (化合物 o 8) より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 O-2 の反応条件においては、THF を添加しておこなった。

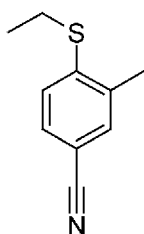
LCMS: m/z 432 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.85 分 (分析条件 F)

[0837] [実施例 671]

化合物 o 9

4-エチルスルファニル-3-メチルベンゾニトリル

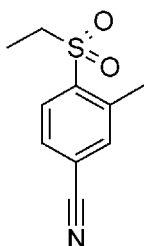


化合物 a 1 と同様の条件で、4-フルオロ-3-メチルベンゾニトリルより、表題化合物を合成した。

[0838] [実施例 672]

化合物 o 10

4-エチルスルホニル-3-メチルベンゾニトリル

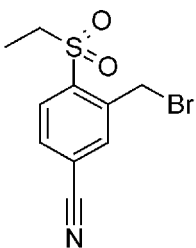


化合物 A-2 と同様の条件で、4-エチルスルファニル-3-メチルベン
ゾニトリル（化合物 o 9）
より、表題化合物を合成した。

[0839] [実施例 6 7 3]

化合物 o 1 1

3-（ブロモメチル）-4-エチルスルホニルベンゾニトリル

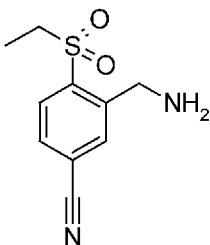


化合物 b 6 と同様の条件で、4-エチルスルホニル-3-メチルベンゾ
ニトリル（化合物 o 1 0）より、表題化合物を合成した。

[0840] [実施例 6 7 4]

化合物 o 1 2

3-（アミノメチル）-4-エチルスルホニルベンゾニトリル

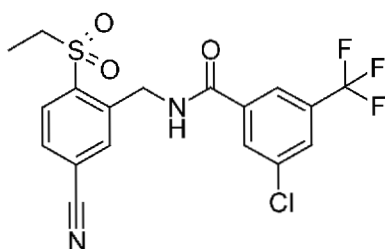


化合物 b b 9 と同様の条件で、3-（ブロモメチル）-4-エチルスルホ
ニルベンゾニトリル（化合物 o 1 1）より、表題化合物を合成した。

[0841] [実施例 6 7 5]

化合物 O-4

3-クロロ-N-〔（5-シアノ-2-エチルスルホニルフェニル）メチル
〕-5-（トリフルオロメチル）ベンズアミド



化合物 b b 1 0 と同様の条件で、3-(アミノメチル)-4-エチルスルホニルベンゾニトリル(化合物 o 1 2)より、表題化合物を合成した。ただし、4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] ピペラジン-1-イル] メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物 b 3)の代わりに3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸を用いた。

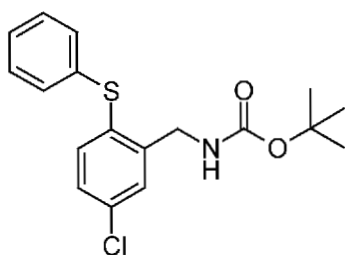
LCMS: m/z 431 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.84 分 (分析条件 F)

[0842] [実施例 676]

化合物 o 1 3

N-[(5-クロロ-2-フェニルスルファニルフェニル) メチル] カルバミン酸 tert-ブチル



(5-クロロ-2-フェニルスルファニルフェニル)メタンアミン(化合物 d d 39、435 mg、1.74 mmol)のTHF溶液(17 ml)に Boc_2O (454 mg、2.08 mmol) および TEA (483 μl 、3.48 mmol) を加え、室温にて30分攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、表題化合物(510 mg、84%)を得た。

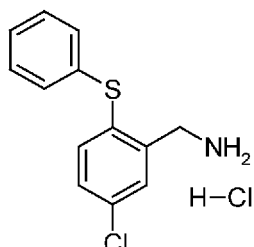
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.17–7.42 (8H, m), 4.91 (1H, brs), 4.39 (2H, d, $J=4.5$ Hz)

, 1.44 (9H, s).

[0843] [実施例677]

化合物o14

(5-クロロ-2-フェニルスルファニルフェニル)メタンアミン塩酸塩

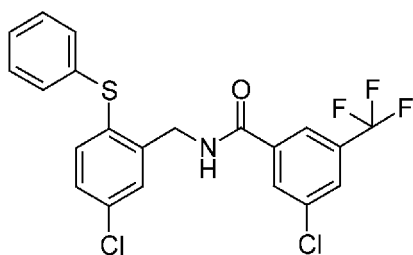


化合物B-57と同様の条件で、N-[(5-クロロ-2-フェニルスルファニルフェニル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物o13)より、表題化合物を合成した。ただし、温度は40℃でおこなった。

[0844] [実施例678]

化合物O-5

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-フェニルスルファニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物bb10と同様の条件で、(5-クロロ-2-フェニルスルファニルフェニル)メタンアミン塩酸塩(化合物o14)より、表題化合物を合成した。ただし、4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物b3)の代わりに3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸を用いた。

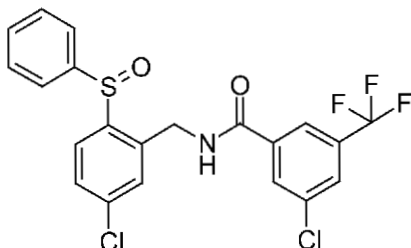
LCMS: m/z 456 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.09分（分析条件F）

[0845] [実施例679]

化合物O-6

N-[[2-(ベンゼンスルフィニル)-5-クロロフェニル]メチル]-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-フェニルスルファニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド（化合物O-5、47mg、0.10mmol）のEtOAc溶液（2ml）に、氷冷下m-CPBA（6.9mg、0.031mmol）を加え、2時間後さらにm-CPBA（6.9mg、0.031mmol）を加えた。2時間後もう一度m-CPBA（8.1mg、0.036mmol）を加え氷冷下にて2時間撹拌した。反応混合物をアミノシリカゲルに通した後減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／n-ヘキサン）で精製し、表題化合物（28mg、59%）を得た。

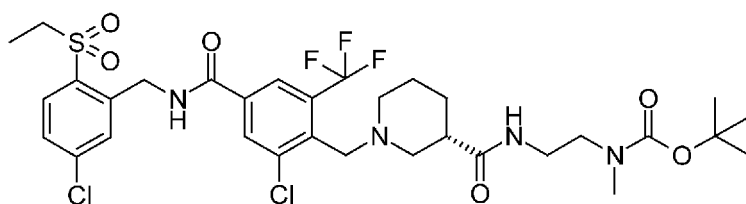
LCMS： m/z 472 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.92分（分析条件F）

[0846] [実施例680]

化合物O15

N-[[2-[[[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-カルボニル]アミノ]エチル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル

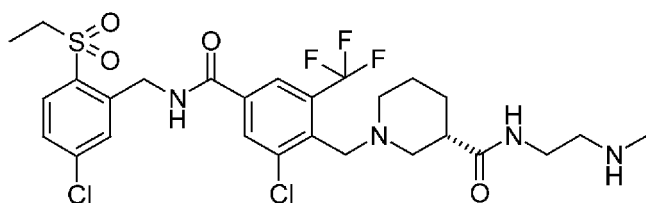


化合物N-26と同様の条件で、(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-カルボン酸(化合物N-25)より、表題化合物を合成した。ただし、N,N-ジメチルアミンの代わりにN-(2-アミノエチル)-N-メチルカルバミン酸tert-ブチルを用いた。

[0847] [実施例681]

化合物O-7

(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-N-[2-(メチルアミノ)エチル]ピペリジン-3-カルボキサミド



化合物B-1と同様の条件で、N-[2-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-カルボニル]アミノ]エチル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル

(化合物o15)より、表題化合物を合成した。

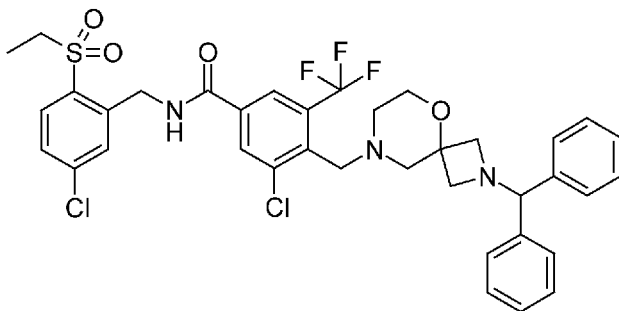
LCMS: m/z 637 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.41分(分析条件F)

[0848] [実施例682]

化合物 o 1 6

4 - [(2 - ベンズヒドリル - 5 - オキサ - 2 , 8 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 8 - イル) メチル] - 3 - クロロ - N - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

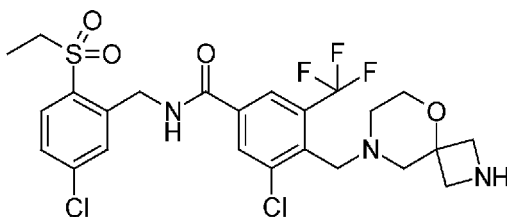


化合物 g 3 と同様の条件で、(4 - (ブロモメチル) - 3 - クロロ - N - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (化合物 d d 1 6) より、表題化合物を合成した。ただし、ピペラジーン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルの代わりに 2 - ベンズヒドリル - 5 - オキサ - 2 , 8 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナンを用い、D I P E A を添加した。また、溶媒は T H F の代わりに D M F を用いた。

[0849] [実施例 6 8 3]

化合物 O - 8

3 - クロロ - N - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 4 - (5 - オキサ - 2 , 8 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 8 - イル) メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド



4 - [(2 - ベンズヒドリル - 5 - オキサ - 2 , 8 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 8 - イル) メチル] - 3 - クロロ - N - [(5 - クロロ - 2 -

エチルスルホニルフェニル)メチル] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズ
 アミド (化合物 16、18 mg、0.025 mmol) の DCM 溶液 (2
 ml) に、クロロギ酸 1 - クロロエチル (3.2 μ l、0.029 mmol)
 を加え、室温で 27 時間攪拌した。更に反応溶液にクロロギ酸 1 - クロロエ
 チル (1.6 μ l、0.015 mmol) を加え、室温で 22 時間攪拌した。
 反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をメタノール (2 ml) で希釈した。
 得られた溶液を加熱還流下 1 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られ
 た残渣を分取 HPLC (水/アセトニトリル、0.05% TFA) で精製し
 、表題化合物 (9 mg、66%) を無色固体として得た。

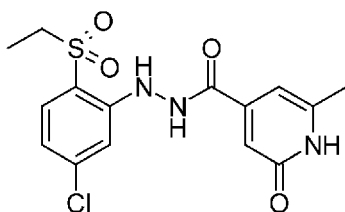
LCMS: m/z 580 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.57 分 (分析条件 F)

[0850] [実施例 684]

化合物 P-1

N' - (5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) - 2 - メチル - 6 - オ
 キソ - 1 H - ピリジン - 4 - カルボヒドラジド



化合物 A-14 と同様の条件で、(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェ
 ニル) ヒドラジン (化合物 3) より、表題化合物を合成した。ただし、
 カルボン酸として 4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) 安息香酸の代わ
 りに 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 4 - カルボン酸を用いた。

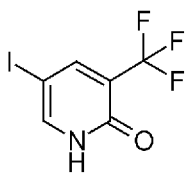
LCMS: m/z 370 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.50 分 (分析条件 A)

[0851] [実施例 685]

化合物 p 1

5 - ヨード - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン

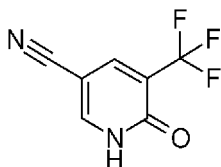


化合物 n 7 と同様の条件で、3-（トリフルオロメチル）-1H-ピリジン-2-オンより、表題化合物を合成した。ただし、炭酸カリウムを添加して行った。

[0852] [実施例 6 8 6]

化合物 p 2

6-オキソ-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピリジン-3-カルボニトリル

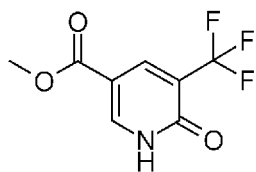


化合物 m 2 と同様の条件で、5-ヨード-3-（トリフルオロメチル）-1H-ピリジン-2-オン（化合物 p 1）より、表題化合物を合成した。

[0853] [実施例 6 8 7]

化合物 p 3

6-オキソ-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピリジン-3-カルボン酸メチル



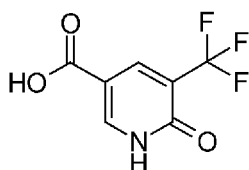
化合物 m 3 と同様の条件で、6-オキソ-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピリジン-3-カルボニトリル（化合物 p 2）より、表題化合物を合成した。

[0854] [実施例 6 8 8]

化合物 p 4

6-オキソ-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピリジン-3-カルボン

酸

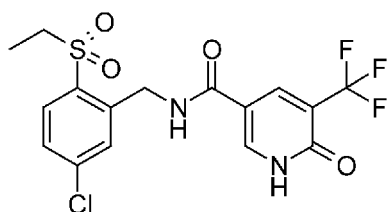


化合物 b 8 と同様の条件で、6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボン酸メチル（化合物 p 3）より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として E t O H の代わりに、M e O H を用いた。

[0855] [実施例 6 8 9]

化合物 P-2

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド



化合物 b b 1 0 と同様の条件で、5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジルアミン塩酸塩（化合物 a 3）より、表題化合物を合成した。ただし、カルボン酸として 4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸（化合物 b 3）の代わりに 6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボン酸（化合物 p 4）を用いた。

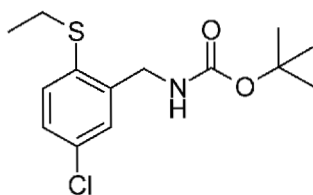
L C M S : m/z 423 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 0.59 分 (分析条件 A)

[0856] [実施例 6 9 0]

