

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7460649号

(P7460649)

(45)発行日 令和6年4月2日(2024.4.2)

(24)登録日 令和6年3月25日(2024.3.25)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 277/28 (2006.01)

C 0 7 D 277/28

C S P

A 6 1 K 31/426 (2006.01)

A 6 1 K 31/426

A 6 1 K 31/427 (2006.01)

A 6 1 K 31/427

A 6 1 K 31/428 (2006.01)

A 6 1 K 31/428

A 6 1 K 31/433 (2006.01)

A 6 1 K 31/433

請求項の数 33 (全280頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-553834(P2021-553834)

(86)(22)出願日 令和2年3月12日(2020.3.12)

(65)公表番号 特表2022-525069(P2022-525069
A)

(43)公表日 令和4年5月11日(2022.5.11)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/022293

(87)国際公開番号 WO2020/186006

(87)国際公開日 令和2年9月17日(2020.9.17)

審査請求日 令和5年3月10日(2023.3.10)

(31)優先権主張番号 62/816,998

(32)優先日 平成31年3月12日(2019.3.12)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 520009725

サイティアー セラピューティクス、イ
ンコーポレイティド
アメリカ合衆国、マサチューセッツ 0
2 4 2 1、レキシントン、スプリング
ストリート 1 2 8、ビルディング エー
、スイート 5 1 0

(74)代理人 100099759

弁理士 青木 篤

(74)代理人 100123582

弁理士 三橋 真二

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

最終頁に続く

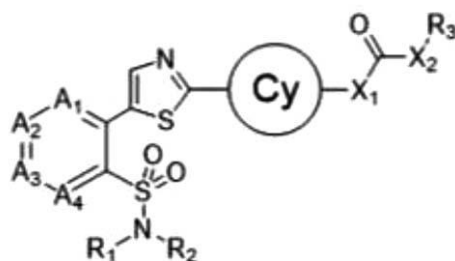
(54)【発明の名称】 R A D 5 1 インヒビター

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物：

【化1】

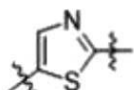


(I)

(式中：

チアゾリル環：

【化2】



が、F又はClにより任意に置換され；

環Cyは、C₃－C₇シクロアルキル、架橋したC₆－C₁₂シクロアルキル、又は1もしくは2個の3－～7－員環並びにN、O、及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含む飽和されたヘテロシクリルであり、ここでシクロアルキル又はヘテロシクリル部分は、ハロゲン、OH、CN、NH₂、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄ハロアルキル、C₁－C₄アルコキシ、及びC₁－C₄ハロアルコキシから選択された1又は複数の基により任意に置換され；

X₁は、NR₈又はOであるか、或いはX₁が環Cy中の窒素原子に結合されている場合は、X₁は存在せず；

X₂は、NR₈又はOであり；

R₁は、H、又はハロゲン、OH、C₁－C₆アルコキシ、もしくはC₆－C₁₀アリールオキシにより任意に置換されたC₁－C₆アルキルであり；

R₂は、H、又はハロゲン、OH、C₁－C₆アルコキシ、もしくはC₆－C₁₀アリールオキシにより任意に置換されたC₁－C₆アルキルであるか；

或いは、R₁及びR₂は、それらが結合した窒素原子と一緒に、1又は2個の3－～7－員環並びにN、O、及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロシクリルを形成し；

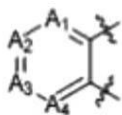
R₃は、ハロゲン、OH、及びCNから選択された1又は複数の基により任意に置換されたC₁－C₆アルキル、フェニル、CH₂－フェニル、C₃－C₇シクロアルキル、CH₂－(C₃－C₇)シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はCH₂－ヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリルは、1又は2個の3－～7－員環並びにN、O、及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含み、ここでシクロアルキル、フェニル、又はヘテロシクリル部分は、ハロゲン、OH、CN、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄ハロアルキル、C₁－C₄アルコキシ、及びC₁－C₄ハロアルコキシから選択された1又は複数の基により任意に置換され；

A₁、A₂、A₃、及びA₄は、各々独立してN又はC(R₄)であり；

各R₄は独立して、H、ハロゲン、CN、OH、N(R₆')₂、C₁－C₆アルコキシ、C(=O)N(R₆)₂、C(=O)OR₆、C(=O)R₆、Q－T、C₆－C₁₀アリール、又は1もしくは2個の5－もしくは6－員環並びにN、O、及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、ここでアリール又はヘテロアリール部分は、1又は複数のR₉により任意に置換され；

各Qは独立して、C₁－C₄アルキレン又はO－(C₁－C₄)アルキレンであり、ここで酸素原子は、環：

【化3】



に結合されており；

各Tは独立して、C₁－C₄アルコキシ、OH、N(R₆)₂、N(R₅)C(=O)R₆、N(R₅)C(=O)OR₆、C(=O)N(R₆)₂、C(=O)OR₆、C(=O)R₆、C₆－C₁₀アリール、又は1もしくは2個の5－もしくは6－員環並びにN、O、及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、ここでアリール又はヘテロアリール部分は、1又は複数のR₉により任意に置換され；

各R₅は独立して、H又はC₁－C₄アルキルであり；

各R₆'は独立して、H、1又は複数のRにより任意に置換されたC₁－C₆アルキル、C₁－C₆ハロアルキル、C₃－C₇シクロアルキル、1もしくは2個の3－～7－員環並びにN、O、及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル、C₆－C₁₀アリール、又は1もしくは2個の5－もしくは6－員環並びにN、O、及びSから選択さ

10

20

30

40

50

れた1～3個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリール部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換され、ここで少なくとも1つの R_6' は、Hではないか；

或いは、2個の R_6' はそれらが結合した原子と一緒に、N、O、及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含む3～10員のヘテロシクリルを形成し、ここでヘテロシクリルは、1又は複数の R_9 により任意に置換され；

各 R_6 は独立して、H、1又は複数の R_7 により任意に置換された C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、又は1もしくは2個の5～もしくは6員環並びにN、O、及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、ここでアリール又はヘテロアリール部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されるか；

10

或いは、2個の R_6 はそれらが結合した原子と一緒に、N、O、及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含む3～10員のヘテロシクリルを形成し、ここでヘテロシクリルは、1又は複数の R_9 により任意に置換され；

各 R_7 は独立して、 $N(R_8)_2$ 、 OR_8 、 C_6-C_{10} アリール、又は1もしくは2個の5～もしくは6員環並びにN、O、及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり；

各 R_8 は独立して、H又は C_1-C_6 アルキルであり；並びに

各 R_9 は独立して、オキソ、ハロゲン、OH、CN、 NH_2 、 $N(C_1-C_4アルキル)_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、又は C_1-C_6 ハロアルコキシであり、ここで C_1-C_6 アルキルは、1又は複数のオキソ、OH、O(C_1-C_4 アルキル)、CN、 NH_2 、 $NH(C_1-C_4アルキル)$ 、もしくは $N(C_1-C_4アルキル)_2$ により任意に置換されている)。

20

【請求項2】

前記環Cyが、1又は2個の3～7員環並びにN、O、及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含む、 C_3-C_7 シクロアルキル又は飽和されたヘテロシクリルであり、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルが、ハロゲン、OH、CN、 NH_2 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、及び C_1-C_4 ハロアルコキシから選択された1又は複数の基により任意に置換されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

前記 A_1 、 A_2 、 A_3 、及び A_4 が、各々C(R_4)である、請求項1に記載の化合物。

30

【請求項4】

前記 A_1 、 A_2 、 A_3 、及び A_4 の1、2又は3つが、Nである、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

前記 X_1 が、 NR_8 であり、及び X_2 が、 NR_8 である、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

前記 X_1 が、 NR_8 であり、及び X_2 が、Oである、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

前記 X_1 が、Oであり、及び X_2 が、 NR_8 である、請求項1に記載の化合物。

40

【請求項8】

前記 X_1 が、存在せず、及び X_2 が、 NR_8 である、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

前記 X_1 が、存在せず、及び X_2 が、Oである、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

前記 R_3 が、ハロゲン、OH、及びCNから選択された1又は複数の基により任意に置換された C_1-C_6 アルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

前記 R_3 が、フェニル又は CH_2 -フェニルであり、ここでフェニル部分が、ハロゲン、OH、CN、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、及び C_1

50

— C_4 ハロアルコキシから選択された1又は複数の基により任意に置換されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

前記 R_3 が、 C_3-C_7 シクロアルキル又は $CH_2-(C_3-C_7)$ シクロアルキルであり、ここでシクロアルキル部分が、ハロゲン、OH、CN、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、及び C_1-C_4 ハロアルコキシから選択された1又は複数の基により任意に置換されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項13】

前記 R_3 が、ヘテロシクリル又は CH_2 -ヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリル部分が、ハロゲン、OH、CN、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、及び C_1-C_4 ハロアルコキシから選択された1又は複数の基により任意に置換されている、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項14】

前記 R_1 が、Hである、請求項1に記載の化合物。

【請求項15】

前記 R_1 が、ハロゲン、OH、 C_1-C_6 アルコキシ、又は C_6-C_{10} アリアルオキシにより任意に置換された C_1-C_6 アルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項16】

前記 R_2 が、Hである、請求項1に記載の化合物。

【請求項17】

前記 R_2 が、ハロゲン、OH、 C_1-C_6 アルコキシ、又は C_6-C_{10} アリアルオキシにより任意に置換された C_1-C_6 アルキルである、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項18】

前記 R_1 及び R_2 が、それらが結合した窒素原子と一緒に、ヘテロシクリルを形成する、請求項1に記載の化合物。

【請求項19】

前記各 R_4 が、Hである、請求項1に記載の化合物。

【請求項20】

前述の少なくとも1つの R_4 が、ハロゲン、CN、OH、 $N(R_6')_2$ 、 C_1-C_4 アルコキシ、 $C(=O)N(R_6)_2$ 、 $C(=O)OR_6$ 、 $C(=O)R_6$ 、 $Q-T$ 、 C_6-C_{10} アリアル、又は1もしくは2個の5-もしくは6-員環並びにN、O、及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロアリアルであり、ここでアリアル又はヘテロアリアル部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている、請求項1に記載の化合物。

30

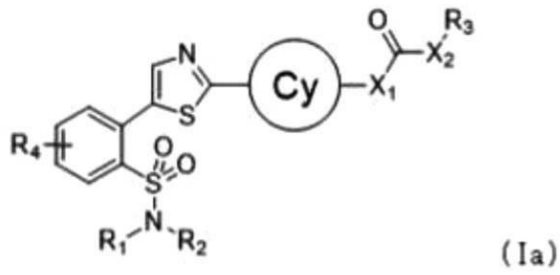
【請求項21】

前記化合物は式I a、I b、I c、I d、I e、I f、又はI gの化合物である、請求項1に記載の化合物：

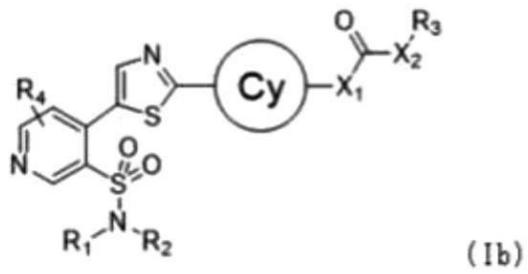
40

50

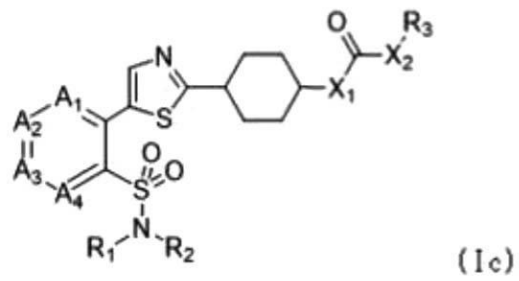
【化 4】



10

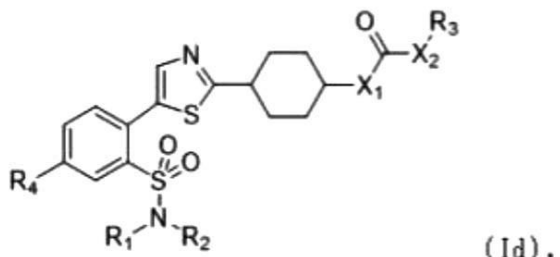


【化 5】

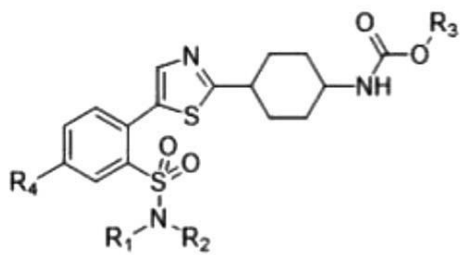
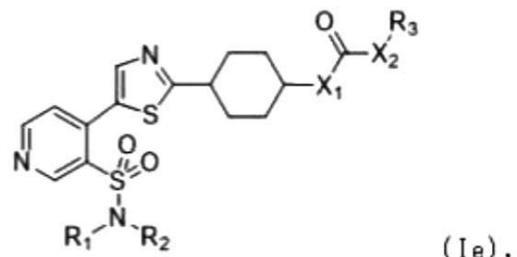


20

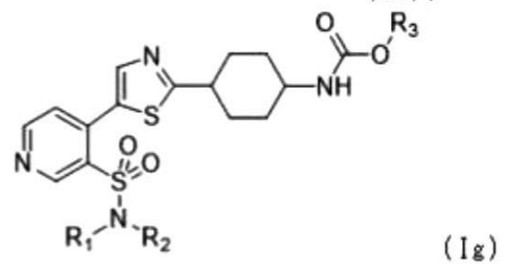
【化 6】



30



40

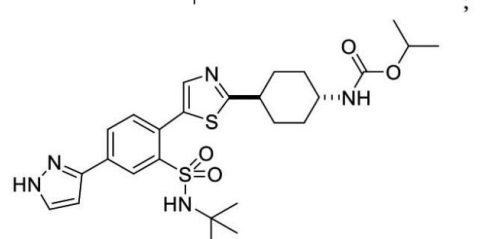
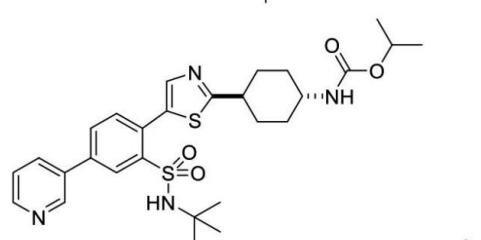
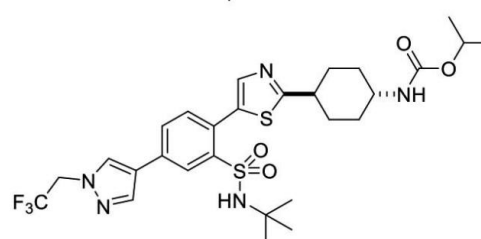
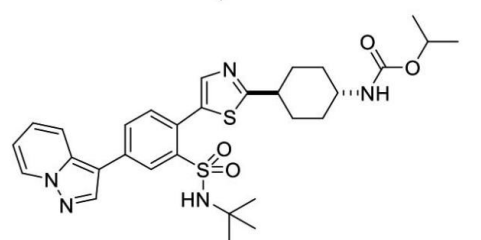
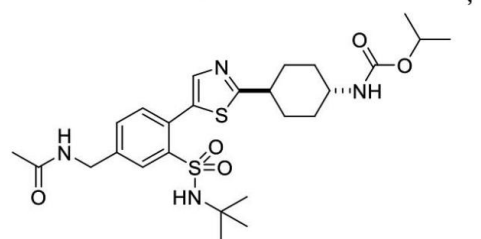
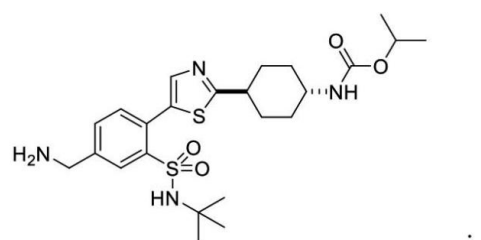


又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2 2】

50

【化 7 - 1】



10

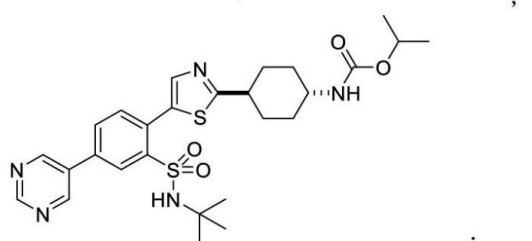
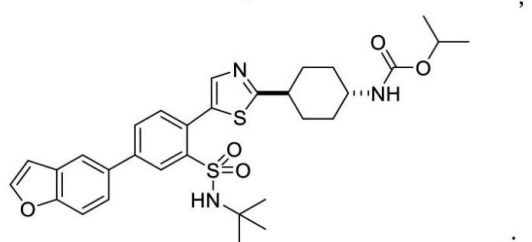
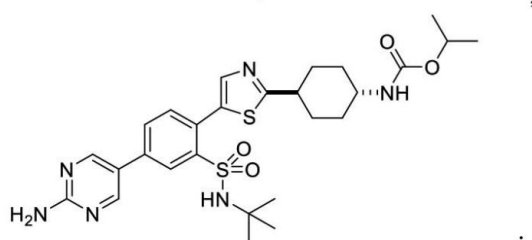
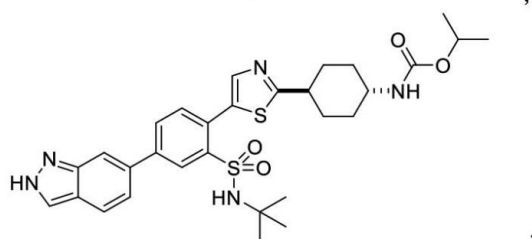
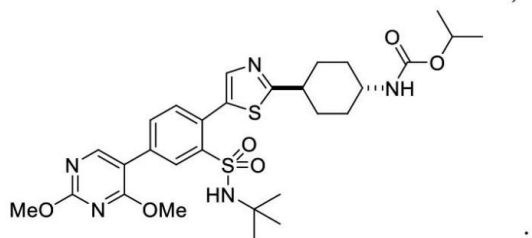
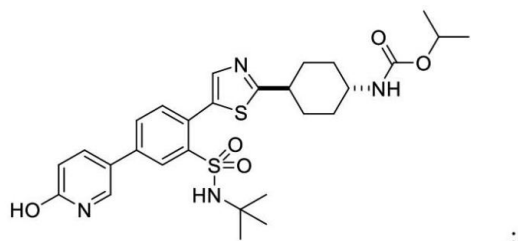
20

30

40

50

【化 7 - 2】



10

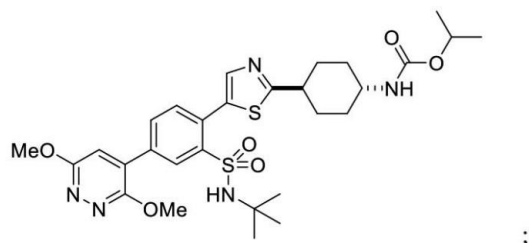
20

30

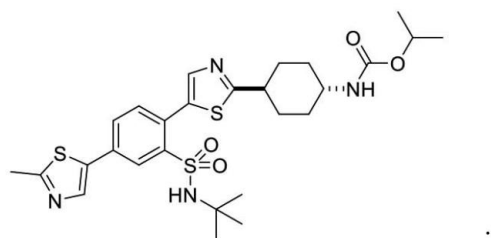
40

50

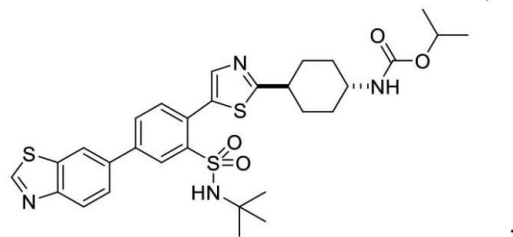
【化 7 - 3】



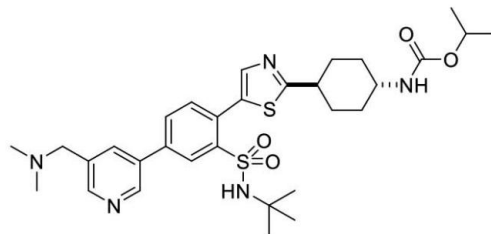
;



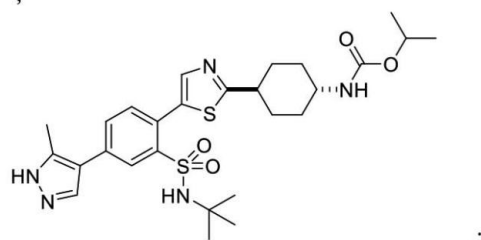
;



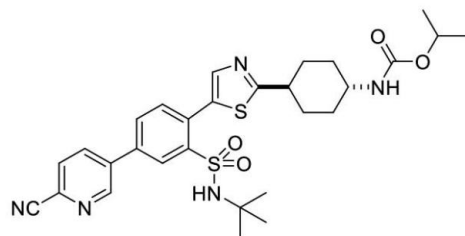
;



;



;



;

10

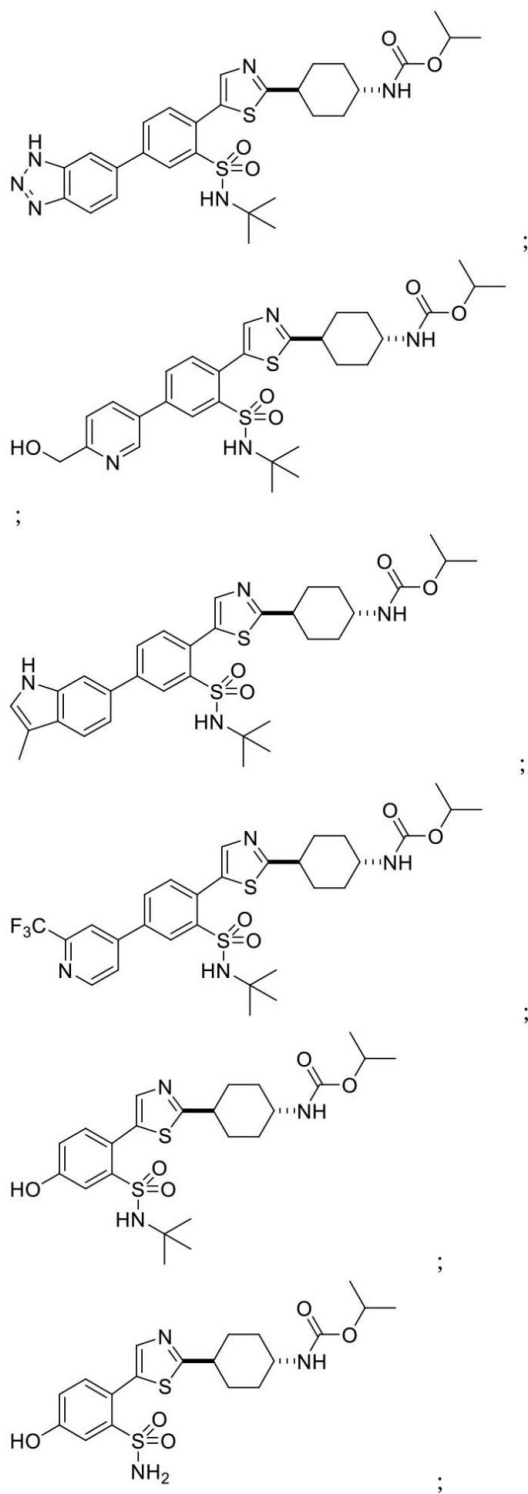
20

30

40

50

【化 7 - 4】



10

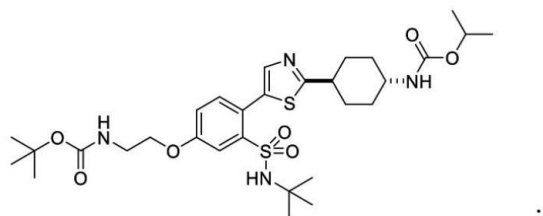
20

30

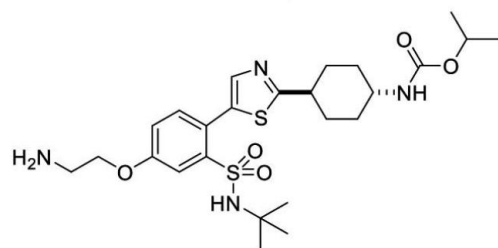
40

50

【化 7 - 5】

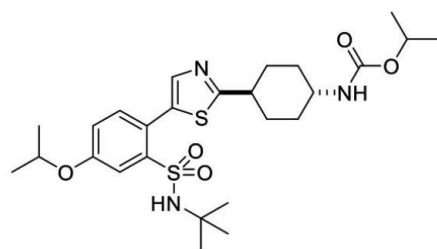


;



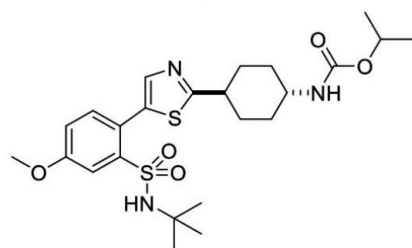
10

;



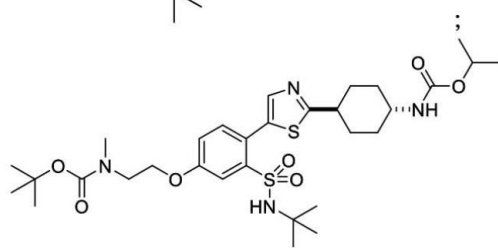
20

;



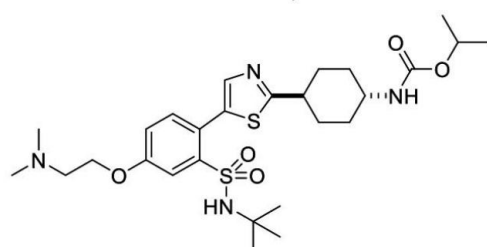
30

;



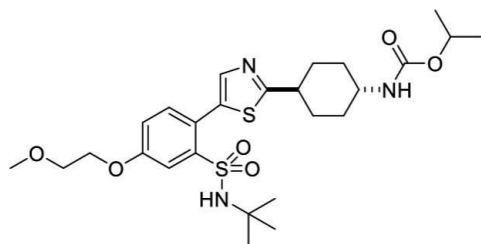
40

;

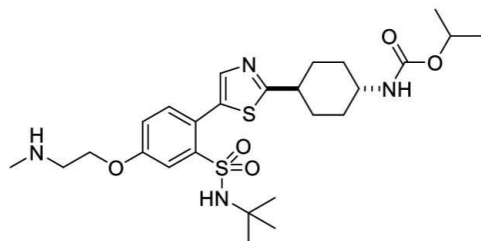


50

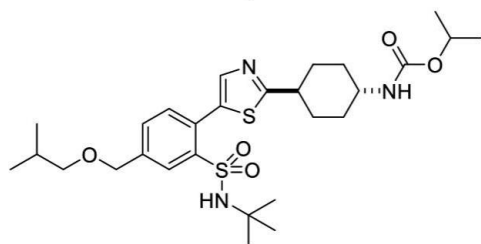
【化 7 - 6】



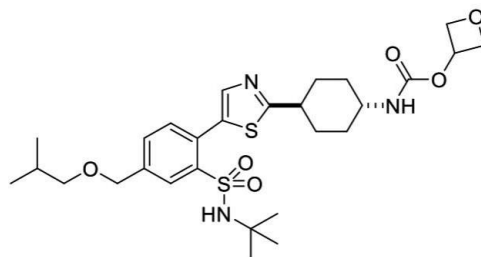
;



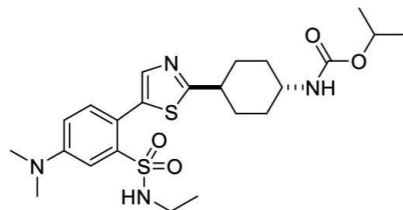
;



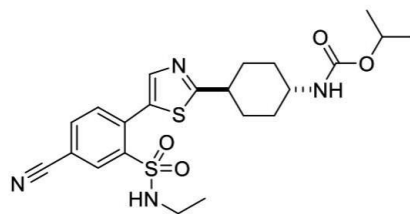
;



;



;



;

10

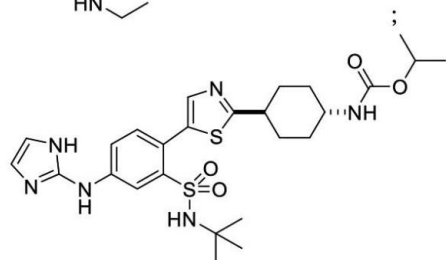
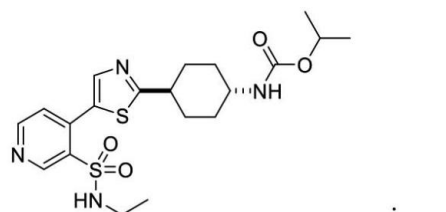
20

30

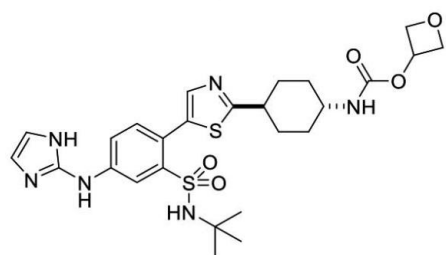
40

50

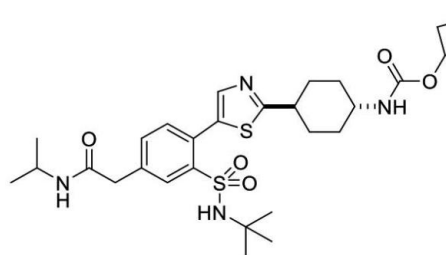
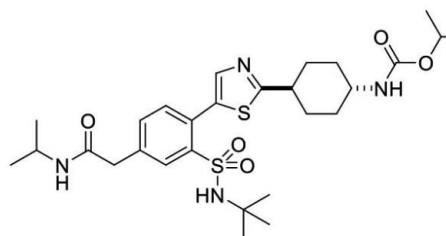
【化 7 - 7】



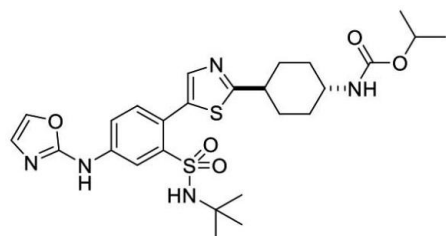
10



20

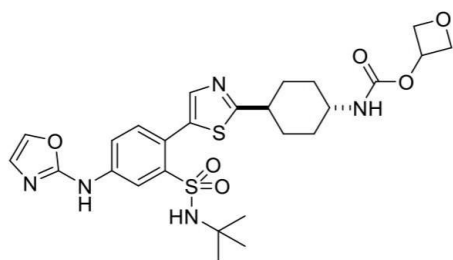


30

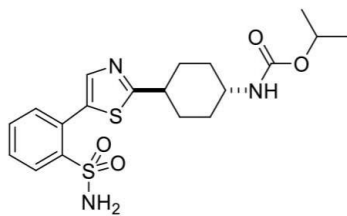


40

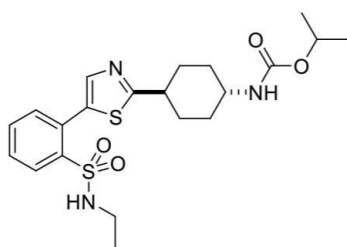
【化 7 - 8】



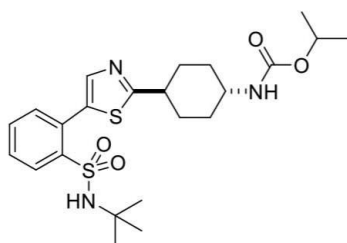
;



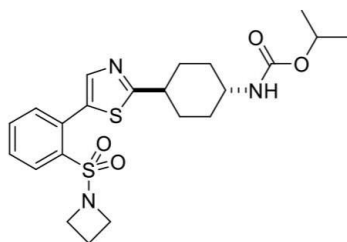
;



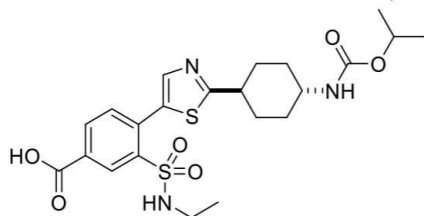
;



;



;



;

10

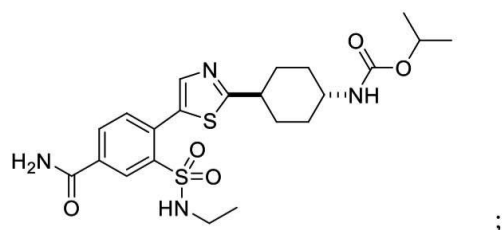
20

30

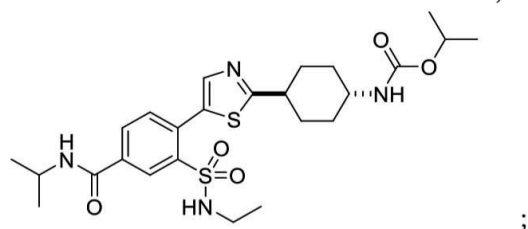
40

50

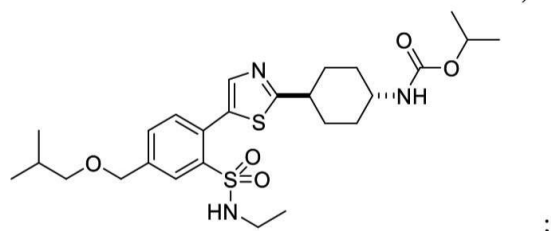
【化 7 - 9】



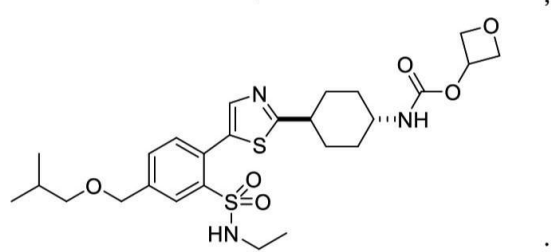
;



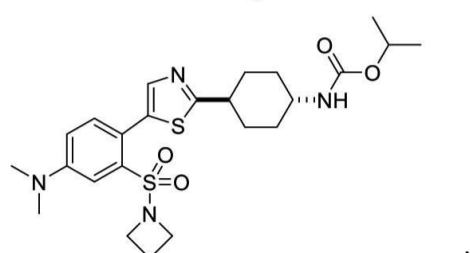
;



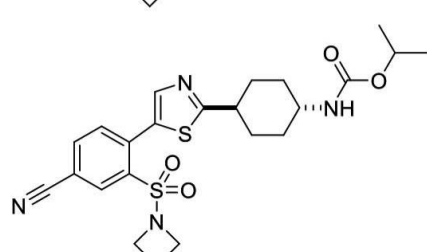
;



;



;



;

10

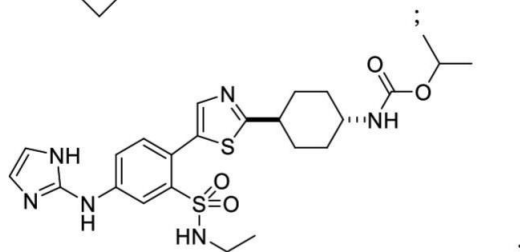
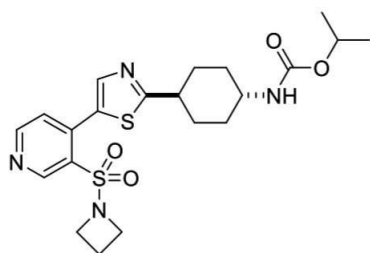
20

30

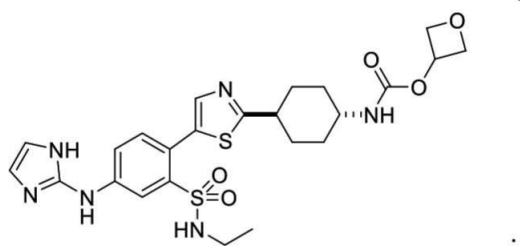
40

50

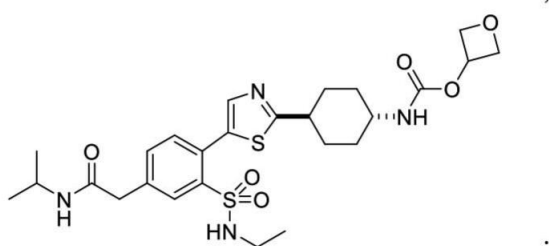
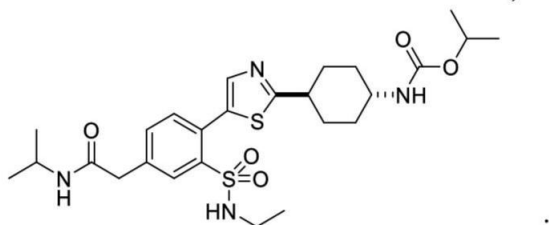
【化 7 - 1 0】