化合物 p 5

N-[(5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル)メチル]カルバミン酸 t e r t -ブチル

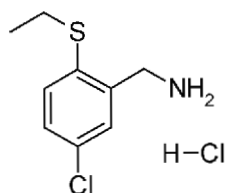


化合物 o 1 5 と同様の条件で、（５－クロロ－２－エチルスルファニルフェニル）メタンアミン（化合物 a 2）より、表題化合物を合成した。

[0857] [実施例 6 9 1]

化合物 p 6

（５－クロロ－２－エチルスルファニルフェニル）メタンアミン塩酸塩

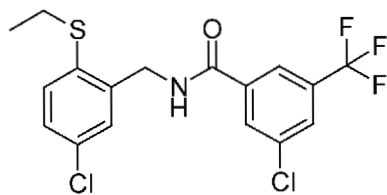


化合物 B－5 7 と同様の条件で、（N－〔（５－クロロ－２－エチルスルファニルフェニル）メチル〕カルバミン酸 t e r t－ブチル（化合物 p 5）より、表題化合物を合成した。ただし、温度は 4 0℃で行った。

[0858] [実施例 6 9 2]

化合物 p 7

３－クロロ－N－〔（５－クロロ－２－エチルスルファニルフェニル）メチル〕－５－（トリフルオロメチル）ベンズアミド

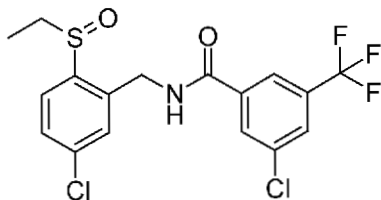


化合物 b b 1 0 と同様の条件で、（５－クロロ－２－エチルスルファニルフェニル）メタンアミン塩酸塩（化合物 p 6）より、表題化合物を合成した。ただし、カルボン酸として 4－〔〔4－〔（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル〕ピペラジン－１－イル〕メチル〕－３－（トリフルオロメチル）安息香酸（化合物 b 3）の代わりに ３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）安息香酸を用いた。

[0859] [実施例 693]

化合物 P-3

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルフィニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物 O-6 と同様の条件で、3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物 p 7) より、表題化合物を合成した。

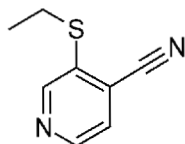
LCMS: m/z 424 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.82 分 (分析条件 F)

[0860] [実施例 694]

化合物 p 8

3-エチルスルファニルピリジン-4-カルボニトリル

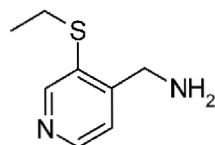


化合物 a 6 と同様の条件で、3-クロロピリジン-4-カルボニトリルより、表題化合物を合成した。ただし、炭酸カリウムを添加し、温度は室温で行った。

[0861] [実施例 695]

化合物 p 9

(3-エチルスルファニルピリジン-4-イル)メタンアミン



3-エチルスルファニルピリジン-4-カルボニトリル (化合物 p 8、8

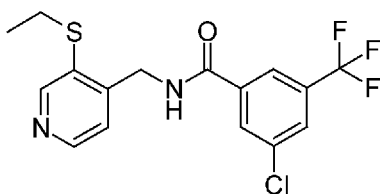
2 mg、0.5 mmol) のメタノール溶液 (10 ml) に 2 M アンモニアメタノール溶液 (1 ml) および 50% ラネーニッケル懸濁水溶液 (1 ml) を加え、水素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。不溶物をセライト濾過により除去し、メタノールで洗浄した。濾液および洗浄液をあわせ、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ n-ヘキサン) で精製し表題化合物 (66 mg, 80%) を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.51 (1H, s), 8.43 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.32 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 3.95 (2H, s), 2.99 (2H, q, $J=5.4$ Hz), 1.34 (3H, t, $J=5.4$ Hz).

[0862] [実施例 696]

化合物 p10

3-クロロ-N-[(3-エチルスルファニルピリジン-4-イル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

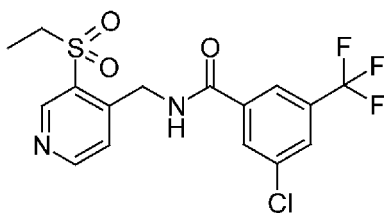


化合物 b b 10 と同様の条件で、(3-エチルスルファニルピリジン-4-イル)メタンアミン (化合物 p9) より、表題化合物を合成した。ただし、カルボン酸として 4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (化合物 b3) の代わりに 3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸を用いた。

[0863] [実施例 697]

化合物 P-4

3-クロロ-N-[(3-エチルスルファニルピリジン-4-イル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物 A-2 と同様の条件で、3-クロロ-N-[(3-エチルスルファニルピリジン-4-イル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物 p 1 0) より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として DCM の代わりに EtOAc を用い、温度は -20 度から 0 度で行った。

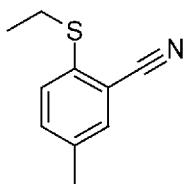
LCMS: m/z 407 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.74 分 (分析条件 F)

[0864] [実施例 698]

化合物 p 1 1

2-エチルスルファニル-5-メチルベンゾニトリル

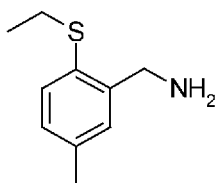


化合物 a 1 と同様の条件で、2-フルオロ-5-メチルベンゾニトリルより、表題化合物を合成した。

[0865] [実施例 699]

化合物 p 1 2

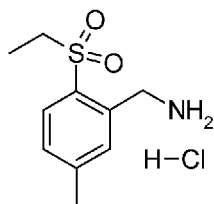
(2-エチルスルファニル-5-メチルフェニル)メタンアミン



化合物 a 2 と同様の条件で、2-エチルスルファニル-5-メチルベンゾニトリル (化合物 p 1 1) より、表題化合物を合成した。

[0866] [実施例 700]

化合物 p 1 3

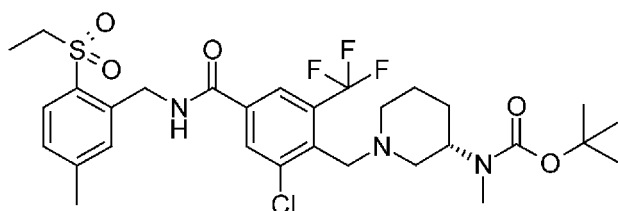
(2-エチルスルホニル-5-メチルフェニル)メタンアミン塩酸塩

化合物 d d 4 5 と同様の条件で、(2-エチルスルファニル-5-メチルフェニル)メタンアミン(化合物 p 1 2)より、表題化合物を合成した。

[0867] [実施例 7 0 1]

化合物 p 1 4

N-[(3S)-1-[2-クロロ-4-[(2-エチルスルホニル-5-メチルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル

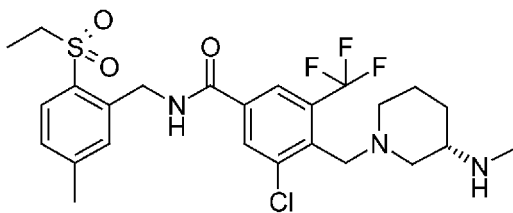


化合物 b b 1 0 と同様の条件で、(2-エチルスルホニル-5-メチルフェニル)メタンアミン塩酸塩(化合物 p 1 3)より、表題化合物を合成した。ただし、カルボン酸として4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物 b 3)の代わりに3-クロロ-4-[[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物 d d 3 4)を用いた。

[0868] [実施例 7 0 2]

化合物 P-5

3-クロロ-N-[(2-エチルスルホニル-5-メチルフェニル)メチル]-4-[[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]

ル] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

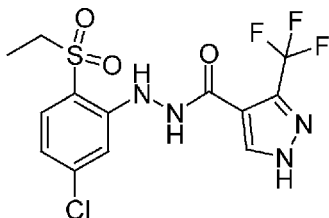
化合物B-57と同様の条件で、N-[(3S) - 1 - [[2-クロロ-4- [(2-エチルスルホニル-5-メチルフェニル) メチルカルバモイル] - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン-3-イル] - N-メチルカルバミン酸tert-ブチル (化合物p14) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 546 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.54分 (分析条件F)

[0869] [実施例703]

化合物P-6

N' - (5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボヒドラジド

化合物A-14と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) ヒドラジン (化合物o3) より、表題化合物を合成した。ただし、カルボン酸として4-ブromo-3-(トリフルオロメチル) 安息香酸の代わりに3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸を用いた。

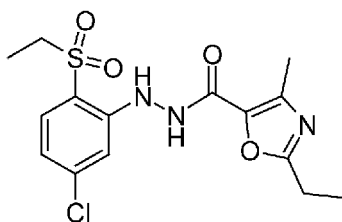
LCMS: m/z 397 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.65分 (分析条件F)

[0870] [実施例704]

化合物P-8

N' - (5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) - 2 - エチル - 4 - メチル - 1, 3 - オキサゾール - 5 - カルボヒドラジド



化合物 A - 14 と同様の条件で、(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) ヒドラジン (化合物 o 3) より、表題化合物を合成した。ただし、カルボン酸として 4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) 安息香酸の代わりに 2 - エチル - 4 - メチル - 1, 3 - オキサゾール - 5 - カルボン酸を用いた。

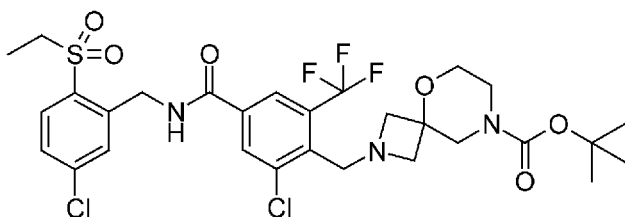
LCMS: m/z 372 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.69 分 (分析条件 F)

[0871] [実施例 705]

化合物 p 15

2 - [[2 - クロロ - 4 - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル] - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] - 5 - オキサ - 2, 8 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル



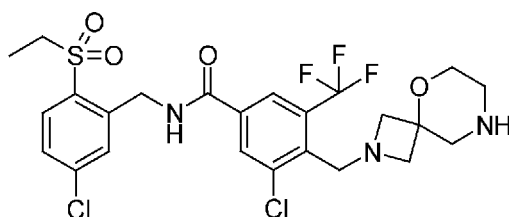
化合物 dd 17 と同様の条件で、4 - (ブロモメチル) - 3 - クロロ - N - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (化合物 dd 16) より、表題化合物を合成した。ただし、N - [2 - [[(3 S) - ピペリジン - 3 - イル] スルファモイル] エチル] カルバミン酸 tert - ブチルの代わりに 5 - オキサ - 2, 8 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル、

炭酸カリウムの代わりにD I P E Aをそれぞれ用い、温度は80℃で行った。
。

[0872] [実施例706]

化合物P-9

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]
-4-(5-オキサ-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル
メチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物B-1と同様の条件で、2-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-5-オキサ-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-8-カルボン酸tert-ブチル(化合物p15)より、表題化合物を合成した。

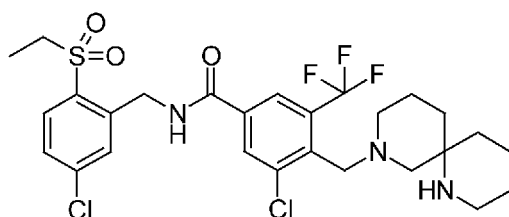
LCMS: m/z 580 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.45分(分析条件F)

[0873] [実施例707]

化合物P-10

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]
-4-(1,8-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-8-イルメチル)
-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物p15、P-9と同様の条件で、4-(ブロモメチル)-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-

(トリフルオロメチル) ベンズアミド (化合物 d d 1 6) より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 p 1 5 の条件においては、5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-8-カルボン酸 *tert*-ブチルの代わりに、1, 8-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルを用いた。

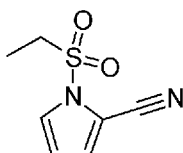
LCMS: m/z 606 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0. 59 分 (分析条件 F)

[0874] [実施例 708]

化合物 p 1 6

1-エチルスルホニルピロール-2-カルボニトリル



1H-ピロール-2-カルボニトリル (500 mg, 5. 43 mmol) および TEA (1. 51 ml, 10. 9 mmol) の THF (5 ml) と DCM (5 ml) の混合溶液に、塩化エタンスルホニル (0. 98 g, 7. 60 mmol) を加え、3 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化ナトリウム水溶液を加えて DCM で抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / *n*-ヘキサン) で精製し、表題化合物 (694 mg, 69%) を無色油状物として得た。

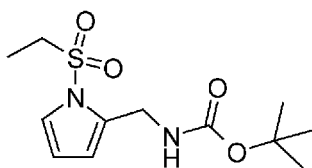
LCMS: m/z 185 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0. 55 分 (分析条件 A)

[0875] [実施例 709]

化合物 p 1 7

N-[(1-エチルスルホニルピロール-2-イル) メチル] カルバミン酸 *tert*-ブチル



1-エチルスルホニルピロール-2-カルボニトリル（化合物 p 1 6, 686 mg, 3.72 mmol）、 Boc_2O （1.71 ml, 7.44 mmol）および塩化ニッケル（II）六水和物（221 mg, 0.93 mmol）のメタノール溶液（15 ml）を0℃に冷却下、水素化ホウ素ナトリウム（1.13 g, 29.8 mmol）を5分割して5分おきに加え、0℃のまま1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／*n*-ヘキサン）で精製し、表題化合物（629 mg, 59%）を無色固体として得た。

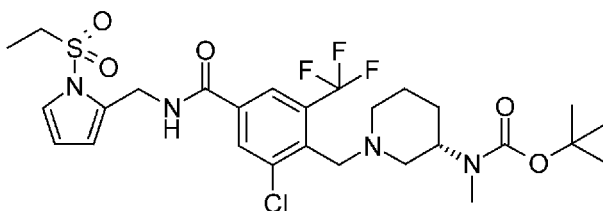
LCMS: m/z 172 $[\text{M}-\text{Boc}-\text{NH}_2]^+$