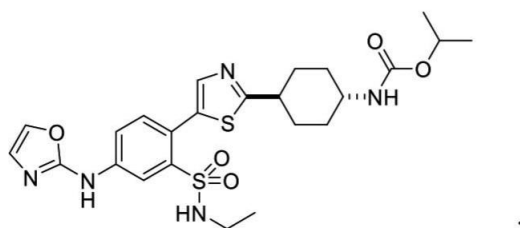
10



20



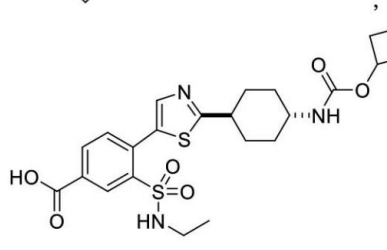
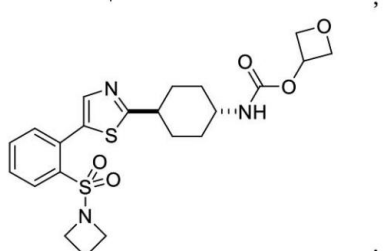
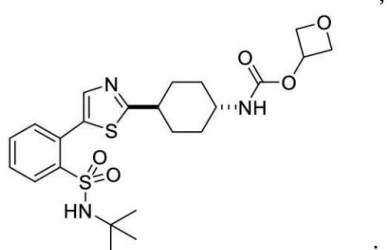
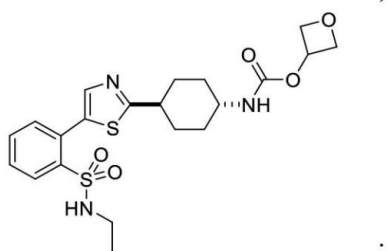
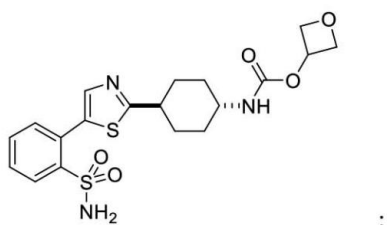
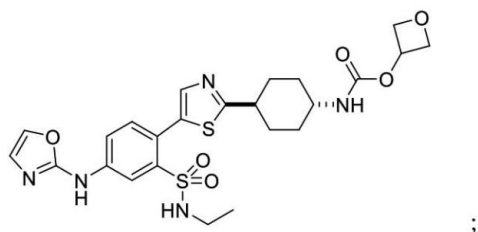
30



40

50

【化 7 - 1 1】



10

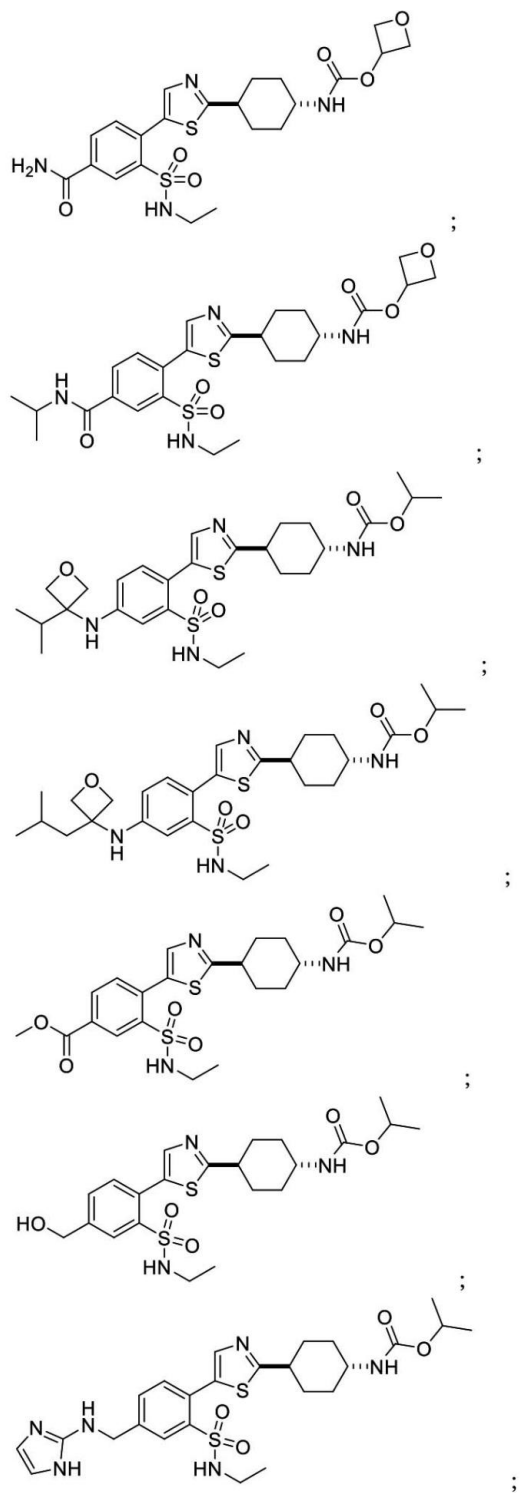
20

30

40

50

【化 7 - 1 2】



10

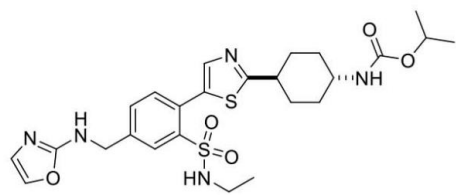
20

30

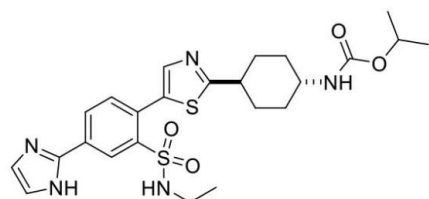
40

50

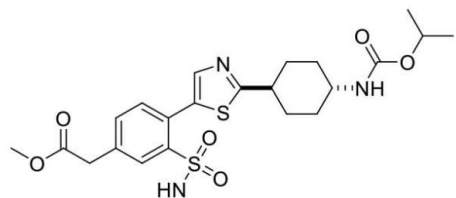
【化 7 - 1 3】



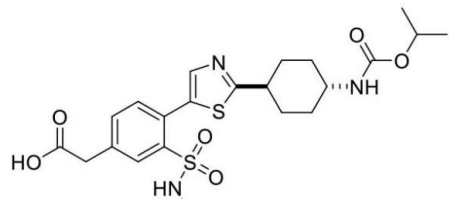
;



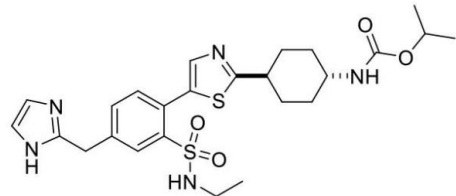
;



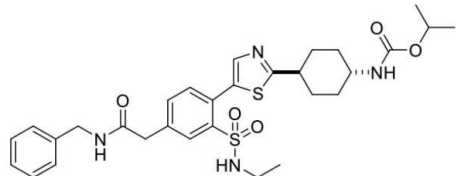
;



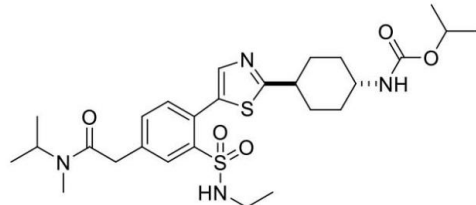
;



;



;



;

10

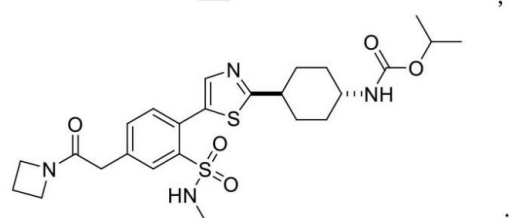
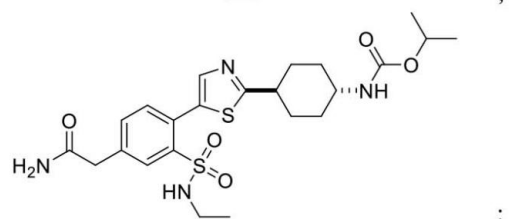
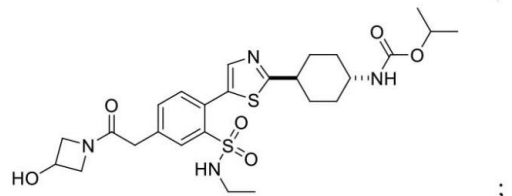
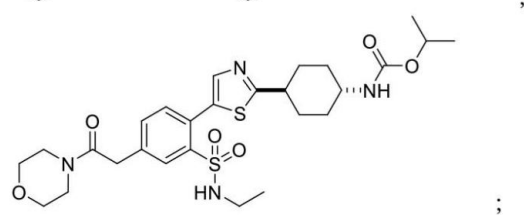
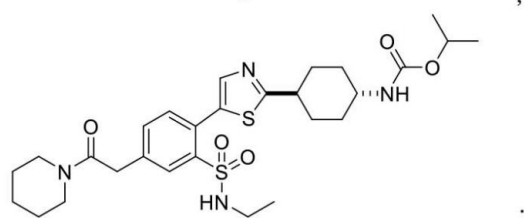
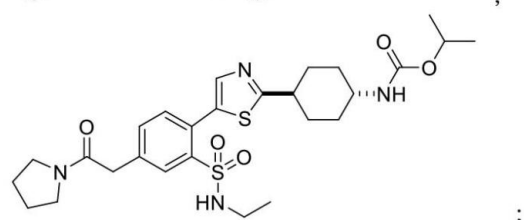
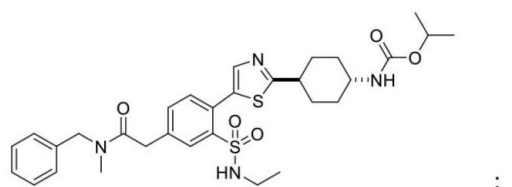
20

30

40

50

【化 7 - 1 4】



10

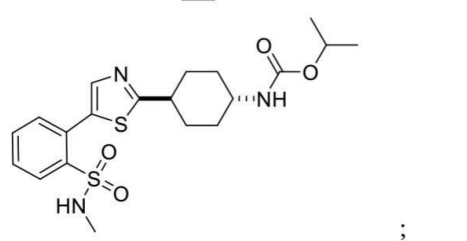
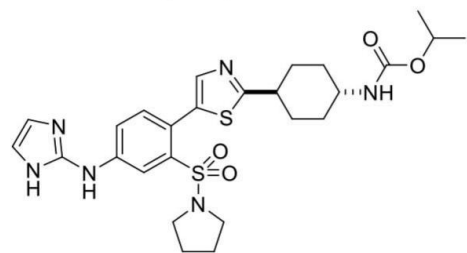
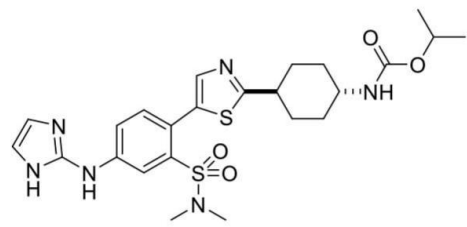
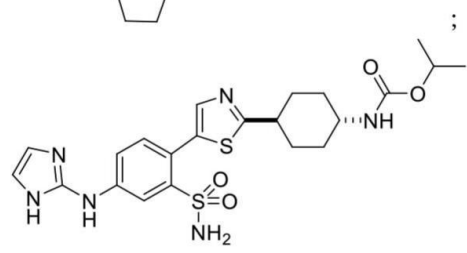
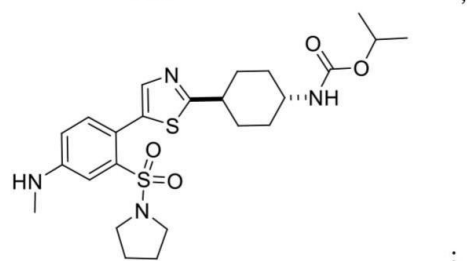
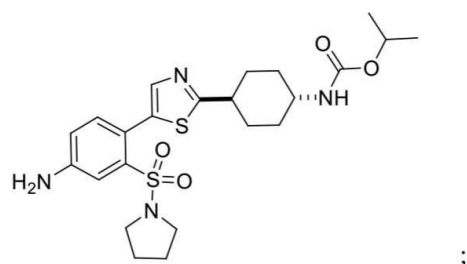
20

30

40

50

【化 7 - 1 5】



10

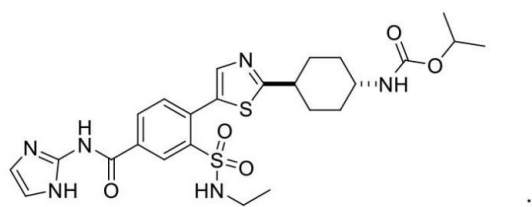
20

30

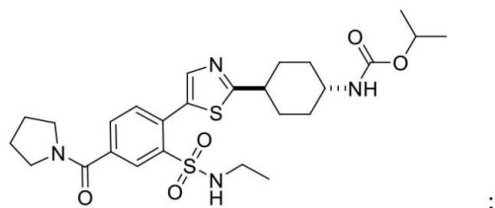
40

50

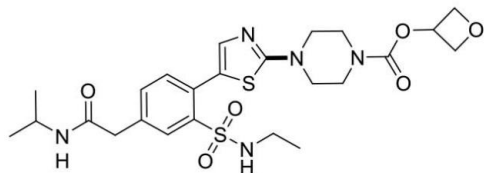
【化 7 - 1 6】



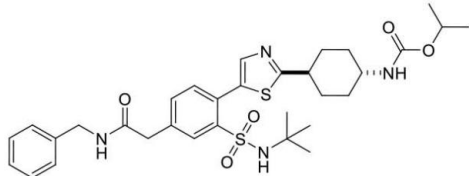
;



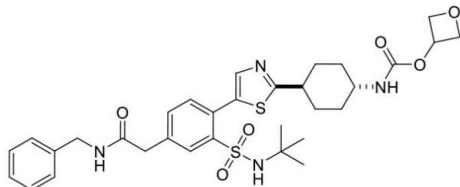
;



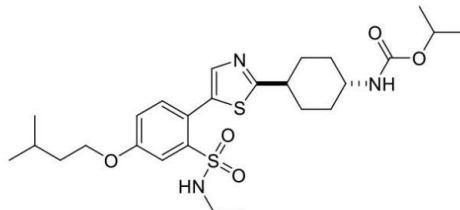
;



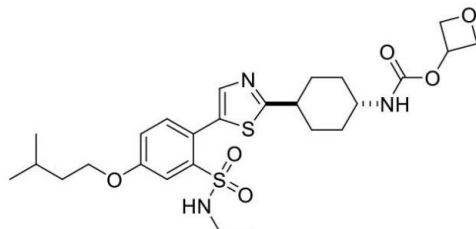
;



;



;



;

10

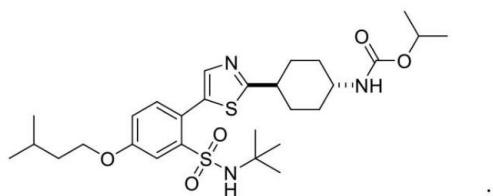
20

30

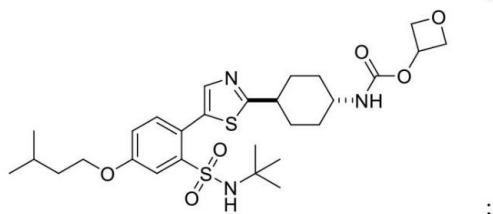
40

50

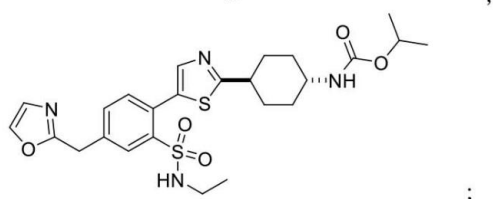
【化 7 - 1 7】



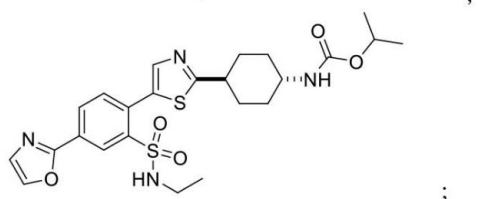
;



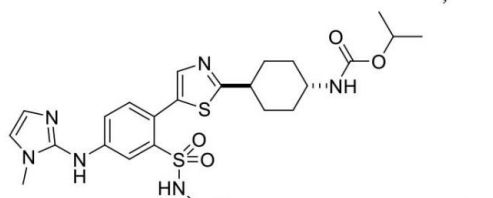
;



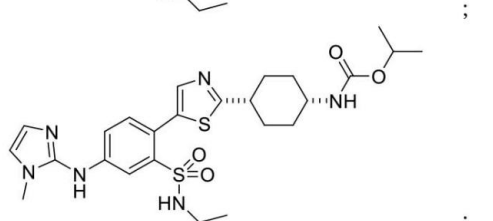
;



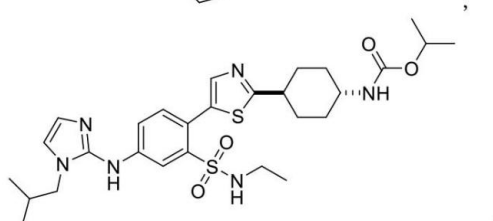
;



;



;



;

10

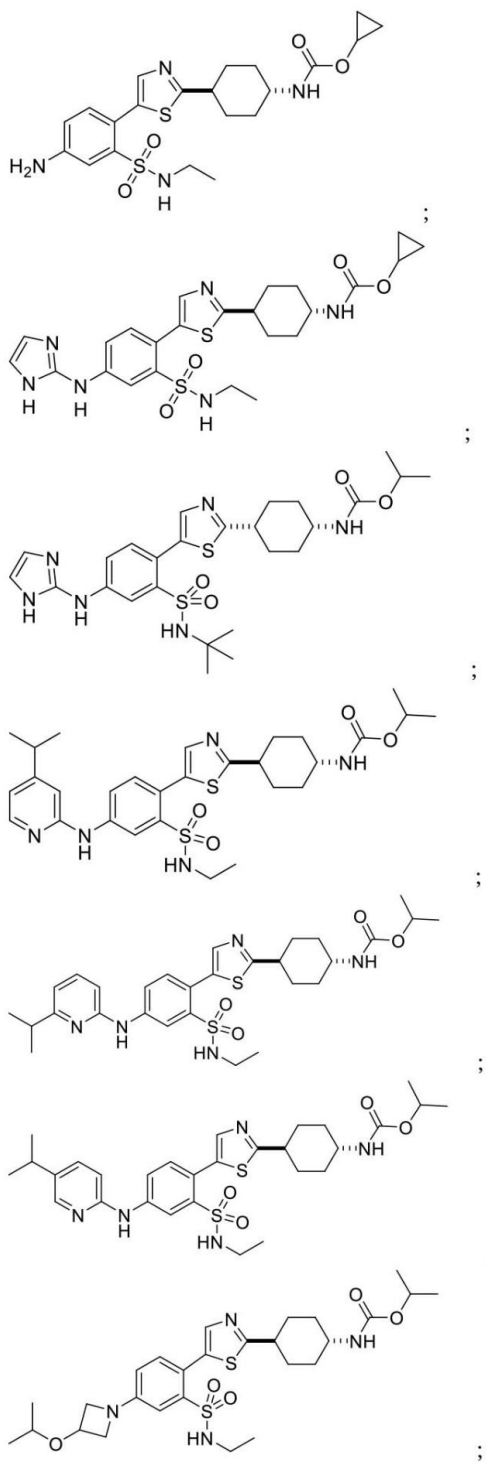
20

30

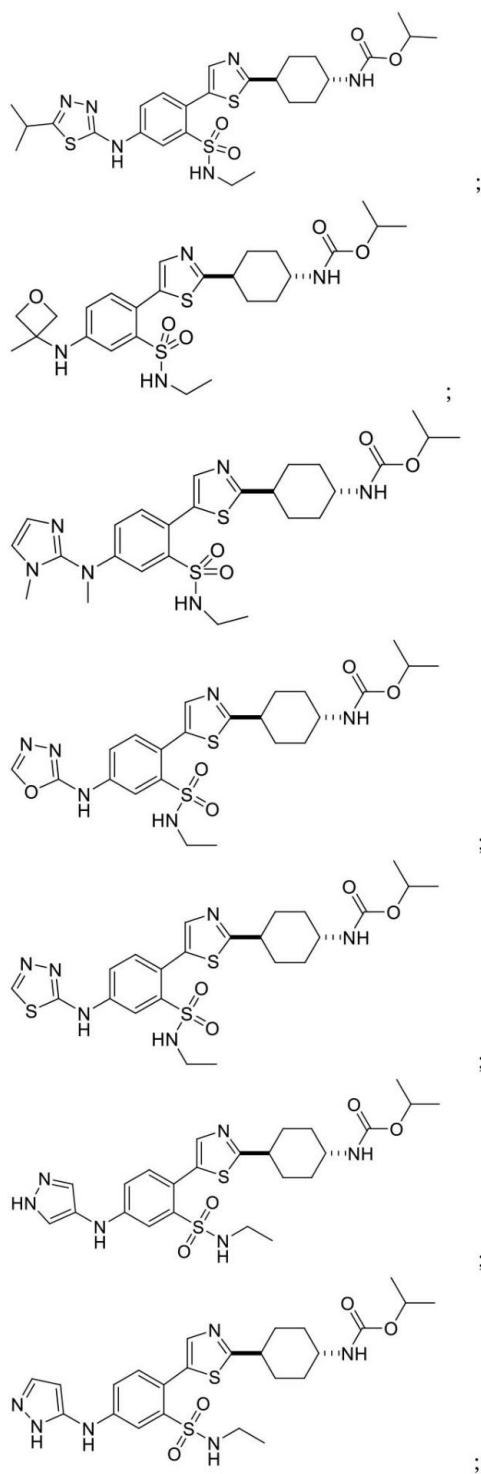
40

50

40



【化 7 - 1 9】



10

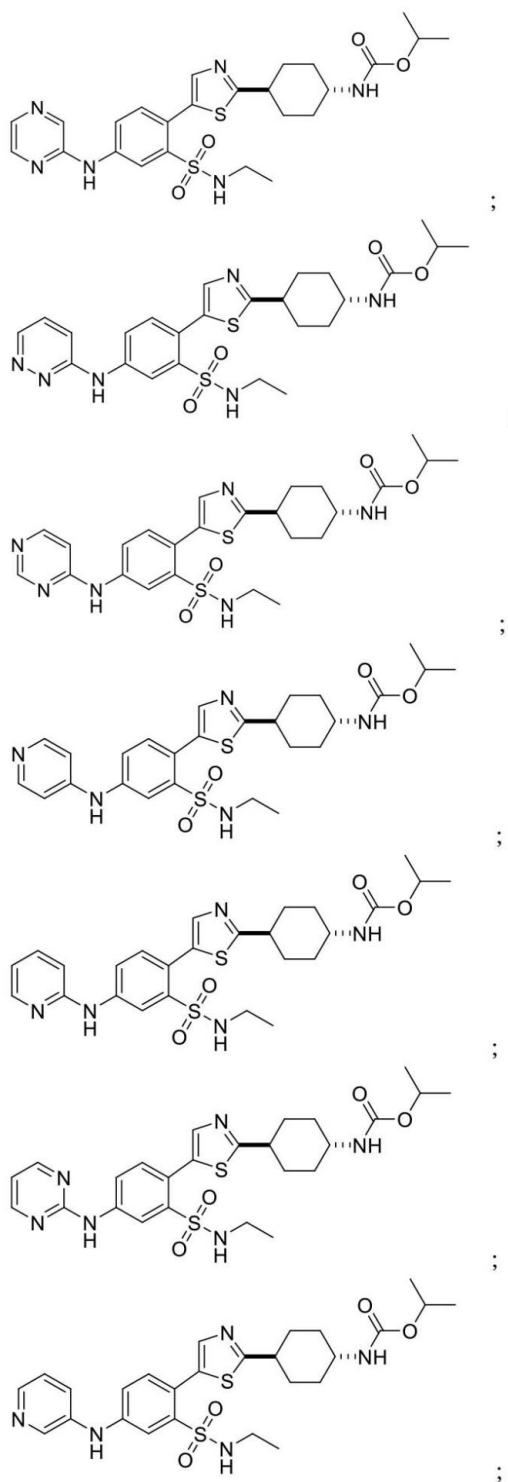
20

30

40

50

【化 7 - 2 0】



10

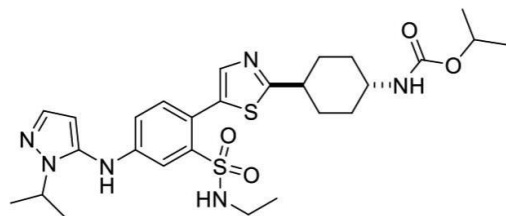
20

30

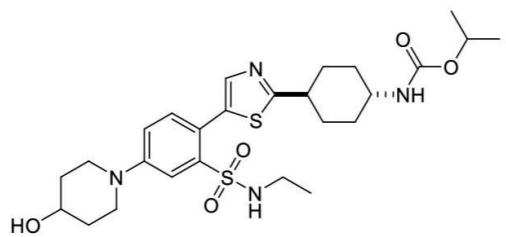
40

50

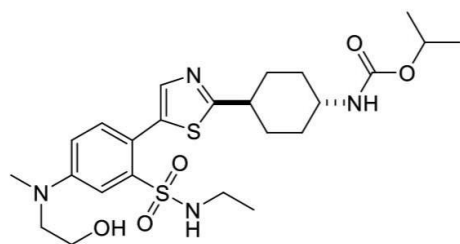
【化 7 - 2 1】



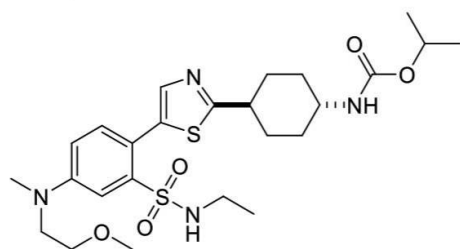
;



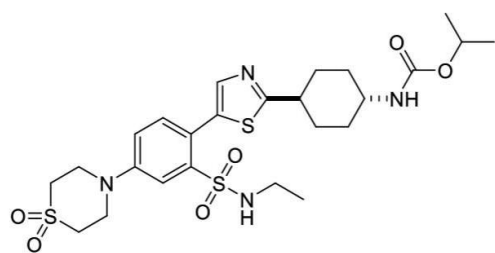
;



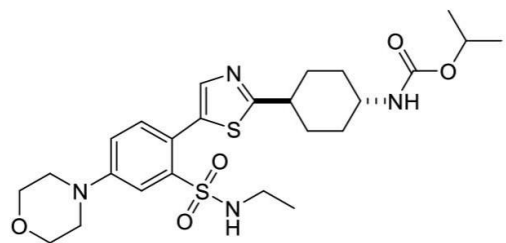
;



;



;



;

10

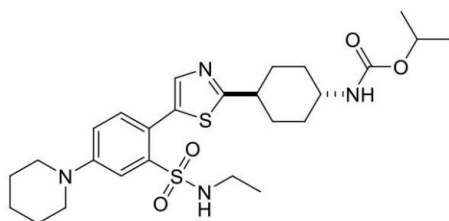
20

30

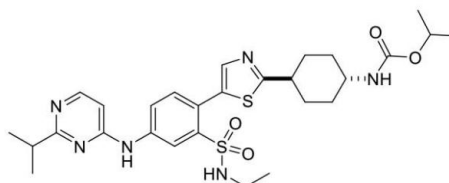
40

50

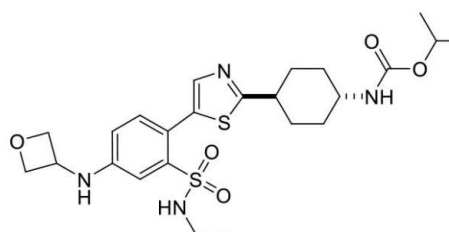
【化 7 - 2 2】



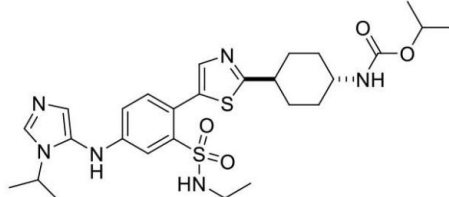
;



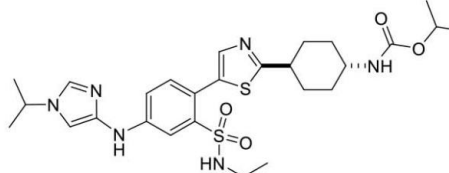
;



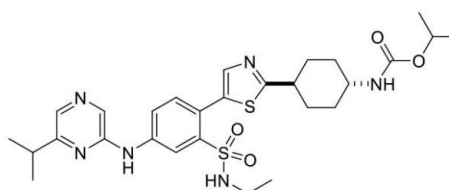
;



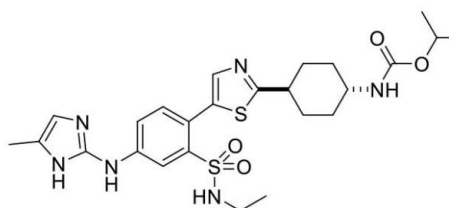
;



;



;



;

10

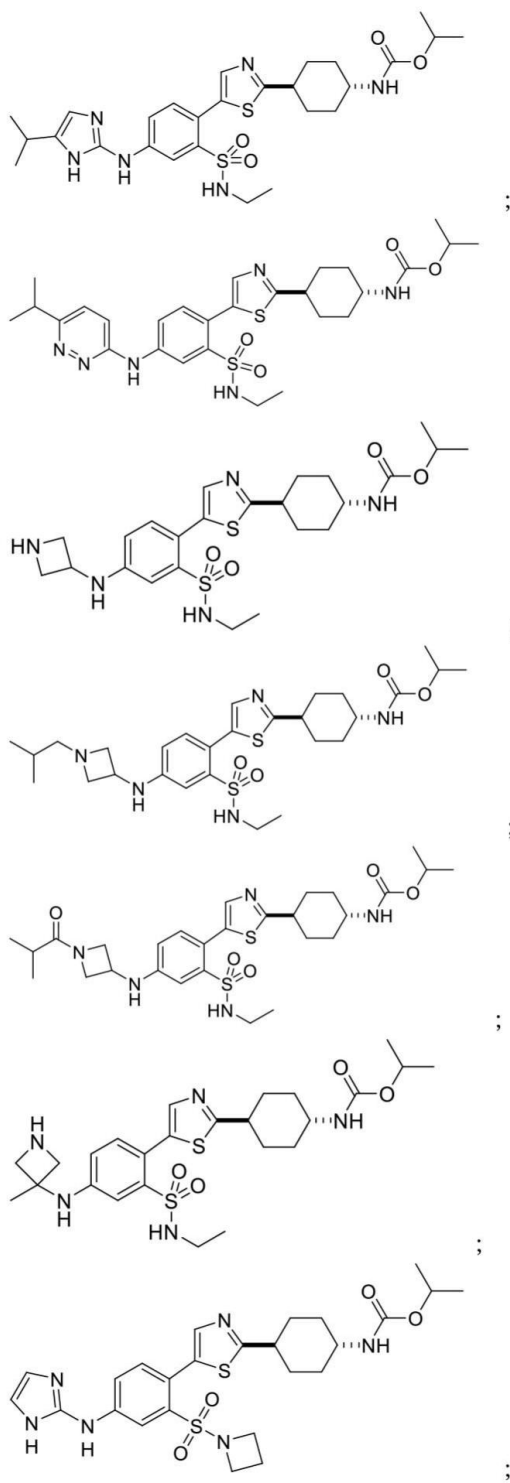
20

30

40

50

【化 7 - 2 3】



10

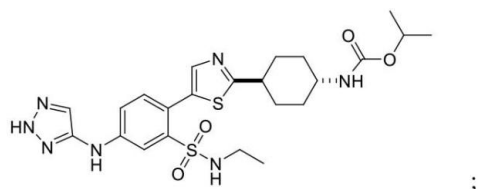
20

30

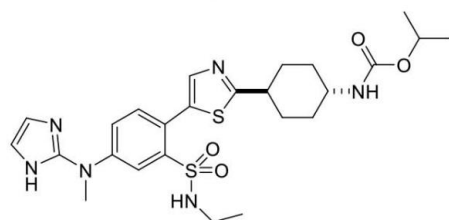
40

50

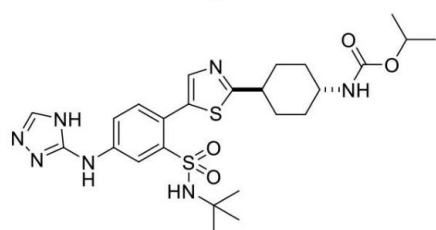
【化 7 - 2 4】



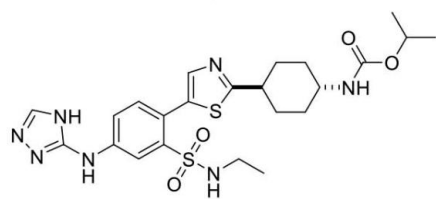
;



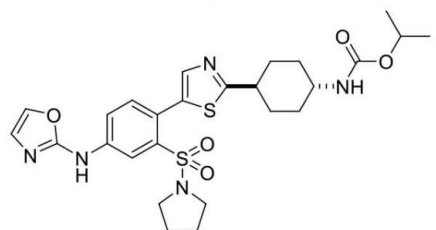
;



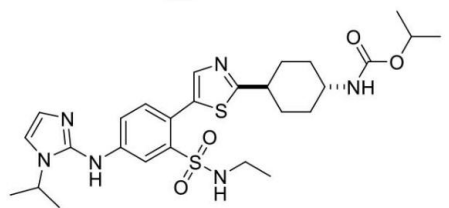
;



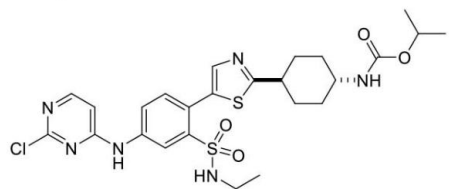
;



;



;



;

10

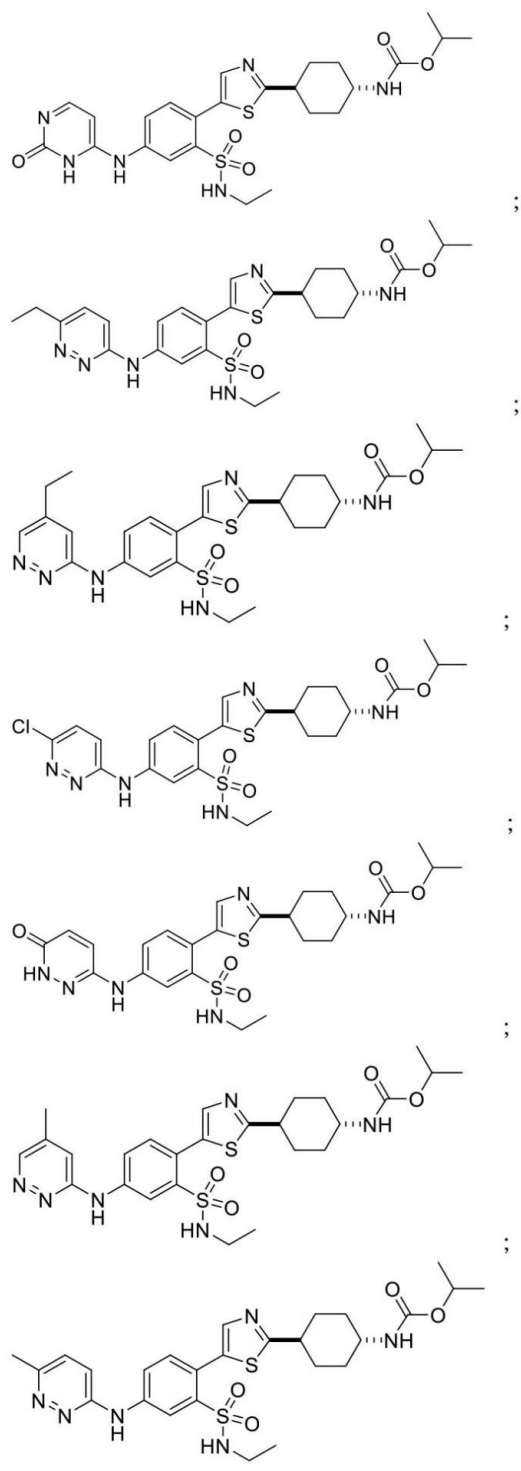
20

30

40

50

【化 7 - 2 5】



10

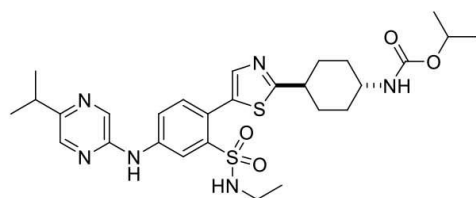
20

30

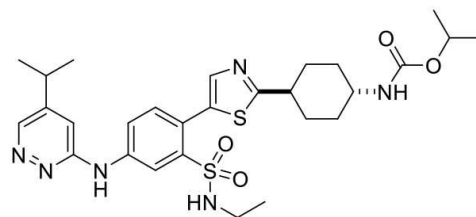
40

50

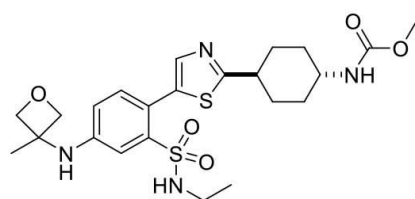
【化 7 - 2 6】



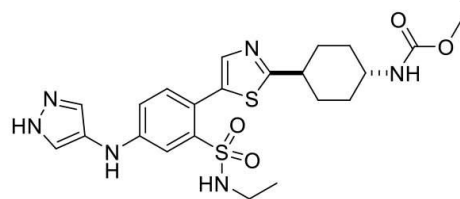
;



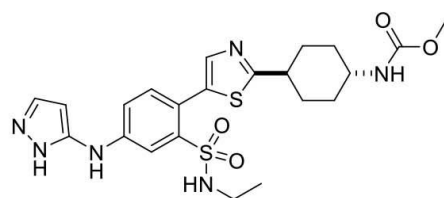
;



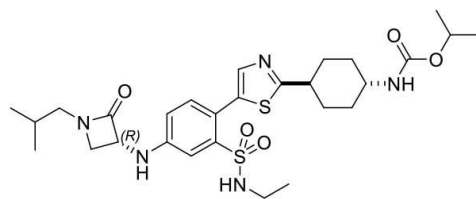
;



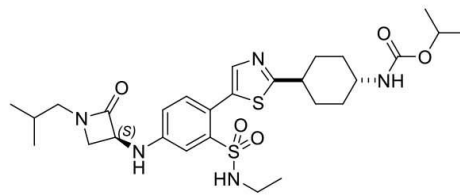
;



;



;



;

10

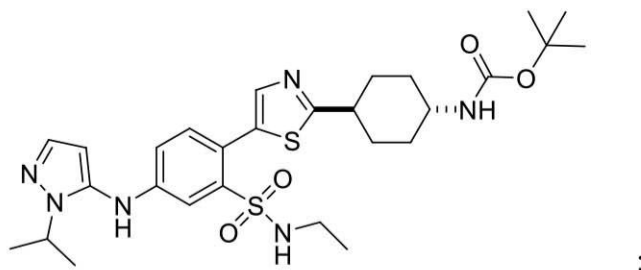
20

30

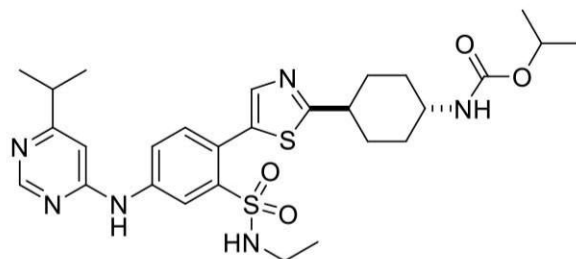
40

50

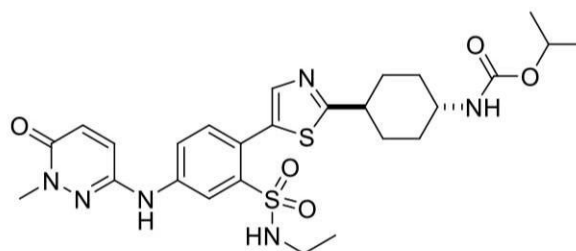
【化 7 - 2 7】



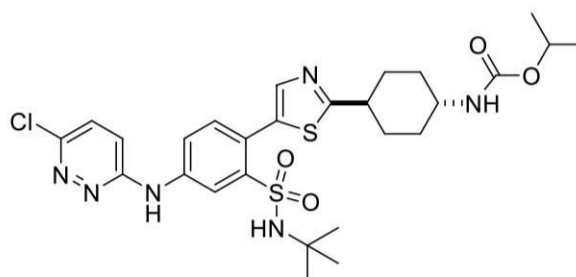
;



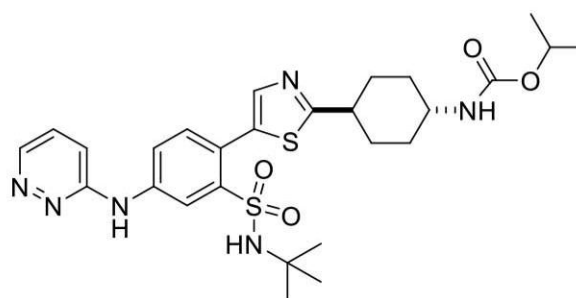
;



;



; 又は



から選択される化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物。

【請求項 23】

請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物、及び医薬として許容し得る担体又は希釈剤を含有する、医薬組成物。

【請求項 24】

請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物を含む、癌、自己免疫疾患、免疫不全症、又は神経変性疾患を治療するための医薬組成物。

【請求項 25】

前記化合物は、

10

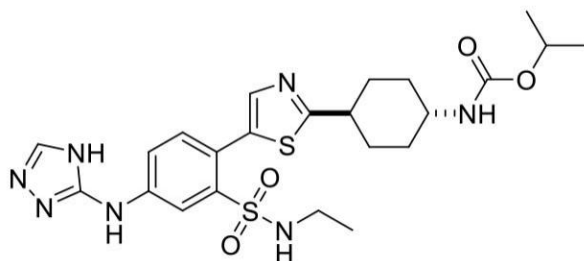
20

30

40

50

【化 8】



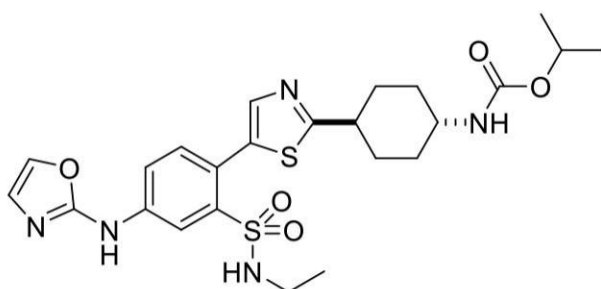
10

である、請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2 6】

前記化合物は、

【化 9】



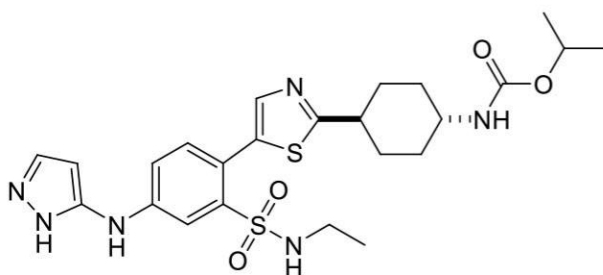
20

である、請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物である。

【請求項 2 7】

前記化合物は、

【化 1 0】



30

である、請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物である。

【請求項 2 8】

請求項 2 5 に記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物、及び医薬として許容し得る担体又は希釈剤を含有する、医薬組成物。

【請求項 2 9】

請求項 2 6 に記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物、及び医薬として許容し得る担体又は希釈剤を含有する、医薬組成物。

【請求項 3 0】

請求項 2 7 に記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物、及び医薬として許容し得る担体又は希釈剤を含有する、医薬組成物。

50

【請求項 3 1】

請求項 2 5 に記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物を含む、癌、自己免疫疾患、免疫不全症、又は神経変性疾患を治療するための医薬組成物。

【請求項 3 2】

請求項 2 6 に記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物を含む、癌、自己免疫疾患、免疫不全症、又は神経変性疾患を治療するための医薬組成物。

【請求項 3 3】

請求項 2 7 に記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物を含む、癌、自己免疫疾患、免疫不全症、又は神経変性疾患を治療するための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2019年3月12日に出願された米国特許仮出願第62／816，998号の優先権及び恩恵を主張するものであり、この仮出願の全内容は、参照により組み込まれている。

【背景技術】

【0002】

背景

RAD51は、DNA二本鎖切断(DSB)の修復を促進するRAD51ファミリーの一員である。RAD51タンパク質は、酵母からヒトまでのほとんどの真核生物において高度に保存されている。ヒトRAD51は、DNAの複製及び相同組換え(HR)による修復において主要な役割を果たす、339-アミノ酸タンパク質である。RAD51は、破壊された配列と損傷していない相同鋳型の間のストランド転移を触媒し、損傷を受けた領域の再合成を可能にする。

【0003】

複数の研究が、HR DNA修復を促進するタンパク質の欠損に関連した、特定のDNA損傷性療法に対する増感を明らかにしている。この増感は、DNA鎖間架橋化学療法薬及び電離放射線について特に劇的である。DNA損傷性療法に対し細胞を増感するために、HRは、部分的に阻害され得ることが示されている。例えば、合成ペプチドを使用するXRCC3(RAD51パラログタンパク質)の阻害は、シスプラチンに対するチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を増感し、且つDNA損傷に反応して、核内RAD51フォーカスの形成を阻害した。研究者らは、RAD51タンパク質それ自身の発現を阻害するか、又はBRCA2から誘導されたドミナントネガティブBRCペプチド断片の過剰発現によりその機能をブロックした。DNA損傷性療法に対する増大した感度と、HR DNA修復-関連タンパク質の欠損の間の結びつきの観点から、RAD51を阻害する化合物の必要性が存在する。本出願は、この必要性に対処している。

【発明の概要】

【0004】

概要

本出願は、式Iの化合物：

10

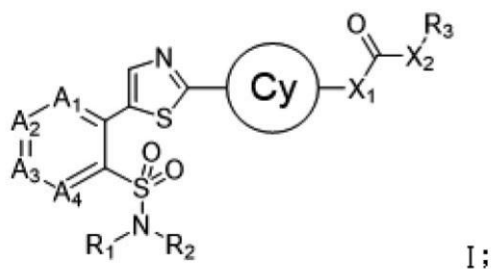
20

30

40

50

【化 1】



10

又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物に関し、その各変動の定義は、本明細書において以下に提供される。

【0005】

本出願はまた、本明細書に開示された化合物又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物及び医薬として許容し得る担体又は希釈剤を含有する医薬組成物にも関する。

【0006】

本出願は更に、RAD51が役割を果たす疾患又は障害、例えば、癌、自己免疫疾患、免疫不全症、又は神経変性疾患を治療する方法に関する。この方法は、本明細書に開示された化合物又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物又は本明細書に開示された医薬組成物の有効量を、それを必要とする対象へ投与することを含む。

20

【0007】

本出願は更に、RAD51が役割を果たす疾患又は障害、例えば、癌、自己免疫疾患、免疫不全症、もしくは神経変性疾患の治療のための医薬品の製造における、本明細書に開示された化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物、又は本明細書に開示された医薬組成物の使用に関する。

【0008】

本出願は更に、RAD51が役割を果たす疾患又は障害、例えば、癌、自己免疫疾患、免疫不全症、もしくは神経変性疾患の治療において使用するための、本明細書に開示された化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物、又は本明細書に開示された医薬組成物に関する。

30

【0009】

本出願は更に、RAD51が役割を果たす疾患又は障害、例えば、癌、自己免疫疾患、免疫不全症、もしくは神経変性疾患の治療における、本明細書に開示された化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物、又は本明細書に開示された医薬組成物の使用に関する。

【0010】

本出願は、既知のRAD51インヒビターと比べ、改善された有効性及び安全性のプロファイルを伴う化合物及び組成物を提供する。本出願はまた、様々な型の疾患の治療において、RAD51に対し新規の作用機序を伴う物質も提供する。最終的に、本出願は、RAD51に関連した疾患及び障害の治療のための新規治療戦略を提供する。

40

【0011】

本出願の詳細は、以下に付随する説明において示される。本明細書において説明されたものに類似もしくは同等の方法及び材料を、本出願の実践又は試験において使用することができるが、例証的方法及び材料が、ここで説明される。本出願の他の特徴、目的、及び利点は、この説明及び請求項から明らかであろう。本明細書及び添付された請求項において、単数形は、文脈が別に明確に指摘しない限りは、複数も含む。別に規定されない限りは、本明細書において使用される全ての技術用語及び科学用語は、本出願が属する技術分野の業者により通常理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に引用された全ての特許及び刊行物は、それらの全体が引用により本明細書中に組み込まれている。

50

【発明を実施するための形態】

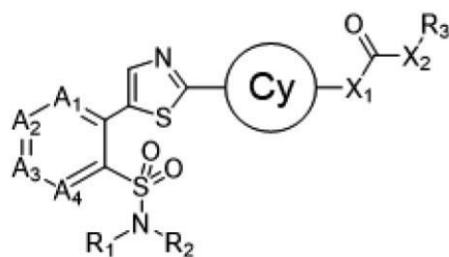
【0012】

詳細な説明

出願の化合物

一局面において、本出願は、式 I の化合物：

【化 2】



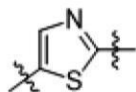
(I),

10

又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物に関し、式中：

チアゾリル環：

【化 3】



20

は、F又はClにより任意に置換され；

環Cyは、C₃–C₇シクロアルキル、架橋したC₆–C₁₂シクロアルキル、又は1もしくは2個の3～7員環並びにN、O、及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含む飽和されたヘテロシクリルであり、ここでシクロアルキル又はヘテロシクリル部分は、ハロゲン、OH、CN、NH₂、C₁–C₄アルキル、C₁–C₄ハロアルキル、C₁–C₄アルコキシ、及びC₁–C₄ハロアルコキシから選択された1又は複数の基により任意に置換され；

30

X₁は、NR₈又はOであるか、或いはX₁が環Cy中の窒素原子に結合されている場合は、X₁は存在せず；

X₂は、NR₈又はOであり；

R₁は、H、又はハロゲン、OH、C₁–C₆アルコキシ、もしくはC₆–C₁₀アリールオキシにより任意に置換されたC₁–C₆アルキルであり；

R₂は、H、又はハロゲン、OH、C₁–C₆アルコキシ、もしくはC₆–C₁₀アリールオキシにより任意に置換されたC₁–C₆アルキルであるか；

或いは、R₁及びR₂は、それらが結合した窒素原子と一緒に、1又は2個の3～7員環並びにN、O、及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロシクリルを形成し；

40

R₃は、ハロゲン、OH、及びCNから選択された1又は複数の基により任意に置換されたC₁–C₆アルキル、フェニル、CH₂–フェニル、C₃–C₇シクロアルキル、CH₂–(C₃–C₇)シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はCH₂–ヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリルは、1又は2個の3～7員環並びにN、O、及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含み、ここでシクロアルキル、フェニル、又はヘテロシクリル部分は、ハロゲン、OH、CN、C₁–C₄アルキル、C₁–C₄ハロアルキル、C₁–C₄アルコキシ、及びC₁–C₄ハロアルコキシから選択された1又は複数の基により任意に置換され；

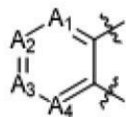
50

A_1 、 A_2 、 A_3 、及び A_4 は、各々独立してN又はC (R_4) であり；

各 R_4 は独立して、H、ハロゲン、CN、OH、N (R_6')₂、 C_1-C_6 アルコキシ、C (=O) N (R_6)₂、C (=O) OR₆、C (=O) R₆、Q-T、 C_6-C_{10} アリール、又は1もしくは2個の5-もしくは6-員環並びにN、O、及びSから選択された1~3個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、ここでアリール又はヘテロアリール部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換され；

各Qは独立して、 C_1-C_4 アルキレン又はO- (C_1-C_4) アルキレンであり、ここで酸素原子は、環：

【化4】



に結合されており；

各Tは独立して、 C_1-C_4 アルコキシ、OH、N (R_6)₂、N (R_5) C (=O) R₆、N (R_5) C (=O) OR₆、C (=O) N (R_6)₂、C (=O) OR₆、C (=O) R₆、 C_6-C_{10} アリール、又は1もしくは2個の5-もしくは6-員環並びにN、O、及びSから選択された1~3個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、ここでアリール又はヘテロアリール部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換され；

各 R_5 は独立して、H又は C_1-C_4 アルキルであり；

各 R_6' は独立して、H、1又は複数の R により任意に置換された C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、1もしくは2個の3~7-員環並びにN、O、及びSから選択された1~3個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル、 C_6-C_{10} アリール、又は1もしくは2個の5-もしくは6-員環並びにN、O、及びSから選択された1~3個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリール部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換され、ここで少なくとも1つの R_6' は、Hではないか；

或いは、2個の R_6' はそれらが結合した原子と一緒に、N、O、及びSから選択された1~3個のヘテロ原子を含む3~10-員のヘテロシクリルを形成し、ここでヘテロシクリルは、1又は複数の R_9 により任意に置換され；

各 R_6 は独立して、H、1又は複数の R_7 により任意に置換された C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、又は1もしくは2個の5-もしくは6-員環並びにN、O、及びSから選択された1~3個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、ここでアリール又はヘテロアリール部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されるか；

或いは、2個の R_6 はそれらが結合した原子と一緒に、N、O、及びSから選択された1~3個のヘテロ原子を含む3~10-員のヘテロシクリルを形成し、ここでヘテロシクリルは、1又は複数の R_9 により任意に置換され；

各 R_7 は独立して、N (R_8)₂、OR₈、 C_6-C_{10} アリール、又は1もしくは2個の5-もしくは6-員環並びにN、O、及びSから選択された1~3個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり；

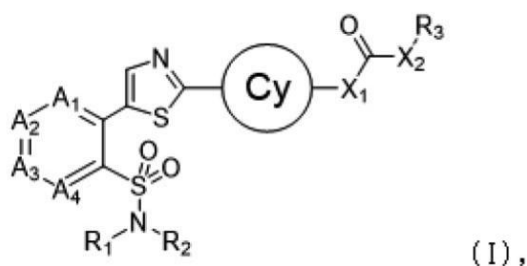
各 R_8 は独立して、H又は C_1-C_6 アルキルであり；並びに

各 R_9 は独立して、オキソ、ハロゲン、OH、CN、NH₂、N (C_1-C_4 アルキル)₂、 C_1-C_6 アルキル、N (C_1-C_4 アルキル)₂、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、又は C_1-C_6 ハロアルコキシであり、ここで C_1-C_6 アルキルは、1又は複数のオキソ、OH、O (C_1-C_4 アルキル)、CN、NH₂、NH (C_1-C_4 アルキル)、もしくはN (C_1-C_4 アルキル)₂により任意に置換されている。

【0013】

一局面において、本出願は、式 I の化合物：

【化 5】

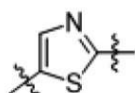


10

又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物に関し、式中：

チアゾリル環：

【化 6】



は、F 又は Cl により任意に置換され；

20

環 Cy は、C₃–C₇シクロアルキル、架橋した C₆–C₁₂シクロアルキル、又は 1 もしくは 2 個の 3 – 7 員環並びに N、O、及び S から選択された 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む飽和されたヘテロシクリルであり、ここでシクロアルキル又はヘテロシクリル部分は、ハロゲン、OH、CN、NH₂、C₁–C₄アルキル、C₁–C₄ハロアルキル、C₁–C₄アルコキシ、及び C₁–C₄ハロアルコキシから選択された 1 又は複数の基により任意に置換され；

X₁は、NR₈又はOであるか、或いは X₁が環 Cy 中の窒素原子に結合されている場合は、X₁は存在せず；

X₂は、NR₈又はOであり；

R₁は、H、又はハロゲン、OH、C₁–C₆アルコキシ、もしくは C₆–C₁₀アリールオキシにより任意に置換された C₁–C₆アルキルであり；

30

R₂は、H、又はハロゲン、OH、C₁–C₆アルコキシ、もしくは C₆–C₁₀アリールオキシにより任意に置換された C₁–C₆アルキルであるか；

或いは、R₁及び R₂は、それらが結合した窒素原子と一緒に、N、O、及び S から選択された 1 又は 2 個のヘテロ原子を含む 3 ~ 7 員の複素環を形成し；

R₃は、ハロゲン、OH、及び CN から選択された 1 又は複数の基により任意に置換された C₁–C₆アルキル、フェニル、CH₂–フェニル、C₃–C₇シクロアルキル、CH₂– (C₃–C₇) シクロアルキル、ヘテロシクリル、又は CH₂–ヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリルは、1 個の 3 – 7 員環並びに N、O、及び S から選択された 1 又は 2 個のヘテロ原子を含み、ここでシクロアルキル、フェニル、又はヘテロシクリル部分は、ハロゲン、OH、CN、C₁–C₄アルキル、C₁–C₄ハロアルキル、C₁–C₄アルコキシ、及び C₁–C₄ハロアルコキシから選択された 1 又は複数の基により任意に置換され；

40

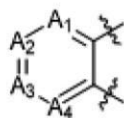
A₁、A₂、A₃、及び A₄は、各々独立して N 又は C (R₄) であり；

各 R₄は独立して、H、ハロゲン、CN、OH、N (R₆')₂、C₁–C₆アルコキシ、C (=O) N (R₆)₂、C (=O) OR₆、C (=O) R₆、Q–T、C₆–C₁₀アリール、又は 1 もしくは 2 個の 5 – もしくは 6 員環並びに N、O、及び S から選択された 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、ここでアリール又はヘテロアリール部分は、1 又は複数の R₉により任意に置換され；

各 Q は独立して、C₁–C₄アルキレン又は O– (C₁–C₄) アルキレンであり、ここで酸素原子は、環；

50

【化 7】



に結合されており；

各 T は独立して、 C_1-C_4 アルコキシ、 NH_2 、 $NH(C_1-C_4$ アルキル)、 $N(C_1-C_4$ アルキル) $_2$ 、 $N(R_5)C(=O)R_6$ 、 $N(R_5)C(=O)OR_6$ 、 $C(=O)N(R_6)_2$ 、 $C(=O)OR_6$ 、又は $C(=O)R_6$ であり；

10

各 R_5 は独立して、H 又は C_1-C_4 アルキルであり；

各 R_6' は独立して、H、1 又は複数の R により任意に置換された C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、又は 1 もしくは 2 個の 5-もしくは 6-員環並びに N、O、及び S から選択された 1~3 個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、ここでアリール又はヘテロアリール部分は、1 又は複数の R_9 により任意に置換され、ここで少なくとも 1 つの R_6' は、H ではなく；

各 R_6 は独立して、H、1 又は複数の R_7 により任意に置換された C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、又は 1 もしくは 2 個の 5-もしくは 6-員環並びに N、O、及び S から選択された 1~3 個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、ここでアリール又はヘテロアリール部分は、1 又は複数の R_9 により任意に置換され；

20

各 R_7 は独立して、 $N(R_8)_2$ 又は OR_8 であり；

各 R_8 は独立して、H 又は C_1-C_6 アルキルであり；並びに

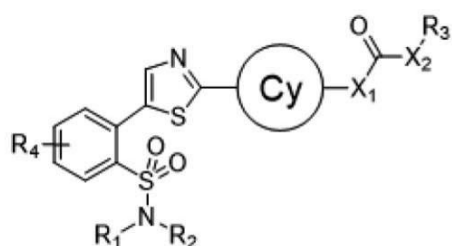
各 R_9 は独立して、OH、CN、 NH_2 、 $N(C_1-C_4$ アルキル) $_2$ 、OH、CN、 NH_2 、及び $N(C_1-C_4$ アルキル) $_2$ から選択された 1 又は複数の基により任意に置換された C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、又は C_1-C_6 ハロアルコキシである。

【0014】

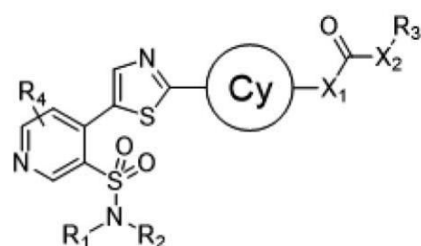
一部の実施態様において、式 I の化合物は、式 I a 又は I b：

【化 8】

30



(Ia) 又は



(Ib),

又は、その医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物である。

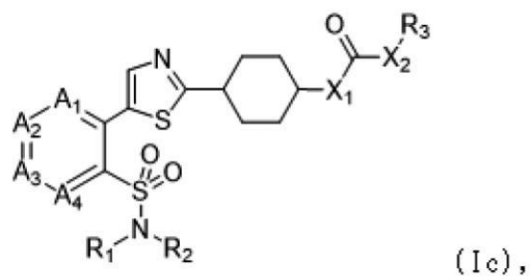
40

【0015】

一部の実施態様において、式 I の化合物は、式 I c：

50

【化 9】



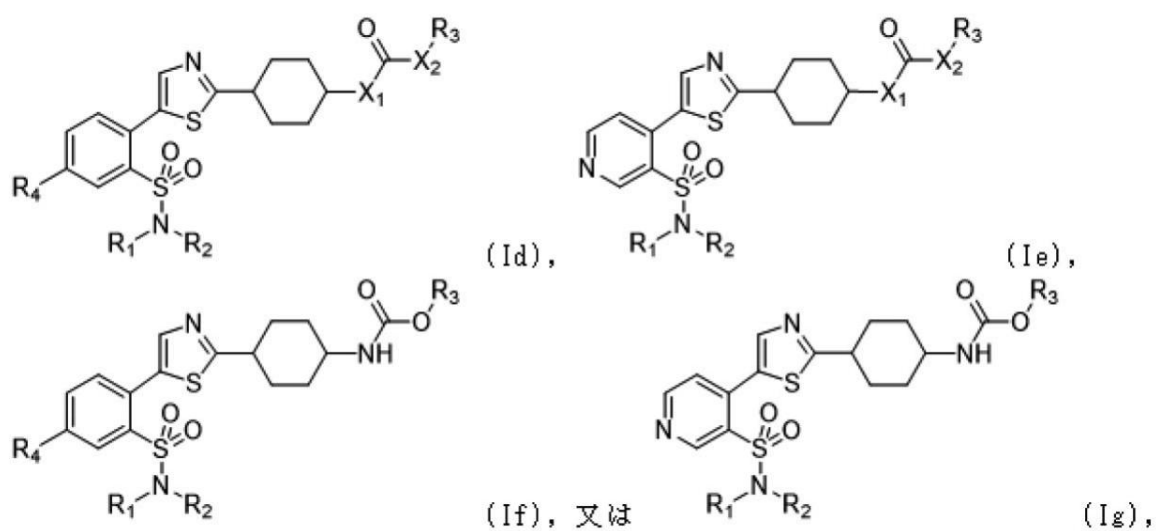
10

又は、その医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物である。

【0016】

一部の実施態様において、式 I の化合物は、式 I d、I e、I f、又は I g :

【化 10】



20

30

又は、その医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物である。

【0017】

一部の実施態様において、式 I の化合物は、式 II a 又は II b :

【化 11】



40

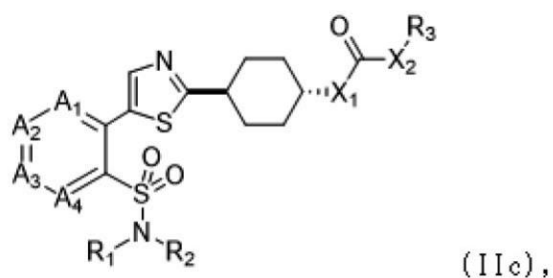
又は、その医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物である。

【0018】

一部の実施態様において、式 I の化合物は、式 II c :

50

【化 1 2】



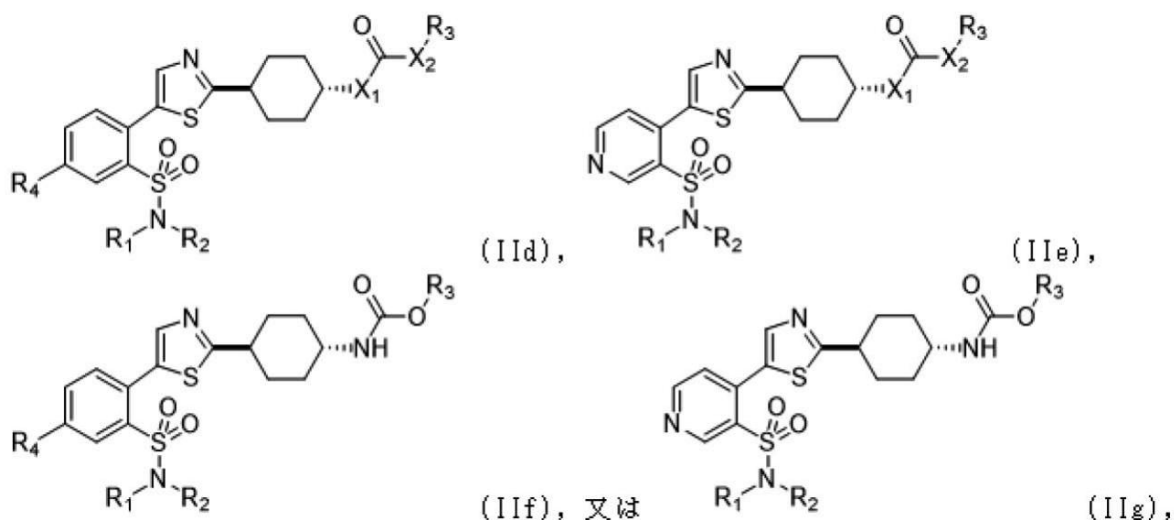
10

又は、その医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物である。

【0019】

一部の実施態様において、式 I の化合物は、式 II d、II e、II f、又は II g：

【化 1 3】



20

30

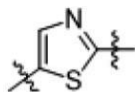
又は、その医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物である。

【0020】

式 I、I a、I b、I c、I d、I e、I f、I g、II a、II b、II c、II d、II e、II f、又は II g のいずれかの化合物に関して、ここで利用可能なものは、以下である：

(A 1) 一部の実施態様において、チアゾリル環：

【化 1 4】



40

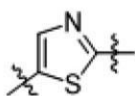
は、非置換である。

【0021】

(A 2) 一部の実施態様において、チアゾリル環：

50

【化 15】

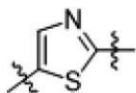


は、F により置換されている。

【0022】

(A3) 一部の実施態様において、チアゾリル環：

【化 16】



は、Cl により置換されている。

【0023】

(B1) 一部の実施態様において、環 Cy は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルから選択された C₃–C₇シクロアルキルであり、その各々は、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br、又は I）、OH、CN、NH₂、C₁–C₄アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、又は t-ブチル）、C₁–C₄ハロアルキル（例えば、各々が 1 又は複数のハロゲン（例えば、F、Cl、Br、もしくは I）により置換された、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、又は t-ブチル）、C₁–C₄アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、又はブトキシ）、及び C₁–C₄ハロアルコキシ（例えば、各々が 1 又は複数のハロゲン（例えば、F、Cl、Br、もしくは I）により置換された、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、又はブトキシ）から選択された 1 又は複数の基により任意に置換されている。一部の実施態様において、環 Cy は、本明細書記載のように任意に置換された、シクロヘキシルである。

【0024】

(B2) 一部の実施態様において、環 Cy は、ビスクロ [2.1.1] ヘキシル、ビスクロ [2.2.1] ヘプチル、ビスクロ [2.2.2] オクチル、ビスクロ [3.2.1] オクチル、ビスクロ [4.3.1] デシル、ビスクロ [3.3.1] ノニル、ボルニル、ボルネニル、ノルボルニル、ノルボルネニル、6,6-ジメチルビスクロ [3.1.1] ヘプチル、及びアダマンチルから選択された架橋した C₆–C₁₂シクロアルキルであり、その各々は、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br、又は I）、OH、CN、NH₂、C₁–C₄アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、又は t-ブチル）、C₁–C₄ハロアルキル（例えば、各々が 1 又は複数のハロゲン（例えば、F、Cl、Br、もしくは I）により置換された、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、又は t-ブチル）、C₁–C₄アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、又はブトキシ）、及び C₁–C₄ハロアルコキシ（例えば、各々が 1 又は複数のハロゲン（例えば、F、Cl、Br、もしくは I）により置換された、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、又はブトキシ）から選択された 1 又は複数の基により任意に置換されている。

【0025】

(B3) 一部の実施態様において、環 Cy は、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、ジアジリジニル、オキサジリジニル、ジオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ジアゼチジニル、ジオキセタニル、ジチエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキ

10

20

30

40

50

サゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキサニル、ジチオラニイ、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、チアニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアニル、ヘキサヒドロ-1, 3, 5-トリアジニル、トリオキサニル、トリチアニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、ジアゼパニル、ジアザスピロ [4. 4] ノニル、ジアザスピロ [3. 5] ノニル、ヘキサヒドロピリダジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオピラニル、チオモルホリニル、トロパニル、バレロラクタミル、アザノルボルニル、キヌクリジニル、イソキヌクリジニル、アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、2-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、アザビシクロ [3. 2. 2] ノナニル、アザビシクロ [3. 3. 0] ノナニル、アザビシクロ [3. 3. 1] ノナニル、ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、オクタヒドロピロロ [3, 4-b] ピロリル、及びオクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロリルから選択された飽和されたヘテロシクリルであり、その各々は、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br、又はI）、OH、CN、NH₂、C₁-C₄アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、又はt-ブチル）、C₁-C₄ハロアルキル（例えば、各々が1又は複数のハロゲン（例えば、F、Cl、Br、もしくはI）により置換された、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、又はt-ブチル）、C₁-C₄アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、又はブトキシ）、及びC₁-C₄ハロアルコキシ（例えば、各々が1又は複数のハロゲン（例えば、F、Cl、Br、もしくはI）により置換された、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、又はブトキシ）から選択される1又は複数の基により任意に置換されている。

【0026】

(C1) 一部の実施態様において、X₁は、NR₈であり、及びX₂は、NR₈である。更なる実施態様において、各R₈は、Hである。別の更なる実施態様において、1つのR₈は、Hであり、及び他のR₈は、C₁-C₆アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル（線状又は分枝状）、又はヘキシル（線状又は分枝状））である。別の更なる実施態様において、各R₈は独立して、C₁-C₆アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル（線状又は分枝状）、又はヘキシル（線状又は分枝状））である。

【0027】

(C2) 一部の実施態様において、X₁は、NR₈であり、及びX₂は、Oである。更なる実施態様において、R₈は、Hである。別の更なる実施態様において、R₈は、C₁-C₆アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル（線状又は分枝状）、又はヘキシル（線状又は分枝状））である。

【0028】

(C3) 一部の実施態様において、X₁は、Oであり、及びX₂は、NR₈である。更なる実施態様において、R₈は、Hである。別の更なる実施態様において、R₈は、C₁-C₆アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル（線状又は分枝状）、又はヘキシル（線状又は分枝状））である。

【0029】

(C4) 一部の実施態様において、X₁は、Oであり、及びX₂は、Oである。

【0030】

(C5) 一部の実施態様において、X₁は、存在せず、及びX₂は、NR₈である。更なる実施態様において、R₈は、Hである。別の更なる実施態様において、R₈は、C₁-C₆アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル（線状又は分枝状）、又はヘキシル（線状又は

分枝状)) である。

【0031】

(C6) 一部の実施態様において、 X_1 は、存在せず、及び X_2 は、Oである。

【0032】

(D1) 一部の実施態様において、 R_1 は、Hである。

【0033】

(D2) 一部の実施態様において、 R_1 は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル（線状又は分枝状）、及びヘキシル（線状又は分枝状）から選択された C_1-C_6 アルキルであり、その各々は、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br、又はI）、OH、 C_1-C_6 アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、又はヘキシルオキシ）、及び C_6-C_{10} アリールオキシ（例えば、フェノキシ）から選択された1又は複数の基により任意に置換されている。一部の実施態様において、 R_1 は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、及び*t*-ブチルから選択された C_1-C_4 アルキルであり、その各々は、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br、又はI）、OH、 C_1-C_6 アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、又はヘキシルオキシ）、及び C_6-C_{10} アリールオキシ（例えば、フェノキシ）から選択された1又は複数の基により任意に置換されている。一部の実施態様において、 R_1 は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、及び*t*-ブチルから選択された C_1-C_4 アルキルであり、その各々は、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br、又はI）及びOHから選択された1又は複数の基により任意に置換されている。一部の実施態様において、 R_1 は、非置換の C_1-C_6 アルキルである。一部の実施態様において、 R_1 は、非置換の C_1-C_4 アルキルである。

【0034】

(E1) 一部の実施態様において、 R_2 は、Hである。

【0035】

(E2) 一部の実施態様において、 R_2 は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル（線状又は分枝状）、及びヘキシル（線状又は分枝状）から選択された C_1-C_6 アルキルであり、その各々は、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br、又はI）、OH、 C_1-C_6 アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、又はヘキシルオキシ）、及び C_6-C_{10} アリールオキシ（例えば、フェノキシ）から選択された1又は複数の基により任意に置換されている。一部の実施態様において、 R_2 は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、及び*t*-ブチルから選択された C_1-C_4 アルキルであり、その各々は、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br、又はI）、OH、 C_1-C_6 アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、又はヘキシルオキシ）、及び C_6-C_{10} アリールオキシ（例えば、フェノキシ）から選択された1又は複数の基により任意に置換されている。一部の実施態様において、 R_2 は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、及び*t*-ブチルから選択された C_1-C_4 アルキルであり、その各々は、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br、又はI）及びOHから選択された1又は複数の基により任意に置換されている。一部の実施態様において、 R_2 は、非置換の C_1-C_6 アルキルである。一部の実施態様において、 R_2 は、非置換の C_1-C_4 アルキルである。

【0036】

(DE) 一部の実施態様において、 R_1 及び R_2 は、それらが結合した窒素原子と一緒に、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、ジアジリジニル、オキサジリジニル、ジオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ジアゼチジニル、ジオキセタニル、ジチエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキソラニル、ジチオラニイ、ピペリジニル、テトラ

ヒドロピラニル、チアニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアニル、ヘキサヒドロ-1, 3, 5-トリアジニル、トリオキサニル、トリチアニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、ジアゼパニル、ヘキサヒドロピリダジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオピラニル、及びチオモルホリニルから選択された複素環を形成する。一部の実施態様において、 R_1 及び R_2 は、それらが結合した窒素原子と一緒に、アゼチジニル又はピロリジニルを形成する。

【0037】

(F1) 一部の実施態様において、 R_3 は、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、ペンチル（線状又は分枝状）、及びヘキシル（線状又は分枝状）から選択された C_1-C_6 アルキルであり、その各々は、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br、又はI）、OH、及びCNから選択された1又は複数の基により任意に置換されている。一部の実施態様において、 R_3 は、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、及び t -ブチルから選択された C_1-C_4 アルキルであり、その各々は、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br、又はI）、OH、及びCNから選択された1又は複数の基により任意に置換されている。一部の実施態様において、 R_3 は、非置換の C_1-C_6 アルキルである。一部の実施態様において、 R_3 は、非置換の C_1-C_4 アルキルである。一部の実施態様において、 R_3 は、非置換のメチルである。一部の実施態様において、 R_3 は、非置換の i -プロピルである。一部の実施態様において、 R_3 は、非置換の t -ブチルである。