HPLC保持時間: 0.72分（分析条件A）

[0876] [実施例 710]

化合物 p 1 8

N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(1-エチルスルホニルピロール-2-イル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル



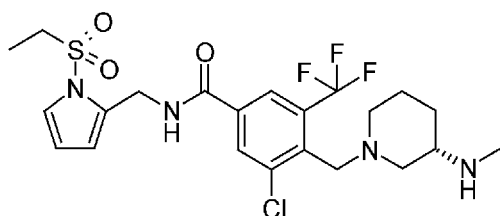
化合物 p 6、p 7と同様の条件で、N-[(1-エチルスルホニルピロール-2-イル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル（化合物 p 1 7）より、表題化合物を合成した。ただし、p 6の条件においては、温度は室温で

行い、p 7 の条件においては、3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに、3-クロロ-4-[[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物 d d 3 4)を用いた。

[0877] [実施例 7 1 1]

化合物 P-1 1

3-クロロ-N-[(1-エチルスルホニルピロール-2-イル)メチル]-4-[[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物 B-1 と同様の条件で、N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(1-エチルスルホニルピロール-2-イル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル(化合物 p 1 8)より、表題化合物を合成した。

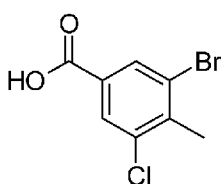
LCMS: m/z 521 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.55 分(分析条件 A)

[0878] [実施例 7 1 2]

化合物 p 1 9

3-ブロモ-5-クロロ-4-メチル安息香酸



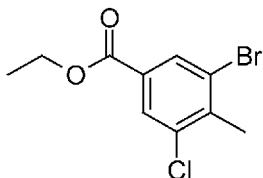
化合物 f 9 と同様の条件で、3-クロロ-4-メチル安息香酸より、表題

化合物を合成した。ただし、クロロホルムは用いずに未希釈で行った。

[0879] [実施例 7 1 3]

化合物 p 2 0

3-ブロモ-5-クロロ-4-メチル安息香酸エチル

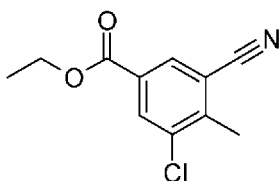


化合物 b 1 と同様の条件で、3-ブロモ-5-クロロ-4-メチル安息香酸（化合物 p 1 9）より、表題化合物を合成した。

[0880] [実施例 7 1 4]

化合物 p 2 1

3-クロロ-5-シアノ-4-メチル安息香酸エチル

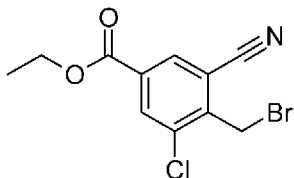


化合物 K-1 と同様の条件で、3-ブロモ-5-クロロ-4-メチル安息香酸エチル（化合物 p 2 0）より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として DMF の代わりに NMP を用い、温度は 200℃で行った。

[0881] [実施例 7 1 5]

化合物 p 2 2

4-(ブロモメチル)-3-クロロ-5-シアノ安息香酸エチル

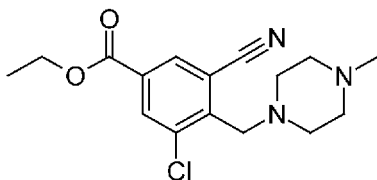


化合物 b 6 と同様の条件で、3-クロロ-5-シアノ-4-メチル安息香酸エチル（化合物 p 2 1）より、表題化合物を合成した。ただし、温度は 75℃で行った。

[0882] [実施例 7 1 6]

化合物 p 2 3

3-クロロ-5-シアノ-4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]安息香酸エチル

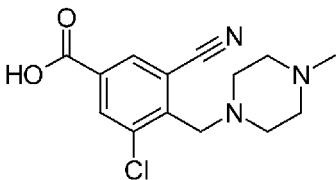


化合物 g 3 と同様の条件で、4-(ブロモメチル)-3-クロロ-5-シアノ安息香酸エチル(化合物 p 2 2)より、表題化合物を合成した。ただし、ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルの代わりに、1-メチルピペラジンを用いた。

[0883] [実施例 7 1 7]

化合物 p 2 4

3-クロロ-5-シアノ-4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]安息香酸

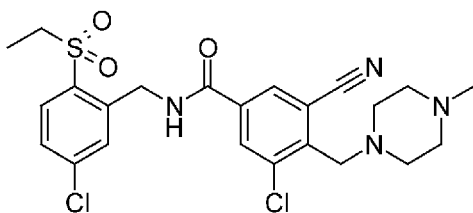


化合物 b 8 と同様の条件で、3-クロロ-5-シアノ-4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]安息香酸エチル(化合物 p 2 3)より、表題化合物を合成した。

[0884] [実施例 7 1 8]

化合物 P-1 2

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-シアノ-4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ベンズアミド



化合物 b b 1 0 と同様の条件で、（５－クロロ－２－エチルスルホニルフェニル）メタンアミン塩酸塩（化合物 a 3）より、表題化合物を合成した。ただし、カルボン酸として４－[[４－[(２－メチルプロパン－２－イル)オキシカルボニル]ピペラジン－１－イル]メチル]－３－（トリフルオロメチル）安息香酸（化合物 b 3）の代わりに３－クロロ－５－シアノ－４－[(４－メチルピペラジン－１－イル)メチル]安息香酸（化合物 p 2 4）を用いた。

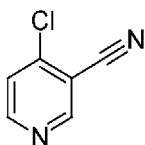
L C M S : m/z 509 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 0.51 分 (分析条件 A)

[0885] [実施例 7 1 9]

化合物 q 1

４－クロロピリジン－３－カルボニトリル



４－クロロピリジン－３－アミン（１．２９ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）のエタノール溶液（１０ｍｌ）に４８％テトラフルオロホウ酸水溶液（１０ｍｌ）を０度で加えた。得られた混合溶液に、亜硝酸ナトリウム（７２５ｍｇ、１０．５ｍｍｏｌ）の水溶液（１０ｍｌ）を同温で加え、同温にて３０分間攪拌した。析出物を濾取し、エタノールで洗浄した後、得られた褐色固体（１．９４ｇ）をアセトニトリル（１０ｍｌ）に溶解した。得られた溶液にシアン化ナトリウム（９８０ｍｇ、２０．０ｍｍｏｌ）およびシアン化銅（Ⅰ）（８９６ｍｇ、１０．０ｍｍｏｌ）の水（１０ｍｌ）およびアセトニトリル（１ｍｌ）混合溶液を０度で加え、室温まで徐々に昇温させながら１０時間攪拌した。反応混合物を０度に冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え５分間攪拌した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグ

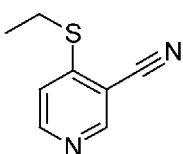
ラフィー（酢酸エチル／*n*-ヘキサン）で精製し表題化合物（605 mg, 44%）を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.87 (1H, s), 8.72 (1H, d, $J=3.9\text{ Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=3.9\text{ Hz}$).

[0886] [実施例 720]

化合物 q 2

4-エチルスルファニルピリジン-3-カルボニトリル

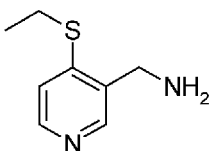


化合物 a 1 と同様の条件で、4-クロロピリジン-3-カルボニトリル（化合物 q 1）より、表題化合物を合成した。ただし、エタンチオール代わりにナトリウムエタンチオラートを用いた。

[0887] [実施例 721]

化合物 q 3

(4-エチルスルファニルピリジン-3-イル) メタンアミン

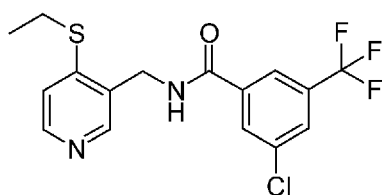


化合物 p 9 と同様の条件で、4-エチルスルファニルピリジン-3-カルボニトリル（化合物 q 2）より、表題化合物を合成した。ただし、温度は50度でおこなった。

[0888] [実施例 722]

化合物 q 4

3-クロロ-N-[(4-エチルスルファニルピリジン-3-イル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

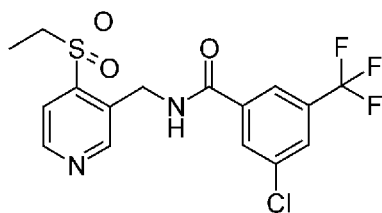


化合物 A-14 と同様の条件で、（4-エチルスルファニルピリジン-3-イル）メタンアミン（化合物 q 3）より、表題化合物を合成した。ただし、4-ブロモ-3-（トリフルオロメチル）安息香酸の代わりに 3-クロロ-5-（トリフルオロメチル）安息香酸を用い、溶媒としてジクロロメタンを用いた。

[0889] [実施例 7 2 3]

化合物 Q-2

3-クロロ-N-[(4-エチルスルホニルピリジン-3-イル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物 A-2 と同様の条件で、3-クロロ-N-[(4-エチルスルファニルピリジン-3-イル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド（化合物 q 4）より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として EtOAc を用い、温度は 0 度でおこなった。

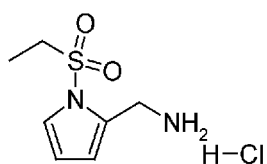
LCMS: m/z 407 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.75 分（分析条件 F）

[0890] [実施例 7 2 4]

化合物 q 5

(1-エチルスルホニルピロール-2-イル)メタンアミン塩酸塩

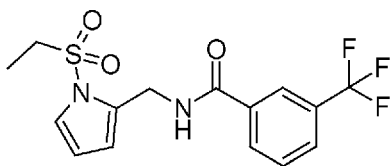


化合物 B-57 と同様の条件で、N-[(1-エチルスルホニルピロール-2-イル)メチル]カルバミン酸 *tert*-ブチル (化合物 p17) より、表題化合物を合成した。

[0891] [実施例 725]

化合物 Q-9

N-[(1-エチルスルホニルピロール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物 A-14 と同様の条件で、(1-エチルスルホニルピロール-2-イル)メタンアミン塩酸塩 (化合物 q5) より、表題化合物を合成した。ただし、4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに 3-(トリフルオロメチル)安息香酸を用い、溶媒としてジクロロメタンを用いた。

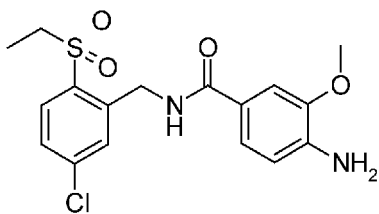
LCMS: m/z 361 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.80 分 (分析条件 A)

[0892] [実施例 726]

化合物 q6

4-アミノ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-メトキシベンズアミド



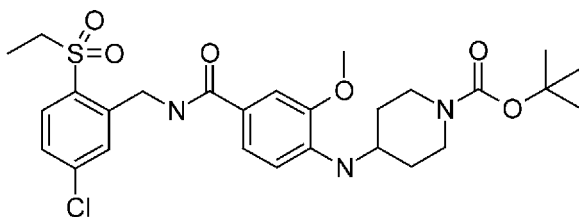
化合物 A-21 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩 (化合物 a3) より、表題化合物を合成した。ただし、3-(トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに 4-アミノ-3-

メトキシ安息香酸を用いた。

[0893] [実施例 7 2 7]

化合物 q 7

4 - [4 - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル] - 2 - メトキシアニリノ] ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル



4 - アミノ - N - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 3 - メトキシベンズアミド (化合物 q 6 , 30.0 mg , 0.078 mmol) 、 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (23.4 mg , 0.118 mmol) のクロロホルム溶液 (1 ml) に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (49.8 mg , 0.235 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応温度を 50 度に昇温し、さらに 2 時間攪拌した。4 - オキソピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (23.4 mg , 0.118 mmol) 、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (49.8 mg , 0.235 mmol) を加え、さらに 16 時間攪拌した。反応混合液を室温に冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / n - ヘキサン) で精製し、表題化合物 (28.0 mg 、 63 %) を無色固体として得た。

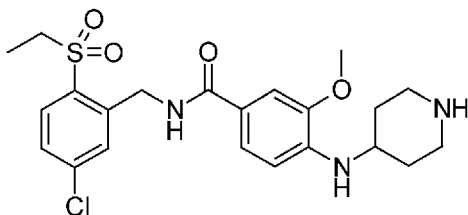
LCMS : m/z 566 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.89 分 (分析条件 F)

[0894] [実施例 7 2 8]

化合物 Q - 10

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-メトキシ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)ベンズアミド



化合物B-1と同様の条件で、4-[4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-2-メトキシアニリノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(化合物q7)より、表題化合物を合成した。

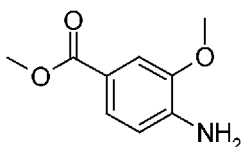
LCMS: m/z 466 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.47分(分析条件F)

[0895] [実施例729]

化合物q8

4-アミノ-3-メトキシ安息香酸メチル

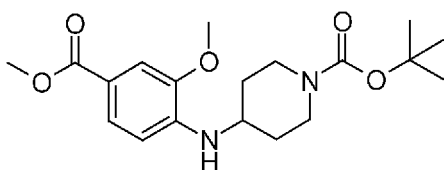


化合物dd5と同様の条件で、4-アミノ-3-メトキシ安息香酸より、表題化合物を合成した。ただし、温度は65度でおこなった。

[0896] [実施例730]

化合物q9

4-(2-メトキシ-4-メトキシカルボニルアニリノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

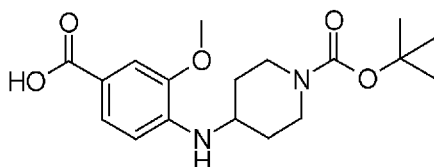


化合物q7と同様の条件で、4-アミノ-3-メトキシ安息香酸メチル(化合物q8)より、表題化合物を合成した。

[0897] [実施例 7 3 1]

化合物 q 1 0

3-メトキシ-4-[[1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペリジン-4-イル]アミノ]安息香酸

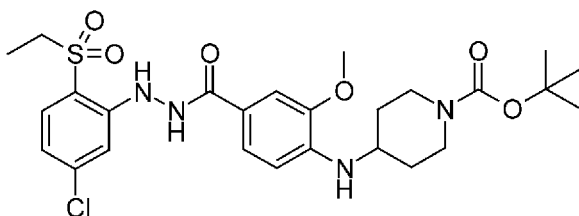


化合物 b 8 と同様の条件で、4-（2-メトキシ-4-メトキシカルボニルアニリノ）ピペリジン-1-カルボン酸 t e r t -ブチル（化合物 q 9）より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒としてメタノールを用いた。

[0898] [実施例 7 3 2]

化合物 q 1 1

4-[[4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)カルバモイル]-2-メトキシアニリノ]ピペリジン-1-カルボン酸 t e r t -ブチル]

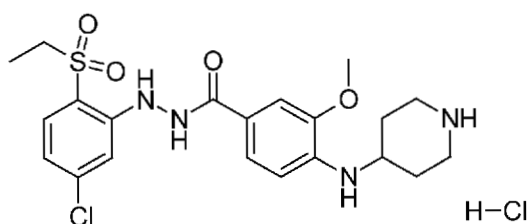


化合物 A-1 4 と同様の条件で、（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）ヒドラジン（化合物 o 3）より、表題化合物を合成した。ただし、4-ブロモ-3-（トリフルオロメチル）安息香酸の代わりに 3-メトキシ-4-[[1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペリジン-4-イル]アミノ]安息香酸（化合物 q 1 0）を用いた。

[0899] [実施例 7 3 3]

化合物 Q-1 1

N'-(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)-3-メトキシ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)ベンゾヒドラジド塩酸塩



4 - [4 - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルアニリノ) カルバモイル] - 2 - メトキシアニリノ] ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (化合物 q 1 1, 35.9 mg, 0.063 mmol) の DCM 溶液 (0.6 ml) に TFA (0.4 ml) を加え、室温で攪拌した。1 時間後、反応混合液を減圧濃縮して得られた残渣を分取 HPLC (水 / アセトニトリル、0.05% TFA) で精製した。目的物を含むフラクションを集めて減圧濃縮後、得られた残渣に EtOH、1 N 塩酸水溶液を加えて溶解させ、再度減圧濃縮することにより、表題化合物 (20.0 mg、63%) を無色固体として得た。

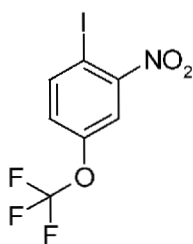
LCMS: m/z 467 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.46 分 (分析条件 F)

[0900] [実施例 734]

化合物 q 1 2

1 - ヨード - 2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン



2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) アニリン (1.11 g、4.98 mmol)、35% 塩酸水溶液 (7.2 ml) および水 (7.2 ml) の混合物に、氷冷下、氷 (8 g) と亜硝酸ナトリウム (378 mg、5.48 mmol) を加え 20 分攪拌した後、酢酸 (5 ml) を加え、室温にて 20 分攪拌した。氷冷下、亜硝酸ナトリウム (80.7 mg、1.17 mmol) を加え、20 分攪拌した後、水 (1.5 ml) に溶解させたヨウ化カリ

ウム（1.22 g、7.38 mmol）を加え30分撹拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／*n*-ヘキサン）で精製し、表題化合物（1.07 g、65%）を橙色油状物として得た。

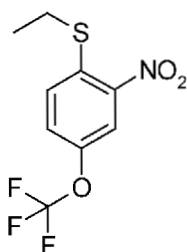
LCMS: m/z 334 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.90分（分析条件F）

[0901] [実施例735]

化合物 q 1 3

1-エチルスルファニル-2-ニトロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン

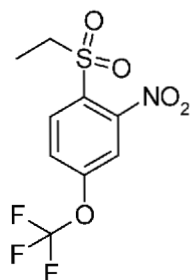


化合物 dd 4 2と同様の条件で、1-ヨード-2-ニトロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン（化合物 q 1 2）より表題化合物を合成した。ただし、反応は80度で行った。

[0902] [実施例736]

化合物 q 1 4

1-エチルスルホニル-2-ニトロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン



化合物 A-2 と同様の条件で、1-エチルスルファニル-2-ニトロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (化合物 q 1 3) より表題化合物を合成した。ただし、溶媒としてジクロロメタンの代わりに酢酸エチルを用いた。

[0903] [実施例 7 3 7]

化合物 q 1 5

2-エチルスルホニル-5-(トリフルオロメトキシ)アニリン

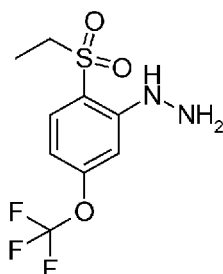


化合物 f 1 1 と同様の条件で、1-エチルスルホニル-2-ニトロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (化合物 q 1 4) より表題化合物を合成した。ただし、溶媒として飽和塩化アンモニウム水溶液および2-プロパノールの混合溶媒の代わりに酢酸およびメタノールの混合溶媒を用い、反応温度を室温で行った。

[0904] [実施例 7 3 8]

化合物 q 1 6

[2-エチルスルホニル-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ヒドラジン

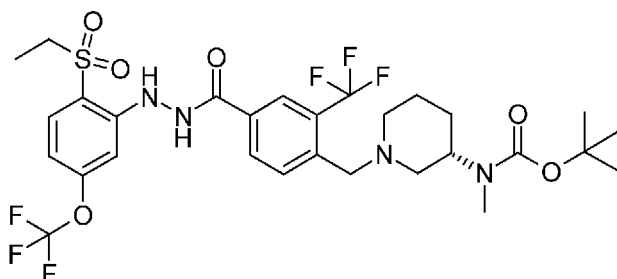


化合物 a 5 と同様の条件で、2-エチルスルホニル-5-(トリフルオロメトキシ)アニリン (化合物 q 1 5) より表題化合物を合成した。

[0905] [実施例 7 3 9]

化合物 q 1 7

N - [(3 S) - 1 - [[4 - [[2 - エチルスルホニル - 5 - (トリフル
オロメトキシ) アニリノ] カルバモイル] - 2 - (トリフルオロメチル) フ
ェニル] メチル] ピペリジン - 3 - イル] - N - メチルカルバミン酸 t e r
t - ブチル

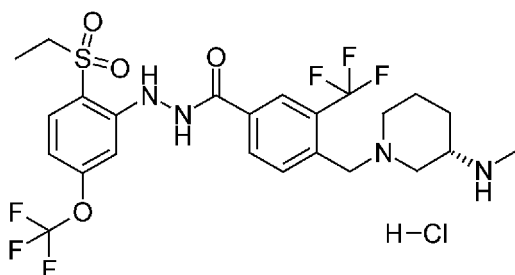


化合物 A - 1 と同様の条件で、[2 - エチルスルホニル - 5 - (トリフル
オロメトキシ) フェニル] ヒドラジン (化合物 q 1 6) より表題化合物を合
成した。ただし、3 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸の代わ
りに 4 - [[(3 S) - 3 - [メチル - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル)
オキシカルボニル] アミノ] ピペリジン - 1 - イル] メチル] - 3 - (ト
リフルオロメチル) 安息香酸 (化合物 b 1 7) を用いた。

[0906] [実施例 7 4 0]

化合物 Q - 1 2

N' - [2 - エチルスルホニル - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] -
4 - [[(3 S) - 3 - (メチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] メチル]
- 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾヒドラジド塩酸塩



化合物 B - 5 7 と同様の条件で、N - [(3 S) - 1 - [[4 - [[2 -
エチルスルホニル - 5 - (トリフルオロメトキシ) アニリノ] カルバモイル
] - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン - 3 - イル

] -N-メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル (化合物 q 1 7) より表題化合物を合成した。

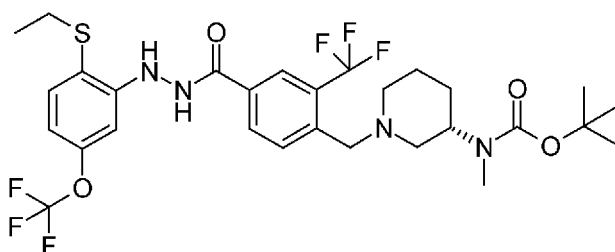
LCMS: m/z 583 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.56分 (分析条件F)

[0907] [実施例 7 4 1]

化合物 q 1 8

N-[(3S)-1-[[4-[[2-エチルスルファニル-5-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]カルバモイル]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル

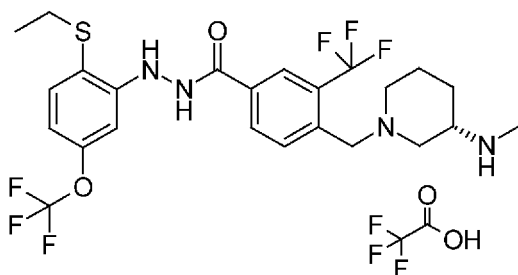


化合物 q 1 5、q 1 6、q 1 7と同様の条件で、(1-エチルスルファニル-2-ニトロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (化合物 q 1 3) より、表題化合物を合成した。

[0908] [実施例 7 4 2]

化合物 Q-1 3

N'-[2-エチルスルファニル-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-[[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾヒドラジド 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩



化合物 B-1 と同様の条件で、N-[(3S)-1-[[4-[[2-エチルスルファニル-5-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]カルバモイル]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル (化合物 q18) より、表題化合物を合成した。

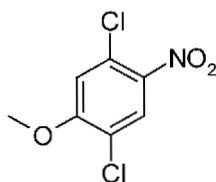
LCMS: m/z 551 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.62 分 (分析条件 F)

[0909] [実施例 743]

化合物 q19

1,4-ジクロロ-2-メトキシ-5-ニトロベンゼン



1,4-ジクロロ-2-メトキシベンゼン (1.01 g, 5.73 mmol) と硫酸 (0.235 ml) の混合物に、氷冷下、硫酸 (0.520 ml) および硝酸 (0.520 ml) を加え 4 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン) で精製し、表題化合物 (331 mg, 26%) を橙色固体として得た。

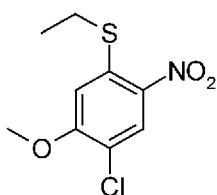
LCMS: m/z 222 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.83 分 (分析条件 F)

[0910] [実施例 744]

化合物 q20

1-クロロ-4-エチルスルファニル-2-メトキシ-5-ニトロベンゼン

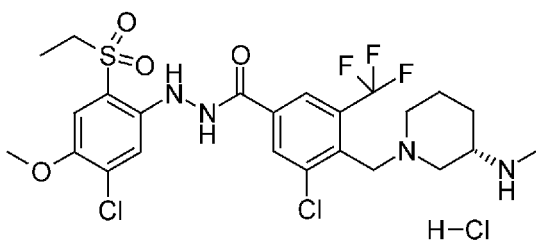


化合物 a 1 と同様の条件で、1, 4-ジクロロ-2-メトキシ-5-ニトロベンゼン（化合物 q 1 9）より、表題化合物を合成した。

[0911] [実施例 7 4 5]

化合物 Q-1 4

3-クロロ-N'-(5-クロロ-2-エチルスルホニル-4-メトキシフェニル)-4-[[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンゾヒドラジド塩酸塩



化合物 q 1 4、q 1 5、q 1 6、q 1 7、Q-1 2 と同様の条件で、1-クロロ-4-エチルスルファニル-2-メトキシ-5-ニトロベンゼン（化合物 q 2 0）より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 q 1 7 の条件で、4-[[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸（化合物 b 1 7）の代わりに 3-クロロ-4-[[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸（化合物 d d 3 4）を用いた。

LCMS: m/z 597 $[M+H]^+$

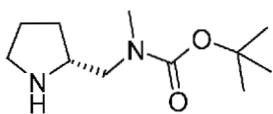
HPLC 保持時間: 0.54 分（分析条件 F）

[0912] [実施例 7 4 6]

アミン 1

N-メチル-N-[[[(2R)-ピロリジン-2-イル]メチル]カルバミ

ン酸 t e r t -ブチル



N-[[(2R)-ピロリジン-2-イル] メチル] カルバミン酸 tert-ブチル (302 mg、1.46 mmol)、トリエチルアミン (0.815 ml、5.85 mmol) の DCM 溶液 (3 mL) を 0 度に冷却した後、クロロギ酸ベンジル (0.272 ml、1.91 mmol) の DCM 溶液 (1.5 ml) を 5 分間かけて滴下し、0 度で 2 時間半攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル／ヘキサン) で精製し、(2R)-2-[[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] メチル] ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (410 mg、81%) を無色固体として得た。

LCMS : m/z 335 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.83分（分析条件A）

[0913] (2R)-2-[[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル
アミノ] メチル] ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (407 mg, 1.
22 mmol)、ヨウ化メチル (0.379 ml, 6.09 mmol) のD
MF溶液 (2.4 ml) を0度に冷却し、水素化ナトリウム (>61%油性
、96.5 mg、2.45 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反
応混合液に水を加え、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒で抽出した。有機層
を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾
燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
フィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、(2R)-2-[[メチルー
(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] アミノ] メチル] ピ
ロリジン-1-カルボン酸ベンジル (414 mg, 97%) を無色油状物質
として得た。

LCMS: m/z 349 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.90分 (分析条件A)

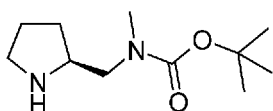
[0914] (2R)-2-[[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (410mg, 1.18mmol) のMeOH溶液 (4.1ml) にアルゴン雰囲気下10%パラジウム-炭素 (43.5mg) を加え、水素雰囲気下室温で15時間攪拌した。反応混合液をセライトろ過した後、ろ液を減圧濃縮して表題化合物 (253mg, quant.) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ : 2.73–3.51 (5H, m), 2.91 (3H, s), 1.26–1.99 (4H, m), 1.46 (9H, s).