【0038】

(F2) 一部の実施態様において、 R_3 は、フェニル又は CH_2 -フェニルであり、ここでフェニル部分は、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br、又はI）、OH、CN、 C_1-C_4 アルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、又は t -ブチル）、 C_1-C_4 ハロアルキル（例えば、各々が1又は複数のハロゲン（例えば、F、Cl、Br、もしくはI）により置換された、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、又は t -ブチル）、 C_1-C_4 アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、又はブトキシ）、及び C_1-C_4 ハロアルコキシ（例えば、各々が1又は複数のハロゲン（例えば、F、Cl、Br、もしくはI）により置換された、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、又はブトキシ）から選択された1又は複数の基により任意に置換されている。

【0039】

(F3) 一部の実施態様において、 R_3 は、 C_3-C_7 シクロアルキル又は CH_2 -(C_3-C_7)シクロアルキルであり、ここでシクロアルキル部分は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルから選択され、その各々は、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br、又はI）、OH、CN、 C_1-C_4 アルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、又は t -ブチル）、 C_1-C_4 ハロアルキル（例えば、各々が1又は複数のハロゲン（例えば、F、Cl、Br、もしくはI）により置換された、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、又は t -ブチル）、 C_1-C_4 アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、又はブトキシ）、及び C_1-C_4 ハロアルコキシ（例えば、各々が1又は複数のハロゲン（例えば、F、Cl、Br、もしくはI）により置換された、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、又はブトキシ）から選択された1又は複数の基により任意に置換されている。一部の実施態様において、 R_3 は、シクロプロピルもしくはシクロブチル、又は CH_2 -シクロプロピルもしくは CH_2 -シクロブチルであり、その各々は、本明細書記載のように任意に置換されている。一部の実施態様において、 R_3 は、本明細書記載のように任意に置換されているシクロプロピルである。

【0040】

(F4) 一部の実施態様において、 R_3 は、ヘテロシクリル又は CH_2 -ヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリル部分は、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、ジアジリジニル、オキサジリジニル、ジオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタ

ニル、ジアゼチジニル、ジオキセタニル、ジチエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキサニル、ジチオラニイ、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、チアニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアニル、ヘキサヒドロ-1, 3, 5-トリアジニル、トリオキサニル、トリチアニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、ジアゼパニル、ヘキサヒドロピリダジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオピラニル、及びチオモルホリニルから選択され、その各々は、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br、又はI）、OH、CN、C₁-C₄アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、又はt-ブチル）、C₁-C₄ハロアルキル（例えば、各々が1又は複数のハロゲン（例えば、F、Cl、Br、もしくはI）により置換された、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、又はt-ブチル）、C₁-C₄アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、又はブトキシ）、及びC₁-C₄ハロアルコキシ（例えば、各々が1又は複数のハロゲン（例えば、F、Cl、Br、もしくはI）により置換された、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、又はブトキシ）から選択された1又は複数の基により任意に置換されている。一部の実施態様において、R₃は、非置換のオキセタニルである。

【0041】

(G1) 一部の実施態様において、A₁、A₂、A₃、及びA₄は、各々C(R₄)である。

【0042】

(G2) 一部の実施態様において、A₁、A₂、A₃、及びA₄の1、2又は3は、Nであり、並びにA₁、A₂、A₃、及びA₄の残りは、C(R₄)である。

【0043】

(G3) 一部の実施態様において、A₁、A₂、A₃、及びA₄の1つは、Nであり、並びにA₁、A₂、A₃、及びA₄の残りは、C(R₄)である。

【0044】

(G3a) 一部の実施態様において、A₁はNであり、並びにA₂、A₃、及びA₄は、C(R₄)である。

【0045】

(G3b) 一部の実施態様において、A₂はNであり、並びにA₁、A₃、及びA₄は、C(R₄)である。

【0046】

(G3c) 一部の実施態様において、A₃はNであり、並びにA₁、A₂、及びA₄は、C(R₄)である。

【0047】

(G3d) 一部の実施態様において、A₄はNであり、並びにA₁、A₂、及びA₃は、C(R₄)である。

【0048】

(G4) 一部の実施態様において、A₁、A₂、A₃、及びA₄の2つはNであり、並びにA₁、A₂、A₃、及びA₄の残りは、C(R₄)である。

【0049】

(G4a) 一部の実施態様において、A₁及びA₂はNであり、並びにA₃及びA₄はC(R₄)である。

【0050】

(G4b) 一部の実施態様において、A₁及びA₃はNであり、並びにA₂及びA₄はC(R₄)である。

【0051】

(G4c) 一部の実施態様において、A₁及びA₄はNであり、並びにA₂及びA₃はC(R₄)である。

【0052】

(G 4 d) 一部の実施態様において、 A_2 及び A_3 はNであり、並びに A_1 及び A_4 はC (R_4) である。

【0053】

(G 4 e) 一部の実施態様において、 A_2 及び A_4 はNであり、並びに A_1 及び A_3 はC (R_4) である。

【0054】

(G 4 f) 一部の実施態様において、 A_3 及び A_4 はNであり、並びに A_1 及び A_2 はC (R_4) である。

【0055】

(G 5) 一部の実施態様において、 A_1 、 A_2 、 A_3 、及び A_4 の3つはNであり、並びに A_1 、 A_2 、 A_3 、及び A_4 の残りはC (R_4) である。

【0056】

(G 5 a) 一部の実施態様において、 A_2 、 A_3 、及び A_4 はNであり、並びに A_1 はC (R_4) である。

【0057】

(G 5 b) 一部の実施態様において、 A_1 、 A_3 、及び A_4 はNであり、並びに A_2 はC (R_4) である。

【0058】

(G 5 c) 一部の実施態様において、 A_1 、 A_2 、及び A_4 はNであり、並びに A_3 はC (R_4) である。

【0059】

(G 5 d) 一部の実施態様において、 A_1 、 A_2 、及び A_3 はNであり、並びに A_4 はC (R_4) である。

【0060】

(G 6) 一部の実施態様において、 A_1 、 A_2 、 A_3 、及び A_4 は、各々Nである。

【0061】

(G 7) 一部の実施態様において、 A_1 、 A_2 、 A_3 、及び A_4 の最大で2つは、Nである。

【0062】

(H 1) 一部の実施態様において、各 R_4 は、Hである。

【0063】

(H 2) 一部の実施態様において、少なくとも1つの R_4 は、ハロゲン、CN、OH、N (R_6')₂、 C_1-C_6 アルコキシ、C (=O) N (R_6)₂、C (=O) OR₆、C (=O) R₆、Q-T、 C_6-C_{10} アリール、又は1もしくは2個の5-もしくは6-員環並びにN、O、及びSから選択された1~3個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、ここでアリール又はヘテロアリール部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。

【0064】

(H 2 a) 一部の実施態様において、少なくとも1つの R_4 は、ハロゲン (例えば、F、Cl、Br、又はI)、CN、OH、N (R_6')₂、 C_1-C_6 アルコキシ (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、又はヘキソキシ)、C (=O) N (R_6)₂、C (=O) OR₆、C (=O) R₆、又はQ-Tである。

【0065】

(H 2 b) 一部の実施態様において、少なくとも1つの R_4 は、CN、OH、N (R_6')₂、 C_1-C_6 アルコキシ (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、又はヘキソキシ)、C (=O) N (R_6)₂、C (=O) OR₆、C (=O) R₆、又はQ-Tである。

【0066】

(H 2 c) 一部の実施態様において、少なくとも1つの R_4 は、C (=O) N (R_6)₂、C (=O) OR₆、C (=O) R₆、又はQ-Tである。

【0067】

10

20

30

40

50

(H 2 d) 一部の実施態様において、少なくとも1つの R_4 は、 $Q-T$ である。

【0068】

(H 2 e) 一部の実施態様において、少なくとも1つの R_4 は、 $N(R_6')_2$ であり、並びに1つの R_6' は、 H であり、及び他の R_6' は、 $Q-C_6$ アルキル（例えば、各々が1又は複数の R_7 により任意に置換されている、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、ペンチル（線状又は分枝状）、又はヘキシル（線状又は分枝状））、 C_1-C_6 ハロアルキル（例えば、各々が1又は複数のハロゲン（例えば、 F 、 Cl 、 Br 、又は I ）により置換されている、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、ペンチル（線状又は分枝状）、又はヘキシル（線状又は分枝状））、 C_3-C_7 シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチル）、1もしくは2個の3〜7員環並びに N 、 O 、及び S から選択された1〜3個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル（例えば、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、ジアジリジニル、オキサジリジニル、ジオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ジアゼチジニル、ジオキセタニル、ジチエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキソラニル、ジチオラニイ、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、チアニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアニル、ヘキサヒドロ-1, 3, 5-トリアジニル、トリオキサニル、トリチアニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、ジアゼパニル、ヘキサヒドロピリダジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオピラニル、又はチオモルホリニル）、 C_6-C_{10} アリール（例えば、フェニル）、又は1もしくは2個の5-もしくは6員環並びに N 、 O 、及び S から選択された1〜3個のヘテロ原子を含むヘテロアリール（例えば、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフエニル、フラニル、イソキノリニル、インドリル、ピラゾロピリジニル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、又はベンゾトリアゾリル）であり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリール部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。

【0069】

(H 2 e-1) 一部の実施態様において、少なくとも1つの R_4 は、 $N(R_6')_2$ であり、並びに1つの R_6' は、 H であり、及び他の R_6' は、 $Q-C_6$ アルキル（例えば、各々が1又は複数の R_7 により任意に置換されている、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、ペンチル（線状又は分枝状）、又はヘキシル（線状又は分枝状））、又は C_1-C_6 ハロアルキル（例えば、各々が1又は複数のハロゲン（例えば、 F 、 Cl 、 Br 、又は I ）により置換されている、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、ペンチル（線状又は分枝状）、又はヘキシル（線状又は分枝状））である。

【0070】

(H 2 e-2) 一部の実施態様において、少なくとも1つの R_4 は、 $N(R_6')_2$ であり、並びに1つの R_6' は、 H であり、及び他の R_6' は、 $Q-C_6$ アルキル（例えば、各々が1又は複数の R_7 により任意に置換された、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、ペンチル（線状又は分枝状）、又はヘキシル（線状又は分枝状））である。

【0071】

(H 2 e-3) 一部の実施態様において、少なくとも1つの R_4 は、 $N(R_6')_2$ であり、並びに1つの R_6' は、 H であり、及び他の R_6' は、 $Q-C_6$ ハロアルキル（例えば、各々が1又は複数のハロゲン（例えば、 F 、 Cl 、 Br 、又は I ）により置換された、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、 t -

ブチル、ペンチル（線状又は分枝状）、又はヘキシル（線状又は分枝状））である。

【0072】

（H2e-4）一部の実施態様において、少なくとも1つの R_4 は、 $N(R_6')_2$ であり、並びに1つの R_6' は、Hであり、及び他の R_6' は、 $G-C_7$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチル）であり、ここでシクロアルキル部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。

【0073】

（H2e-5）一部の実施態様において、少なくとも1つの R_4 は、 $N(R_6')_2$ であり、並びに1つの R_6' は、Hであり、及び他の R_6' は、1又は2個の3～7員環並びにN、O及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル（例えば、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、ジアジリジニル、オキサジリジニル、ジオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ジアゼチジニル、ジオキセタニル、ジチエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキサラニル、ジチオラニイ、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、チアニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアニル、ヘキサヒドロ-1,3,5-トリアジニル、トリオキサニル、トリチアニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、ジアゼパニル、ヘキサヒドロピリダジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオピラニル、又はチオモルホリニル）であり、ここでヘテロシクリル部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。一部の実施態様において、少なくとも1つの R_4 は、 $N(R_6')_2$ であり、並びに1つの R_6' は、Hであり、及び他の R_6' は、本明細書記載のような1個の4～6員環及びN、O及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリル部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。一部の実施態様において、少なくとも1つの R_4 は、 $N(R_6')_2$ であり、並びに1つの R_6' は、Hであり、及び他の R_6' は、本明細書記載のような1個の4～5員環並びにN、O及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリル部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。一部の実施態様において、少なくとも1つの R_4 は、 $N(R_6')_2$ であり、並びに1つの R_6' は、Hであり、及び他の R_6' は、本明細書記載のような1個の4員環並びにN、O及びSから選択された1～2個のヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリル部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。一部の実施態様において、少なくとも1つの R_4 は、 $N(R_6')_2$ であり、並びに1つの R_6' は、Hであり、並びに他の R_6' は、本明細書記載のような1個の4員環並びにN、O及びSから選択された1個のヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリル部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。

【0074】

（H2e-6）一部の実施態様において、少なくとも1つの R_4 は、 $N(R_6')_2$ であり、並びに1つの R_6' は、Hであり、及び他の R_6' は、 $G-C_{10}$ アリール（例えば、フェニル）であり、ここでアリール部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。

【0075】

（H2e-7）一部の実施態様において、少なくとも1つの R_4 は、 $N(R_6')_2$ であり、並びに1つの R_6' は、Hであり、及び他の R_6' は、1又は2個の5又は6員環並びにN、O及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロアリール（例えば、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、フラニル、イソキノリニル、インドリル、ピラゾロピリジニル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、又はベンゾトリアゾリル）であり、ここでヘテロアリール部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。一部の実施態様において、少なくとも1つの R_4 は、 $N(R_6')_2$ であり、並びに1つの R_6' は、Hであり、及び他の R_6' は、本明細書記載のような1個の

5-又は6-員環並びにN、O及びSから選択された1~3個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、ここでヘテロアリール部分は、1又は複数のR₉により任意に置換されている。一部の実施態様において、少なくとも1つのR₄は、N(R₆')₂であり、並びに1つのR₆'は、Hであり、及び他のR₆'は、本明細書記載のような1個の5-員環並びにN、O及びSから選択された1~3個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、ここでヘテロアリール部分は、1又は複数のR₉により任意に置換されている。一部の実施態様において、少なくとも1つのR₄は、N(R₆')₂であり、並びに1つのR₆'は、Hであり、及び他のR₆'は、本明細書記載のような1個の6-員環並びにN、O及びSから選択された1~3個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、ここでヘテロアリール部分は、1又は複数のR₉により任意に置換されている。

10

【0076】

(H2e-8) 一部の実施態様において、少なくとも1つのR₄は、N(R₆')₂であり、並びに2つのR₆'は、各々独立して、C₆-アルキル(例えば、各々が1又は複数のR₇により任意に置換された、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル(線状又は分枝状)、又はヘキシル(線状又は分枝状))、又はC₁-C₆ハロアルキル(例えば、各々が1又は複数のハロゲン(例えば、F、Cl、Br、又はI)により置換された、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル(線状又は分枝状)、又はヘキシル(線状又は分枝状))である。

【0077】

20

(H2e-9) 一部の実施態様において、少なくとも1つのR₄は、N(R₆')₂であり、並びに2つのR₆'は、それらが結合した原子と一緒に、N、O及びSから選択された1~3個のヘテロ原子を含む3~10-員のヘテロシクリル(例えば、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、ジアジリジニル、オキサジリジニル、ジオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ジアゼチジニル、ジオキセタニル、ジチエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキサラニル、ジチオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、チアニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアニル、ヘキサヒドロ-1, 3, 5-トリアジニル、トリオキサニル、トリチアニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、ジアゼパニル、ヘキサヒドロピリダジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオピラニル、又はチオモルホリニル)を形成し、ここでヘテロシクリルは、1又は複数のR₉により任意に置換されている。一部の実施態様において、少なくとも1つのR₄は、N(R₆')₂であり、並びに2つのR₆'は、それらが結合した原子と一緒に、本明細書記載のようなN、O及びSから選択された1~3個のヘテロ原子を含み、並びに1又は複数のR₉により任意に置換された、3~6-員のヘテロシクリルを形成する。一部の実施態様において、少なくとも1つのR₄は、N(R₆')₂であり、並びに2つのR₆'は、それらが結合した原子と一緒に、本明細書記載のようなN、O及びSから選択された1~3個のヘテロ原子を含み、並びに1又は複数のR₉により任意に置換された、4~6-員のヘテロシクリルを形成する。一部の実施態様において、少なくとも1つのR₄は、N(R₆')₂であり、並びに2つのR₆'は、それらが結合した原子と一緒に、各々が1又は複数のR₉により任意に置換されている、アゼチジニル、ピペリジニル、モルホリニル、又はチオモルホリノを形成する。

30

40

【0078】

(H2e-10) 一部の実施態様において、少なくとも1つのR₄は、N(R₆')₂であり、並びに1つのR₆'は、本明細書記載のようなC₆-アルキル又はC₁-C₆ハロアルキルであり、及び他のR₆'は、本明細書記載のようなシクロアルキル、1もしくは2個の3~7-員環並びにN、O及びSから選択された1~3個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル、C₆-C₁₀アリール、又は1もしくは2個の5-もしくは6-員環並びにN、O及びSから選択された1~3個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、ここでシクロ

50

アルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリール部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。

【0079】

(H2f) 一部の実施態様において、少なくとも1つの R_4 は、 C_6-C_{10} アリール（例えば、フェニル）、又は1もしくは2個の5-又は6-員環並びにN、O及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロアリール（例えば、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、フラニル、イソキノリニル、インドリル、ピラゾロピリジニル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、又はベンゾトリアゾリル）であり、ここでアリール又はヘテロアリール部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。

10

【0080】

(H2f-1) 一部の実施態様において、少なくとも1つの R_4 は、 C_6-C_{10} アリール（例えば、フェニル）であり、ここでアリール部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。

【0081】

(H2f-2) 一部の実施態様において、少なくとも1つの R_4 は、1又は2個の5-又は6-員環並びにN、O及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロアリール（例えば、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、フラニル、イソキノリニル、インドリル、ピラゾロピリジニル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、又はベンゾトリアゾリル）であり、ここでヘテロアリール部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。一部の実施態様において、少なくとも1つの R_4 は、本明細書記載のような1個の5-又は6-員環並びにN、O及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、ここでヘテロアリール部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。一部の実施態様において、少なくとも1つの R_4 は、本明細書記載のような1個の5-員環並びにN、O及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、ここでヘテロアリール部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。一部の実施態様において、少なくとも1つの R_4 は、本明細書記載のような1個の6-員環並びにN、O及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、ここでヘテロアリール部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。

20

30

【0082】

(H3) 一部の実施態様において、ただ1つの R_4 は、ハロゲン、 CN 、 OH 、 $N(R_6')_2$ 、 C_1-C_6 アルコキシ、 $C(=O)N(R_6)_2$ 、 $C(=O)OR_6$ 、 $C(=O)R_6$ 、 $Q-T$ 、 C_6-C_{10} アリール、又は1もしくは2個の5-又は6-員環並びにN、O及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、ここでアリール又はヘテロアリール部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。

40

【0083】

(H3a) 一部の実施態様において、ただ1つの R_4 は、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br、又はI）、 CN 、 OH 、 $N(R_6')_2$ 、 C_1-C_6 アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、又はヘキソキシ）、 $C(=O)N(R_6)_2$ 、 $C(=O)OR_6$ 、 $C(=O)R_6$ 、又は $Q-T$ である。

【0084】

(H3b) 一部の実施態様において、ただ1つの R_4 は、 CN 、 OH 、 $N(R_6')_2$ 、 C_1-C_6 アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、又はヘキソキシ）、 $C(=O)N(R_6)_2$ 、 $C(=O)OR_6$ 、 $C(=O)R_6$ 、又は $Q-T$ である。

50

【0085】

(H3c) 一部の実施態様において、ただ1つの R_4 は、 $C(=O)N(R_6)_2$ 、 $C(=O)OR_6$ 、 $C(=O)R_6$ 、又は $Q-T$ である。

【0086】

(H3d) 一部の実施態様において、ただ1つの R_4 は、 $Q-T$ である。

【0087】

(H3e) 一部の実施態様において、ただ1つの R_4 は、 $N(R_6')_2$ であり、並びに1つの R_6' は、Hであり、及び他の R_6' は、 $Q-C_6$ アルキル（例えば、各々が1又は複数の R_7 により任意に置換された、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、ペンチル（線状又は分枝状）、又はヘキシル（線状又は分枝状））、 C_1-C_6 ハロアルキル（例えば、各々が1又は複数のハロゲン（例えば、F、Cl、Br、又はI）により置換された、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、ペンチル（線状又は分枝状）、又はヘキシル（線状又は分枝状））、 C_3-C_7 シクロアルキル、1もしくは2個の3～7員環並びにN、O及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル（例えば、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、ジアジリジニル、オキサジリジニル、ジオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ジアゼチジニル、ジオキセタニル、ジチエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキサラニル、ジチオラニイ、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、チアニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアニル、ヘキサヒドロ-1,3,5-トリアジニル、トリオキサニル、トリチアニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、ジアゼパニル、ヘキサヒドロピリダジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオピラニル、又はチオモルホリニル）、 C_6-C_{10} アリール（例えば、フェニル）、又は1もしくは2個の5-又は6-員環並びにN、O及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロアリール（例えば、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフエニル、フラニル、イソキノリニル、インドリル、ピラゾロピリジニル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、又はベンゾトリアゾリル）であり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリール部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。

【0088】

(H3e-1) 一部の実施態様において、ただ1つの R_4 は、 $N(R_6')_2$ であり、並びに1つの R_6' は、Hであり、及び他の R_6' は、 $Q-C_6$ アルキル（例えば、各々が1又は複数の R_7 により任意に置換された、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、ペンチル（線状又は分枝状）、又はヘキシル（線状又は分枝状））、又は C_1-C_6 ハロアルキル（例えば、各々が1又は複数のハロゲン（例えば、F、Cl、Br、又はI）により置換された、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、ペンチル（線状又は分枝状）、又はヘキシル（線状又は分枝状））である。

【0089】

(H3e-2) 一部の実施態様において、ただ1つの R_4 は、 $N(R_6')_2$ であり、並びに1つの R_6' は、Hであり、及び他の R_6' は、 $Q-C_6$ アルキル（例えば、各々が1又は複数の R_7 により任意に置換された、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、ペンチル（線状又は分枝状）、又はヘキシル（線状又は分枝状））である。

【0090】

(H3e-3) 一部の実施態様において、ただ1つの R_4 は、 $N(R_6')_2$ であり、並び

に1つの R_6' は、Hであり、及び他の R_6' は、 $G-C_6$ ハロアルキル（例えば、各々が1又は複数のハロゲン（例えば、F、Cl、Br、又はI）により任意に置換された、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、ペンチル（線状又は分枝状）、又はヘキシル（線状又は分枝状））である。

【0091】

（H3e-4）一部の実施態様において、ただ1つの R_4 は、 $N(R_6')_2$ であり、並びに1つの R_6' は、Hであり、及び他の R_6' は、 $G-C_7$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチル）であり、ここでシクロアルキル部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。

【0092】

（H3e-5）一部の実施態様において、ただ1つの R_4 は、 $N(R_6')_2$ であり、並びに1つの R_6' は、Hであり、及び他の R_6' は、1又は2個の3～7員環並びにN、O及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル（例えば、アジリジニル、オキシラニル、チエラニル、ジアジリジニル、オキサジリジニル、ジオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ジアゼチジニル、ジオキセタニル、ジチエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキサラニル、ジチオラニイ、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、チアニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアニル、ヘキサヒドロ-1, 3, 5-トリアジニル、トリオキサニル、トリチアニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、ジアゼパニル、ヘキサヒドロピリダジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオピラニル、又はチオモルホリニル）であり、ここでヘテロシクリル部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。一部の実施態様において、ただ1つの R_4 は、 $N(R_6')_2$ であり、並びに1つの R_6' は、Hであり、及び他の R_6' は、本明細書記載のような1個の4～6員環並びにN、O及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリル部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。一部の実施態様において、ただ1つの R_4 は、 $N(R_6')_2$ であり、並びに1つの R_6' は、Hであり、及び他の R_6' は、本明細書記載のような1個の4～5員環並びにN、O及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリル部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。一部の実施態様において、ただ1つの R_4 は、 $N(R_6')_2$ であり、並びに1つの R_6' は、Hであり、及び他の R_6' は、本明細書記載のような1個の4員環並びにN、O及びSから選択された1～2個のヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリル部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。一部の実施態様において、ただ1つの R_4 は、 $N(R_6')_2$ であり、並びに1つの R_6' は、Hであり、及び他の R_6' は、本明細書記載のような1個の4員環並びにN、O及びSから選択された1個のヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリル部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。

【0093】

（H3e-6）一部の実施態様において、ただ1つの R_4 は、 $N(R_6')_2$ であり、並びに1つの R_6' は、Hであり、及び他の R_6' は、 $G-C_{10}$ アリール（例えば、フェニル）であり、ここでアリール部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。

【0094】

（H3e-7）一部の実施態様において、ただ1つの R_4 は、 $N(R_6')_2$ であり、並びに1つの R_6' は、Hであり、及び他の R_6' は、1又は2個の5又は6員環並びにN、O及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロアリール（例えば、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、フラニル、イソキノリニル、インドリル、ピラゾロピリジニル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、又はベ

ンゾトリアゾリル) であり、ここでヘテロアリアル部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。一部の実施態様において、ただ1つの R_4 は、 $N(R_6')_2$ であり、並びに1つの R_6' は、Hであり、及び他の R_6' は、本明細書記載のような1個の5-又は6-員環並びにN、O及びSから選択された1~3個のヘテロ原子を含むヘテロアリアルであり、ここでヘテロアリアル部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。一部の実施態様において、ただ1つの R_4 は、 $N(R_6')_2$ であり、並びに1つの R_6' は、Hであり、及び他の R_6' は、本明細書記載のような1個の5-員環並びにN、O及びSから選択された1~3個のヘテロ原子を含むヘテロアリアルであり、ここでヘテロアリアル部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。一部の実施態様において、ただ1つの R_4 は、 $N(R_6')_2$ であり、並びに1つの R_6' は、Hであり、及び他の R_6' は、本明細書記載のような1個の6-員環並びにN、O及びSから選択された1~3個のヘテロ原子を含むヘテロアリアルであり、ここでヘテロアリアル部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。

10

【0095】

(H3e-8) 一部の実施態様において、ただ1つの R_4 は、 $N(R_6')_2$ であり、並びに2つの R_6' は、各々独立して、 $Q-C_6$ アルキル(例えば、各々が1又は複数の R_7 により任意に置換された、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、ペンチル(線状又は分枝状)、又はヘキシル(線状又は分枝状))、又は C_1-C_6 ハロアルキル(例えば、各々が1又は複数のハロゲン(例えば、F、Cl、Br、又はI)により置換された、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、ペンチル(線状又は分枝状)、又はヘキシル(線状又は分枝状))である。

20

【0096】

(H3e-9) 一部の実施態様において、ただ1つの R_4 は、 $N(R_6')_2$ であり、並びに2つの R_6' は、それらが結合した原子と一緒に、N、O及びSから選択された1~3個のヘテロ原子を含む3~10-員のヘテロシクリル(例えば、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、ジアジリジニル、オキサジリジニル、ジオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ジアゼチジニル、ジオキセタニル、ジチエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキサラニル、ジチオラニイ、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、チアニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアニル、ヘキサヒドロ-1, 3, 5-トリアジニル、トリオキサニル、トリチアニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、ジアゼパニル、ヘキサヒドロピリダジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオピラニル、又はチオモルホリニル)を形成し、ここでヘテロシクリルは、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。一部の実施態様において、ただ1つの R_4 は、 $N(R_6')_2$ であり、並びに2つの R_6' は、それらが結合した原子と一緒に、本明細書記載のようなN、O及びSから選択された1~3個のヘテロ原子を含み、及び1又は複数の R_9 により任意に置換された3~6-員のヘテロシクリルを形成する。一部の実施態様において、ただ1つの R_4 は、 $N(R_6')_2$ であり、並びに2つの R_6' は、それらが結合した原子と一緒に、本明細書記載のようなN、O及びSから選択された1~3個のヘテロ原子を含み、及び1又は複数の R_9 により任意に置換された、4~6-員のヘテロシクリルを形成する。一部の実施態様において、ただ1つの R_4 は、 $N(R_6')_2$ であり、並びに2つの R_6' は、それらが結合した原子と一緒に、アゼチジニル、ピペリジニル、モルホリニル、又はチオモルホリノを形成し、その各々は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。

30

40

【0097】

(H3e-10) 一部の実施態様において、ただ1つの R_4 は、 $N(R_6')_2$ であり、並びに1つの R_6' は、本明細書記載のような $Q-C_6$ アルキル又は C_1-C_6 ハロアルキルであり、及び他の R_6' は、シクロアルキル、1もしくは2個の3~7-員環並びにN、O

50

及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル、 C_6-C_{10} アリール、又は本明細書記載のような1もしくは2個の5－もしくは6－員環並びにN、O及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリール部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。

【0098】

(H3f) 一部の実施態様において、ただ1つの R_4 は、 C_6-C_{10} アリール（例えば、フェニル）、又は1もしくは2個の5－もしくは6－員環並びにN、O及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロアリール（例えば、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフエニル、フラニル、イソキノリニル、インドリル、ピラゾロピリジニル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、又はベンゾトリアゾリル）であり、ここでアリール又はヘテロアリール部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。

10

【0099】

(H3f-1) 一部の実施態様において、ただ1つの R_4 は、 C_6-C_{10} アリール（例えば、フェニル）であり、ここでアリール部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。

【0100】

(H3f-2) 一部の実施態様において、ただ1つの R_4 は、1又は2個の5－又は6－員環並びにN、O及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロアリール（例えば、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフエニル、フラニル、イソキノリニル、インドリル、ピラゾロピリジニル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、又はベンゾトリアゾリル）であり、ここでヘテロアリール部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。一部の実施態様において、ただ1つの R_4 は、本明細書記載のような1個の5－又は6－員環並びにN、O及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、ここでヘテロアリール部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。一部の実施態様において、ただ1つの R_4 は、本明細書記載のような1個の5－員環並びにN、O及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、ここでヘテロアリール部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。一部の実施態様において、ただ1つの R_4 は、本明細書記載のような1個の6－員環並びにN、O及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、ここでヘテロアリール部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。

20

30

【0101】

(H3g) 一部の実施態様において、少なくとも1つの R_4 は、 C_1-C_6 アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、又はヘキソキシ）である。

40

【0102】

(H3g-1) 一部の実施態様において、ただ1つの R_4 は、 C_1-C_6 アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、又はヘキソキシ）である。

【0103】

(I1) 一部の実施態様において、少なくとも1つのQは、 C_1-C_4 アルキレン（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、又はブチレン）である。

【0104】

(I2) 一部の実施態様において、少なくとも1つのQは、O- (C_1-C_4) アルキレン（例えば、O-メチレン、O-エチレン、O-プロピレン、又はO-ブチレン）である。

50

【0105】

(J1) 一部の実施態様において、少なくとも1つのTは、 C_1-C_4 アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、又はブトキシ）、OH、 $N(R_6)_2$ 、 $N(R_5)C(=O)R_6$ 、 $N(R_5)C(=O)OR_6$ 、 $C(=O)N(R_6)_2$ 、 $C(=O)OR_6$ 、 $C(=O)R_6$ 、 C_6-C_{10} アリール、又は1もしくは2個の5-もしくは6-員環並びにN、O及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、ここでアリール又はヘテロアリール部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。

【0106】

(J2) 一部の実施態様において、少なくとも1つのTは、 C_1-C_4 アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、又はブトキシ）である。

【0107】

(J3) 一部の実施態様において、少なくとも1つのTは、 NH_2 、 $NH(R_6)$ 、又は $N(R_6)_2$ である。

【0108】

(J3-1) 一部の実施態様において、少なくとも1つのTは、 NH_2 、 $NH(R_6)$ 、又は $N(R_6)_2$ であり、ここで R_6 は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、及び t -ブチルから選択される、 C_1-C_4 アルキル部分である。

【0109】

(J4) 一部の実施態様において、少なくとも1つのTは、 $N(R_5)C(=O)R_6$ 又は $N(R_5)C(=O)OR_6$ である。

【0110】

(J5) 一部の実施態様において、少なくとも1つのTは、 $C(=O)N(R_6)_2$ 、 $C(=O)OR_6$ 、又は $C(=O)R_6$ である。

【0111】

(J6) 一部の実施態様において、少なくとも1つのTは、OHである。

【0112】

(J7) 一部の実施態様において、少なくとも1つのTは、 C_6-C_{10} アリール、又は1もしくは2個の5-もしくは6-員環並びにN、O及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、ここでアリール又はヘテロアリール部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。

【0113】

(J7-1) 一部の実施態様において、少なくとも1つのTは、1又は複数の R_9 により任意に置換された、 C_6-C_{10} アリール（例えば、フェニル）である。

【0114】

(J7-2) 一部の実施態様において、少なくとも1つのTは、1又は複数の R_9 により任意に置換されている、1又は2個の5-又は6-員環並びにN、O及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロアリール（例えば、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、フラニル、イソキノリニル、インドリル、ピラゾロピリジニル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、又はベンゾトリアゾリル）である。一部の実施態様において、少なくとも1つのTは、本明細書記載のような1個の5-又は6-員環並びにN、O及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、ここでヘテロアリール部分は、1又は複数の R_9 により任意に置換されている。一部の実施態様において、少なくとも1つのTは、本明細書記載のような1個の5-員環並びにN、O及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、ここで

10

20

30

40

50

ヘテロアリール部分は、1又は複数のR₉により任意に置換されている。

【0115】

(K1) 一部の実施態様において、各R₅は、Hである。

【0116】

(K2) 一部の実施態様において、少なくとも1つのR₅は、C₁–C₄アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、又はt-ブチル）である。

【0117】

(L1) 一部の実施態様において、各R₆は、Hである。

【0118】

(L2) 一部の実施態様において、少なくとも1つのR₆は、C₁–C₆アルキル（例えば、各々が1又は複数のR₇により任意に置換された、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル（線状又は分枝状）、又はヘキシル（線状又は分枝状））、C₁–C₆ハロアルキル（例えば、各々が1又は複数のハロゲン（例えば、F、Cl、Br、又はI）により置換された、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル（線状又は分枝状）、又はヘキシル（線状又は分枝状））、C₆–C₁₀アリール（例えば、フェニル）、又は1もしくは2個の5-もしくは6-員環並びにN、O及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロアリール（例えば、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフエニル、フラニル、イソキノリニル、インドリル、ピラゾロピリジニル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、又はベンゾトリアゾリル）であり、ここでアリール又はヘテロアリール部分は、1又は複数のR₉により任意に置換されている。

【0119】

(L2a) 一部の実施態様において、少なくとも1つのR₆は、C₁–C₆アルキル（例えば、各々が1又は複数のR₇により任意に置換された、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル（線状又は分枝状）、又はヘキシル（線状又は分枝状））、又はC₁–C₆ハロアルキル（例えば、各々が1又は複数のハロゲン（例えば、F、Cl、Br、又はI）により置換された、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル（線状又は分枝状）、又はヘキシル（線状又は分枝状））である。

【0120】

(L2b) 一部の実施態様において、少なくとも1つのR₆は、C₁–C₆アルキル（例えば、各々が1又は複数のR₇により任意に置換された、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル（線状又は分枝状）、又はヘキシル（線状又は分枝状））である。

【0121】

(L2c) 一部の実施態様において、少なくとも1つのR₆は、C₆–C₁₀アリール（例えば、フェニル）であり、ここでアリール部分は、1又は複数のR₉により任意に置換されている。

【0122】

(L2d) 一部の実施態様において、少なくとも1つのR₆は、1又は2個の5-又は6-員環並びにN、O及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロアリール（例えば、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフエニル、フラニル、イソキノリニル、インドリル、ピラゾロピリジニル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、又はベンゾトリアゾリル）であり、ここでヘテロアリール部分は、1又は複数

10

20

30

40

50

の R_9 により任意に置換されている。一部の実施態様において、少なくとも 1 つの R_6 は、本明細書記載のような 1 個の 5-員環並びに N、O 及び S から選択された 1~3 個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、ここでヘテロアリール部分は、1 又は複数の R_9 により任意に置換されている。一部の実施態様において、少なくとも 1 つの R_6 は、本明細書記載のような 1 個の 5-員環並びに N、O 及び S から選択された 1~3 個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、ここでヘテロアリール部分は、1 又は複数の R_9 により任意に置換されている。一部の実施態様において、少なくとも 1 つの R_6 は、本明細書記載のような 1 個の 6-員環並びに N、O 及び S から選択された 1~3 個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、ここでヘテロアリール部分は、1 又は複数の R_9 により任意に置換されている。

10

【0123】

(L2e) 一部の実施態様において、2 つの R_6 は、それらが結合した原子と一緒に、N、O 及び S から選択された 1~3 個のヘテロ原子を含む 3~10-員のヘテロシクリル（例えば、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、ジアジリジニル、オキサジリジニル、ジオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ジアゼチジニル、ジオキセタニル、ジチエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキソラニル、ジチオラニイ、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、チアニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアニル、ヘキサヒドロ-1, 3, 5-トリアジニル、トリオキサニル、トリチアニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、ジアゼパニル、ヘキサヒドロピリダジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオピラニル、又はチオモルホリニル）を形成し、ここでヘテロシクリルは、1 又は複数の R_9 により任意に置換されている。一部の実施態様において、2 つの R_6 は、それらが結合した原子と一緒に、本明細書記載のような N、O 及び S から選択された 1~3 個のヘテロ原子を含み、並びに 1 又は複数の R_9 により任意に置換されている 3~6-員のヘテロシクリルを形成する。一部の実施態様において、2 つの R_6 は、それらが結合した原子と一緒に、本明細書記載のような N、O 及び S から選択された 1~3 個のヘテロ原子を含み、並びに 1 又は複数の R_9 により任意に置換されている 4~6-員のヘテロシクリルを形成する。