[0915] [実施例747]

アミン2

N-メチル-N-[[(2S)-ピロリジン-2-イル]メチル]カルバミン酸tert-ブチル



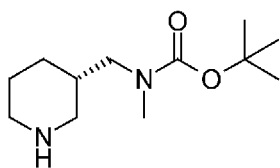
N-メチル-N-[[(2R)-ピロリジン-2-イル]メチル]カルバミン酸tert-ブチル (アミン1) と同様の条件で、N-[[(2S)-ピロリジン-2-イル]メチル]カルバミン酸tert-ブチルより表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ : 2.76–3.46 (5H, m), 2.91 (3H, s), 1.26–1.97 (4H, m), 1.46 (9H, s).

[0916] [実施例748]

アミン3

N-メチル-N-[[(3S)-ピペリジン-3-イル]メチル]カルバミン酸tert-ブチル



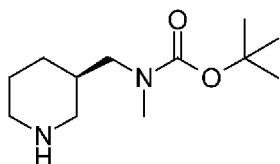
N-メチル-N-[[(2R) -ピロリジン-2-イル] メチル] カルバミン酸tert-ブチル (アミン1) と同様の条件で、N-[[(3S) -ピペリジン-3-イル] メチル] カルバミン酸tert-ブチルより表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.74–3.28 (4H, m), 2.85 (3H, s), 2.50–2.63 (1H, m), 2.23–2.41 (1H, m), 1.36–1.86 (4H, m), 1.45 (9H, s), 1.00–1.19 (1H, m).

[0917] [実施例749]

アミン4

N-メチル-N-[[(3R) -ピペリジン-3-イル] メチル] カルバミン酸tert-ブチル



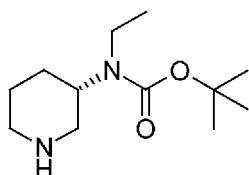
N-メチル-N-[[(2R) -ピロリジン-2-イル] メチル] カルバミン酸tert-ブチル (アミン1) と同様の条件で、N-[[(3R) -ピペリジン-3-イル] メチル] カルバミン酸tert-ブチルより表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.67–3.31 (4H, m), 2.84 (3H, s), 2.48–2.64 (1H, m), 2.22–2.40 (1H, m), 1.31–1.92 (4H, m), 1.45 (9H, s), 0.97–1.20 (1H, m).

[0918] [実施例750]

アミン5

N-エチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル



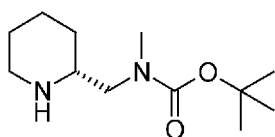
N-メチル-N-[[(2R)-ピロリジン-2-イル] メチル] カルバミン酸tert-ブチル (アミン1) と同様の条件で、N-[(3S)-ピペリジン-3-イル] カルバミン酸tert-ブチルより表題化合物を合成した。ただし、N-アルキル化工程において、ヨウ化メチルの代わりにヨウ化エチルを用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , 60度) δ : 3.08–3.83 (5H, m), 2.87–2.98 (1H, m), 2.50–2.62 (1H, m), 1.59–1.93 (4H, m), 1.46 (9H, s), 1.10 (3H, t, $J=7.04\text{ Hz}$).

[0919] [実施例751]

アミン6

N-メチル-N-[[(2R)-ピペリジン-2-イル] メチル] カルバミン酸tert-ブチル



N-メチル-N-[[(2R)-ピロリジン-2-イル] メチル] カルバミン酸tert-ブチル (アミン1) と同様の条件で、N-[[(2R)-ピペリジン-2-イル] メチル] カルバミン酸tert-ブチルより表題化合物を合成した。

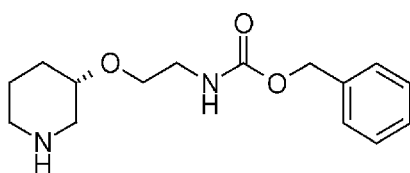
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , 60°C) δ : 3.14–3.20 (1H, m), 3.03–3.13 (2H, m), 2.89 (3H, s), 2.71–2.80 (1H, m), 2.57–2.65 (1H, m), 1

. 75 – 1. 82 (1 H, m), 1. 54 – 1. 64 (2 H, m), 1. 46 (9 H, s), 1. 26 – 1. 48 (3 H, m).

[0920] [実施例 7 5 2]

アミン 7

N – [2 – [(3 S) – ピペリジン – 3 – イル] オキシエチル] カルバミン
酸ベンジル



(3 S) – 3 – ヒドロキシピペリジン – 1 – カルボン酸 *tert* – ブチル (100 mg, 0. 497 mmol) の THF 溶液 (0. 5 ml) を 0 度に冷却し、水素化ナトリウム (> 60% 油性、23. 0 mg、0. 600 mmol) を加え、10 分間攪拌した。水素化ナトリウム (> 60% 油性、24. 0 mg、0. 626 mmol)、2 – ブロモエタンアミン臭素酸塩 (122 mg、0. 596 mmol) を加え、室温で 3 日間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して (3 S) – 3 – (2 – アミノエトキシ) ピペリジン – 1 – カルボン酸 *tert* – ブチルの粗生成物 (124 mg) を黄色油状物質として得た。

(3 S) – 3 – (2 – アミノエトキシ) ピペリジン – 1 – カルボン酸 *tert* – ブチルの粗生成物 (124 mg)、炭酸水素ナトリウム (99. 0 mg、1. 18 mmol) のエタノール / 水混合溶液 (1 / 1、2 ml) にクロロギ酸ベンジル (0. 140 ml、0. 827 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して (3 S) – 3 – [2 – (フェニルメトキシカルボニルアミノ) エトキシ] ピペリジン – 1 – カルボン酸 *tert* – ブチルの粗生成物 (178 mg) を黄色油状物質として得

た。

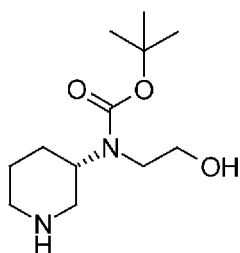
(3S) - 3 - [2 - (フェニルメトキシカルボニルアミノ) エトキシ]
 ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルの粗生成物 (178 mg) に
 4 N 塩酸 / 酢酸エチル溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合液に 1
 N 塩酸を加え、酢酸エチルで洗浄した。水層を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液
 で塩基性にした後、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸
 ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して表題化合物 (23 m
 g、3 段階収率 16%) を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.27 - 7.40 (5 H, m), 5.53 - 5.65 (1 H, m), 5.10 (2 H, s), 3.29 - 3.61 (4 H, m), 2.65 - 3.05 (5 H, m), 1.69 - 1.86 (2 H, m), 1.51 - 1.63 (1 H, m), 1.37 - 1.49 (1 H, m).

[0921] [実施例 753]

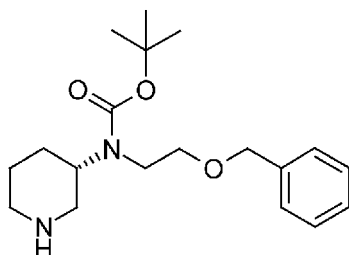
アミン 8

N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - [(3 S) - ピペリジン - 3 - イル]
カルバミン酸 *tert* - ブチル



アミン 9

N - (2 - フェニルメトキシエチル) - N - [(3 S) - ピペリジン - 3 -
イル] カルバミン酸 *tert* - ブチル



[0922] N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル(100mg, 0.499mmol)、トリエチルアミン(0.104ml、0.749mmol)のDCM溶液(2.5ml)を0度に冷却し、クロロギ酸ベンジル(0.101ml、0.599mmol)を加え、1時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、(3S)-3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(159mg, 95%)を無色固体として得た。

LCMS: m/z 335 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.82分(分析条件F)

[0923] (3S)-3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(150mg, 0.449mmol)のDMF溶液(0.9ml)を0度に冷却し、水素化ナトリウム(>60%油性、26.9mg, 0.673mmol)を加え、15分間攪拌した。2-ブロモエトキシメチルベンゼン(0.213ml, 1.35mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。水素化ナトリウム(>60%油性、27mg, 0.675mmol)を加え、さらに2時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で3回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、(3S)-3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル-(2-フェニルメトキシエチル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(123mg, 58%)を無色油状物質として得た。

LCMS: m/z 469 [M+H]⁺

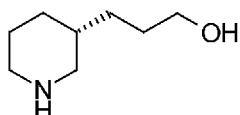
HPLC保持時間: 1.05分(分析条件F)

[0924] (3S)-3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル-(2-フェニルメトキシエチル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(123mg, 0.262mmol)のMeOH溶液(1ml)にアルゴン雰囲気下10%パラジウム-炭素(20mg)を加え、水素雰囲気下室温で16時間攪拌した。反応混合液をセライトろ過した後、ろ液を減圧濃縮してアミン8とアミン9の混合物(80mg)の粗生成物を黄色油状物質として得た。

[0925] [実施例754]

アミン10

3-[(3R)-ピペリジン-3-イル]プロパン-1-オール



(3S)-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(200mg, 0.929mmol)、トリエチルアミン(0.646ml, 4.64mmol)のDCM溶液(3ml)を0度に冷却し、三酸化イオウ-ピリジン錯体(482mg, 2.79mmol)のDMSO溶液(1.5ml)を滴下し、0度で1時間攪拌した。反応混合液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して、(3S)-3-ホルミルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの粗生成物(200mg)を黄色油状物質として得た。

(3S)-3-ホルミルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの粗生成物(198mg)のトルエン溶液(4ml)に(カルボメトキシメチレン)トリフェニルホスホラン(466mg, 1.39mmol)を加え、90度で16時間攪拌した。反応混合液を室温に戻した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、(3R)-3-[(E)-3-メトキシ-3-オキソプロパ-1-エニル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(242mg, 2段階収率97%)を無色油

状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.85 (1H, dd, $J=7.1, 15.9$ Hz), 5.86 (1H, dd, $J=1.8, 15.9$ Hz), 3.95–4.04 (1H, m), 3.87–3.95 (1H, m), 3.73 (3H, s), 2.76–2.86 (1H, m), 2.65–2.75 (1H, m), 2.27–2.39 (1H, m), 1.83–1.93 (1H, m), 1.62–1.73 (1H, m), 1.28–1.56 (2H, m), 1.45 (9H, s).

[0926] (3R)-3-[(E)-3-メトキシ-3-オキソプロパー-1-エニル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (242 mg、0.899 mmol) の MeOH 溶液 (4 mL) にアルゴン雰囲気下 10%パラジウム-炭素 (25 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 16 時間攪拌した。反応混合液をセライトろ過した後、ろ液を減圧濃縮して (3R)-3-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (222 mg、91%) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.82–3.95 (2H, m), 3.66 (3H, s), 2.73–2.83 (1H, m), 2.44–2.54 (1H, m), 2.31–2.38 (2H, m), 1.76–1.86 (1H, m), 1.34–1.73 (5H, m), 1.45 (9H, s), 1.01–1.15 (1H, m).

[0927] 水素化リチウムアルミニウム (31.9 mg、0.840 mmol) の THF 懸濁液 (0.8 mL) を 0 度に冷却し、(3R)-3-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (152 mg、0.560 mmol) の THF 溶液 (2 mL) を滴下した後、0 度で 1 時間攪拌した。反応混合液に水、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を順に加え、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、(3R)-3-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (11

5 mg、84%) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.85–3.96 (2H, m), 3.61–3.68 (2H, m), 2.74–2.83 (1H, m), 2.45–2.53 (1H, m), 1.80–1.87 (1H, m), 1.54–1.68 (3H, m), 1.36–1.50 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.19–1.36 (2H, m), 1.03–1.14 (1H, m).

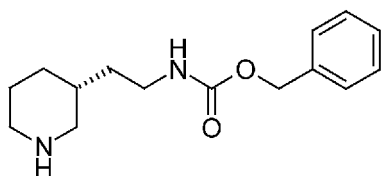
[0928] (3R)–3–(3–ヒドロキシプロピル) ピペリジン–1–カルボン酸 *tert*–ブチル (31.0 mg、0.127 mmol) の DCM 溶液 (0.6 ml) に TFA (0.4 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、表題化合物の TFA 塩の粗生成物 (143 mg) を黄色油状物質として得た。この粗生成物を MeOH に溶解し、陰イオン交換樹脂 (バイオタージ・ジャパン社製、MP–Carbonate) を用いて TFA を除去した。溶離液を減圧濃縮し、表題化合物の粗生成物 (20 mg) を黄色油状物質として得た。

LCMS: m/z 144 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0929] [実施例 755]

アミン 11

N–[2–[(3R)–ピペリジン–3–イル]エチル]カルバミン酸ベンジル



(3R)–3–(3–メトキシ–3–オキソプロピル) ピペリジン–1–カルボン酸 *tert*–ブチル (70.0 mg、0.258 mmol) の MeOH 溶液 (2 ml) に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.516 ml) を加え、室温で 0.5 時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 N 塩酸水溶液、飽和塩化ナト

リウム水溶液で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して、(3-[(3R) -1-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] ピペリジン-3-イル] プロパン酸の粗生成物 (66.1 mg) を無色固体として得た。

(3-[(3R) -1-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] ピペリジン-3-イル] プロパン酸の粗生成物 (66.0 mg)、トリエチルアミン (53.0 μ l、0.385 mmol) のトルエン溶液 (1.3 ml) にジフェニルホスホリルアジド (77.0 μ l、0.359 mmol) を加え、85度で1時間攪拌した。ベンジルアルコール (53.0 μ l、0.513 mmol) を加え、85度でさらに16時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、(3R) -3-[2-(フェニルメトキシカルボニルアミノ) エチル] ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (84.0 mg) を無色固体として得た。

(3R) -3-[2-(フェニルメトキシカルボニルアミノ) エチル] ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (84.0 mg) のDCM溶液 (0.6 ml) にTFA (0.4 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して、表題化合物の粗生成物 (43.0 mg) を黄色油状物質として得た。

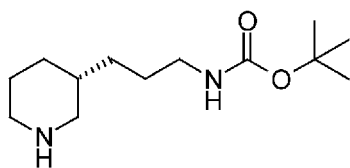
LCMS: m/z 263 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.40分 (分析条件F)

[0930] [実施例756]

アミン12

N-[3-[(3R) -ピペリジン-3-イル] プロピル] カルバミン酸 *tert*-ブチル



(3R) - 3 - (3 - ヒドロキシプロピル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (85 mg、0.349 mmol)、トリフェニルホスフィン (137 mg、0.524 mmol)、フタルイミド (77.0 mg、0.524 mmol) の THF 溶液 (1.7 ml) にアゾジカルボン酸ジイソプロピル (0.104 ml、0.524 mmol) を加え、室温で 1 時間半攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、(3S) - 3 - [3 - (1, 3 - ジオキソイソインドール - 2 - イル) プロピル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (126 mg、97%) を黄色油状物質として得た。

LCMS: m/z 373 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.94 分 (分析条件 F)

[0931] (3S) - 3 - [3 - (1, 3 - ジオキソイソインドール - 2 - イル) プロピル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (126 mg、0.338 mmol) の DCM 溶液 (1.2 ml) に TFA (0.8 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して、2 - [3 - [(3R) - ピペリジン - 3 - イル] プロピル] イソインドール - 1, 3 - ジオンの粗生成物 (78.0 mg) を黄色油状物質として得た。

LCMS: m/z 273 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.40 分 (分析条件 F)

[0932] 2 - [3 - [(3R) - ピペリジン - 3 - イル] プロピル] イソインドール - 1, 3 - ジオンの粗生成物 (78.0 mg)、トリエチルアミン (60

、 $0\ \mu\text{l}$ 、 $0.429\ \text{mmol}$ ）のDCM溶液（ $1.4\ \text{ml}$ ）を 0°C に冷却し、クロロギ酸ベンジル（ $58.0\ \mu\text{l}$ 、 $0.343\ \text{mmol}$ ）を加え、 0°C で1時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、（3S）-3-[3-（1,3-ジオキソイソインドール-2-イル）プロピル]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル（ $65.0\ \text{mg}$ 、2段階収率42%）を無色油状物質として得た。

LCMS: $m/z\ 407\ [M+H]^+$

HPLC保持時間: $0.93\ \text{分}$ （分析条件F）

[0933] （3S）-3-[3-（1,3-ジオキソイソインドール-2-イル）プロピル]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル（ $65.0\ \text{mg}$ 、 $0.160\ \text{mmol}$ ）のEtOH溶液（ $1.6\ \text{ml}$ ）にヒドラジン-水和物（ $80.0\ \text{mg}$ 、 $1.60\ \text{mmol}$ ）を加え、 60°C で1時間攪拌した。反応混合液を室温に冷却し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して、（3S）-3-（3-アミノプロピル）ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの粗生成物（ $78.0\ \text{mg}$ ）を黄色油状物質として得た。

LCMS: $m/z\ 277\ [M+H]^+$

HPLC保持時間: $0.46\ \text{分}$ （分析条件F）

[0934] （3S）-3-（3-アミノプロピル）ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの粗生成物（ $44.2\ \text{mg}$ ）、炭酸水素ナトリウム（ $53.8\ \text{mg}$ 、 $0.640\ \text{mmol}$ ）のエタノール／水の混合溶液（1／1、 $1\ \text{ml}$ ）に Boc_2O （ $69.8\ \text{mg}$ 、 $0.320\ \text{mmol}$ ）を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合液を約半分まで減圧濃縮した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾

燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、（3 S）－3－[3－[(2－メチルプロパン－2－イル）オキシカルボニルアミノ]プロピル]ピペリジン－1－カルボン酸ベンジル（39.0 mg、2段階収率65%）を無色油状物質として得た。

LCMS: m/z 377 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.92分（分析条件F）

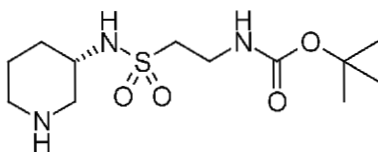
[0935] （3 S）－3－[3－[(2－メチルプロパン－2－イル）オキシカルボニルアミノ]プロピル]ピペリジン－1－カルボン酸ベンジル（39.0 mg、0.104 mmol）のMeOH溶液（2 ml）にアルゴン雰囲気下10%パラジウム－炭素（10 mg）を加え、水素雰囲気下室温で16時間攪拌した。反応混合液をセライトろ過した後、ろ液を減圧濃縮して表題化合物の粗生成物（23.0 mg）を黄色油状物質として得た。

LCMS: m/z 243 $[M+H]^+$

[0936] [実施例757]

アミン13

N－[2－[[（3 S）－ピペリジン－3－イル]スルファモイル]エチル]カルバミン酸tert－ブチル



（3 S）－3－[(2－メチルプロパン－2－イル）オキシカルボニルアミノ]ピペリジン－1－カルボン酸ベンジル（364 mg、1.09 mmol）のDCM溶液（3 ml）にTFA（2 ml）を加えて室温で1時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して（3 S）－3－アミノピペリジン－1－カルボン酸ベンジルの粗生成物（302 mg

) を無色油状物質として得た。

LCMS: m/z 235 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.38分(分析条件F)

[0937] (3S)-3-アミノピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの粗生成物(100mg)、DIPEA(0.149ml、0.854mmol)のDCM溶液(2ml)に2-(1,3-ジオキソイソインドール-2-イル)エタンスルホニルクロリド(140mg、0.512mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、(3S)-3-[2-(1,3-ジオキソイソインドール-2-イル)エチルスルホニルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(213mg)を黄色泡状物質として得た。

LCMS: m/z 472 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.75分(分析条件F)

[0938] (3S)-3-[2-(1,3-ジオキソイソインドール-2-イル)エチルスルホニルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(201mg、0.427mmol)のEtOH溶液(3ml)にヒドラジン-水和物(214mg、4.27mmol)を加え、60度で1時間攪拌した。反応混合液を室温に冷却し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して、(3S)-3-(2-アミノエチルスルホニルアミノ)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの粗生成物(168mg)を得た。

LCMS: m/z 342 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.43分(分析条件F)

[0939] (3S)-3-(2-アミノエチルスルホニルアミノ)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの粗生成物(146mg)、炭酸水素ナトリウム(14

3 mg、1.71 mmol) のエタノール／水の混合溶液 (1 / 1、2 ml) に Boc_2O (186 mg、0.854 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合液を約半分まで減圧濃縮した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル／ヘキサン) で精製し、(3S)-3-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] エチルスルホニルアミノ] ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (166 mg、2段階収率88%) を黄色油状物質として得た。

LCMS: m/z 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間: 0.76分 (分析条件F)

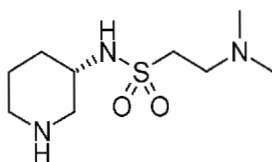
[0940] (3S)-3-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] エチルスルホニルアミノ] ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (92.0 mg、0.208 mmol) の MeOH 溶液 (2 ml) にアルゴン雰囲気下10%パラジウム-炭素 (10 mg) を加え、水素雰囲気下室温で16時間攪拌した。反応混合液をセライトろ過した後、ろ液を減圧濃縮して表題化合物の粗生成物 (65 mg) を無色油状物質として得た。

LCMS: m/z 308 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0941] [実施例758]

アミン14

2-(ジメチルアミノ)-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル] エタン
スルホンアミド



(3S)-3-(2-アミノエチルスルホニルアミノ) ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (50.0 mg、0.146 mmol) のギ酸溶液 (1 ml) にパラホルムアルデヒド (17.6 mg、0.586 mmol) を加

え、80度で4時間攪拌した。パラホルムアルデヒド（17.6mg、0.586mmol）を追加し、80度でさらに2時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルに溶解させた。このものを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／ジクロロメタン）で精製し、（3S）-3-〔2-（ジメチルアミノ）エチルスルホニルアミノ〕ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル（27.7mg、51%）を茶色油状物質として得た。

LCMS: m/z 370 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.45分（分析条件F）

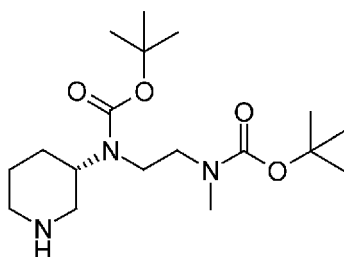
[0942] （3S）-3-〔2-（ジメチルアミノ）エチルスルホニルアミノ〕ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル（27.0mg、0.0731mmol）のMeOH溶液（2ml）にアルゴン雰囲気下10%パラジウム-炭素（15mg）を加え、水素雰囲気下室温で16時間攪拌した。反応混合液をセライトろ過した後、ろ液を減圧濃縮して表題化合物の粗生成物（21mg）を黄色油状物質として得た。

LCMS: m/z 236 $[M+H]^+$

[0943] [実施例759]

アミン15

N-メチル-N-〔2-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニル-〔（3S）-ピペリジン-3-イル〕アミノ〕エチル〕カルバミン酸tert-ブチル



（3S）-3-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニルア

ミノ] ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (487 mg, 1.46 mmol) のDCM溶液 (6 ml) にTFA (4 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解させ、分液した有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して (3S)-3-アミノピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの粗生成物を得た。

LCMS: m/z 235 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.37分 (分析条件F)

[0944] N-メチル-N-(2-オキソエチル)カルバミン酸 tert-ブチルは、文献 (Bioorganic and Medicinal Chemistry, 第12巻、第5147-5160頁、2004年) 記載の方法に従って、N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチルより合成した。

(3S)-3-アミノピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの粗生成物 (107 mg) とN-メチル-N-(2-オキソエチル)カルバミン酸 tert-ブチル (59.3 mg, 0.343 mmol) のクロロホルム溶液 (2.1 ml) を0度に冷却し、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (145 mg, 0.685 mmol) を加え、0度で攪拌した。30分後、N-メチル-N-(2-オキソエチル)カルバミン酸 tert-ブチル (6.0 mg, 0.035 mmol) を加え、0度でさらに30分間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して (3S)-3-[2-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]エチルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの粗生成物 (169 mg) を黄色油状物質として得た。

LCMS: m/z 392 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.51分 (分析条件F)

[0945] (3S)-3-[2-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オ

キシカルボニル] アミノ] エチルアミノ] ピペリジン-1-カルボクシ酸ベシ
 ジルの粗生成物 (169 mg)、トリエチルアミン (0.180 ml、1.30 mmol) の THF 溶液 (2.2 ml) に Boc_2O (188 mg、0.863 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、(3S)-3-[2-メチル-2-プロピル] オキシカルボニル] アミノ] エチル- [(2-メチルプロピル) オキシカルボニル] アミノ] ピペリジン-1-カルボクシ酸ベシ (139 mg、2段階収率62%) を黄色油状物質として得た。

LCMS: m/z 492 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.04分 (分析条件F)

[0946] (3S)-3-[2-メチル- [(2-メチルプロピル) オキシカルボニル] アミノ] エチル- [(2-メチルプロピル) オキシカルボニル] アミノ] ピペリジン-1-カルボクシ酸ベシ (112 mg、0.228 mmol) の MeOH 溶液 (2.2 ml) にアルゴン雰囲気下10%パラジウム-炭素 (20.0 mg) を加え、水素雰囲気下室温で6時間攪拌した。反応混合液をセライトろ過した後、ろ液を減圧濃縮して表題化合物の粗生成物 (112 mg) を黄色油状物質として得た。

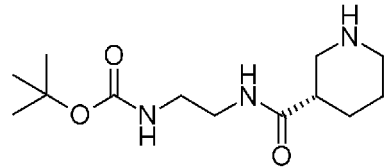
LCMS: m/z 358 [M+H]⁺

[0947] [実施例760]

アミノ16

N-[2- [(3S)-3-カルボニル] アミノ] エチル]

カルバミジン酸tert-ブチル



(3S)-1-フェニルメチルキカルボニルピペリジン-3-カルボクシ酸 (72.0 mg、0.273 mmol)、N-(2-アミノエチル) カルバ

ミン酸 *tert*-ブチル (52.6 mg, 0.328 mmol)、HBTU (124 mg, 0.328 mmol) の DCM 溶液 (1.3 ml) を 0 度に冷却し、DIPEA (0.136 ml, 0.820 mmol) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、(3*S*)-3-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]エチルカルバモイル]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (81.0 mg, 73%) を無色油状物質として得た。

LCMS: m/z 406 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.71 分 (分析条件 F)

[0948] (3*S*)-3-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]エチルカルバモイル]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (81.0 mg, 0.200 mmol) の MeOH 溶液 (2.2 ml) にアルゴン雰囲気下 10% パラジウム-炭素 (15.0 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 16 時間攪拌した。反応混合液をセライトろ過した後、ろ液を減圧濃縮して表題化合物の粗生成物 (58.0 mg) を無色固体として得た。

LCMS: m/z 272 $[M+H]^+$

[0949] 薬理学的試験

1. DDR1 結合活性の測定

DDR1 結合活性は、LanthaScreen (登録商標) Eu Kinase Binding Assay (ライフテクノロジーズ社製) により測定した。DDR1 と LanthaScreen (登録商標) Eu-anti-GST 抗体の混合物に、被検化合物と Alexa Fluor (登録商標) 647 標識 Kinase Tracer 178 (ライフテクノロジーズ社製) を添加し、室温で 1 時間反応させた後、蛍光共鳴エネルギー移動を測定した。被検化合物を含まない対照群に対する阻害率より 50% 阻害濃度 (IC₅₀ 値) を算出した。