20

【0124】

(M1a) 一部の実施態様において、各 R_7 は独立して、 $N(R_8)_2$ であり、及び各 R_8 は、H である。

30

【0125】

(M1b) 一部の実施態様において、各 R_7 は独立して、 $N(R_8)_2$ であり、並びに 1 つの R_8 は、H であり、及び他の R_8 は、 C_1-C_6 アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル（線状又は分枝状）、又はヘキシル（線状又は分枝状））である。

【0126】

(M1c) 一部の実施態様において、各 R_7 は独立して、 $N(R_8)_2$ であり、並びに各 R_8 は独立して、 C_1-C_6 アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル（線状又は分枝状）、又はヘキシル（線状又は分枝状））である。

40

【0127】

(M2a) 一部の実施態様において、各 R_7 は独立して、 OR_8 であり、及び R_8 は、H である。

【0128】

(M2b) 一部の実施態様において、各 R_7 は独立して、 OR_8 であり、及び R_8 は、 C_1-C_6 アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル（線状又は分枝状）、又はヘキシル（線状又は分枝状））である。

50

【0129】

(M2c) 一部の実施態様において、各 R_7 は独立して、 C_6-C_{10} アリール（例えば、フェニル）、又は1もしくは2個の5-もしくは6-員環並びにN、O及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロアリール（例えば、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフエニル、フラニル、イソキノリニル、インドリル、ピラゾロピリジニル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、又はベンゾトリアゾリル）である。

【0130】

(M2c-1) 一部の実施態様において、各 R_7 は独立して、 C_6-C_{10} アリール（例えば、フェニル）である。

【0131】

(M2c-2) 一部の実施態様において、各 R_7 は独立して、1又は2個の5-又は6-員環並びにN、O及びSから選択された1～3個のヘテロ原子を含むヘテロアリール（例えば、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフエニル、フラニル、イソキノリニル、インドリル、ピラゾロピリジニル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、又はベンゾトリアゾリル）である。

【0132】

(N1) 一部の実施態様において、各 R_9 は独立して、オキソ、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br、又はI）、OH、CN、 NH_2 、 $N(C_1-C_4アルキル)_2$ （例えば、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、エチルプロピルアミノ、ジプロピルアミノ、メチルブチルアミノ、エチルブチルアミノ、プロピルブチルアミノ、又はジブチルアミノ）、 C_1-C_6 アルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、ペンチル（線状又は分枝状）、又はヘキシル（線状又は分枝状））、 C_1-C_6 ハロアルキル（例えば、各々が1又は複数のハロゲン（例えば、F、Cl、Br、又はI）により置換された、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、ペンチル（線状又は分枝状）、又はヘキシル（線状又は分枝状））、 C_1-C_6 アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、又はヘキシルオキシ）、又は C_1-C_6 ハロアルコキシ（例えば、各々が1又は複数のハロゲン（例えば、F、Cl、Br、又はI）により置換された、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、又はヘキシルオキシ）であり、ここで C_1-C_6 アルキルは、オキソ、OH、O（ C_1-C_4 アルキル）、CN、 NH_2 、及び $N(C_1-C_4アルキル)_2$ （例えば、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、エチルプロピルアミノ、ジプロピルアミノ、メチルブチルアミノ、エチルブチルアミノ、プロピルブチルアミノ、又はジブチルアミノ）から選択される1又は複数の基により任意に置換されている。

【0133】

(N2) 一部の実施態様において、各 R_9 は独立して、OH、CN、 NH_2 、 $N(C_1-C_4アルキル)_2$ （例えば、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、エチルプロピルアミノ、ジプロピルアミノ、メチルブチルアミノ、エチルブチルアミノ、プロピルブチルアミノ、又はジブチルアミノ）、 C_1-C_6 アルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、ペンチル（線状又は分枝状）、又はヘキシル（線状又は分枝状））、 C_1-C_6 ハロアルキル（例えば、各々が1又は複数のハロゲン（例えば、F、Cl、Br、又はI）により置換された、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、ペンチル（線状又は分枝状）、又はヘキシル

(線状又は分枝状))、 C_1-C_6 アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、又はヘキシルオキシ)、又は C_1-C_6 ハロアルコキシ(例えば、各々が1又は複数のハロゲン(例えば、F、Cl、Br、又はI)により置換された、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、又はヘキシルオキシ)であり、ここで C_1-C_6 アルキルは、OH、CN、 NH_2 、及び $N(C_1-C_4アルキル)_2$ (例えば、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、エチルプロピルアミノ、ジプロピルアミノ、メチルブチルアミノ、エチルブチルアミノ、プロピルブチルアミノ、又はジブチルアミノ)から選択された1又は複数の基により任意に置換されている。

【0134】

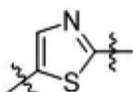
式I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIf、又はIIgのいずれかの化合物に関して、適用可能である場合、Cy、 X_1 、 X_2 、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_6' 、R、 R_8 、 R_9 、Q、及びTのいずれかに関して本明細書において例示された置換基群の各々は、Cy、 X_1 、 X_2 、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_6' 、R、 R_8 、 R_9 、Q、及びTの残りの1又は複数に関して本明細書において例示された置換基群のいずれかと組合せることができる。

【0135】

例えば：

(O1) チアゾリル環：

【化17】

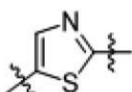


は、(A1) - (A3)のいずれかにおいて例示されたものであり、及びCy環は、(B1)において例示されたものである。

【0136】

(O2) チアゾリル環：

【化18】

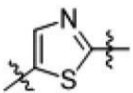


は、(A1) - (A3)のいずれかにおいて例示されたものであり、及びCy環は、(B2)において例示されたものである。

【0137】

(O3) チアゾリル環：

【化19】



は、(A1) - (A3)のいずれかにおいて例示されたものであり、及びCy環は、(B3)において例示されたものである。

【0138】

(P1) チアゾリル環：

10

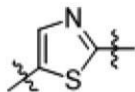
20

30

40

50

【化 2 0】



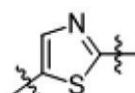
は、(A 1) - (A 3) のいずれかにおいて例示されたものであり、並びに A₁、A₂、A₃、及び A₄ は各々、(G 1) において例示されたものである。

【0 1 3 9】

(P 2) チアゾリル環：

10

【化 2 1】



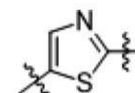
は、(A 1) - (A 3) のいずれかにおいて例示されたものであり、並びに A₁、A₂、A₃、及び A₄ は各々、(G 2) において例示されたものである。

【0 1 4 0】

(P 3) チアゾリル環：

20

【化 2 2】



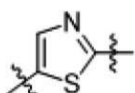
は、(A 1) - (A 3) のいずれかにおいて例示されたものであり、並びに A₁、A₂、A₃、及び A₄ は各々、(G 3) - (G 3 d) のいずれかにおいて例示されたものである。

【0 1 4 1】

(P 4) チアゾリル環：

30

【化 2 3】



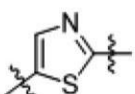
は、(A 1) - (A 3) のいずれかにおいて例示されたものであり、並びに A₁、A₂、A₃、及び A₄ は各々、(G 4) - (G 4 f) のいずれかにおいて例示されたものである。

【0 1 4 2】

(P 5) チアゾリル環：

40

【化 2 4】



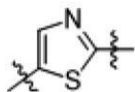
は、(A 1) - (A 3) のいずれかにおいて例示されたものであり、並びに A₁、A₂、A₃、及び A₄ は各々、(G 5) - (G 5 d) のいずれかにおいて例示されたものである。

【0 1 4 3】

(P 6) チアゾリル環：

50

【化 2 5】

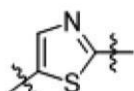


は、(A 1) - (A 3) のいずれかにおいて例示されたものであり、並びに A₁、A₂、A₃、及び A₄ は各々、(G 6) のいずれかにおいて例示されたものである。

【0 1 4 4】

(P 7) チアゾリル環：

【化 2 6】



は、(A 1) - (A 3) のいずれかにおいて例示されたものであり、並びに A₁、A₂、A₃、及び A₄ は各々、(G 7) のいずれかにおいて例示されたものである。

【0 1 4 5】

(Q 1 a) C_y 環は、(B 1) において例示されたものであり、並びに A₁、A₂、A₃、及び A₄ は各々、(G 1) において例示されたものである。

【0 1 4 6】

(Q 1 b) C_y 環は、(B 1) において例示されたものであり、並びに A₁、A₂、A₃、及び A₄ は各々、(G 2) において例示されたものである。

【0 1 4 7】

(Q 1 c) C_y 環は、(B 1) において例示されたものであり、並びに A₁、A₂、A₃、及び A₄ は各々、(G 3) - (G 3 d) のいずれかにおいて例示されたものである。

【0 1 4 8】

(Q 1 d) C_y 環は、(B 1) において例示されたものであり、並びに A₁、A₂、A₃、及び A₄ は各々、(G 4) - (G 4 f) のいずれかにおいて例示されたものである。

【0 1 4 9】

(Q 1 e) C_y 環は、(B 1) において例示されたものであり、並びに A₁、A₂、A₃、及び A₄ は各々、(G 5) - (G 5 d) のいずれかにおいて例示されたものである。

【0 1 5 0】

(Q 1 f) C_y 環は、(B 1) において例示されたものであり、並びに A₁、A₂、A₃、及び A₄ は各々、(G 6) のいずれかにおいて例示されたものである。

【0 1 5 1】

(Q 1 g) C_y 環は、(B 1) において例示されたものであり、並びに A₁、A₂、A₃、及び A₄ は各々、(G 7) のいずれかにおいて例示されたものである。

【0 1 5 2】

(Q 2 a) C_y 環は、(B 2) において例示されたものであり、並びに A₁、A₂、A₃、及び A₄ は各々、(G 1) において例示されたものである。

【0 1 5 3】

(Q 2 b) C_y 環は、(B 2) において例示されたものであり、並びに A₁、A₂、A₃、及び A₄ は各々、(G 2) において例示されたものである。

【0 1 5 4】

(Q 2 c) C_y 環は、(B 2) において例示されたものであり、並びに A₁、A₂、A₃、及び A₄ は各々、(G 3) - (G 3 d) のいずれかにおいて例示されたものである。

【0 1 5 5】

(Q 2 d) C_y 環は、(B 2) において例示されたものであり、並びに A₁、A₂、A₃

10

20

30

40

50

、及び A_4 は各々、(G 4) – (G 4 f) のいずれかにおいて例示されたものである。

【0156】

(Q 2 e) Cy 環は、(B 2) において例示されたものであり、並びに A_1 、 A_2 、 A_3 、及び A_4 は各々、(G 5) – (G 5 d) のいずれかにおいて例示されたものである。

【0157】

(Q 2 f) Cy 環は、(B 2) において例示されたものであり、並びに A_1 、 A_2 、 A_3 、及び A_4 は各々、(G 6) のいずれかにおいて例示されたものである。

【0158】

(Q 2 g) Cy 環は、(B 2) において例示されたものであり、並びに A_1 、 A_2 、 A_3 、及び A_4 は各々、(G 7) のいずれかにおいて例示されたものである。

10

【0159】

(Q 3 a) Cy 環は、(B 3) において例示されたものであり、並びに A_1 、 A_2 、 A_3 、及び A_4 は各々、(G 1) において例示されたものである。

【0160】

(Q 3 b) Cy 環は、(B 3) において例示されたものであり、並びに A_1 、 A_2 、 A_3 、及び A_4 は各々、(G 2) において例示されたものである。

【0161】

(Q 3 c) Cy 環は、(B 3) において例示されたものであり、並びに A_1 、 A_2 、 A_3 、及び A_4 は各々、(G 3) – (G 3 d) のいずれかにおいて例示されたものである。

【0162】

(Q 3 d) Cy 環は、(B 3) において例示されたものであり、並びに A_1 、 A_2 、 A_3 、及び A_4 は各々、(G 4) – (G 4 f) のいずれかにおいて例示されたものである。

20

【0163】

(Q 3 e) Cy 環は、(B 3) において例示されたものであり、並びに A_1 、 A_2 、 A_3 、及び A_4 は各々、(G 5) – (G 5 d) のいずれかにおいて例示されたものである。

【0164】

(Q 3 f) Cy 環は、(B 3) において例示されたものであり、並びに A_1 、 A_2 、 A_3 、及び A_4 は各々、(G 6) のいずれかにおいて例示されたものである。

【0165】

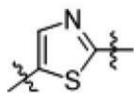
(Q 3 g) Cy 環は、(B 3) において例示されたものであり、並びに A_1 、 A_2 、 A_3 、及び A_4 は各々、(G 7) のいずれかにおいて例示されたものである。

30

【0166】

(Q 4 a) チアゾリル環：

【化27】



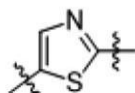
及び Cy 環は、(O 1) – (O 3) のいずれかにおいて例示されたものであり、並びに A_1 、 A_2 、 A_3 、及び A_4 は各々、(G 1) において例示されたものである。

40

【0167】

(Q 4 b) チアゾリル環：

【化28】



及び Cy 環は、(O 1) – (O 3) のいずれかにおいて例示されたものであり、並びに A_1

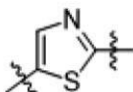
50

、 A_2 、 A_3 、及び A_4 は各々、(G 2)において例示されたものである。

【0168】

(Q 4 c) チアゾリル環：

【化29】

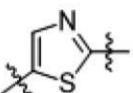


及びC y環は、(O 1) - (O 3)のいずれかにおいて例示されたものであり、並びに A_1 、 A_2 、 A_3 、及び A_4 は各々、(G 3) - (G 3 d)のいずれかにおいて例示されたものである。

【0169】

(Q 4 d) チアゾリル環：

【化30】

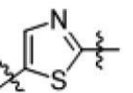


及びC y環は、(O 1) - (O 3)のいずれかにおいて例示されたものであり、並びに A_1 、 A_2 、 A_3 、及び A_4 は各々、(G 4) - (G 4 f)のいずれかにおいて例示されたものである。

【0170】

(Q 4 e) チアゾリル環：

【化31】

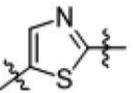


及びC y環は、(O 1) - (O 3)のいずれかにおいて例示されたものであり、並びに A_1 、 A_2 、 A_3 、及び A_4 は各々、(G 5) - (G 5 d)のいずれかにおいて例示されたものである。

【0171】

(Q 4 f) チアゾリル環：

【化32】



及びC y環は、(O 1) - (O 3)のいずれかにおいて例示されたものであり、並びに A_1 、 A_2 、 A_3 、及び A_4 は各々、(G 6)のいずれかにおいて例示されたものである。

【0172】

(Q 4 g) チアゾリル環：

10

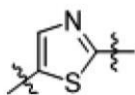
20

30

40

50

【化 3 3】



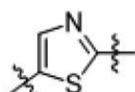
及び C y 環は、(O 1) - (O 3) のいずれかにおいて例示されたものであり、並びに A₁、A₂、A₃、及び A₄ は各々、(G 7) のいずれかにおいて例示されたものである。

【 0 1 7 3】

(R 1) チアゾリル環：

10

【化 3 4】



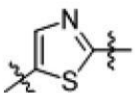
、C y 環、並びに／又は A₁、A₂、A₃、及び A₄ は各々、適用できる場合、(A 1) - (A 3)、(B 1) - (B 3)、(G 1) - (G 7)、及び (O 1) - (Q 4 g) のいずれかにおいて例示されたものであり、R₄ は、(H 1) において例示されたものである。

【 0 1 7 4】

20

(R 2) チアゾリル環：

【化 3 5】



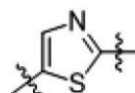
、C y 環、並びに／又は A₁、A₂、A₃、及び A₄ は各々、適用できる場合、(A 1) - (A 3)、(B 1) - (B 3)、(G 1) - (G 7)、及び (O 1) - (Q 4 g) のいずれかにおいて例示されたものであり、R₄ は、(H 2) において例示されたものである。

【 0 1 7 5】

30

(R 3) チアゾリル環：

【化 3 6】



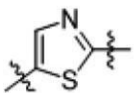
、C y 環、並びに／又は A₁、A₂、A₃、及び A₄ は各々、適用できる場合、(A 1) - (A 3)、(B 1) - (B 3)、(G 1) - (G 7)、及び (O 1) - (Q 4 g) のいずれかにおいて例示されたものであり、R₄ は、(H 2 a) において例示されたものである。

【 0 1 7 6】

40

(R 4) チアゾリル環：

【化 3 7】



、C y 環、並びに／又は A₁、A₂、A₃、及び A₄ は各々、適用できる場合、(A 1) - (

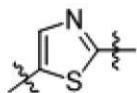
50

A 3)、(B 1) – (B 3)、(G 1) – (G 7)、及び(O 1) – (Q 4 g)のいずれかにおいて例示されたものであり、R₄は、(H 2 b)において例示されたものである。

【0177】

(R 5) チアゾリル環：

【化38】



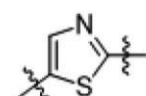
10

、Cy環、並びに／又はA₁、A₂、A₃、及びA₄は各々、適用できる場合、(A 1) – (A 3)、(B 1) – (B 3)、(G 1) – (G 7)、及び(O 1) – (Q 4 g)のいずれかにおいて例示されたものであり、R₄は、(H 2 c)において例示されたものである。

【0178】

(R 6) チアゾリル環：

【化39】



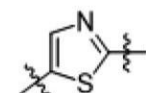
20

、Cy環、並びに／又はA₁、A₂、A₃、及びA₄は各々、適用できる場合、(A 1) – (A 3)、(B 1) – (B 3)、(G 1) – (G 7)、及び(O 1) – (Q 4 g)のいずれかにおいて例示されたものであり、R₄は、(H 2 d)において例示されたものである。

【0179】

(R 7) チアゾリル環：

【化40】



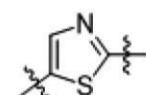
30

、Cy環、並びに／又はA₁、A₂、A₃、及びA₄は各々、適用できる場合、(A 1) – (A 3)、(B 1) – (B 3)、(G 1) – (G 7)、及び(O 1) – (Q 4 g)のいずれかにおいて例示されたものであり、R₄は、(H 2 e) – (H 2 e – 10)のいずれかにおいて例示されたものである。

【0180】

(R 8) チアゾリル環：

【化41】



40

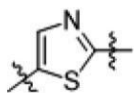
、Cy環、並びに／又はA₁、A₂、A₃、及びA₄は各々、適用できる場合、(A 1) – (A 3)、(B 1) – (B 3)、(G 1) – (G 7)、及び(O 1) – (Q 4 g)のいずれかにおいて例示されたものであり、R₄は、(H 2 f) – (H 2 f – 2)において例示されたものである。

【0181】

(R 9) チアゾリル環：

50

【化 4 2】

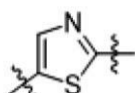


、C y 環、並びに／又は A₁、A₂、A₃、及び A₄は各々、適用できる場合、(A 1) - (A 3)、(B 1) - (B 3)、(G 1) - (G 7)、及び (O 1) - (Q 4 g) のいずれかにおいて例示されたものであり、R₄は、(H 3) において例示されたものである。

【0 1 8 2】

(R 1 0) チアゾリル環：

【化 4 3】

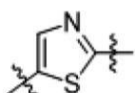


、C y 環、並びに／又は A₁、A₂、A₃、及び A₄は各々、適用できる場合、(A 1) - (A 3)、(B 1) - (B 3)、(G 1) - (G 7)、及び (O 1) - (Q 4 g) のいずれかにおいて例示されたものであり、R₄は、(H 3 a) において例示されたものである。

【0 1 8 3】

(R 1 1) チアゾリル環：

【化 4 4】

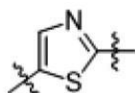


、C y 環、並びに／又は A₁、A₂、A₃、及び A₄は各々、適用できる場合、(A 1) - (A 3)、(B 1) - (B 3)、(G 1) - (G 7)、及び (O 1) - (Q 4 g) のいずれかにおいて例示されたものであり、R₄は、(H 3 b) において例示されたものである。

【0 1 8 4】

(R 1 2) チアゾリル環：

【化 4 5】

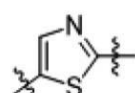


、C y 環、並びに／又は A₁、A₂、A₃、及び A₄は各々、適用できる場合、(A 1) - (A 3)、(B 1) - (B 3)、(G 1) - (G 7)、及び (O 1) - (Q 4 g) のいずれかにおいて例示されたものであり、R₄は、(H 3 c) において例示されたものである。

【0 1 8 5】

(R 1 3) チアゾリル環：

【化 4 6】



10

20

30

40

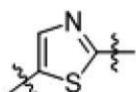
50

、C y 環、並びに／又はA₁、A₂、A₃、及びA₄は各々、適用できる場合、(A 1) - (A 3)、(B 1) - (B 3)、(G 1) - (G 7)、及び(O 1) - (Q 4 g)のいずれかにおいて例示されたものであり、R₄は、(H 3 d)において例示されたものである。

【0186】

(R 1 4) チアゾリル環：

【化47】



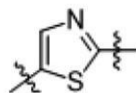
10

、C y 環、並びに／又はA₁、A₂、A₃、及びA₄は各々、適用できる場合、(A 1) - (A 3)、(B 1) - (B 3)、(G 1) - (G 7)、及び(O 1) - (Q 4 g)のいずれかにおいて例示されたものであり、R₄は、(H 3 e) - (H 3 e - 10)のいずれかにおいて例示されたものである。

【0187】

(R 1 5) チアゾリル環：

【化48】



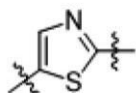
20

、C y 環、並びに／又はA₁、A₂、A₃、及びA₄は各々、適用できる場合、(A 1) - (A 3)、(B 1) - (B 3)、(G 1) - (G 7)、及び(O 1) - (Q 4 g)のいずれかにおいて例示されたものであり、R₄は、(H 3 f - 1) - (H 3 f - 2)において例示されたものである。

【0188】

(R 1 6) チアゾリル環：

【化49】



30

、C y 環、並びに／又はA₁、A₂、A₃、及びA₄は各々、適用できる場合、(A 1) - (A 3)、(B 1) - (B 3)、(G 1) - (G 7)、及び(O 1) - (Q 4 g)のいずれかにおいて例示されたものであり、R₄は、(H 3 g) - (H 3 g - 1)において例示されたものである。

【0189】

本出願の非限定的例証の化合物を、表1に列挙している。

40

50

【表 1 - 1】

表1

化合物番号	構造	化合物名
1		イソプロピル (trans-4-(5-(4-(アミノメチル)-2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
2		イソプロピル (trans-4-(5-(4-(アセトアミドメチル)-2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
3		イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
4		イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
5		イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(ピリジン-3-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

化合物 番号	構造	化合物名
6		イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
7		イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
8		イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(2,4-ジメチルピリミジン-5-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
9		イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(2H-インダゾール-6-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
10		イソプロピル (trans-4-(5-(4-(2-アミノピリミジン-5-イル)-2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
11		イソプロピル (trans-4-(5-(4-(ベンゾフラン-5-イル)-2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート

10

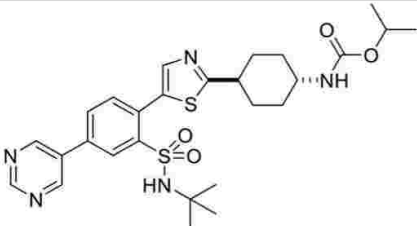
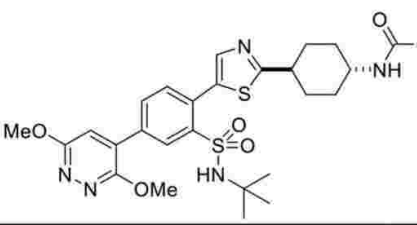
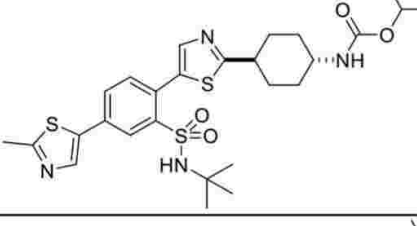
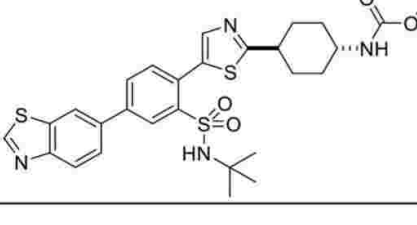
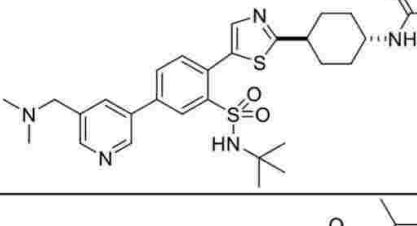
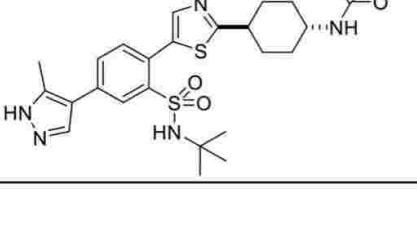
20

30

40

50

【表 1 - 3】

化合物 番号	構造	化合物名
12		イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(ピリミジン-5-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
13		イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(3,6-ジメトキシピリダジン-4-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
14		イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(2-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
15		イソプロピル (trans-4-(5-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
16		イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(5-((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-3-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
17		イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

化合物 番号	構造	化合物名
18		イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(6-シアノピリジン-3-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
19		イソプロピル (trans-4-(5-(4-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
20		イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
21		イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(3-メチル-1H-インドール-6-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
22		イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
23		イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-ヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

化合物 番号	構造	化合物名
24		イソプロピル (trans-4-(5-(4-ヒドロキシ-2-スルファモイルフェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
25		イソプロピル N-[trans-4-[5-[4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ]-2-(tert-ブチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
26		イソプロピル (trans-4-(5-(4-(2-アミノエトキシ)-2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
27		イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-イソプロポキシフェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
28		イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
29		tert-ブチル (2-(3-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(2-(trans-4-(イソプロポキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)チアゾール-5-イル)フェノキシ)エチル)(メチル)カルバメート

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

化合物 番号	構造	化合物名
30		イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
31		イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
32		イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(2-(メチルアミノ)エトキシ)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
33		イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(イソブトキシメチル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
34		オキセタン-3-イル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(イソブトキシメチル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
35		イソプロピル (trans-4-(5-(4-(ジメチルアミノ)-2-(N-エチルスルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート

10

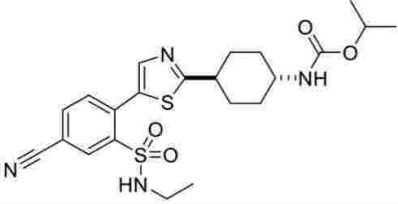
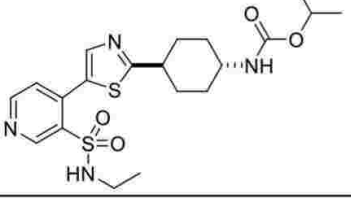
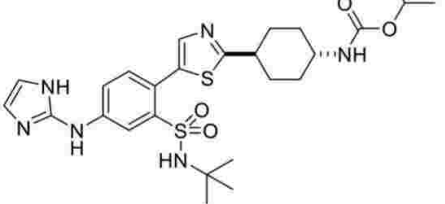
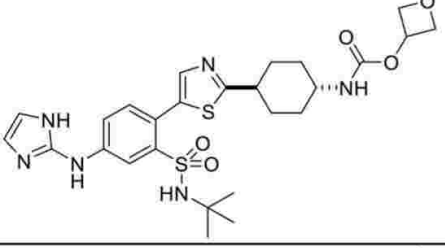
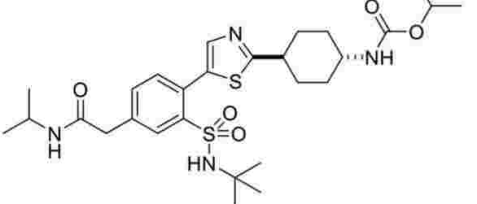
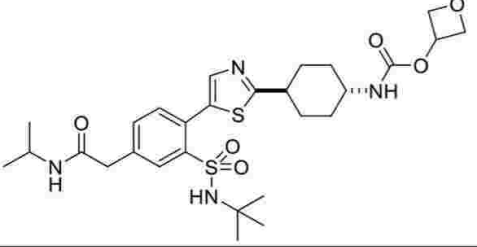
20

30

40

50

【表 1 - 7】

化合物 番号	構造	化合物名
36		イソプロピル (trans-4-(5-(4-シアノ-2-(N-エチルスルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
37		イソプロピル (trans-4-(5-(3-(N-エチルスルファモイル)ピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
38		イソプロピル (trans-4-(5-(4-((1H-イミダゾール-2-イル)アミノ)-2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
39		オキセタン-3-イル (trans-4-(5-(4-((1H-イミダゾール-2-イル)アミノ)-2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
40		イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキシエチル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
41		オキセタン-3-イル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキシエチル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート

10

20

30

40

50

【表 1 - 8】

化合物 番号	構造	化合物名
42		イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(オキサゾール-2-イルアミノ)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
43		オキセタン-3-イル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(オキサゾール-2-イルアミノ)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
44		イソプロピル (trans-4-(5-(2-スルファモイルフェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
45		イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-エチルスルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
46		イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
47		イソプロピル (trans-4-(5-(2-(アゼチジン-1-イルスルホニル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート

10

20

30

40

50

【表 1 - 9】

化合物 番号	構造	化合物名
48		3-(N-エチルスルファモイル)-4-(2-(trans-4-((イソプロポキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)チアゾール-5-イル)安息香酸
49		イソプロピル (trans-4-(5-(4-カルバモイル-2-(N-エチルスルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
50		イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-エチルスルファモイル)-4-(イソプロピルカルバモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
51		イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-エチルスルファモイル)-4-(イソブトキシメチル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
52		オキセタン-3-イル (trans-4-(5-(2-(N-エチルスルファモイル)-4-(イソブトキシメチル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
53		イソプロピル (trans-4-(5-(2-(アゼチジン-1-イルスルホニル)-4-(ジメチルアミノ)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート

10

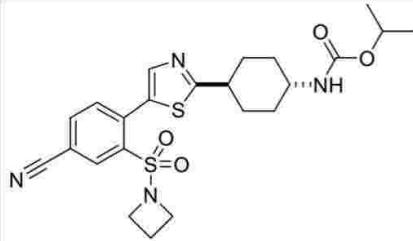
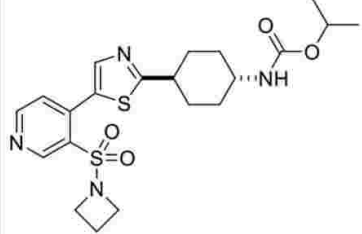
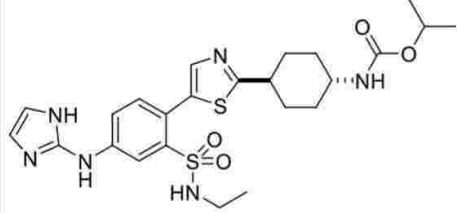
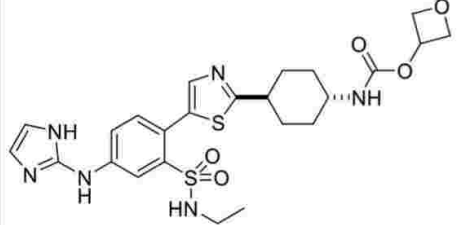
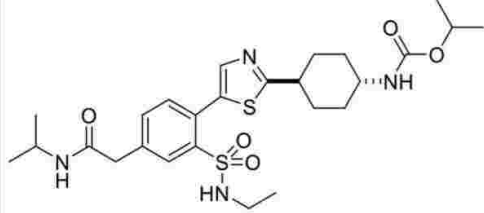
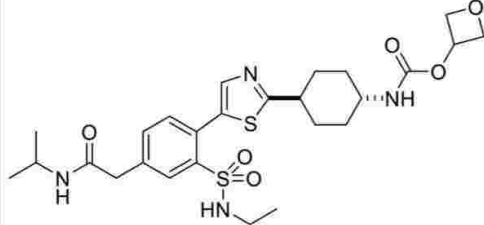
20

30

40

50

【表 1 - 10】

化合物 番号	構造	化合物名
54		イソプロピル (trans-4-(5-(2-(アゼチジン-1-イルスルホニル)-4 -シアノフェニル)チアゾール-2- イル)シクロヘキシル)カルバメー ト
55		イソプロピル (trans-4-(5-(3-(アゼチジン-1-イルスルホニル)ピ リジン-4-イル)チアゾール-2-イ ル)シクロヘキシル)カルバメー ト
56		イソプロピル (trans-4-(5-(4-(1H-イミダゾール-2-イル)アミノ) -2-(N-エチルスルファモイル)フ ェニル)チアゾール-2-イル)シク ロヘキシル)カルバメー ト
57		オキシタン-3-イル (trans-4-(5- (4-(1H-イミダゾール-2-イル)ア ミノ)-2-(N-エチルスルファモイ ル)フェニル)チアゾール-2-イル) シクロヘキシル)カルバメー ト
58		イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N -エチルスルファモイル)-4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキシエ チル)フェニル)チアゾール-2-イ ル)シクロヘキシル)カルバメー ト
59		オキシタン-3-イル (trans-4-(5- (2-(N-エチルスルファモイル)-4- (2-(イソプロピルアミノ)-2-オキ ソエチル)フェニル)チアゾール-2 -イル)シクロヘキシル)カルバメ ー ト

10

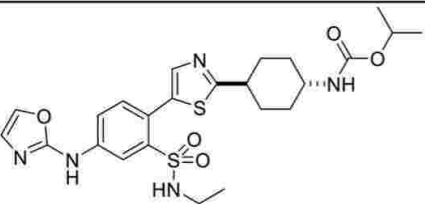
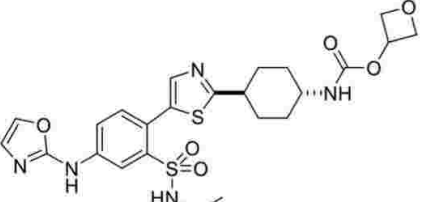
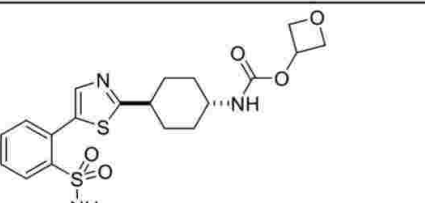
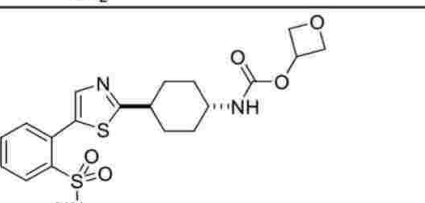
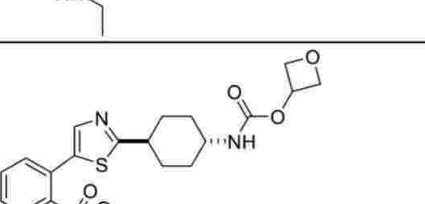
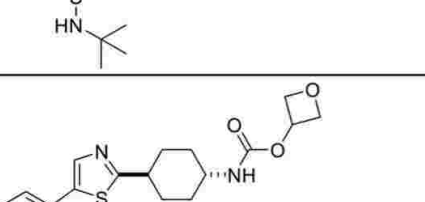
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

化合物 番号	構造	化合物名
60		イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-エチルスルファモイル)-4-(オキサゾール-2-イルアミノ)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
61		オキセタン-3-イル (trans-4-(5-(2-(N-エチルスルファモイル)-4-(オキサゾール-2-イルアミノ)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
62		オキセタン-3-イル (trans-4-(5-(2-スルファモイルフェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
63		オキセタン-3-イル (trans-4-(5-(2-(N-エチルスルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
64		オキセタン-3-イル (trans-4-(5-(2-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
65		オキセタン-3-イル (trans-4-(5-(2-(アゼチジン-1-イルスルホニル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

化合物 番号	構造	化合物名
66		3-(N-エチルスルファモイル)-4-(2-(trans-4-(((オキセタン-3-イルオキシ)カルボニル)アミノ)シクロヘキシル)チアゾール-5-イル)安息香酸
67		オキセタン-3-イル (trans-4-(5-(4-カルバモイル-2-(N-エチルスルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
68		オキセタン-3-イル (trans-4-(5-(2-(N-エチルスルファモイル)-4-(イソプロピルカルバモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート
69		イソプロピル (trans-N-(4-(5-(2-(エチルスルファモイル)-4-((3-イソプロピル-オキセタン-3-イル)アミノ)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル))カルバメート
70		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(3-イソブチルオキセタン-3-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
71		メチル trans-3-(エチルスルファモイル)-4-[2-[4-(イソプロポキシカルボニル-アミノ)シクロヘキシル]チアゾール-5-イル]ベンゾエート