[0950] 2. Path-Hunter DDR1 functional アッセイ

DDR1およびSHC1を過剰発現させたヒト骨肉腫細胞株U2OS (DiscoverX社製)を培地 (MEM Eagle Medium Life Technologies Corporation社製)に10%牛胎児血清、抗生物質 (500 μ g/mL Geneticin (G418) Life Technologies Corporation社製、250 μ g/mL Hygromycin)を加えた培地で、10000 cells/100 μ Lとなるよう細胞懸濁液を調製した。この細胞懸濁液を96穴プレートに加え、37℃、5%炭酸ガスインキュベーターで1時間培養後、細胞がプレートに接着していることを確認したのち、培地を取り除いた。被験化合物をジメチルスルホキシドにて系列希釈後、Cell Planting 16 Reagent (DiscoverX社製) 50 μ Lに添加し、96穴プレートに分注した。37℃、5%炭酸ガスインキュベーターで1時間培養後、100 μ g/mL 組織培養用コラーゲン (Collagen Type I-C 新田ゼラチン社製)を50 μ L分注し、37℃、5%炭酸ガスインキュベーターで24時間培養した。培養したプレートを常温に戻し、調製したPath-Hunter Detection Kit (DiscoverX社製) 25 μ Lをプレートに分注し、遮光し、常温で2時間培養した。蛍光プレートリーダーで1 sec/wellで測定した。被験化合物無添加の対照に対する被験化合物添加時の値より、被験化合物の50%阻害濃度 (IC50値)を算出した。

結果を表14～24に記す。

[0951]

[表14]

実施例	化合物番号	DDR1 結合活性 IC50 (μM)	Path Hunter IC50 (μM)
43	B-2	0.0097	0.44
52	B-6	0.013	2.82
54	B-8	0.023	3.59
55	B-9	0.017	1.43
62	B-13	0.039	1.68
78	B-25	0.019	0.84
92	B-37	0.012	0.033
196	D-10	0.011	0.16
197	D-11	0.0099	0.34
198	D-17	0.0099	0.52
199	D-18	0.0074	0.11
208	D-19	0.010	1.43
209	D-20	0.014	3.68
210	D-21	0.030	1.19
200	D-26	0.0067	0.089
202	D-28	0.0046	0.17
221	E-2	0.010	0.27
222	E-3	0.0092	0.078
227	E-5	0.027	0.42
228	E-6	0.029	0.087
229	E-7	0.023	0.22
230	E-8	0.024	0.19
257	F-9	0.019	0.21
258	F-15	0.014	0.54

[0952]

[表15]

実施例	化合物番号	DDR1 結合活性IC50 (uM)
3	A-1	0.13
4	A-2	0.029
5	A-3	0.11
6	A-4	0.030
8	A-5	0.14
9	A-6	0.68
10	A-7	0.11
11	A-8	0.42
12	A-9	0.031
13	A-10	0.050
14	A-11	0.049
15	A-12	4.17
16	A-13	0.12
19	A-14	0.21
17	A-15	0.060
18	A-16	0.055
22	A-17	0.0090
23	A-18	0.028
24	A-19	2.53
25	A-20	1.11
32	A-21	0.80
33	A-22	0.071
34	A-23	0.11
35	A-24	0.37
36	A-25	66.0
37	A-26	21.2
42	B-1	0.016
44	B-3	0.012
45	B-4	0.024
46	B-5	1.69
53	B-7	0.029
56	B-10	0.025
57	B-11	0.086
58	B-12	0.25
66	B-14	0.16
67	B-15	0.018
68	B-16	0.037
69	B-17	0.050
70	B-18	0.040

[0953]

[表16]

実施例	化合物番号	DDR1 結合活性IC50 (uM)
71	B-19	0.022
72	B-20	0.075
73	B-21	0.13
74	B-22	0.025
75	B-23	0.19
76	B-24	0.025
79	B-26	0.045
80	B-27	0.12
81	B-28	0.13
82	B-29	0.072
83	B-30	0.093
84	B-31	0.035
85	B-32	0.055
89	B-33	0.024
86	B-34	0.012
87	B-35	0.025
88	B-36	0.056
94	B-38	0.018
95	B-39	0.024
96	B-40	0.22
97	B-41	0.094
101	B-42	0.050
103	B-43	0.047
104	B-44	0.099
105	B-45	0.14
106	B-46	0.054
110	B-47	0.054
111	B-48	0.066
112	B-49	0.21
113	B-50	0.50
122	B-51	0.027
126	B-52	0.13
123	B-53	0.066
124	B-54	0.023
127	B-55	0.25
125	B-56	0.13
132	B-57	0.065
133	B-58	0.046
134	B-59	0.46

[0954]

[表17]

実施例	化合物番号	DDR1 結合活性IC ₅₀ (uM)
135	B-60	0.20
136	B-61	0.044
137	B-62	0.042
138	B-63	0.082
140	B-64	0.041
141	B-65	0.40
142	B-66	0.33
139	B-67	0.050
147	C-1	0.055
148	C-2	0.062
149	C-3	0.070
150	C-4	0.23
153	C-5	0.066
154	C-6	0.19
161	C-7	0.0065
162	C-8	0.26
163	C-9	0.94
164	C-10	1.35
165	C-11	0.78
166	C-12	0.18
170	C-13	0.015
174	C-14	0.035
175	C-15	0.026
176	C-16	0.10
182	D-1	0.018
183	D-2	0.022
184	D-3	0.031
185	D-4	0.046
191	D-5	0.010
192	D-6	0.0099
193	D-7	0.050
194	D-8	0.018
195	D-9	0.025
203	D-12	0.014
204	D-13	0.041
205	D-14	0.029
206	D-15	0.043
207	D-16	0.15
211	D-22	0.048

[0955]

[表18]

実施例	化合物番号	DDR1 結合活性IC ₅₀ (uM)
212	D-23	0.072
213	D-24	0.028
214	D-25	0.020
201	D-27	0.010
220	E-1	0.016
223	E-4	0.010
239	F-1	0.057
240	F-2	0.045
241	F-3	0.11
242	F-4	0.33
244	F-5	0.029
254	F-6	0.021
255	F-7	0.068
256	F-8	0.092
260	F-10	0.038
260	F-11	0.14
261	F-12	0.26
262	F-13	0.068
263	F-14	0.16
259	F-16	0.036
269	G-1	0.067
270	G-2	0.077
271	G-3	0.034
272	G-4	0.19
276	G-5	0.11
277	G-6	0.082
278	G-7	0.16
279	G-8	0.076
280	G-9	0.058
281	G-10	0.31
282	G-11	0.10
283	G-12	0.15
284	G-13	0.30
285	G-14	1.05
286	G-15	0.034
287	G-16	0.020
288	G-17	0.043
289	G-18	0.13
294	H-1	0.032

[0956]

[表19]

実施例	化合物番号	DDR1 結合活性IC50 (uM)
295	H-2	0.044
296	H-3	0.052
297	H-4	0.061
298	H-5	0.052
299	H-6	0.053
300	H-7	0.056
301	H-8	0.058
302	H-9	0.11
306	H-10	0.36
307	H-11	0.58
308	H-12	0.63
309	H-13	1.15
313	H-14	0.64
314	H-15	0.45
315	H-16	0.92
316	H-17	1.24
321	I-1	1.67
322	I-2	2.54
323	I-3	1.01
324	I-4	0.69
325	I-5	0.34
326	I-6	0.37
327	I-7	0.14
328	I-8	0.17
333	I-9	0.084
334	I-10	0.12
335	I-11	0.049
336	I-12	0.045
340	I-13	0.075
341	I-14	0.13
342	I-15	0.18
343	I-16	0.12
344	I-17	0.15
345	I-18	0.081
346	I-19	0.050
347	I-20	0.052
348	I-21	0.098
349	I-22	0.036
350	I-23	0.25

[0957]

[表20]

実施例	化合物番号	DDR1 結合活性IC50 (uM)
351	I-24	0.11
352	I-25	0.056
353	I-26	0.16
354	I-27	0.046
355	I-28	0.085
360	J-1	4.49
365	J-2	1.94
366	J-3	3.90

[0958]

[表21]

実施例	化合物番号	DDR1 結合活性 IC50 (uM)
369	BB-1	0.90
370	BB-2	0.62
375	BB-3	0.060
376	BB-4	0.047
382	BB-5	0.028
383	BB-6	0.027
384	DD-1	0.087
385	DD-2	0.052
386	DD-3	0.058
387	DD-4	0.048
389	DD-5	0.020
390	DD-6	0.025
391	DD-7	0.021
392	DD-8	0.019
393	DD-9	0.021
394	DD-10	0.023
395	DD-11	0.035
396	DD-12	0.023
397	DD-13	0.017
398	DD-14	0.021
399	DD-15	0.025
400	DD-16	0.016
401	DD-17	0.033
402	DD-18	0.025
403	DD-19	0.038
404	DD-20	0.020
405	DD-21	0.026
406	DD-22	0.024
406	DD-23	0.80
407	DD-24	0.077
408	DD-25	0.021

408	DD-26	0.48
410	DD-27	0.011
411	DD-28	0.025
412	DD-29	0.035
414	DD-30	0.10
423	DD-31	0.013
424	DD-32	0.11
425	DD-33	0.13

[0959]

[表22]

実施例	化合物番号	DDR1 結合活性 IC50 (uM)
426	DD-34	0.080
428	DD-35	0.012
430	DD-36	0.10
431	DD-37	0.044
432	DD-38	0.029
434	DD-39	0.069
435	DD-40	0.083
436	DD-41	0.022
437	DD-42	0.019
439	DD-43	0.025
440	DD-44	0.39
441	DD-45	0.067
442	DD-46	1.98
443	DD-47	0.042
444	DD-48	1.91
447	DD-49	0.064
448	DD-50	0.033
450	DD-51	0.034
452	DD-52	0.068
454	DD-53	0.068
456	DD-54	0.034
460	DD-55	0.017
461	DD-56	0.026
465	DD-57	0.041
466	DD-58	0.043
467	DD-59	0.034
469	DD-60	0.034
473	DD-61	0.032
475	DD-62	0.12
476	DD-63	0.045
477	DD-64	0.020

484	DD-65	0. 019
487	DD-66	0. 024
488	DD-67	0. 020
495	DD-68	0. 47
501	DD-69	0. 26
502	DD-70	0. 12
506	DD-71	0. 14
511	DD-72	0. 033

[0960]

[表23]

実施例	化合物番号	DDR1 結合活性 IC50 (uM)
513	EE-1	0.017
514	EE-2	0.021
514	EE-3	0.69
515	EE-4	0.046
516	EE-5	0.036
518	EE-6	0.045
519	EE-7	0.040
520	EE-8	0.031
532	GG-1	0.041
546	GG-2	0.021
554	GG-3	0.034
567	GG-4	0.25
569	GG-5	2.10
570	GG-6	0.50
571	K-1	0.014
572	K-2	0.036
573	K-3	0.026
574	K-4	0.14
575	K-5	0.016
576	K-6	0.064
577	K-7	0.083
583	K-8	0.018
584	K-9	0.038
585	K-10	0.030
590	K-11	0.020
592	K-12	0.024
596	K-13	0.057
597	K-14	0.019
598	K-15	0.023
600	L-1	0.14
603	L-2	0.073

604	L-3	0.14
609	M-1	5.44
610	M-2	2.95
611	N-1	9.26
612	N-2	0.81
613	N-3	0.78
614	N-4	1.69
615	N-5	0.090

[0961]

[表24]

実施例	化合物番号	DDR1 結合活性 IC50 (uM)
616	N-6	3.21
620	N-7	0.17
623	N-8	0.38
625	N-9	0.064
632	N-10	0.014
633	N-11	0.0091
635	N-12	0.29
636	N-13	0.43
637	N-14	0.30
639	N-15	0.29
640	N-16	0.027
641	N-17	0.039
642	N-18	0.024
643	N-19	0.017
645	N-20	0.021
646	N-21	0.099
651	N-22	0.015
652	N-23	0.041
652	N-24	0.076
654	N-25	9.53
655	N-26	2.19
656	N-27	0.018
657	N-28	0.048
659	N-29	0.038
663	O-1	0.46
668	O-2	0.045
670	O-3	0.021
675	O-4	0.21
678	O-5	0.32
679	O-6	1.08
681	O-7	0.023

683	0-8	0.010
684	P-1	118.8
689	P-2	139.8
693	P-3	2.54
697	P-4	13.3
702	P-5	0.011
703	P-6	3.87
704	P-8	4.22
706	P-9	0.13
707	P-10	0.010
711	P-11	0.087
718	P-12	0.039
723	Q-2	0.33
725	Q-9	26.1
728	Q-10	61.3
733	Q-11	0.51
740	Q-12	0.098
742	Q-13	0.066
745	Q-14	0.018

[0962] 3. 抗腫瘍効果の測定

本発明の化合物群の代表例に関し、抗腫瘍効果を測定した。

抗腫瘍効果は、BALB/c ノードマウス（日本チャールズ・リバー社製）の側腹部皮下にヒト子宮体癌細胞株MFE-280（DSMZ社製）を移植した担癌マウスを用いて行った。

購入したノードマウスは1週間の検疫期間の後、およそ 1×10^7 個のMFE-280細胞を側腹部皮下に移植した。腫瘍の大きさをノギスにより測定し、腫瘍体積を算出した（腫瘍体積＝長径 $\times$ 短径²／2（mm³））。腫瘍体積がおよそ200 mm³になった時点でのマウスを当該実験に供した。

被検化合物は投与溶液に懸濁し、0.4 mLを経口で1日1回毎日投与した。抗腫瘍効果は、投与開始日から11日後における薬剤処理群と投与溶液投与対照群の腫瘍増殖との比較により腫瘍増殖阻害として算出した。

腫瘍体積増殖阻害（TGI）＝（1－薬剤処理群の腫瘍体積増殖／対照群

の腫瘍体積増殖) X 100 (%)

[0963] 結果を表25および図1に示す。

[0964] [表25]