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

化合物 番号	構造	化合物名
72		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
73		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
74		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(オキサゾール-2-イルアミノ)メチル]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
75		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
76		メチル trans-2-[3-(エチルスルファモイル)-4-[2-[4-(イソプロポキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]チアゾール-5-イル]フェニル]アセテート
77		trans-2-[3-(エチルスルファモイル)-4-[2-[4-(イソプロポキシカルボニル-アミノ)シクロヘキシル]チアゾール-5-イル]フェニル]酢酸
78		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート

10

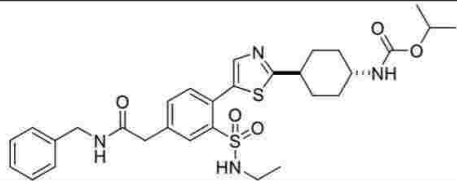
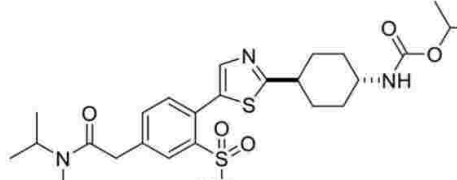
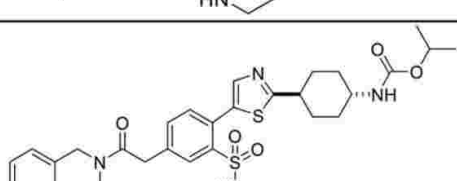
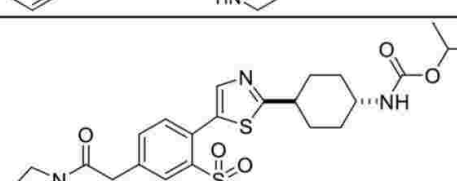
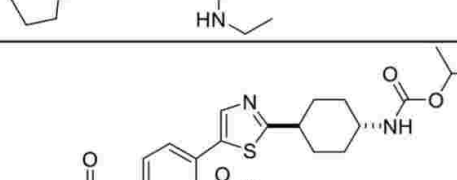
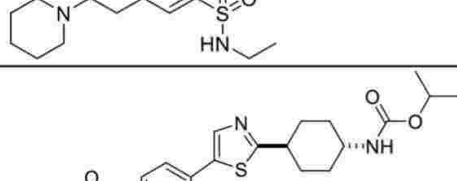
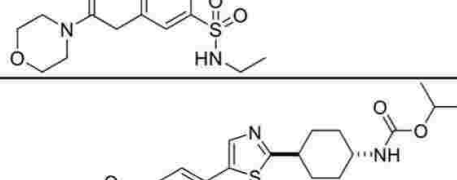
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

化合物 番号	構造	化合物名
79		イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-[2-(ベンジルアミノ)-2-オキソ-エチル]-2-(エチル-スルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
80		イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-[2-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-オキソ-エチル]-2-(エチル-スルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
81		イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-[2-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-オキソ-エチル]-2-(エチル-スルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
82		イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-[2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-2-(エチル-スルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
83		イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]-2-(エチル-スルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
84		イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-[2-オキソ-2-(モルホリン-4-イル)エチル]-2-(エチル-スルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
85		イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-[2-オキソ-2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)エチル]-2-(エチル-スルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 5】

化合物 番号	構造	化合物名
86		イソプロピル trans-N-[4-[5-[4 -[2-アミノ-2-オキソ-エチル]-2 -(エチル-スルファモイル)フェ ニル]チアゾール-2-イル]シクロ ヘキシル]カルバメート
87		イソプロピル trans-N-[4-[5-[4 -[2-オキソ-2-(アゼチジン-1-イ ル)エチル]-2-(エチル-スルファ モイル)フェニル]チアゾール-2- イル]シクロヘキシル]カルバメ ート
88		イソプロピル trans-N-[4-[5-(4 -アミノ-2-ピロリジン-1-イルス ルホニル-フェニル)チアゾール- 2-イル]シクロヘキシル]カルバ メート
89		イソプロピル trans-N-[4-[5-(4 -(メチルアミノ)-2-ピロリジン- 1-イルスルホニル-フェニル)チ アゾール-2-イル]シクロヘキシ ル]カルバメート
90		イソプロピル trans-N-[4-[5-[4 -(1H-イミダゾール-2-イルアミ ノ)-2-スルファモイル-フェニ ル]チアゾール-2-イル]シクロヘ キシル]カルバメート
91		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2 -(ジメチルスルファモイル)-4-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ) フェニル]チアゾール-2-イル]シ クロヘキシル]カルバメート

10

20

30

40

50

【表 1 - 16】

化合物 番号	構造	化合物名
92		イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)-2-ピロリジン-1-イルスルホニル-フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
93		イソプロピル trans-N-[4-[5-(2-メチルスルファモイルフェニル)チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
94		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-(1H-イミダゾール-2-イルカルボモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
95		イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-(ピロリジン-1-イルカルボニル-2-(エチルスルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
96		オキセタン-3-イル 4-(5-(2-(N-エチルスルファモイル)-4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)フェニル)チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート
97		イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-[2-(ベンジルアミノ)-2-オキソ-エチル]-2-(tert-ブチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
98		オキセタン-3-イル trans-N-[4-[5-[4-[2-(ベンジルアミノ)-2-オキソ-エチル]-2-(tert-ブチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート

10

20

30

40

50

【表 1 - 17】

化合物 番号	構造	化合物名
99		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-イソペンチルオキシ-フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
100		オキセタン-3-イル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-イソペンチルオキシ-フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
101		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(tert-ブチルスルファモイル)-4-イソペンチルオキシ-フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
102		オキセタン-3-イル trans-N-[4-[5-[2-(tert-ブチルスルファモイル)-4-イソペンチルオキシ-フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
103		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-(オキサゾール-2-イルメチル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
104		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-オキサゾール-2-イル-フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート

10

20

30

40

50

【表 1 - 18】

化合物 番号	構造	化合物名
105		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
106		イソプロピル cis-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
107		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(1-イソブチル-イミダゾール-2-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
108		シクロプロピル trans-N-[4-[5-[4-アミノ-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
109		シクロプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
110		イソプロピル cis-N-[4-[5-[2-(tert-ブチルスルファモイル)-4-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート

10

20

30

40

50

【表 1 - 19】

化合物 番号	構造	化合物名
111		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[4-イソプロピル-2-ピリジル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
112		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[6-イソプロピル-2-ピリジル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
113		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[5-イソプロピル-2-ピリジル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
114		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[3-イソプロボキシアゼチジン-1-イル]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
115		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[5-イソプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
116		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[3-メチルオキセタン-3-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
117		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[メチル(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート

10

20

30

40

50

【表 1-20】

化合物 番号	構造	化合物名
118		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
119		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
120		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
121		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(1H-ピラゾール-5-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
122		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(ピラジン-2-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
123		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(ピリダジン-3-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
124		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(ピリミジン-4-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート

10

20

30

40

【表 1 - 2 1】

化合物 番号	構造	化合物名
125		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(ピリジン-4-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
126		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(ピリジン-2-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
127		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(ピリミジン-2-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
128		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(ピリジン-3-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
129		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
130		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
131		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 2】

化合物 番号	構造	化合物名
132		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(2-メトキシエチル)(メチル))アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
133		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[1,1-ジオキシドチオモルホリノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
134		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[モルホリノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
135		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[ピペリジン-1-イル]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
136		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(2-イソプロピルピリミジン-4-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
137		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(オキセタン-3-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 3】

化合物 番号	構造	化合物名
138		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-(3-イソプロピルイミダゾール-4-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
139		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
140		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-(6-イソプロピルピラジン-2-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
141		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-(5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
142		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-(5-イソプロピル-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
143		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-(6-イソプロピルピリダジン-3-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
144		イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-(アゼチジン-3-イルアミノ)-2-(エチル-スルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 4】

化合物 番号	構造	化合物名
145		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(1-イソブチル-アゼチジン-3-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
146		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[[1-(2-メチルプロパノイル)アゼチジン-3-イル]アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
147		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(3-メチルアゼチジン-3-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
148		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(アゼチジン-1-イルスルホニル)-4-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
149		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-(2H-トリアゾール-4-イルアミノ)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
150		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[1H-イミダゾール-2-イル(メチル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
151		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(tert-ブチルスルファモイル)-4-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルアミノ)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート

10

20

30

40

50

【表 1-25】

化合物 番号	構造	化合物名
152		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルアミノ)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
153		イソプロピル trans-[4-[5-[4-(オキサゾール-2-イルアミノ)-2-ピロリジン-1-イルスルホニルフェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
154		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(1-イソプロピルイミダゾール-2-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
155		イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-[(2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ]-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
156		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(2-ヒドロキシピリミジン-4-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
157		イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-[(6-エチルピリダジン-3-イル)アミノ]-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
158		イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-[(5-エチルピリダジン-3-イル)アミノ]-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート

10

20

30

40

【表 1 - 2 6】

化合物 番号	構造	化合物名
159		イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-(6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ]-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
160		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-(6-オキソ-1H-ピリダジン-3-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
161		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-(5-メチルピリダジン-3-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
162		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-(6-メチルピリダジン-3-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
163		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-(5-イソプロピルピラジン-2-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
164		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-(5-イソプロピルピリダジン-3-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
165		メチル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-(3-メチルオキセタン-3-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート

10

20

30

40

50

【表 1 - 27】

化合物 番号	構造	化合物名
166		メチル trans-N-[4-[5-[2-(エチル スルファモイル)-4-[(1H-ピラ ゾール-4-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキ シル]カルバメート
167		メチル trans-N-[4-[5-[2-(エチル スルファモイル)-4-[(1H-ピラ ゾール-5-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキ シル]カルバメート
168		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2- (エチルスルファモイル)-4-[[(3R)-1-イソブチル-2-オキソ-ア ゼチジン-3-イル]アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘ キシル]カルバメート
169		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2- (エチルスルファモイル)-4-[[(3S)-1-イソブチル-2-オキソ-ア ゼチジン-3-イル]アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘ キシル]カルバメート
170		tert-ブチル trans-N-[4-[5-[2- (エチルスルファモイル)-4-[(2- イソプロピルピラゾール-3-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2- -イル]シクロヘキシル]カルバメ ート
171		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2- (エチルスルファモイル)-4-[(6- イソプロピルピリミジン-4-イル)アミノ]フェニル]チアゾール- 2-イル]シクロヘキシル]カルバ メート
172		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2- (エチルスルファモイル)-4-[(1- メチル-6-オキソ-ピリダジン-3- -イル)アミノ]フェニル]チアゾ ール-2-イル]シクロヘキシル]カル バメート

10

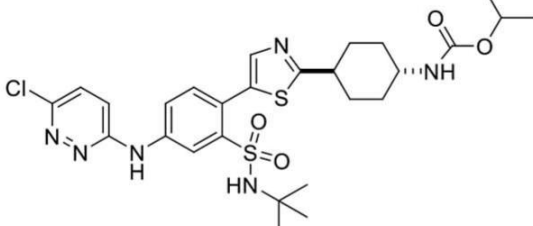
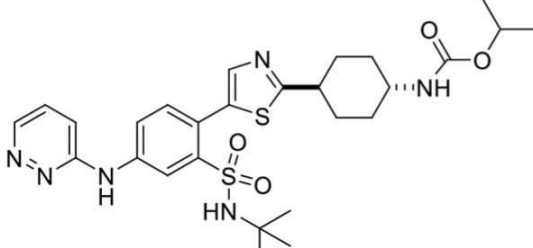
20

30

40

50

【表 1 - 28】

化合物 番号	構造	化合物名
173		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(tert-ブチルスルファモイル)-4-[(6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート
174		イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(tert-ブチルスルファモイル)-4-(ピリダジン-3-イルアミノ)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート

【0190】

一部の実施態様において、本出願の化合物（例えば、これらの式のいずれかの化合物又は本明細書において開示された個々の化合物のいずれか）は、医薬として許容し得る塩である。別の実施態様において、本出願の化合物（例えば、これらの式のいずれかの化合物又は本明細書において開示された個々の化合物のいずれか）は、溶媒和物である。別の実施態様において、本出願の化合物（例えば、これらの式のいずれかの化合物又は本明細書において開示された個々の化合物のいずれか）は、水和物である。

【0191】

本出願の化合物は、塩を形成してよく、これもまた本出願の範囲内である。本明細書の式の化合物への言及は、別に指摘されない限りは、それらの塩への言及を含むと理解される。

【0192】

代表的「医薬として許容し得る塩」は、例えば、水溶性及び不水溶性の塩、例えば酢酸塩、アムソネート(amsonate)（4, 4-ジアミノスチルベン-2, 2-ジスルホン酸塩）、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、炭酸水素塩、硫酸水素塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、臭化物、酪酸塩、カルシウム、エデト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、クラブラン酸塩、ジヒドロクロリド、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストル酸塩、エシル酸塩、フマル酸塩、フィウナレート(fiunarate)、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニレート、ヘキサフルオロリン酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩化水素酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イソチオネート、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、マグネシウム、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチルブロミド、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩（1, 1-メテン-ビス-2-ヒドロキシ-3-ナフトエート、エンボン酸塩）、パントテン酸塩、リン酸塩／ニリン酸塩、ピクリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、スラメート(suramate)、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオジド、及び吉草酸塩を含む。

【0193】

「溶媒和物」は、化学量論的量又は非化学量論的量のいずれかの溶媒を含む溶媒付加型を意味する。一部の化合物又は塩は、結晶性固体状態中に決まった分子比の溶媒分子を捕

獲する傾向があり、その結果溶媒和物を形成する。この溶媒が水である場合、形成される溶媒和物は、水和物であり；並びに、この溶媒がアルコールである場合、形成される溶媒和物は、アルコールである。水和物は、1分子以上の水と1分子の物質との組合せにより、形成され、これはその中に水を、 H_2O としてその分子状態で保持する。

【0194】

1又は複数のキラル中心を有する化合物は、様々な立体異性体で存在することができる。立体異性体は、それらの空間的配置のみが異なる化合物である。立体異性体は、ジアステレオマー、エナンチオマー、及びエピマーの形の全てに加え、ラセミ体及びそれらの混合物を含む。

【0195】

用語「幾何異性体」は、少なくとも2個の置換基を有する環状化合物を指し、ここでこれらの2個の置換基は両方共環の同側に存在する(cis)か、又は置換基は各々環の対側に存在する(trans)。開示された化合物が、立体化学を示すことなく構造により命名されるか又は表現される場合、その名称又は構造は、可能性のある立体異性体、もしくは幾何異性体の1もしくは複数、又は包含された立体異性体もしくは幾何異性体の混合物を包含することが理解される。幾何異性体が、名称又は構造により表現される場合、指名されるか又は表現された異性体は、別の異性体よりもより大きい程度で存在し、すなわち、指名されるか又は表現された幾何異性体の幾何異性純度(geometric isomeric purity)は、50重量%よりも大きく、例えば少なくとも60%、70%、80%、90%、99%、又は99.9重量%の純度であることが理解される。幾何異性純度は、混合物中の指名されるか又は表現された幾何異性体の重量を、混合物中の全ての幾何異性体の総重量により除算することにより決定される。

【0196】

「キラル異性体」は、少なくとも1つのキラル中心を持つ化合物を意味する。2つ以上のキラル中心を持つ化合物は、個別のジアステレオマーとして、又は「ジアステレオマー混合物」と称されるジアステレオマーの混合物としてのいずれかで存在してよい。1つのキラル中心が存在する場合、立体異性体は、そのキラル中心の絶対配置(R又はS)により特徴付けられ得る。絶対配置は、キラル中心に結合された置換基の空間における配列を指す。考慮中のキラル中心に結合された置換基は、Cahn、Ingold及びPrelogの「配列則」に従いランク付けされる。(Cahnら, Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511; Cahnら, Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn及びIngold, J. Chem. Soc. 1951 (London), 612; Cahnら, Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J. Chem. Educ. 1964, 41, 116)。

【0197】

本出願の一部の実施態様において、本出願の化合物は、ジアステレオマーである。一部の実施態様において、これらの化合物は、syn体ジアステレオマーである。他の実施態様において、これらの化合物は、anti体ジアステレオマーである。

【0198】

ラセミ混合物は、1つのエナンチオマーが50%で、及び対応するエナンチオマーが50%であることを意味する。1つのキラル中心を伴う化合物が、そのキラル中心の立体化学を示すことなく指名されるか又は表現される場合、この名称又は構造は、その化合物の両方の可能性のあるエナンチオマー型(例えば、エナンチオマー的に純粋な、エナンチオマー的にエンリッチされた又はラセミ化合物の)を包含していることが理解される。2つ以上のキラル中心を伴う化合物が、そのキラル中心の立体化学を指摘することなく命名又は表現される場合、この名称又は構造は、その化合物の全ての可能性のあるジアステレオマー型(例えば、ジアステレオマー的に純粋な、ジアステレオマー的にエンリッチされた、及び1又は複数のジアステレオマーの等モル混合物(例えばラセミ混合物))を包含していることが理解される。

【0199】

エナンチオマー及びジアステレオマーの混合物は、キラル相ガスクロマトグラフィー、

キラル相高速液体クロマトグラフィー、キラル塩錯体としての化合物の結晶化、又はキラル溶媒中の化合物の結晶化などの周知の方法により、それらの成分のエナンチオマー又は立体異性体へ、分割することができる。エナンチオマー及びジアステレオマーはまた、周知の不斉合成法により、ジアステレオマー的に又はエナンチオマー的に純粋な中間体、試薬、及び触媒から得ることもできる。

【0200】

別に指定しない限りは、化合物が単独のエナンチオマーを示す名称又は構造により指定される場合、この化合物は、少なくとも60%、70%、80%、90%、99%又は99.9%光学的に純粋である（「エナンチオマー的に純粋」とも称される）。光学純度とは、両方のエナンチオマーの混合物中の総重量により除算した、指名されるか又は表現されたエナンチオマーの混合物中の重量である。

10

【0201】

開示された化合物の立体化学が、構造により指名されるか又は表現され、並びに指名されるか又は表現された構造が、2つ以上の立体異性体を包含する（例えば、ジアステレオマー対のように）場合、包含された立体異性体の1つ又は包含された立体異性体の任意の混合物が含まれることが理解される。更に、指名されるか又は表現された立体異性体の立体異性純度は、少なくとも60%、70%、80%、90%、99%又は99.9重量%であることが理解される。この場合の立体異性純度は、名称又は構造により包含される立体異性体の混合物中の総重量を、全ての立体異性体の混合物中の総重量により除算することにより決定される。

20

【0202】

本出願の化合物は、異なる互変異性体で存在することもまた可能であり、並びにそのような形状は全て、本出願の範囲内に採用される。「互変異性体」は、平衡状態で存在し並びに1つの異性体から他方へ容易に変換される、2種以上の構造異性体の1つである。この変換は、隣接する共役二重結合の交換により達成される水素原子のホルマール移動を生じる。互変異性体は、溶液中の互変異性体のセットの混合物として存在する。固体形状においては、通常1つの互変異性体が支配的である。互変異性化が可能である溶液中においては、互変異性体の化学平衡が達成されるであろう。互変異性体の正確な比は、温度、溶媒及びpHを含む、いくつかの要因によって決まる。互変異性化により内部変換可能である互変異性体の概念は、互変異性と称される。可能性のある互変異性の様々な種類の中で、通常2種が観察される。ケト-エノール互変異性において、電子及び水素原子の同時シフトが生じる。環-鎖互変異性は、糖鎖分子内のアルデヒド基（-CHO）の、同じ分子内の1個のヒドロキシ基（-OH）との反応の結果として生じ、グルコースにより示されるような環状（リング-形状とされた）型をもたらす。一般的互変異性体の対は、以下である：ケト-エノール、アミド-ニトリル、ラクタム-ラクチム、複素環内（例えばグアニン、チミン及びシトシンなどの核酸塩基内）のアミド-イミド酸互変異性、アミン-エナミン及びエナミン-イミン。

30

【0203】

本出願はまた、1又は複数の原子が、天然において最も一般に認められる原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子により置き換えられているという事実を別にして、本明細書記載の各式に引用されたものと同一である、同位体標識された化合物にも及んでいる。本出願の化合物へ取り込むことができる同位体の例は、水素、炭素、窒素、フッ素の同位体、例えば³H、¹¹C、¹⁴C、²H及び¹⁸Fなどを含む。

40

【0204】

前述の同位体及び／又は他の原子の他の同位体を含む本出願の化合物は、本出願の範囲内である。本出願の同位体標識された化合物、例えば、それへ³H、¹⁴Cなどの放射性同位体を取り込まれているものは、薬物及び／又は基質の組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム化、すなわち³H、及び炭素-14、すなわち¹⁴Cの同位体は、それらの調製の容易さ及び検出能に関して有用である。¹¹C及び¹⁸F同位体は、PET（ポジトロン放出断層撮影）において有用である。PETは、脳撮像において有用である。更に、

50

重水素、すなわち²Hなどの、より重い同位体との置換は、例えば、増大したインビボ半減期又は減少された必要とされる用量など、より大きい代謝安定性から生じるある種の治療的利点をもたらすことができ、その結果、一部の状況においては好ましい。同位体標識された本出願の化合物は、一般に、容易に入手できる同位体標識された試薬を同位体標識されない試薬と置き換えて、本明細書記載の「スキーム」及び／又は「実施例」において明らかにされた手順を実行することにより、調製することができる。一部の実施態様において、本出願の化合物は、同位体標識されない。

【0205】

化合物の調製方法

本出願の化合物は、標準化学を含む、様々な方法により作製されてよい。好適な合成経路は、以下に示した「スキーム」において描かれる。

【0206】

式Iの化合物は、以下の合成スキームにより一部示されるように、有機合成の技術分野において公知の方法により調製されてよい。以下に説明されたスキームにおいて、高感度な基又は反応性基のための保護基が、一般的原理又は化学に従い必要な場合には利用されることは良く理解される。保護基は、有機合成の標準の方法に従い操作される(T. W. Greene及びP. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 第3版, Wiley, New York 1999)。これらの基は、当業者には容易に明らかである方法を用い、化合物合成の都合のよい段階で除去される。選択プロセス、並びに反応条件及びそれらの実行の順番は、本出願の化合物の調製と調和すべきである。

【0207】

当業者は、立体中心が、式Iの化合物に存在するかどうかを認めるであろう。従って本出願は、両方の可能性のある立体異性体を含み（合成において特定しない限り）、並びにラセミ化合物のみではなく、その上個々のエナンチオマー及び／又はジアステレオマーをも含む。化合物が、単独のエナンチオマー又はジアステレオマーとしてが望ましい場合、立体特異的合成によるか、又は最終生成物もしくは任意の好都合な中間体の分割により得ることができる。最終生成物、中間体、又は出発材料の分割は、当該技術分野において公知の任意の好適な方法により影響を受け得る。例えば、E. L. Eliel、S. H. Wilen、及びL. N. Manderの「Stereochemistry of Organic Compound」(Wiley-Interscience, 1994)を参照されたい。

【0208】

本明細書記載の化合物は、市販の出発材料から作製するか、又は公知の有機、無機、及び／もしくは酵素的プロセスを用いて合成してよい。本出願の化合物は、有機合成の技術分野の業者に周知の多くの様式で調製することができる。例として、本出願の化合物は、合成有機化学の技術分野において公知の合成方法、又は当業者により理解されるそれらの変動と一緒に、以下に説明された方法を用いて合成することができる。好ましい方法は、以下に説明されるそれらの方法を含むが、これらに限定されるものではない。本出願の化合物（すなわち、式Iの化合物）は、以下の「全般的スキーム」及び／又は「全般的方法」において概説された工程に従い、合成することができる。出発材料は、市販されているか、又は報告された文献においてもしくは例証されたような公知の手順により作製するか

【0209】

全般的スキーム1：Cyが炭素－炭素結合を介してチアゾールに連結されている化合物VIIの合成

10

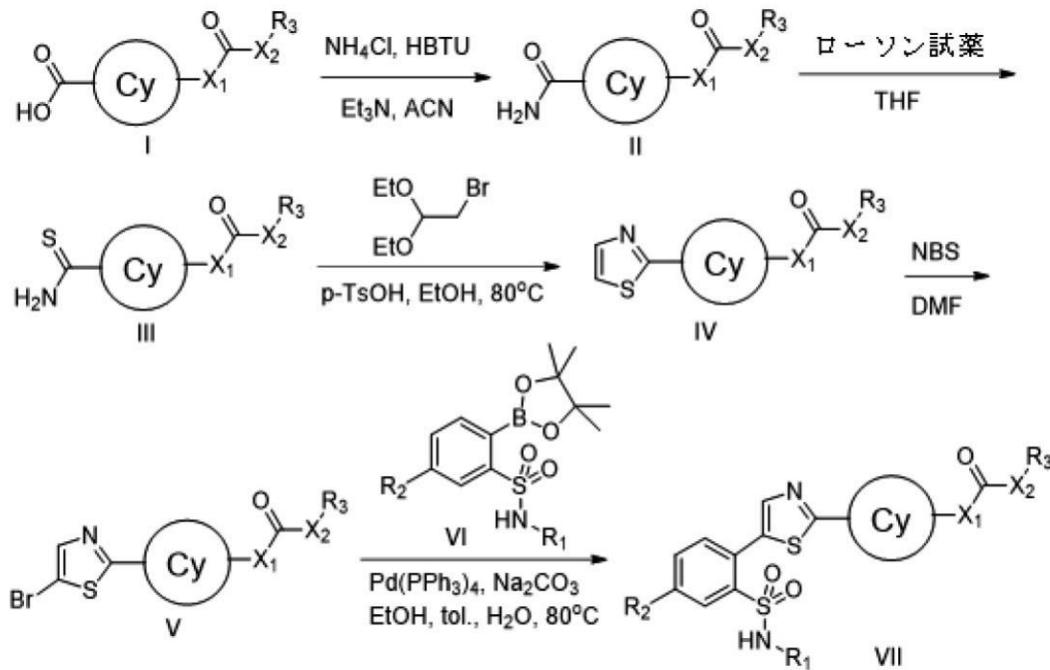
20

30

40

50

【化 5 0】



10

20

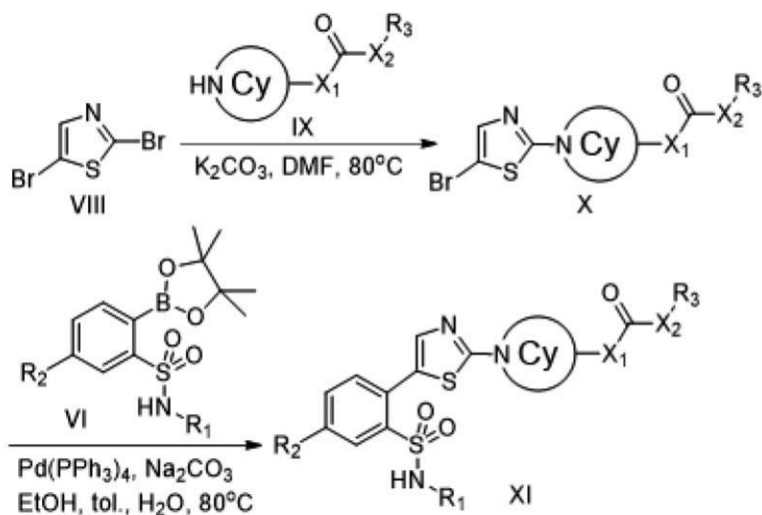
カルボン酸 I を、HBTU 及び塩化アンモニウムを用いて、アミド II へ転換する。生じるアミドを、THF 中でローソン試薬と反応させ、チオアミド III を提供する。酸性条件下での 2-ブロモ-1, 1-ジエトキシエタンによる環化は、チアゾール IV を生じ、これを次に N-ブロモスクシンイミドを用いて、臭素化する。ブロモチアゾール V は次に、鈴木カップリング条件下で、ボロン酸エステル VI と反応させ、Rad51 インヒビター VII 又は中間体を生じ、中間体は慣習的化学プロトコルを用い、更に転換する。

【0210】

全般的スキーム 2: Cy が炭素-窒素結合を介してチアゾールへ連結されている化合物 XI の合成

30

【化 5 1】



40

2, 5-ジブロモチアゾール (VIII) を、DMF 中のシクロアルキルアミン又は複素環式アミン (IX) と反応させ、ブロモチアゾール X を生じる。ボロン酸 VI による鈴木カップリングは、Rad51 インヒビター XI 又は中間体を提供し、中間体は慣習的化

50

学プロトコルを用い、更に転換する。

【0211】

以下の「全般的方法」は、本出願の化合物の調製を更に例示している。特定の試薬／材料及び条件が、「全般的方法」において説明されているが、同等の試薬／材料及び条件も使用し得ることが理解される。

【化52】

全般的方法	反応名
A	アミドカップリング反応
B	ホウ酸エステル形成
C	鈴木反応 A
D	鈴木反応 B
E	tert-ブチルスルホンアミドの脱保護
F	バックワルド反応
G	スルファミド形成
H	還元的アミノ化
I	SEM 基の脱保護
J	加水分解反応
K	置換反応
L	サンドマイヤー反応

10

20

【0212】

全般的方法 A

【化53】



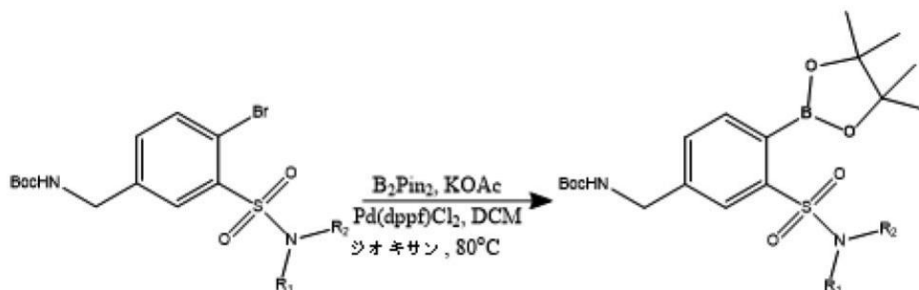
30

DMF中のカルボン酸（1.0当量）及びDIEA（15.0当量）の溶液へ、NH₄Cl（10.0当量）及びHATU（1.3当量）を添加する。この混合物を、25℃で12h攪拌し、次にH₂Oへ注ぎ、EtOAc（3×）により抽出する。一緒にした有機層を、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、アミド生成物を得る。

【0213】

全般的方法 B

【化54】



40

ジオキサン中のBoc-保護されたアミン（1.0当量）、B₂Pin₂（3.0当量）

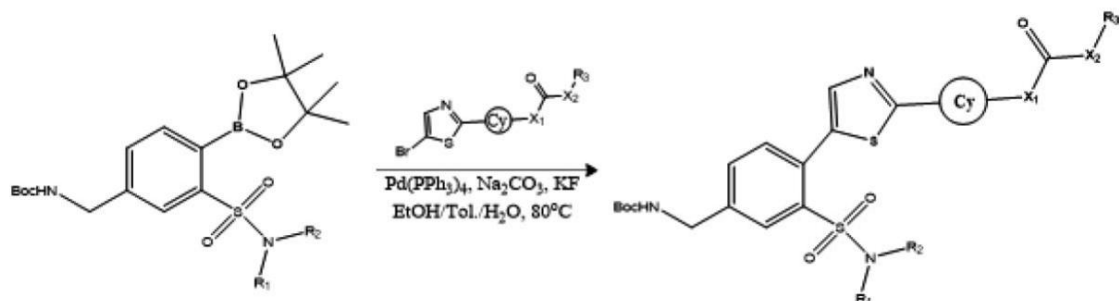
50

、 KOAc （3.0当量）及び $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ （0.1当量）の混合物を、脱気し、 N_2 （3×）により掃流し、 80°C で12h攪拌する。この反応混合物を濃縮し、残渣を分取-TLC（ SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル＝3／1）により精製し、ホウ酸エステル生成物を得る。

【0214】

全般的方法C

【化55】



10

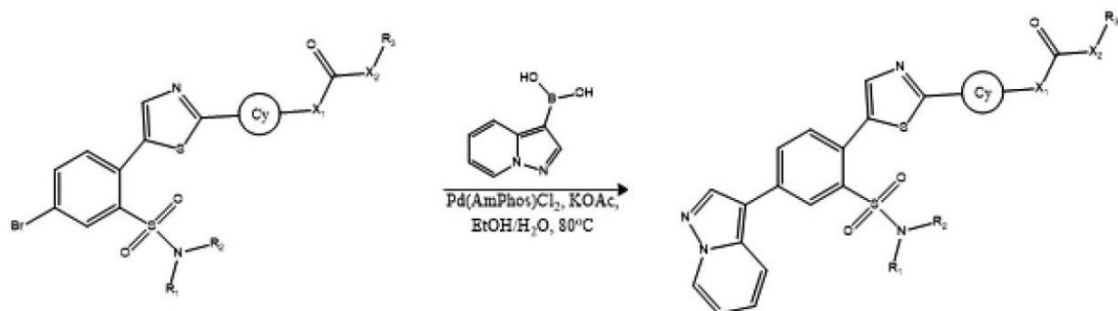
$\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{Tol}$ 中のホウ酸エステル（1.0当量）、チアゾール（1.2当量）、 Na_2CO_3 （3.0当量）、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （0.1当量）及び KF （3.0当量）の混合物を、脱気し、 N_2 （3×）により掃流し、その後 80°C で12h攪拌する。この反応混合物を濃縮し、残渣を分取-TLC（ SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル＝2／1）により精製し、鈴木反応A生成物を得る。

20

【0215】

全般的方法D

【化56】



30

1：0.25の $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ 中の臭素化されたチアゾール部分（1.0当量）、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン（1.2当量）、 KOAc （3.0当量）及び $\text{Pd}(\text{AmPhos})\text{Cl}_2$ （0.1当量）の混合物を、脱気し、 N_2 （3×）により掃流し、その後 80°C で12h攪拌する。この反応混合物を濃縮し、残渣を分取-HPLC（カラム：Welch Ultimate AQ-C18、 $150 \times 30 \text{ mm} \times 5 \mu\text{m}$ ；移動相：[水（0.1% TFA）-ACN]；B%：50%－80%、12分間）により精製し、鈴木反応B生成物を得る。

40

【0216】

全般的方法E

50

【化 5 7】

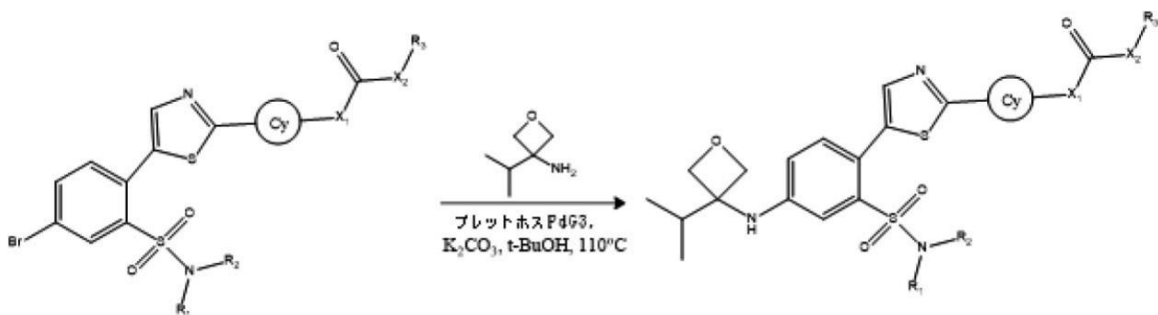


DCM中のN-(3-イソプロピルオキシタン-3-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィアミド(1当量)の溶液へ、HCl/EtOAc(4M、4.4当量)を添加する。この混合物を、0℃で5分間攪拌し、その後反応混合物を、MTBEにより希釈し、その後固形物が形成される。残渣を減圧下で濃縮し、溶媒を0℃で除去する。次に残渣を、MTBE：石油エーテル=1：1により摩砕し、濾過し、フィルターケーキを収集し、3-イソプロピルオキシタン-3-アミンを得、これは更に精製することなく次工程で使用する事ができる。

【0217】

全般的方法F

【化 5 8】

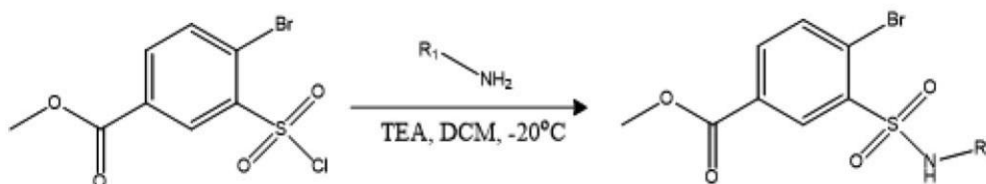


t-BuOH中の3-イソプロピルオキシタン-3-アミン(2当量)、臭素化されたチアゾール部分(1当量)、 K_2CO_3 (3当量)及び Brett-Hosoda PdG3(0.1当量)の混合物を、Ar大気下、110℃で12h攪拌する。この反応混合物を減圧下で濃縮し、次に残渣を、分取-TLC(SiO_2 、石油エーテル：酢酸エチル=2：1)により精製し、分取-HPLC(カラム：YMC-Actus Triart C18、100×30mm×5μm；移動相：[水(0.1% TFA)-ACN]；B%：25%-60%、10分間)により精製し、バックワルド反応生成物を得る。

【0218】

全般的方法G

【化 5 9】



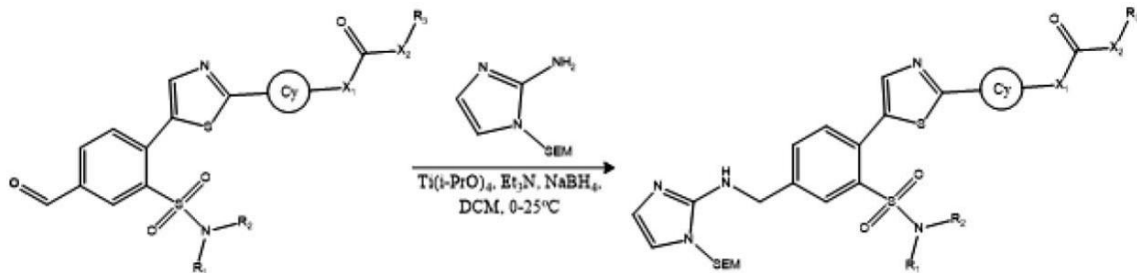
DCM中のTEA(3当量)の溶液へ、アルキルアミン(1.1当量)を、-20℃で添加する。次に4-ブromo-3-クロロスルホニル安息香酸メチル(1.0当量)を、バッチ式で添加する。この混合物を、-20℃で5分間攪拌し、次に反応混合物を、HC

し（1 M、pH = 2）によりクエンチし、DCMで抽出し、有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、スルファミド形成生成物を得る。

【0219】

全般的方法H

【化60】



10

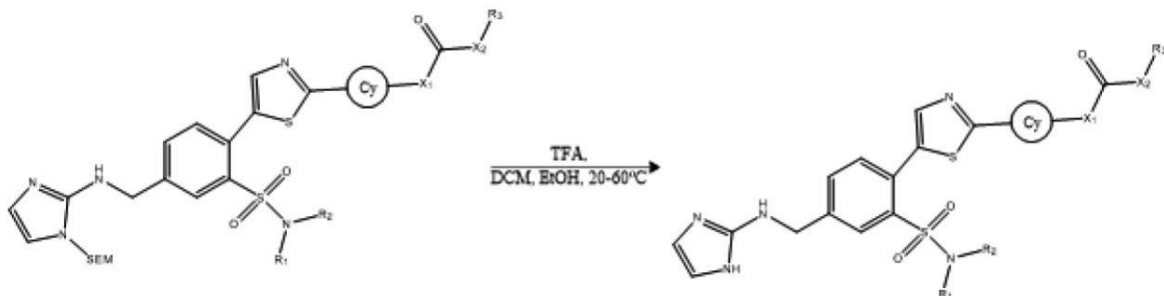
DCM中の1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イミダゾール-2-アミン（1.5当量）及びホルミルフェニルチアゾール部分（1当量）の混合物へ、 $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ （2当量）及び Et_3N （0.1当量）を添加し、次にこの混合物を、 N_2 大気下、25℃で16 h 攪拌する。この混合物に、 NaBH_4 （1.5当量）を0℃で添加し、25℃で2 h 攪拌する。反応混合物を、25℃で H_2O によりクエンチし、減圧下で濃縮する。残渣を、分取-TLC（ SiO_2 、石油エーテル：酢酸エチル = 0：1）により精製し、還元的アミノ化生成物を得る。

20

【0220】

全般的方法I

【化61】



30

TFA及びDCM中のSEM保護された共役イミダゾール（1当量）の混合物を、20℃で1 h 攪拌する。この反応混合物を、減圧下で濃縮し、DCMを25℃で除去する。残渣を、EtOHにより希釈し、60℃で3 h 攪拌する。この混合物を減圧下で濃縮する。残渣を、分取-HPLC（TFA条件）（カラム：Welch Ultimate AQ-C18、150 × 30 mm × 5 μm；移動相：[水（0.1% TFA）- ACN]；B%：18% - 48%、12分間）により精製し、SEM基の脱保護生成物を得る。

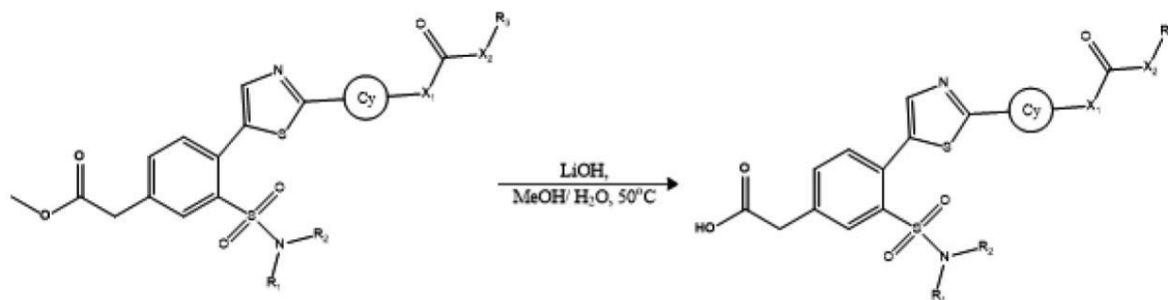
40

【0221】

全般的方法J

50

【化 6 2】



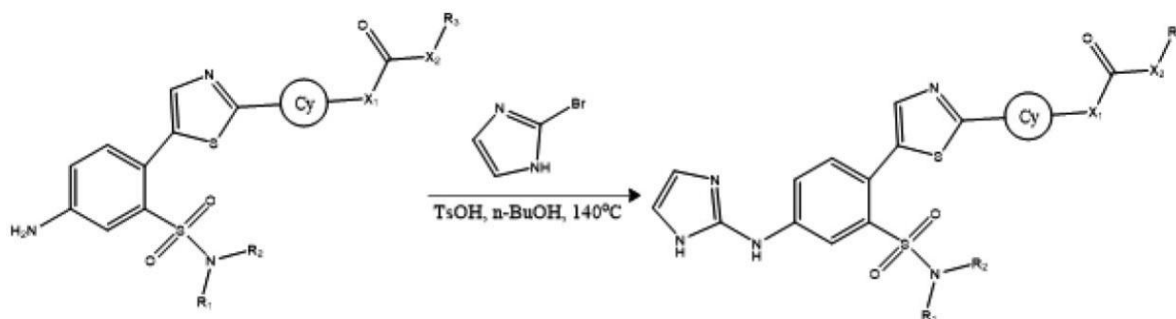
10

2 : 1 の MeOH : H₂O 中のエステル (1 当量) の溶液へ、LiOH (3 当量) を添加する。この混合物を、50 °C で 2 h 撹拌する。混合物を減圧下で濃縮する。残渣を、HCl (6 M) により pH = 2 に調節し、EtOAc (2 ×) により抽出する。一緒にした有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、加水分解反応生成物を得る。

【0 2 2 2】

全般的方法 K

【化 6 3】



20

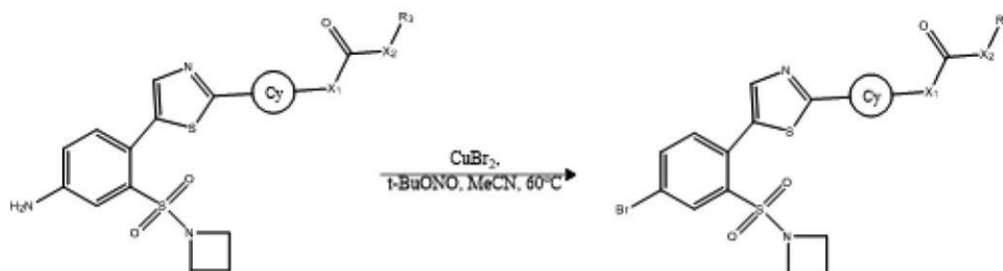
n-BuOH 中のアミン (1 当量) の溶液へ、TsOH (3 当量) 及び 2-ブローミ-1H-イミダゾール (5 当量) を添加する。この混合物を、140 °C で 12 h 撹拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、分取-HPLC (カラム: Waters Xbridge BEH C18、100 × 30 mm × 10 μm; 移動相: [水 (0.1 % TFA) - ACN]; B% : 30 % - 90 %、10 分間) により精製し、置換反応生成物を得る。

30

【0 2 2 3】

全般的方法 L

【化 6 4】



40

MeCN 中のアミン (1 当量) の溶液へ、CuBr₂ (0.4 当量) 及び亜硝酸 tert-ブチル (1.5 当量) を添加する。この混合物を、60 °C で 1 h 撹拌し、濃縮する。残渣を、H₂O で希釈し、EtOAc (3 ×) で抽出する。一緒にした有機層を、Na₂SO₄

50

上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を生じる。残渣を、分取-TLC (SiO_2 、石油エーテル：酢酸エチル＝1：2) により精製し、サンドマイヤー反応生成物を得る。

【0224】

定義

冠詞「a」及び「an」は、本出願において、1又は2以上の（すなわち少なくとも1つの）冠詞の文法上の目的語を指すように使用される。例として、「要素(an element)」は、1つの要素又は2以上の要素を意味する。

【0225】

用語「及び／又は」は、本出願において、別に指定されない限りは、「及び」もしくは「又は」のいずれかを意味するように使用される。

【0226】

本明細書において使用される用語「ハロ」又は「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードを含む。

【0227】

本明細書において使用される用語「アルキル」は、一部の実施態様において1～6個の炭素原子を含む、飽和された、直鎖又は分枝状鎖の炭化水素ラジカルを指す。 C_1 – C_8 アルキルラジカルの非限定的例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*–ブチル、*tert*–ブチル、ネオペンチル、*n*–ヘキシル、*n*–ヘプチル、及び*n*–オクチルラジカルを含む。 C_1 – C_6 アルキルラジカルの非限定的例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*–ブチル、*tert*–ブチル、ネオペンチル、及び*n*–ヘキシルラジカルを含む。

【0228】

用語「アルコキシ」は、–O–アルキルにより表される、酸素連結原子を介して結合されたアルキルラジカルを意味する。例えば、「(C_1 – C_4) アルコキシ」は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、及びブトキシを含む。

【0229】

用語「ハロアルキル」及び「ハロアルコキシ」は、場合に応じて、1又は複数のハロゲン原子により置換されている、アルキル又はアルコキシを意味する。

【0230】

「アルキレン基」は、飽和された脂肪族分枝状鎖又は直鎖の二価の炭化水素ラジカルである。別に特定しない限りは、アルキレン基は典型的には、例えば(C_1 – C_6) アルキレンのように、1～6個の炭素原子を有する。

【0231】

用語「シクロアルキル」は、単環の飽和された炭化水素環系を意味する。例えば、 C_3 – C_7 シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシル、シクロヘプチルを含む。

【0232】

架橋したシクロアルキルは、2個の環が少なくとも3個の隣接環炭素原子を共有する、二環式の炭化水素環系を意味する。例えば、架橋したシクロアルキルは、6～12個の環炭素原子を有する。非限定的例は、ビスクロ[2.1.1]ヘキシル、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスクロ[2.2.2]オクチル、ビスクロ[3.2.1]オクチル、ビスクロ[4.3.1]デシル、ビスクロ[3.3.1]ノニル、ボルニル、ボルネニル、ノルボルニル、ノルボルネニル、6,6–ジメチルビスクロ[3.1.1]ヘプチル、及びアダマンチルを含む。

【0233】

用語「ヘテロシクリル」、「複素環」、及び「複素基」は、本明細書において互換的に使用され、並びにN、O、又はSから選択された、同じ又は異なってよい1～4個の環ヘテロ原子を含む、飽和又は不飽和の非芳香族の4～10員の環ラジカルを意味する。これは、単環式、二環式又は三環式（例えば、縮合した又は架橋した二環式又は三環式の環）であることができる。非限定的例は、アゼチジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、

10

20

30

40

50

ピロジノニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ヒダントイニル、バレロラクタミル、オキシラニル、オキセタニル、ジヒドロイミダゾール、ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロチオフエニル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロイミダゾール、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフエニル、及びテトラヒドロチオピラニルを含む。複素環は任意に、1又は複数の二重結合を含み、及び／又は任意に1又は複数の芳香環に縮合される（例えば、テトラヒドロナフチリジン、インドリノン、ジヒドロピロトリアゾール、イミダゾピリミジン、キノリノン、ジオキサスピロデカン）。3～7員の単環式複素環の非限定的例は、アゼチジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロジノニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ヒダントイニル、バレロラクタミル、オキシラニル、オキセタニル、ジヒドロイミダゾール、ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロチオフエニル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロイミダゾール、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフエニル、及びテトラヒドロチオピラニルを含む。

【0234】

架橋したヘテロシクリルは、2個の環が少なくとも3個の隣接環原子を共有する、1～4個の環ヘテロ原子を含む二環式環系を意味する。例えば、架橋したヘテロシクリルは、6～12個の環原子を有する。非限定的例は、アザノルボルニル、キヌクリジニル、イソキヌクリジニル、トロパニル、アザビシクロ〔3.2.1〕オクタニル、アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタニル、2-アザビシクロ〔3.2.1〕オクタニル、アザビシクロ〔3.2.1〕オクタニル、アザビシクロ〔3.2.2〕ノナニル、アザビシクロ〔3.3.0〕ノナニル、及びアザビシクロ〔3.3.1〕ノナニルを含む。

【0235】

用語「ヘテロアリール」、「ヘテロ芳香族」、「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」、「ヘテロ芳香環」、及び「ヘテロ芳香基」は、本明細書において互換的に使用される。「ヘテロアリール」は、単独で又は「ヘテロアラルキル」もしくは「ヘテロアリールアルコキシ」のようなより大きい部分の一部として使用される場合、炭素及び少なくとも1個の（典型的には1～4個、より典型的には1又は2個の）ヘテロ原子（例えば、酸素、窒素、もしくは硫黄）から選択された5～10個の環原子を有する芳香環基を指す。「ヘテロアリール」は、単環式ヘテロ芳香環が、1又は複数の他の芳香環又はヘテロ芳香環に縮合されている、単環式環及び多環式環を含む。「ヘテロアリール」は、単環式及び二環式の環系を含む。

【0236】

「単環式5～6員のヘテロ芳香環（又はヘテロアリール）」は、炭素及び少なくとも1個の（典型的には1～3個、より典型的には1又は2個の）ヘテロ原子（例えば、酸素、窒素、もしくは硫黄）から選択された5又は6個の環原子を有する、単環式ヘテロ芳香環を意味する。単環式5～6員のヘテロ芳香環基の例は、フラニル（例えば、2-フラニル、3-フラニル）、イミダゾリル（例えば、N-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル）、イソオキサゾリル（例えば、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル）、オキサジアゾリル（例えば、2-オキサジアゾリル、5-オキサジアゾリル）、オキサゾリル（例えば、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、ピラゾリル（例えば、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル）、ピロリル（例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、ピリジル（例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、ピリミジニル（例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル）、ピリダジニル（例えば、3-ピリダジニル）、チアゾリル（例えば、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、イソチアゾリル、トリアゾリル（例えば、2-トリアゾリル、5-トリアゾリル）、テトラゾリル（例えば、テトラゾリル）、及びチエニル（例えば、2-チエニル、3-

チエニル)を含む。

【0237】

基が「置換されている」と記載される場合、非一水素置換基は、炭素又は窒素上の水素原子と置き換えられる。従って、例えば置換されたアルキルは、少なくとも1つの非一水素置換基が、アルキル置換基上の水素原子と置き換えられているアルキルである。具体的にいうと、モノフルオロアルキルは、フルオロ置換基により置換されたアルキルであり、及びジフルオロアルキルは、2個のフルオロ置換基により置換されたアルキルである。置換基上に2つ以上の置換が存在する場合、各非一水素置換基は、同じ又は異なることができる(特に指定しない限りは)ことは認められるべきである。本明細書において使用されるように、多くの部分(例えば、アルキル、シクロアルキル、又は複素環)は、「置換された」又は「任意に置換された」のいずれかと称される。語句「任意に置換される」は、語句「置換又は非置換」と互換的に使用されることは理解されるであろう。部分がこれらの用語の1つにより修飾される場合、別に注記しない限りは、これは、置換に利用可能であることが当業者に公知である部分のいずれかの部位は、置換されることができ、これは1又は複数の置換基を含むことを意味する。2個以上の置換基が存在する場合、各置換基は、独立して選択される。置換に関するそのような意味は、当該技術分野において周知であり、及び／又は本出願により教示される。任意の置換基は、その部分への結合に適しているいずれかの置換基であることができる。当業者は、提供される化合物及び定義は、容認できない置換基のパターン(例えば、5個の異なる基により置換されたメチルなど)を含まないことは認めるであろう。そのような容認できない置換パターンは、当業者により明らかに認められる。基が「1又は複数」の置換基により任意に置換されると説明される場合、これは、基が、1、2、3、4、5又は6個の置換基により任意に置換されることを示す。一部の実施態様において、基は、1～3個の置換基により任意に置換される。一部の実施態様において、基は、1～2個の置換基により任意に置換される。一部の実施態様において、基は、1個の置換基により任意に置換される。

【0238】

好適な置換基は、RAD51を阻害する化合物の能力に対し著しい有害作用を有さないものである。好適な置換基が具体的に列挙されない場合、例証的置換基は、非限定的に、ハロ、CN、アルキル、アルコキシ、ハロメチル、ハロメトキシ、 (C_1-C_5) アルキル、ハロ (C_1-C_5) アルキル、 (C_1-C_5) アルコキシ、 NO_2 、 OR^c 、 NR^aR^b 、 $S(O)_iR^a$ 、 $NR^aS(O)_iR^b$ 、 $S(O)_iNR^aR^b$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)OR^a$ 、 $C(=S)OR^a$ 、 $O(C=S)R^a$ 、 $C(=O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(=O)R^b$ 、 $C(=S)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(=S)R^b$ 、 $NR^a(C=O)OR^b$ 、 $O(C=O)NR^aR^b$ 、 $NR^a(C=S)OR^b$ 、 $O(C=S)NR^aR^b$ 、 $NR^a(C=O)NR^aR^b$ 、 $NR^a(C=S)NR^aR^b$ 、 $C(=S)R^a$ 、 $C(=O)R^a$ 、 (C_3-C_6) シクロアルキル、単環式ヘテロアリール、及びフェニルを含み、ここで (C_3-C_6) シクロアルキル、単環式ヘテロアリール、及びフェニルの置換基は、例えば、 CH_3 、ハロメチル、ハロ、メトキシ、又はハロメトキシにより、任意に及び独立して置換される。各 R^a 及び各 R^b は独立して、H又は (C_1C_6) アルキルであり、ここで R^a 又は R^b により表される (C_1C_6) アルキル基は、例えばヒドロキシル又は (C_1C_3) アルコキシにより、任意に置換され； R^c は、H、ハロ (C_1C_6) アルキル、又は (C_1C_6) アルキルであり、ここで R^c により表される (C_1C_6) アルキル基は、例えば、ヒドロキシル又は (C_1C_3) アルコキシにより任意に置換され；並びに、 i は、0、1、又は2であり、 $=O$ もまた、アルキル、シクロアルキル、及び複素環に好適な置換基である。

【0239】

好適な置換基はまた、以下を含んでよい： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、保護されたヒドロキシ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、保護されたアミノ、 $-NH-C_1-C_{12}$ アルキル、 $-NH-C_2-C_{12}$ アルケニル、 $-NH-C_2-C_{12}$ アルケニル、 $-NH-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、 $-NH$ アリール、 $-NH$ ヘテロアリール、 $-NH$ ヘテロシクロアルキル、 $-ジアルキルアミノ$ 、 $-ジアリールアミノ$ 、 $-ジヘテロアリール$

アミノ、 $-O-C_1-C_{12}$ -アルキル、 $-O-C_2-C_{12}$ -アルケニル、 $-O-C_2-C_{12}$ -
 $-$ アルケニル、 $-O-C_3-C_{12}$ -シクロアルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリ
 ール、 $-O$ -ヘテロシクロアルキル、 $-C(O)-C_1-C_{12}$ -アルキル、 $-C(O)-C_2-C_{12}$ -
 $-$ アルケニル、 $-C(O)-C_2-C_{12}$ -アルケニル、 $-C(O)-C_3-C_{12}$ -
 $-$ シクロアルキル、 $-C(O)$ -アリール、 $-C(O)$ -ヘテロアリール、 $-C(O)$ -ヘ
 テロシクロアルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CONH-C_1-C_{12}$ -アルキル、 $-CONH-C_2-C_{12}$ -
 $-$ アルケニル、 $-CONH-C_2-C_{12}$ -アルケニル、 $-CONH-C_3-C_{12}$ -
 $-$ シクロアルキル、 $-CONH$ -アリール、 $-CONH$ -ヘテロアリール、 $-CONH$ -ヘ
 テロシクロアルキル、 $-OCO_2-C_1-C_{12}$ -アルキル、 $-OCO_2-C_2-C_{12}$ -アル
 ケニル、 $-OCO_2-C_2-C_{12}$ -アルケニル、 $-OCO_2-C_3-C_{12}$ -シクロアルキル
 、 $-OCO_2$ -アリール、 $-OCO_2$ -ヘテロアリール、 $-OCO_2$ -ヘテロシクロアルキ
 ル、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONH-C_1-C_{12}$ -アルキル、 $-OCONH-C_2-C_{12}$ -
 $-$ アルケニル、 $-OCONH-C_2-C_{12}$ -アルケニル、 $-OCONH-C_3-C_{12}$ -シクロ
 アルキル、 $-OCONH$ -アリール、 $-OCONH$ -ヘテロアリール、 $-OCONH$ -ヘ
 テロシクロアルキル、 $-NHC(O)-C_1-C_{12}$ -アルキル、 $-NHC(O)-C_2-C_{12}$ -
 $-$ アルケニル、 $-NHC(O)-C_2-C_{12}$ -アルケニル、 $-NHC(O)-C_3-C_{12}$ -
 $-$ シクロアルキル、 $-NHC(O)$ -アリール、 $-NHC(O)$ -ヘテロアリール、 $-N$
 $H C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、 $-NHCO_2-C_1-C_{12}$ -アルキル、 $-NHCO_2$ -
 $-C_2-C_{12}$ -アルケニル、 $-NHCO_2-C_2-C_{12}$ -アルケニル、 $-NHCO_2-C_3-$
 C_{12} -シクロアルキル、 $-NHCO_2$ -アリール、 $-NHCO_2$ -ヘテロアリール、 $-NH$
 CO_2 -ヘテロシクロアルキル、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH-C_1-C_{12}$ -
 $-$ アルキル、 $-NHC(O)NH-C_2-C_{12}$ -アルケニル、 $-NHC(O)NH-C_2-$
 C_{12} -アルケニル、 $-NHC(O)NH-C_3-C_{12}$ -シクロアルキル、 $-NHC(O)$
 NH -アリール、 $-NHC(O)NH$ -ヘテロアリール、 $NHC(O)NH$ -ヘテロシク
 ロアルキル、 $-NHC(S)NH_2$ 、 $-NHC(S)NH-C_1-C_{12}$ -アルキル、 $-NH$
 $C(S)NH-C_2-C_{12}$ -アルケニル、 $-NHC(S)NH-C_2-C_{12}$ -アルケニル、
 $-NHC(S)NH-C_3-C_{12}$ -シクロアルキル、 $-NHC(S)NH$ -アリール、 $-$
 $NHC(S)NH$ -ヘテロアリール、 $-NHC(S)NH$ -ヘテロシクロアルキル、 $-N$
 $H C(NH)NH_2$ 、 $-NHC(NH)NH-C_1-C_{12}$ -アルキル、 $-NHC(NH)N$
 $H-C_2-C_{12}$ -アルケニル、 $-NHC(NH)NH-C_2-C_{12}$ -アルケニル、 $-NHC$
 $(NH)NH-C_3-C_{12}$ -シクロアルキル、 $-NHC(NH)NH$ -アリール、 $-NH$
 $C(NH)NH$ -ヘテロアリール、 $-NHC(NH)NH$ -ヘテロシクロアルキル、 $-NH$
 $C(NH)-C_1-C_{12}$ -アルキル、 $-NHC(NH)-C_2-C_{12}$ -アルケニル、 $-NH$
 $C(NH)-C_2-C_{12}$ -アルケニル、 $-NHC(NH)-C_3-C_{12}$ -シクロアルキル、
 $-NHC(NH)$ -アリール、 $-NHC(NH)$ -ヘテロアリール、 $-NHC(NH)$ -
 $-$ ヘテロシクロアルキル、 $-C(NH)NH-C_1-C_{12}$ -アルキル、 $-C(NH)NH-C$
 $2-C_{12}$ -アルケニル、 $-C(NH)NH-C_2-C_{12}$ -アルケニル、 $C(NH)NH-C$
 $3-C_{12}$ -シクロアルキル、 $-C(NH)NH$ -アリール、 $-C(NH)NH$ -ヘテロア
 リール、 $-C(NH)NH$ -ヘテロシクロアルキル、 $-S(O)-C_1-C_{12}$ -アルキル、
 $-S(O)-C_2-C_{12}$ -アルケニル、 $-S(O)-C_2-C_{12}$ -アルケニル、 $-S(O)$
 $-C_3-C_{12}$ -シクロアルキル、 $-S(O)$ -アリール、 $-S(O)$ -ヘテロアリール、
 $-S(O)$ -ヘテロシクロアルキル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH-C_1-C_{12}$ -アルキル、
 $-SO_2NH-C_2-C_{12}$ -アルケニル、 $-SO_2NH-C_2-C_{12}$ -アルケニル、 $-SO_2$
 $NH-C_3-C_{12}$ -シクロアルキル、 $-SO_2NH$ -アリール、 $-SO_2NH$ -ヘテロアリ
 ール、 $-SO_2NH$ -ヘテロシクロアルキル、 $-NH SO_2-C_1-C_{12}$ -アルキル、 $-N$
 $H SO_2-C_2-C_{12}$ -アルケニル、 $-NH SO_2-C_2-C_{12}$ -アルケニル、 $-NH SO_2$ -
 $-C_3-C_{12}$ -シクロアルキル、 $-NH SO_2$ -アリール、 $-NH SO_2$ -ヘテロアリール
 、 $-NH SO_2$ -ヘテロシクロアルキル、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、 $-$ アリール
 、 $-$ アリールアルキル、 $-$ ヘテロアリール、 $-$ ヘテロアリールアルキル、 $-$ ヘテロシク
 ロアルキル、 $-C_3-C_{12}$ -シクロアルキル、ポリアルコキシアルキル、ポリアルコキシ、

10

20

30

40

50

ーメトキシメトキシ、ーメトキシエトキシ、ーSH、ーSーC₁ーC₁₂ーアルキル、ーSーC₂ーC₁₂ーアルケニル、ーSーC₂ーC₁₂ーアルケニル、ーSーC₃ーC₁₂ーシクロアルキル、ーSーアリール、ーSーヘテロアリール、ーSーヘテロシクロアルキル、又はメチルチオメチル。

【0240】

「患者」又は「対象」は、哺乳動物、例えば、ヒト、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、又は非-ヒト霊長類、例えばサル、チンパンジー、ヒヒ又はアカゲザルである。

【0241】

「有効量」又は「治療的有效量」は、化合物又は医薬組成物と結びつけて使用される場合、本明細書記載のように対象における疾患を治療又は予防するのに有効な量である。

10

【0242】

対象に関して、用語「治療する」は、対象の障害の少なくとも1つの症状の改善を指す。治療するは、障害を治癒する、改善する又は少なくとも部分的に回復することを含む。

【0243】

本出願の化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物はまた、疾患、病態又は障害を予防するために使用することができる。本明細書において使用される「予防する」又は「予防」は、疾患、病態又は障害の症状又は合併症の発症を軽減するか又は排除することを説明している。

【0244】

用語「障害」は、この出願において、別に指摘しない限りは、用語疾患、病態、又は疾患を意味するように使用され、且つこれらと互換的に使用される。

20

【0245】

本明細書において使用される用語RAD51が役割を果たす疾患又は障害は、RAD51が役割を果たすことがわかっている任意の疾患又は他の有害な状態を意味する。従って、本出願の別の実施態様は、RAD51が役割を果たすことがわかっている1又は複数の疾患の治療又は重症度の軽減に関する。

【0246】

医薬組成物

本明細書において開示された化合物は、RAD51インヒビターである。本出願の医薬組成物は、1もしくは複数のRAD51インヒビター、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物、並びに医薬として許容し得る担体又は希釈剤を含有する。

30

【0247】

「医薬組成物」は、本出願の化合物を、対象への投与に適した形状で含有する製剤である。一部の実施態様において、医薬組成物は、バルク又は単位剤形である。単位剤形は、例えば、カプセル、IVバッグ、錠剤、エアロゾル吸入器の単回ポンプ又はバイアルを含む、様々な形状のいずれかである。組成物の単位用量中の活性成分（例えば、開示された化合物又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物の製剤）の量は、有効量であり、並びに関与した特定の治療に従い変動する。当業者は、時には患者の年齢及び病態に応じて用量に慣習的変動を加える必要があることを理解するであろう。用量はまた、投与経路によっても左右されるであろう。経口、経肺、経直腸、非経口、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、吸入、口腔内、舌下、胸膜腔内、髄腔内、鼻腔内などを含む、様々な経路が、企図される。本出願の化合物の局所投与又は経皮投与のための剤形は、散剤、スプレー、軟膏、泥膏、クリーム、ローション、ゲル剤、液剤、貼付剤及び吸入剤を含む。一部の実施態様において、本活性化合物は、無菌条件下で、医薬として許容し得る担体と、及び必要とされる任意の保存剤、緩衝液又は噴射剤と混合される。

40

【0248】

本明細書において使用される語句「医薬として許容し得る」は、妥当な医学的判断の範囲内で、妥当なベネフィット／リスク比と釣り合い、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題もしくは合併症を伴わずに、ヒト及び動物の組織と接触して使用するのに

50

適している、それらの化合物、材料、組成物、担体、及び／又は剤形を指す。

【0249】

「医薬として許容し得る担体」及び「医薬として許容し得る希釈剤」は、活性物質の製剤化及び／又は対象への投与及び／又は対象による吸収を支援し、且つ対象への著しい有害な毒性作用を引き起こすことなく、本出願の組成物に含有することができる物質を指す。医薬として許容し得る担体及び／又は希釈剤の非限定的例は、水、NaCl、通常の食塩水、乳酸リンゲル液、通常のショ糖、通常のブドウ糖、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング、甘味料、香味剤、塩溶液（リンゲル液など）、アルコール、油類、ゼラチン、乳糖、アミロースもしくはデンプンなどの炭水化物、脂肪酸エステル、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリジン、及び色素などを含む。そのような調製品は、滅菌することができ、望ましいならば、本明細書に提供される化合物の活性と有害に反応しないか又は干渉しない、滑沢剤、保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を及ぼす塩、緩衝剤、着色剤などの助剤、及び／又は芳香性物質などと混合することができる。当業者は、他の医薬賦形剤は、開示された化合物の使用に適していることを認めるであろう。

10

【0250】

この出願において使用される用語「担体」は、担体、賦形剤、及び希釈剤を包含し、並びに対象の1つの臓器又は体の一部から、別の臓器又は体の一部への医薬品の運搬又は輸送に関与する、液体又は固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒又はカプセル封入材などの、材料、組成物又はビヒクルを意味する。

20

【0251】

本内容の医薬組成物は任意に、そのための1又は複数の医薬として許容し得る担体及び／又は希釈剤、例えば乳糖、デンプン、セルロース及びデキストロースなどを含有する。また香味剤；甘味料；並びにメチル、エチル、プロピル及びブチルパラベンなどの保存剤などの他の賦形剤も、含有され得る。好適な賦形剤のより完全な列挙は、「医薬賦形剤ハンドブック」(第5版、Pharmaceutical Press (2005))において認めることができる。当業者は、様々な種類の投与経路に適した製剤をどのように調製するかを知っているであろう。好適な製剤の選択及び調製のための慣習の手順及び成分は、例えば、「レミントン薬科学」(2003—第20版)、及び1999年に刊行された「米国薬局方：国民医薬品集」(USP 24 NF19)に説明されている。担体、希釈剤及び／又は賦形剤は、医薬組成物の他の成分と適合性があり及びそのレシピエントに対し有害ではないという意味において「許容し得る」。

30

【0252】

本出願の医薬組成物は、その意図された投与経路と適合性があるように製剤化される。投与経路の例は、非経口、例えば静脈内、皮内、皮下、経口（例えば、吸入）、経皮（局所）、及び経粘膜的投与を含む。非経口、皮内、又は皮下適用に使用される液剤又は懸濁剤は、以下の成分を含むことができる：注射用水、食塩水、不揮発油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール又は他の合成溶媒などの、滅菌希釈剤；ベンジルアルコール又はメチルパラベンなどの、抗菌剤；アスコルビン酸又は亜硫酸水素ナトリウムなどの、抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸などの、キレート剤；酢酸塩、クエン酸塩又はリン酸塩などの、緩衝剤；並びに、塩化ナトリウム又はデキストロースなどの、浸透圧調節剤。pHは、塩酸又は水酸化ナトリウムなどの、酸又は塩基により調節することができる。非経口調製品は、ガラス又はプラスチックにより製造された、アンプル、使い捨て注射器又は反復投与用バイアル中に封入することができる。

40

【0253】

本出願の化合物又は医薬組成物は、化学療法的治療について現在使用される多くの周知の方法において、対象へ投与することができる。例えば癌治療に関して、本出願の化合物は、腫瘍へ直接注射されるか、血流もしくは体腔へ注射されるか、又は経口服用されるか、又は貼付剤により皮膚を通じて適用されてよい。選択された投与量は、効果的治療を構成するのに十分でなければならないが、許容し難い副作用を引き起こすほど高くはない。

50

疾患状態（例えば、癌、前癌など）及び患者の健康の状況は、好ましくは治療後の妥当な期間の間又は期間について密接にモニタリングされるべきである。

【0254】

本明細書において使用される用語「治療的有効量」は、確定された疾患又は病態を治療、回復、又は予防するための、或いは検出可能な治療的又は阻害的効果を示すための、医薬品の量を指す。この効果は、当該技術分野において公知の任意のアッセイ方法により検出することができる。対象に関する正確な有効量は、対象の体重、サイズ、及び健康状態；病態の性質及び程度；並びに、投与に関して選択された治療薬又は治療薬の組合せによって左右されるであろう。所定の状況に関する治療的有効量は、臨床医の技術及び判断内である慣習的実験により決定することができる。

10

【0255】

任意の化合物に関して、治療的有効量は最初に、例えば新生細胞などの細胞培養アッセイにおいて、又は動物モデル、通常ラット、マウス、ウサギ、イヌ、もしくはブタにおいてのいずれかにおいて推定することができる。動物モデルは、適切な濃度範囲及び投与経路を決定するために使用することもできる。次にそのような情報を用いて、ヒトにおける有用な投与量及び投与経路を決定することができる。例えばED₅₀（集団の50%において治療的に有効な投与量）及びLD₅₀（集団の50%が致命的な投与量）など、治療的／予防的有効性及び毒性は、細胞培養又は実験動物において標準の医薬手順において決定されてよい。毒性効果と治療効果の間の投与量比は、治療指数であり、並びにこれは、比LD₅₀／ED₅₀として表される。大きい治療指数を示す医薬組成物が、好ましい。用量は、利用される剤形、患者の感受性、及び投与経路に応じて、この範囲内を変動してよい。

20

【0256】

用量及び投与は、活性物質（複数可）の十分なレベルを提供し、及び所望の効果を維持するように、調節される。考慮され得る因子は、疾患の状態の重症度、対象の全般的健康状態、対象の年齢、体重及び性別、食事、投与の時刻及び頻度、併用薬（複数可）、反応感受性、並びに療法に対する忍容性／応答を含む。長期間作用する医薬組成物は、特定の製剤の半減期及びクリアランス率に応じて、3～4日毎、毎週、又は2週間に1回投与されてよい。

【0257】

本出願の活性化合物（すなわち、式（I）の化合物）を含有する医薬組成物は、例えば、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠作製、すりつぶし、乳化、カプセル封入、封入、又は凍結乾燥のプロセスにより、一般に公知の様式において製造されてよい。医薬組成物は、医薬的に使用することができる調製品への活性化合物の加工処理を促進する賦形剤及び／又は補助剤を含む1又は複数の医薬として許容し得る担体を使用する、従来の様式で製剤化されてよい。当然、好適な製剤は、選択された投与経路に依存する。

30

【0258】

注射用途に適した医薬組成物は、無菌水溶液（水に可溶性である場合）又は分散液、並びに無菌の注射用溶液又は分散液の即時調製のための無菌の散剤を含む。静脈内投与に関して、好適な担体は、生理食塩水、静菌水、クレモフォールEL(商標)(BASF、Parsippany, N.J.)又はリン酸緩衝食塩水（PBS）を含む。全ての場合において、この組成物は、無菌でなければならず、及び容易な注射可能性が存在する程度に流動的であるはずである。製造及び貯蔵の条件下では安定してなければならず、並びに細菌及び真菌などの、微生物の夾雑作用に対し保存されなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコールなど）、並びにそれらの好適な混合物を含む、溶媒又は分散媒であることができる。適切な流動性は、例えばレシチンなどのコーティングの使用によるか、分散液の場合に必要な粒度の維持によるか、及び界面活性剤の使用により、維持することができる。微生物の作用の防止は、様々な抗菌薬及び抗真菌薬、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなどにより達成することができる。多くの場合において、組成物中に、等張化剤、例えば、糖類、マンニトール、ソルビトールなどのポリ

40

50

アルコール、塩化ナトリウムを含むことが好ましいであろう。注射用組成物の長期間の吸収は、組成物中に、吸収を遅延する物質、例えば、アルミニウムモノステアレート及びゼラチンなどを含むことにより、もたらされ得る。