化合物番号	抗腫瘍効果	
	用量 (mg/kg)	11日経過後のTGI (%)
B-2	200	61

[0965] 4. 腫瘍内におけるDDR1リン酸化阻害の測定

MFE-280腫瘍内における被検化合物のDDR1阻害を、ウェスタンブロット法を用いて測定した。

最終投与4時間後の腫瘍を均質化・可溶化し、SDS-PAGEを行った後、PVDFメンブレンに転写した。ブロッキング後、リン酸化Y796-DDR1抗体 (Sigma-Aldrich社製)、DDR1抗体 (Santa Cruz Biotechnology社製) およびActin抗体 (Santa Cruz Biotechnology社製) で処理した。1次抗体を洗浄後、HRP標識二次抗体を処理し、洗浄後、ECL PlusまたはECL (GEヘルスケア社製) を用いた化学発光法によってシグナルを検出した。結果を図2に示す。

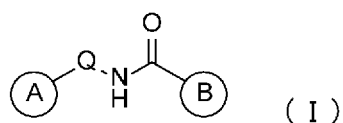
[0966] これらの結果より、本発明化合物の高いDDR1阻害活性と抗腫瘍効果を有することが認められた。

産業上の利用可能性

[0967] 本発明により、DDR1阻害作用を有する化合物が提供される。また、本発明によりがんの予防および／または治療、がんの浸潤・転移の予防および／または治療、線維症、炎症の予防および／または治療のための医薬が提供される。

請求の範囲

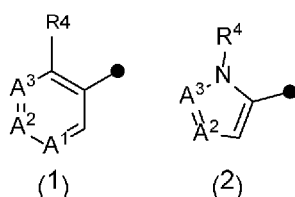
[請求項1] 下記一般式 (I)、



[式中

Qは、CH₂またはNHを示し；

A環は、下記式 (1) または (2) を表わし、



A¹は、N、またはCR¹を示し；

R¹は、ハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₃アルキル基、またはC₁₋₃アルコキシ基を示し、該C₁₋₃アルキル基、およびC₁₋₃アルコキシ基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよく；

A²および／またはA³がNの場合には、R¹は、水素原子であってもよく；

A²は、N、またはCR²を示し；

R²は、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₃アルキル基、またはC₁₋₃アルコキシ基を示し、該C₁₋₃アルキル基、およびC₁₋₃アルコキシ基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよく；

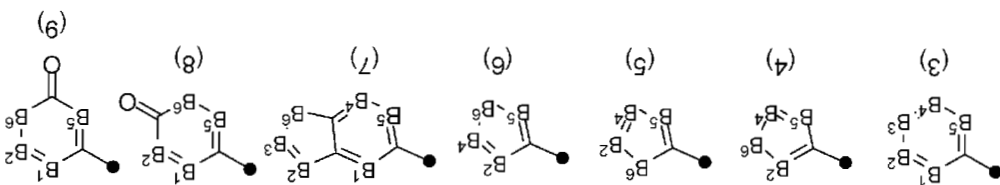
A³は、N、またはCR³を示し；

R³は、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₃アルキル基、またはC₁₋₃アルコキシ基を示し、該C₁₋₃アルキル基、およびC₁₋₃アルコキシ基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよく；

R⁴は、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルキルスルファニル基、C₁₋₆アルキルスルフィニル基、C₃₋₈シクロアルキルスルホニル基、C₃₋₈シクロアルキルスルファニル基、C₃₋₈シクロアルキル

スルフトニル基、 C^{6-10} アリールスルホニル基、 C^{6-10} アリール
 ルフトニル基、または C^{6-10} アリールスルフトニル基を示し；

B環は、下記式(3)乃至(9)を表わし、



B¹は、N、またはCHを示し；

B²は、N、またはCR⁵を示し；

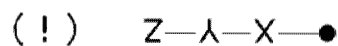
R⁵は、ハロゲン原子、 C^{1-6} アルキル基、 C^{1-6} アルコキシ基、 C^{2-6} アルケニル基、シアノ基、ニトロ基、 C^{3-8} シクロアルキル基、
 4～10員芳香族環、4～10員芳香族複素環、3～12員複素環ま

たは C^{1-6} アルキルスルフトニル基を示し、該 C^{1-6} アルキル基、 C^{1-6} アルコキシ基、 C^{2-6} アルケニル基、または C^{1-6} アルキルスルフトニル基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよく；

B³は、N、またはCR⁶を、B⁶はO、SまたはNR⁶を示し；

R⁶は、水素原子、水酸基により置換されていてもよい C^{1-3} アルキル基、ハロゲン原子、アミノ基、 $OC(=O)CH_3$ 基または下記式(1)

(1) で表わされる基を示し



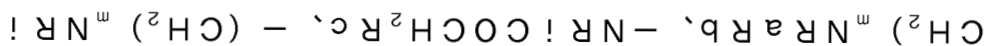
式(1)中、

Xは、— $(CH_2)^n$ —、—NH—、または—O—を示し、

Yは、 C^{3-8} シクロアルキル基、4～10員芳香族環、3～12員複素環、4～10員芳香族複素環、または— $(NH(CH_2)^q)^r$ —を示し、該 C^{3-8} シクロアルキル基、4～10員芳香族環、3～12員複素環および4～10員芳香族複素環は1～5個の C^{1-6} アルキル

基により置換されていてもよく、

Zは水素原子、 C^{1-6} アルキル基、ジメチルアミノオキシド、—



COR_c 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}_d$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{COR}_e$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}_j\text{SO}_2\text{R}_k$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{R}_k$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{CONR}_l\text{R}_m$ 、 C_{3-8} シクロアルキル基、4～10員芳香族複素環、または3～12員複素環を示し、該4～10員芳香族複素環、および3～12員複素環は1～5個の C_{1-6} アルキル基により置換されていてもよく、

n は0、1、2、または3を示し、

m は0、1、2、または3を示し、

q は0、1、2、または3を示し、

r は0、1、2、または3を示し、

R_a 、 R_b は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、3～12員複素環、または $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ を示し、該 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、3～12員複素環、および C_{2-6} アルキニル基は1～5個のハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、 $-\text{CONH}_2$ 、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、シアノ基、 OCH_2Ph 、および／または3～12員複素環により置換されていてもよく、

R_c は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、水酸基、シアノ基、3～12員複素環、4～10員芳香族複素環、またはアミノ基を示し、該 C_{1-6} アルキル基はそれぞれ独立に1～3個の水酸基、アミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、および／またはジ C_{1-6} アルキルアミノ基により置換されていてもよく、

R_d は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を示し、該 C_{1-6} アルキル基は1～3個の水酸基、および／またはアミノ基で置換されていてもよく、

R_e は、 C_{1-6} アルキル基、水酸基、3～12員複素環、または4～10員芳香族複素環を示し、該 C_{1-6} アルキル基は1～3個の水酸

基、および／またはアミノ基で置換されていてもよく、

R¹は、水素原子、またはC¹⁻⁶アルキル基を示し、該C¹⁻⁶アル

キル基は1～5個のハロゲン原子で置換されていてもよく、

R¹は、水素原子、またはC¹⁻⁶アルキル基を示し、該C¹⁻⁶アル

キル基は1～5個のハロゲン原子で置換されていてもよく

R^kは、水素原子、C¹⁻⁶アルキル基、アミノ基、モノC¹⁻⁶アル

キルアミノ基、またはジC¹⁻⁶アルキルアミノ基を示し、該C¹⁻⁶ア

ルキル基は1～3個の水酸基、アミノ基、モノC¹⁻⁶アルキルアミノ

基、および／またはジC¹⁻⁶アルキルアミノ基で置換されていてもよ

く、

R¹、R^mは、同一又は異なって、水素原子、C¹⁻⁶アルキル基、

または3～12員複素環を示し、該C¹⁻⁶アルキル基はそれぞれ独立

に1～3個のアミノ基、モノC¹⁻⁶アルキルアミノ基、および／また

はジC¹⁻⁶アルキルアミノ基により置換されていてもよく、

B⁴はN、またはCR⁷を示し、

R⁷は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C¹⁻⁶アルキル基、

C¹⁻⁶アルコキシ基、C²⁻⁶アルケニル基、C³⁻⁸シクロアルキル基

、または下記式(!!)で表わされる基を示し、該C¹⁻⁶アルキル基

、C¹⁻⁶アルコキシ基、C²⁻⁶アルケニル基、C³⁻⁸シクロアルキル

基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよく、

●—X²—Y²—Z² (!!)

X²は、—(CH₂)_p—を示し、pは0、1、2、または3を示し

Y²は、4～10員芳香族環、3～12員複素環、または4～10

員芳香族複素環を示し、該4～10員芳香族環、3～12員複素環お

よび4～10員芳香族複素環は1～5個のC¹⁻⁶アルキル基により置

換されていてもよく、

Z²は、水素原子、C¹⁻⁶アルキル基、水酸基、—NR⁴R⁹、3

～12員複素環、または4～10員芳香族複素環を示し、該C¹⁻⁶ア

ルキル基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよく、該3～12員複素環および4～10員芳香族複素環は1～5個のC₁₋₆アルキル基により置換されていてもよく、

R^f、R^gは同一又は異なって、水素原子、C₁₋₆アルキル基、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ を示し；

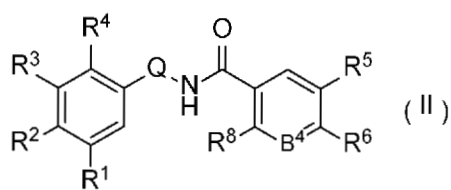
B⁵はN、またはCR⁸を示し、

R⁸は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、またはハロゲン原子を示し、該C₁₋₆アルキル基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよい。]

で表わされる化合物またはその医薬的に許容される塩。

[請求項2]

下記一般式 (I I)、



[式中、Q、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、B⁴、R⁸の定義は、それぞれ請求項1と同義である]

で表わされる、請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

[請求項3]

QがCH₂である、請求項1または2に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

[請求項4]

R²が水素原子、または、C₁₋₃アルキル基を示し、該C₁₋₃アルキル基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよい請求項1～3のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩

[請求項5]

R³が水素原子、塩素原子、C₁₋₃アルキル基を示し、該C₁₋₃アルキル基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよい請求項1～4のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩

[請求項6]

R⁵がハロゲン原子、C₁₋₃アルキル基、C₂₋₃アルケニル基、またはC₁₋₃アルコキシ基を示し、該C₁₋₃アルキル基、C₂₋₃アルケニ

ル基、またはC₁₋₃アルコキシ基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよい、請求項1～5のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

[請求項7] R⁶が、水素原子、または下記式(i)で表わされる基を示し



XはCH₂を示し、

Yはピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、3,3-ジメチルピペラジン、3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン、アザスピロ[2.4]ヘプタン、2-オキソ-1,3ジアジナン、1,2,5-オキサジアゼパン、2-オキソピペリジン、アゼチジン、5-オキサー-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン、1,8-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン、イミダゾールまたはベンゼンを示し、

Zは水素原子、-(CH₂)_mNR^aR^b、-NHCOCH₂R^c、-(CH₂)_mNHCOR^c、-(CH₂)_mOR^d、-(CH₂)_mCOR^e、-(CH₂)_mCONRⁱR^mピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、またはテトラヒドロピランを示し、

mは0、1、2、または3を示し

R^a、R^bは同一又は異なって、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基、または-SO₂CH₃を示し、該C₁₋₆アルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基は1～5個のハロゲン原子、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、アミノ基、-CONH₂、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、シアノ基、により置換されていてもよく、

R^cは、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、4～6員複素環、4～6員芳香族複素環、またはアミノ基を示し、該C₁₋₄アルキル基はそれぞれ独立に1～2個のアミノ基、モノC₁₋₂アルキルアミノ基、および／またはジC₁₋₂アルキルアミノ基により置換されていて

もよく、

R_d は、水素原子、または C_{1-2} アルキル基を示し、該 C_{1-2} アルキル基はアミノ基または水酸基で置換されていてもよい、

R_e は、 C_{1-2} アルキル基または4～6員複素環を示し、該 C_{1-2} アルキル基はアミノ基または水酸基で置換されていてもよく、

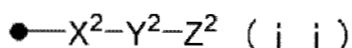
R_l 、 R_m は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-3} アルキル基、または4～6員複素環を示し、該 C_{1-3} アルキル基はそれぞれ独立に1～3個のアミノ基、モノ C_{1-3} アルキルアミノ基、および／またはジ C_{1-3} アルキルアミノ基により置換されていてもよい；

請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

[請求項8]

B^4 は CR^7 を示し、

R^7 は塩素原子、臭素原子、水素原子、シアノ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{2-3} アルケニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、または下記式(i i)で表わされる基を示し、該 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{2-3} アルケニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基は1～3個のハロゲン原子により置換されていてもよく、



X^2 は、 $-(CH_2)_p-$ を示し、 p は0、または1を示し

Y^2 は、ピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、または3,3-ジメチルピペラジンを示し、

Z^2 は、水素原子、 C_{1-3} アルキル基、 $-NR^fR^g$ 、ピロリジン、モルホリン、またはテトラヒドロピランを示し、該 C_{1-3} アルキル基は1～3個のハロゲン原子により置換されていてもよく、

R^f 、 R^g は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-3} アルキル基、 $-COCH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ を示す

請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容

される塩。

- [請求項9] R⁸は水素原子を示す請求項1～8のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。
- [請求項10] 請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有する、医薬。
- [請求項11] がん、および／またはがんの浸潤・転移の治療用である、請求項10記載の医薬。
- [請求項12] 線維症、および／または炎症の治療用である、請求項10記載の医薬。
- [請求項13] 請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、がん、および／またはがんの浸潤・転移の治療を必要とする患者に投与することを含む、該疾患の治療方法。
- [請求項14] 請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、線維症、および／または炎症の治療を必要とする患者に投与することを含む、該疾患の治療方法。
- [請求項15] がん、および／またはがんの浸潤・転移の治療剤の製造のための、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩の使用。
- [請求項16] 線維症、および／または炎症の治療剤の製造のための、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩の使用。
- [請求項17] がん、および／またはがんの浸潤・転移の治療における使用のための、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。
- [請求項18] 線維症、および／または炎症の治療における使用のための、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される

塩。