【0259】

無菌の注射用溶液は、必要に応じて、先に列挙した成分の1つ又は組合せと共に、好適な溶媒中に必要量の活性化化合物を取込み、その後濾過滅菌することにより、調製することができる。一般に、分散液は、基本的分散媒及び先に列挙されたものから必要な他の成分を含む無菌ビヒクルへ、活性化化合物を取込むことにより調製される。無菌の注射用溶液の調製のための無菌散剤の場合、調製方法は、真空乾燥及びフリーズドライであり、これはそれらの先に滅菌濾過した溶媒からの追加の所望の成分を加えた活性成分の散剤を生じる。

10

【0260】

経口組成物は一般に、不活性希釈剤又は可食性の医薬として許容し得る担体を含む。これらは、ゼラチンカプセル内に封入されるか、又は錠剤へ圧縮されることができる。経口治療的投与の目的のために、活性化化合物は、賦形剤と共に組み込まれ、錠剤、トローチ剤、又はカプセル剤の形状で使用されることができる。経口組成物はまた、含嗽剤として使用するために、液体担体を使用し調製することもでき、ここで液体担体中の化合物は、経口適用され、口内洗浄され(swished)、吐き出されるか又は飲み込まれる。医薬として適合し得る結合剤、及び／又はアジュバント材料は、この組成物の一部として含まれることができる。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤などは、以下の成分のいずれか又は類似の性質の化合物を含むことができる：微結晶性セルロース、トラガカントガム又はゼラチンなどの、結合剤；デンプン又は乳糖などの、賦形剤；アルギン酸、プリモゲル(Primogel)、又はトウモロコシデンプンなどの、崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム又はSterotesなどの、滑沢剤；コロイド状二酸化ケイ素などの、流動促進剤；ショ糖又はサッカリンなどの、甘味剤；或いは、ペパーミント、サリチル酸メチル又はオレンジ香料などの、香味剤。

20

【0261】

吸入投与のためには、本化合物は、好適な噴射剤、例えば二酸化炭素などの気体を含む加圧容器もしくはディスペンサー、又はネブライザーから、エアロゾルスプレーの形状で送達される。

【0262】

全身投与はまた、経粘膜的又は経皮的手段により投与することもできる。経粘膜又は経皮投与に関して、透過すべき障壁に対し適切な浸透剤が、製剤中で使用される。そのような浸透剤は一般に、当該技術分野において公知であり、並びに例えば経粘膜投与に関して、界面活性剤、胆汁塩、及びフシジン酸誘導体を含む。経粘膜投与は、鼻腔内噴霧器又は坐剤の使用を介して達成され得る。経皮投与に関して、活性化化合物は、当該技術分野において一般に公知のように、軟膏、膏薬、ゲル剤、又はクリームへ製剤化される。

30

【0263】

この活性化化合物は、インプラント及びマイクロカプセル封入された送達システムを含む、制御放出製剤のように、体からの迅速な排泄に対し本化合物を保護する医薬として許容し得る担体と共に調製され得る。エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、及びポリ乳酸などの、生分解性ポリマー、生体適合性ポリマーを使用することができる。そのような製剤の調製方法は、当業者には明らかであろう。これらの材料はまた、Alza Corporation及びNova Pharmaceuticals, Incから商業的に入手することができる。リボソーム懸濁液（ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体により感染細胞に標的化されたりリボソームを含む）もまた、医薬として許容し得る担体として使用することができる。これらは、例えば、米国特許第4,522,811号に記載されているような、当業者に公知の方法に従い調製することができる。

40

【0264】

投与が容易であり及び用量が均一であるために単位用量の形状で、経口又は非経口の組成物を製剤化することは、特に利点がある。本明細書において使用される単位用量の形状

50

は、治療されるべき対象に関して均一な用量として適している物理的に個別の単位を指し；各単位は、必要な医薬担体と関連付けられて所望の治療効果を生じるように計算された活性化合物の予め決められた量を含む。本出願の単位用量の形状に関する詳細は、活性化合物の独自の特徴及び達成されるべき特定の治療効果により指示され且つこれに直接左右される。

【0265】

治療的適用において、本出願と結びつけて使用される医薬組成物の用量は、選択された用量に影響を及ぼす他の因子の中でも、物質、レシピエント患者の年齢、体重、及び臨床状態、並びに療法を投与する臨床医又は実践者の経験及び判断に応じて変動する。一般に投与量は、腫瘍の成長を結果的に遅延するのに十分、及び好ましくは退縮するのに十分、同じく好ましくは癌の完全な退縮を引き起こすのに十分であるはずである。用量は、約0.01mg/kg/日～約5000mg/kg/日の範囲であることができる。医薬品の有効量は、臨床医又は他の資格認定された観察者により注視されるような客観的に同定可能な改善を提供するものである。例えば、対象における腫瘍の退縮は、腫瘍の直径に関して測定されてよい。腫瘍の直径の減少は、退縮を示す。退縮はまた、治療が停止した後の腫瘍再発の不良によっても示される。本明細書において使用される用語「用量有効な様式」とは、対象又は細胞において所望の生物学的効果を生じる活性化合物の量を指す。

【0266】

本医薬組成物は、投与に関する説明書と一緒に、容器、パック、又はディスペンサー中に含まれることができる。

【0267】

本化合物を利用する投薬計画は、患者の類型、種、年齢、体重、性別及び医学的状态；治療される状態の重症度；投与経路；患者の腎臓及び肝臓の機能；並びに、利用される特定の化合物又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物を含む様々な要因に従い選択される。通常の技能の医師又は獣医師は、病態の進行を防止、反撃又は停止するために必要とされる薬物の有効量を、容易に決定し且つ処方することができる。

【0268】

本出願で開示された化合物の製剤及び投与の技術は、「レミントン：薬学の科学と実践」、第19版、Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)に認めることができる。ある実施態様において、本明細書に記載された化合物、及びその医薬として許容し得る塩又は溶媒和物は、医薬として許容し得る担体又は希釈剤と組合せた医薬調製品において使用される。好適な医薬として許容し得る担体は、不活性の固形の充填剤又は希釈剤及び無菌の水溶液又は有機溶液である。本化合物又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物は、本明細書において記載された範囲内の望ましい用量を提供するのに十分な量で、そのような医薬組成物中に存在するであろう。

【0269】

本明細書において使用される全ての百分率及び比率は、別に指定しない限りは、重量による。本出願の他の特徴及び利点は、様々な実施例から明らかである。提供される実施例は、本出願を實踐する上で有用な様々な成分及び方法論を例証している。これらの実施例は、請求された出願を限定するものではない。本出願を基に、当業者は、本出願の實踐に有用な他の成分及び方法論を確定し且つ利用することができる。

【0270】

化合物の使用法

本出願は、1又は複数の開示された化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物、又は対応する医薬組成物の有効量を対象へ投与することによる、RAD51の阻害により回復され得る疾患又は障害を伴う対象を治療する方法を提供する。RAD51の阻害により回復され得る疾患は、癌、自己免疫疾患、免疫不全症、又は神経変性疾患の治療を含む。

【0271】

本出願は更に、RAD51が役割を果たす疾患又は障害、例えば癌、自己免疫疾患、免

10

20

30

40

50

疫不全症、又は神経変性疾患を治療する方法に関する。この方法は、本明細書において開示された化合物又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物又は本明細書において開示された医薬組成物の有効量を、それを必要とする対象へ投与することを含む。

【0272】

一局面において、癌、自己免疫疾患、免疫不全症、又は神経変性疾患を治療する方法が、本明細書において説明され、この方法は、本明細書記載の組成物、例えば本出願の化合物を含有する組成物の治療的に有効な投与量を、癌、自己免疫疾患、免疫不全症、又は神経変性疾患の治療を必要とする対象へ、投与することを含む。

【0273】

一部の実施態様において、本明細書記載の組成物、例えば本出願の化合物を含有する組成物の治療的に有効な投与量を、癌の治療を必要とする対象へ投与することを含む、癌を治療する方法が、本明細書において説明される。

10

【0274】

一部の実施態様において、本明細書記載の組成物、例えば本出願の化合物を含有する組成物の治療的に有効な投与量を、自己免疫疾患の治療を必要とする対象へ投与することを含む、自己免疫疾患を治療する方法が、本明細書において説明される。

【0275】

一部の実施態様において、本明細書記載の組成物、例えば本出願の化合物を含有する組成物の治療的に有効な投与量を、免疫不全症の治療を必要とする対象へ投与することを含む、免疫不全症を治療する方法が、本明細書において説明される。

20

【0276】

一部の実施態様において、本明細書記載の組成物、例えば本出願の化合物を含有する組成物の治療的に有効な投与量を、神経変性疾患の治療を必要とする対象へ投与することを含む、神経変性疾患を治療する方法が、本明細書において説明される。

【0277】

本出願は更に、RAD51が役割を果たす疾患又は障害、例えば、癌、自己免疫疾患、免疫不全症、又は神経変性疾患の治療のための医薬品の製造における、本明細書において開示された化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物、又は本明細書において開示された医薬組成物の使用に関する。

【0278】

本出願は、RAD51の阻害により回復され得る疾患又は障害の治療のための医薬品の製造における、本明細書において開示された化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物、又は本明細書において開示された医薬組成物の使用を提供する。

30

【0279】

一局面において、癌、自己免疫疾患、免疫不全症、又は神経変性疾患の治療のための医薬品の製造における、本明細書において開示された化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物、又は本明細書において開示された医薬組成物の使用が、本明細書において説明される。

【0280】

一局面において、癌の治療のための医薬品の製造における、本明細書において開示された化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物、又は本明細書において開示された医薬組成物の使用が、本明細書において説明される。

40

【0281】

一局面において、自己免疫疾患の治療のための医薬品の製造における、本明細書において開示された化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物、又は本明細書において開示された医薬組成物の使用が、本明細書において説明される。

【0282】

一局面において、免疫不全症の治療のための医薬品の製造における、本明細書において開示された化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物、又は本明細書において開示された医薬組成物の使用が、本明細書において説明される。

50

【0283】

一局面において、神経変性疾患の治療のための医薬品の製造における、本明細書において開示された化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物、又は本明細書において開示された医薬組成物の使用が、本明細書において説明される。

【0284】

本出願は更に、RAD51が役割を果たす疾患又は障害、例えば、癌、自己免疫疾患、免疫不全症、又は神経変性疾患の治療における使用のための、本明細書において開示された化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物、又は本明細書において開示された医薬組成物に関する。

【0285】

本出願は、RAD51の阻害により回復され得る疾患又は障害の治療において使用するための、本明細書において開示された化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物、又は本明細書において開示された医薬組成物を提供する。

【0286】

一局面において、癌、自己免疫疾患、免疫不全症、又は神経変性疾患の治療において使用するための、本明細書において開示された化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物、又は本明細書において開示された医薬組成物が、本明細書において説明される。

【0287】

一局面において、癌の治療において使用するための、本明細書において開示された化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物、又は本明細書において開示された医薬組成物が、本明細書において説明される。

【0288】

一局面において、自己免疫疾患の治療において使用するための、本明細書において開示された化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物、又は本明細書において開示された医薬組成物が、本明細書において説明される。

【0289】

一局面において、免疫不全症の治療において使用するための、本明細書において開示された化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物、又は本明細書において開示された医薬組成物が、本明細書において説明される。

【0290】

一局面において、神経変性疾患の治療において使用するための、本明細書において開示された化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物、又は本明細書において開示された医薬組成物が、本明細書において説明される。

【0291】

本出願は更に、RAD51が役割を果たす疾患又は障害、例えば、癌、自己免疫疾患、免疫不全症、又は神経変性疾患の治療における本明細書において開示された化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物、又は本明細書において開示された医薬組成物の使用に関する。

【0292】

本出願は、RAD51の阻害により回復され得る疾患又は障害の治療における、本明細書において開示された化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物、又は本明細書において開示された医薬組成物の使用を提供する。

【0293】

一局面において、癌、自己免疫疾患、免疫不全症、又は神経変性疾患の治療における、本明細書において開示された化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物、又は本明細書において開示された医薬組成物の使用が、本明細書において説明される。

【0294】

一局面において、癌の治療における、本明細書において開示された化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物、又は本明細書において開示された医薬組成物の

10

20

30

40

50

使用が、本明細書において説明される。

【0295】

一局面において、自己免疫疾患の治療における、本明細書において開示された化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物、又は本明細書において開示された医薬組成物の使用が、本明細書において説明される。

【0296】

一局面において、免疫不全症の治療における、本明細書において開示された化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物、又は本明細書において開示された医薬組成物の使用が、本明細書において説明される。

【0297】

一局面において、神経変性疾患の治療における、本明細書において開示された化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物、又は本明細書において開示された医薬組成物の使用が、本明細書において説明される。

【0298】

一部の実施態様において、対象は、参照レベルと比べ、1又は複数の細胞型において生じる増大したレベルのDNA損傷を有すると決定された対象であることができる。本明細書において使用される「DNA損傷」は、細胞内に存在するDNAの切断、切れ目、及び変異を指す。一部の実施態様において、DNA損傷は、一本鎖切断（例えば「切れ目」）、二本鎖切断（DSB）、及び変異の1又は複数を含むことができる。一部の実施態様において、DNA損傷は、1又は複数のDSBであることができる。本明細書において使用される「変異」は、参照の野生型細胞と比較した細胞の遺伝物質の変化又は相違、例えば欠失、挿入、SNP、遺伝子再編成、及び／又は外来遺伝子もしくは配列の導入を指す。

【0299】

一部の実施態様において、対象が、DNA損傷プロセス又はDNA編集酵素の増大したレベル及び／又は活性を有すると決定される場合に、この対象は、増大したレベルのDNA損傷を有すると決定されることができる。本明細書において使用される「DNA損傷プロセス」は、1又は複数の型のDNA損傷を引き起こす細胞における任意の活性又はプロセスを指す。

【0300】

一部の実施態様において、増大したレベルのDNA損傷は、例えば細胞のゲノムの全て又は一部における全体的変異状態を決定することによる、増大したレベルの変異であることができる。参照細胞における全体的変異状態よりも少なくとも2%大きい、例えば2%以上大きい、3%以上大きい、5%以上大きい、10%以上大きい、又は20%以上大きい全体的変異状態は、DNA編集酵素の活性の増大した、上昇した、及び／又は著しいレベルの指標であることができる。一部の実施態様において、高頻度変異のレベルが、決定され得る。一部の実施態様において、全ゲノム又はその一部における全体的変異状態は、FISH、全ゲノム配列決定、ハイスループット配列決定、エキソーム解析、ハイブリダイゼーション、及び／又はPCRを用いて、決定することができる。一部の実施態様において、DNA編集酵素の活性は、非限定的にIGH、BCL6、MYC、BCL11A、CD93、PIM1及び／又はPAX5を含む、特異的標的遺伝子における高頻度変異のレベルを決定することにより、測定することができる。一部の実施態様において、DNA編集酵素は、AIDである。一部の実施態様において、参照細胞におけるIGH、BCL6、MYC、BCL11A、CD93、PIM1及び／又はPAX5の変異のレベルよりも、少なくとも2%大きい、例えば2%以上大きい、3%以上大きい、5%以上大きい、10%以上大きい、又は20%以上大きいIGH、BCL6、MYC、BCL11A、CD93、PIM1及び／又はPAX5を含む特異的標的遺伝子における変異のレベルは、増大した、上昇した、及び／又は著しいレベルのAID活性の指標であることができる。

【0301】

一部の実施態様において、増大したレベルのDNA損傷は、増大したレベルの二本鎖切

10

20

30

40

50

断 (DSB) であることができる。DSBのレベルは、非限定的例であるが、核型分析による、 γ -H2AX焦点形成(foci formation)による、及び／又は例えばDNA切断検出fish(DBD-FISH)(Volpi及びBridger、BioTechniques, Vol. 45, No. 4, October 2008, pp. 385-409)など、DNA二本鎖切断を検出するためのFISH解析の使用により、決定され得る。

【0302】

一部の実施態様において、増大したレベルのDNA損傷は、増大したレベルの一本鎖切断であることができる。DNAにおける一本鎖切断のレベルは、非限定的例であるが、COMETアッセイ、FISH、又は一本鎖切断－特異的プローブの使用により決定され得る。一本鎖及び二本鎖の両方のDNA切断の検出は、当該技術分野において公知であり、及び例えば、Kumariら、EXCLI Journal 2009 7:44-62、並びにMotallebら、Research Journal of Applied Sciences, Engineering and Technology 2012 4: 1888-1894において説明されており；その各々はその全体が引用により本明細書中に組み込まれている。

10

【0303】

一部の実施態様において、DNA損傷プロセスの活性の増大したレベルは、DNA編集酵素の増大したレベル及び／又は活性を含むことができる。一部の実施態様において、本明細書記載の技術は、本出願の化合物により、活性のあるDNA編集酵素を有する細胞を処理することを指示している。一部の実施態様において、本明細書記載の技術は、本出願の化合物により、増大したレベル及び／又は活性のDNA編集酵素を有する細胞を処理することを指示している。本明細書記載の「DNA編集酵素(DNA editing enzyme)」とは、DNAセグメントの変異、交換又は切り出しを通常触媒する酵素、特に点変異、DNA一本鎖切断、DNA二本鎖切断又はタンパク質－DNA付加物を生じる又はそれらの発生を促進することができる酵素を指す。本明細書において言及されるDNA編集酵素は、その作用は必ずしも位置－特異的ではない。同様に、これは、必ずしも細胞特異的ではない。一部の実施態様において、この細胞は、そのような酵素を検出可能な量発現しているB細胞である。

20

【0304】

DNA編集酵素の非限定的例は、組換え活性化遺伝子1 (RAG1 ; NCBI Gene ID: 5896)、組換え活性化遺伝子1 (RAG2 ; NCBI Gene ID: 5897)、芽胞形成－特異性タンパク質11 (SPO11 ; NCBI Gene ID: 23626)、APOBECファミリーメンバーである1型トポイソメラーゼ；2型トポイソメラーゼ；及び／又は、AIDを含むが、これらに限定されるものではない。一部の実施態様において、DNA編集酵素は、AIDであることができる。

30

【0305】

一部の実施態様において、DNA編集酵素は、APOBEC (アポリポタンパクB mRNA編集酵素、触媒性ポリペプチド様) ファミリーの一員であることができる。本明細書において使用される「APOBECファミリー」とは、N末端亜鉛－依存型シチジンデアミナーゼ触媒ドメイン及びC末端偽触媒ドメインを有する、シチジンデアミナーゼ酵素のファミリーを指す。APOBECファミリーメンバーの非限定的例は、AID、APOBEC1 (例えば、NCBI Gene ID: 339)、APOBEC2 (例えば、NCBI Gene ID: 10930)、APOBEC3A (例えば、NCBI Gene ID: 200315)、APOBEC3B (例えば、NCBI Gene ID: 9582)、APOBEC3C (例えば、NCBI Gene ID: 27350)、APOBEC3E (例えば、NCBI Gene ID: 140564)、APOBEC3F (例えば、NCBI Gene ID: 200316)、APOBEC3G (例えば、NCBI Gene ID: 60489)、APOBEC3H (例えば、NCBI Gene ID: 164668)、及びAPOBEC4 (例えば、NCBI Gene ID: 403314)を含む。

40

【0306】

一部の実施態様において、DNA編集酵素は、1型トポイソメラーゼであることができる。一部の実施態様において、DNA編集酵素は、2型トポイソメラーゼであることがで

50

きる。トポイソメラーゼは、DNAにおける切断を生じ、ユニコイル(uncoil)を補助するか又はこの鎖を緩和する。2型トポイソメラーゼは、ATPを加水分解し、DSB切除を作出するが、1型トポイソメラーゼは、1本鎖切断を生じる。2型トポイソメラーゼの非限定的例は、トポイソメラーゼII(例えば、NCBI Gene ID: 7153及び7155)を含む。1型トポイソメラーゼの非限定的例は、トポイソメラーゼI(例えば、NCBI Gene ID: 7150)を含むことができる。

【0307】

本明細書記載の技術の実施態様は、本明細書記載の化合物は、DNA修復機序、例えば相同組換え修復を阻害することができるという発見を基にしている。活性化誘導シチジンデアミナーゼ(AID、又はAICDA、同じくARP2、CDA2又はHIGM2としても公知)は、アポリポタンパクB mRNA編集酵素、触媒性ポリペプチド様(APOBE)の一員であるDNA編集酵素であり、これは減弱された相同組換え能を持つ細胞(例えば、減弱されたDNA二本鎖切断修復能を伴う細胞)において、広範なゲノム切断及び細胞死を引き起こすであろう。従って、細胞におけるDNA編集酵素(例えば、AID)の増大した発現を検出し、その後この細胞を本出願の化合物と接触させ；これにより細胞死を生じることを含む、細胞死を引き起こす方法が、本明細書に提供される。従って、細胞におけるDNA編集酵素(例えば、AID)の発現を増大し、その後この細胞を本出願の化合物と接触させ；これにより細胞死を生じることを含む、細胞死を引き起こす方法が、本明細書に提供される。従って、細胞へDNA編集酵素(例えば、AID)の治療的有効量を投与し、その後この細胞を本出願の化合物と接触させ；これにより細胞死を生じることを含む、細胞死を引き起こす方法が、本明細書に提供される。

【0308】

AICDA遺伝子(NCBI Gene ID: 57379)によりコードされたAIDは、適切なB細胞機能に必要とされ、且つ胚中心細胞B細胞において最も顕著に発現される。このタンパク質は、免疫グロブリン遺伝子の体細胞高頻度変異、遺伝子変換、及びクラススイッチ組換えに関与している。AIDは、抗原-活性化された胚中心B細胞においてほぼ独占的に通常発現され、そこでこれは免疫グロブリンアイソタイプクラススイッチングを開始する(Manisら、2002, Trends Immunol, 23, 31-39; Chaudhuri及びAlt, Nat Rev Immunol, 2004, 4, 541-552; Longerichら、Curr Opin Immunol, 2006, 18, 164-174; Chaudhuriら、Adv Immunol 2007, 94, 157-214)。AIDは、活性化されたB細胞における、体細胞高頻度変異及び免疫グロブリンクラススイッチに必要とされる。AID発現は、CD40リガンド、B細胞受容体、IL4R、又はToll様受容体刺激により制御される(Crouchら、J Exp Med 2007 204: 1145-1156; Muramatsuら、J Biol Chem 1999 274: 18470-6)。活性化後、AIDは、一過性にアップレギュレーションされ、免疫グロブリン遺伝子内に配列非特異的様式で点変異又はDNA二本鎖切断を誘導し、その後ダウンレギュレーションされる(Longerichら、Curr Opin Immunol, 2006, 18, 164-176; Chaudhuriら、Adv Immunol 2007, 94, 157-214)。全体的に、AIDは、いずれか所定の時点で、正常細胞の小さい集団(抗原-活性化されたB細胞)においてのみ活性がある。AIDにより管理されるゲノム再編成及び変異は、機能的適応免疫に必要とされる、抗原-認識の多様性、受容体編集及びリンパ球エフェクター機能の発達に繋がる(Millsら、Immunol Rev 2003 194:77-95)。AIDは、オフターゲットの点変異活性を有することが、報告されている(Liu, M.ら、Nature 2008, 451, 841-845; Liu及びSchatz, Trends Immunol. 2009, 30, 173-181; Perez-Duranら、Carcinogenesis. 2007, 28(12):2427-33)。Robbianiらは、B細胞におけるAIDのオフターゲット活性、特にc-myc/IgH転座を報告している(Robbianiら、Mol Cell 2009, 36(4):631-41)。AID発現は、Bcl6トランスジェニックマウスにおいて腫瘍発達の速度を促進する(Pasqualucciら、2008, Nat. Genet. 40, 108-112)。しかし調節解除されたAIDは、B細胞において自発的な悪性腫瘍又は転座関連した癌を必ずしも引き起こさない(Mutoら、2006, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103, 2752-2757; Okazakiら、2003, J. Exp. Med. 197, 1173-1181; Shenら、2008, Mol. Immunol. 45,

10

20

30

40

50

1883-1892)。加えて、c-myc/IgH転座の促進におけるその役割にもかかわらず、AIDは、IL-6トランスジェニックマウス又はプリスタン処置したマウスにおける、各々、形質細胞増加症又は形質細胞腫の発達には、必要とされない(Kovalchukら、2007, J. Exp. Med. 204, 2989-3001; Ramiroら、2004, J. Exp. Med. 200, 1103-1110)。しかしほとんどのヒトB細胞リンパ腫関連した転座は、c-mycに関与せず、並びに多くはIg遺伝子に関与しない(Kuppers、2005, Oncogene 20, 5580-5594)。

【0309】

AIDの過剰発現が、慢性リンパ性白血病(CLL)において報告されている(Hancerら、Leuk Lymphoma. 2011 Jan;52(1):79-84; Heintelら、Leukemia. 2004 Apr; 18(4):756-62)。更に、AID発現は、急性転化B系統白血病に及び骨髄性白血病における治療抵抗性と相関し、並びに慢性Bリンパ性白血病における全般的予後不良に関連づけられることが示されている(Maoら、Br J Dermatol 2001, 145: 117-122; Chaudhuriら、Nature 2004, 430:992-8)。以下を含むが、これらに限定されるものではない、様々な癌由来の腫瘍細胞におけるAIDの更なる発現が、報告されている：肺、乳房、胃、結腸、小腸、肝臓の癌、及び胆管癌(Greeveら、Blood 2003, 1010, 3574-3580; Fel dhahnら、J Exp Med 2007, 204, 1157-1166; Kotaniら、PNAS USA 2007, 104, 1616-1620; Engelsら、2008, Appl Immunohistochem Mol Morphol 16, 521-529; Klemmら、2009, Cancer Cell 6, 232-245; Palaciosら、2010, Blood 115(22), 4488-4496; Leuenbergerら、2009, Mod Pathol 32, 177-186; Gruberら、2010, Cancer Res 70, 7411-7420); 炎症性癌(Marusawa, 2008, Int J Biochem Cell Biol.40, 399-402); 濾胞性リンパ腫(Hardiantiら、2004, Leukemia 18, 826-831; Shikataら、2012, Cancer Sci. 103(3):415-21); 甲状腺癌(Qiuら、2012, Mod Pathol 25(1),36-45); 乳癌(Borchertら、2011, BMC Cancer 11:347; Marusawaら、2011, Adv Immunol 111: 109-41; Zhangら、2012, Hum Pathol 43(3):423-34; Komoriら、2008, Hepatology 47(3):888-896; Hockley, 2010, Leukemia 24(5): 1084-6); 成人T細胞白血病(Nakamuraら、2011, Br J Dermatol. 165(2):437-9)。前文の参考文献は全て、それらの全体が引用により本明細書中に組み込まれている。

【0310】

上昇したレベルのAIDは、関節炎(Xuら、Scand. J. Immunol. 2009, 296, 2033-6)、及びMRL/lpr Fas (lpr/lpr) マウスの狼瘡モデル(Whiteら、2011, Autoimmunity 44(8), 585-98)において報告されている。前文の参考文献は全て、それらの全体が引用により本明細書中に組み込まれている。

【0311】

DSB修復が阻害される場合、AIDにより生成されるDSBの程度は、先に予想されたものよりもはるかに高く、並びにゲノム損傷の程度は、細胞死を生じる程重度である。従って、本明細書記載の技術の一部の実施態様において、以下を含む治療方法が提供される：(a) 上昇したレベルの活性化誘導シチジンデアミナーゼ(AID)を発現する細胞を有する対象を選択すること；並びに、(b) 治療的有效量の二本鎖切断修復のインヒビター(例えば、本出願の化合物)を、対象へ投与すること；ここでAIDの上昇したレベルは、健常個体由来の同じ型の細胞におけるAIDのレベルよりも高いAIDのレベルである。一部の実施態様において、上昇したレベルのAIDを発現する細胞は、B細胞である。一部の実施態様において、上昇したレベルのAIDを発現するB細胞は、癌性のB細胞又は自己免疫疾患に関連したB細胞である。一部の実施態様において、この対象は、ヒト対象であることができる。

【0312】

本明細書に提供される方法は、DNA二本鎖切断修復を阻害することにより、癌、自己免疫疾患、免疫不全症、又は神経変性障害を治療する。AIDは、広範なゲノム切断を生じ、並びに二本鎖切断修復インヒビターによる治療は、細胞それ自身により生じるこれらの病巣の修復を妨害するので、この阻害は、AIDを発現している細胞にとって致命的で

あることを証明する。これは、A I Dを発現している細胞、例えば癌性B細胞及び／又は自己免疫細胞に特異的である対象における細胞死を生じる。従って、本明細書記載のように、一部の実施態様において、特定の罹患した細胞の自己破壊を選択的に誘導する一方で、健常組織における意図しない副作用は軽減するという治療のパラダイムが提供される。

【0313】

一部の実施態様において、DNA編集酵素の増大したレベル及び／又は活性は、DNA編集酵素mRNAの増大したレベルであることができる。mRNAレベルは、例えば、生化学的技術及び分子生物学的技術、例えばノーザンブロッティング又は他のハイブリダイゼーションアッセイ、ヌクレアーゼプロテクションアッセイ、逆転写（定量的RT-PCR）技術、RNA-Seq、ハイスループットシーケンシングなどを使用し、評価することができる。そのようなアッセイは、当業者に周知である。一部の実施態様において、核「ラン-オン」（又は「ラン-オフ」）転写アッセイが、使用される（例えば、Methods in Molecular Biology, 第49巻, Sep-27-1995, 229-238ページ参照）。アレイもまた使用することができる；アレイ、及びそのようなアレイを使用するmRNA分析方法は、例えばEP0834575、EP0834576、WO96/31622、米国特許第5,837,832号又はWO98/30883など、先に説明されている。WO97/10365は、高密度オリゴヌクレオチドアレイを使用する非常に多数の遺伝子の発現レベルのモニタリングの方法を提供している。

【0314】

一部の実施態様において、対象が、そのようなDNA損傷を引き起こすことが知られている物質に曝露された場合に、対象は、参照レベルと比べ1又は複数の細胞型において生じた増大したレベルのDNA損傷を有することが決定され得る。そのような物質の非限定的例は、DNA組込みウイルス（例えば、アデノ随伴ウイルス、レトロウイルス、ヒトT-リンパ指向性ウイルス、HIV-1、腫瘍ウイルス、肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス）によるウイルス感染；DNAを損傷する化学物質（例えば、アセトアルデヒド、多環式芳香族炭化水素、ベンゼン、ニトロソアミン、タバコの煙、アルファトキシンなど）；DNA損傷する化学療法薬（例えば、ブレオマイシン、マイトマイシン、ナイトロジェンマスタード（例えば、メクロレタミン、シクロホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、イホスファミド及びブスルファン）、ニトロソ尿素（例えば、N-ニトロソーN-メチル尿素（MNU）、カルムスチン（BCNU）、ロムスチン（CCNU）及びセムスチン（MeCCNU）、ホテムスチン及びストレプトゾトシン）、テトラジン（例えば、ダカルバジン、ミトゾロミド及びテモゾロミド）、アジリジン（例えば、チオテパ、マイトマイシン及びジアジクォン（AZQ））、シスプラチン（例えば、シスプラチン、カルボプラチン及びオキサリプラチン）、プロカルバジン及びヘキサメチルメラミン）；並びに、イオン化放射又は紫外線照射を含むことができる。そのような物質への曝露は、事故、感染症及び／もしくは環境的曝露の結果、又はそのような物質の治療的投与の結果であり得る。

【0315】

一部の実施態様において、増大したレベルのDNA損傷は、癌、自己免疫疾患、免疫不全症、及び／又は神経変性疾患に罹患した細胞型において起こり得る。一部の実施態様において、対象は、以下からなる群から選択される細胞において起こる増大したレベルのDNA損傷を有すると決定される：癌細胞；免疫系細胞；又は、神経系細胞。

【0316】

一部の実施態様において、DNA編集酵素は、A I Dであることができる。一部の実施態様において、A I Dのレベルは、血液細胞におけるA I Dのレベルであることができる。一部の実施態様において、A I Dのレベルは、B細胞におけるA I Dのレベルであることができる。

【0317】

一部の実施態様において、増大したレベルのA I Dは、例えば本明細書において以下に記載したような、検出可能なレベルのA I Dであることができる。

【0318】

一部の実施態様において、対象は、ヒト対象であることができる。

【0319】

一部の実施態様において、本明細書に提供される方法は、DNA二本鎖切断修復を阻害することにより、癌及び／又は自己免疫疾患を治療する。AIDは、広範なゲノム切断を生じ、並びに二本鎖切断修復インヒビターによる治療は、細胞それ自身により生じるこれらの病巣の修復を妨害するので、この阻害は、AIDを発現している細胞にとって致命的であることを証明する。これは、AIDを発現している細胞、例えば癌性B細胞及び／又は自己免疫細胞に特異的である対象における細胞死を生じる。従って、本明細書記載のように、一部の実施態様において、特定の罹患した細胞の自己破壊を選択的に誘導する一方で、健康組織における意図しない副作用は軽減するという治療のパラダイムが提供される。

10

【0320】

一部の実施態様において、増大したレベルのDNA損傷又は増大したレベルのDNA編集酵素を伴う患者における癌の検出方法は、WO2016/094897に開示されており、これは引用により本明細書中に組み込まれている。

【0321】

一部の実施態様において、治療される癌は、DNA編集酵素の高い発現を伴う型である。一部の実施態様において、治療される癌は、B細胞新生物である。

【0322】

別の実施態様は、1又は複数の開示された化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物、又は対応する医薬組成物の有効量を、対象へ投与することにより、癌を治療する方法である。一局面において、癌は、リンパ腫、白血病、及び形質細胞腫からなる群から選択される。別の態様において、癌は、癌腫及び肉腫からなる群から選択される。

20

【0323】

一部の実施態様において、治療される癌は、リンパ腫である。開示された方法により治療され得るリンパ腫は、非ホジキンリンパ腫；バーキットリンパ腫；小リンパ球性リンパ腫；リンパ形質細胞性リンパ腫；MALTLリンパ腫；濾胞性リンパ腫；びまん性大細胞型B細胞リンパ腫；マントル細胞リンパ腫；及びT細胞リンパ腫を含む。

【0324】

リンパ腫は、免疫系のリンパ系細胞（例えば、B細胞、T細胞、又はナチュラルキラー（NK）細胞）における悪性腫瘍である。リンパ腫は、リンパ節を起源とし、且つ固形癌として存在することが多い。これらは、脳、骨、又は皮膚などの他の臓器に転移し得る。結節外部位は、腹部に位置することが多い。リンパ腫は、リンパ性白血病に密接に関連し、並びに場合に依りて、特定の型の癌は、リンパ腫及び白血病の両方として分類される。

30

【0325】

開示された方法により治療され得る白血病は、急性リンパ芽球性白血病（ALL）；バーキット白血病；B細胞性白血病；B細胞急性リンパ芽球性白血病；慢性リンパ性白血病（CLL）；急性骨髄性白血病（AML）；慢性骨髄性白血病（CML）；及び、T細胞急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）を含む。

【0326】

一部の実施態様において、治療される癌は、B細胞新生物、B細胞性白血病、B細胞急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、バーキット白血病、急性骨髄性白血病及び／又はT-ALLである。B細胞の成熟は、外来抗原が中和される場合に、最も典型的には停止するか又は実質的に減少する。しかし場合に依りて、特定のB細胞の増殖は、衰えずに続き；そのような増殖は、「B細胞リンパ腫」又は「B細胞性白血病」と称される癌を生じ得る。一部の実施態様において、治療される癌は、慢性リンパ性白血病（CLL）又は慢性骨髄性白血病（CML）である。

40

【0327】

一部の実施態様において、治療される癌は、形質細胞性腫瘍である。形質細胞性腫瘍の例は、多発性骨髄腫；形質細胞性骨髄腫；形質細胞性白血病及び形質細胞腫である。

50

【0328】

開示された方法により治療され得る癌腫は、結腸癌；肝臓癌；胃癌；小腸癌；食道癌；乳癌；卵巣癌；頭頸部癌；肺癌；及び、甲状腺癌を含む。

【0329】

開示された方法により治療され得る肉腫は、軟部組織の肉腫及び骨肉腫を含む。

【0330】

高レベルのDNA損傷及び／又はDNA編集酵素発現により特徴付けられる任意の癌は、本明細書記載の化合物、例えば本出願の化合物により治療されることができる。例えば、肉腫、上皮細胞癌（癌腫）、結腸癌、胃癌、小腸癌、肝臓癌、肝細胞癌、乳癌、甲状腺癌、食道癌、肺癌、脳腫瘍、頭頸部癌、黒色腫、腎臓癌、前立腺癌、血管腫、横紋筋肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、線維肉腫及び胆管癌は、高レベルのDNA編集酵素発現、例えばAIDにより特徴付けることができる。一部の実施態様において、治療される癌は、結腸癌、肝臓癌、胃癌、小腸癌、乳癌、肺癌、甲状腺癌及び／又は胆管癌である。

【0331】

一部の実施態様において、開示された方法により治療され得る癌は、膀胱、血液、骨、骨髓、脳、乳房、結腸、食道、胃腸管、歯肉、頭部、腎臓、肝臓、肺、鼻咽頭、頸部、卵巣、前立腺、皮膚、胃、精巣、舌、又は子宮の癌を含む。加えて、この癌は、具体的に以下の組織型のものであるが、これらに限定されるものではない：悪性の新生物；癌腫；未分化癌腫；巨細胞及び紡錘細胞癌腫；肉腫；小細胞癌腫；乳頭状癌；扁平上皮癌；リンパ上皮癌；基底細胞癌；毛母癌；移行上皮癌；乳頭状移行上皮癌；腺癌；悪性のガストリノーマ；胆管癌；肝細胞癌；肝細胞癌と胆管癌の組合せ；索状腺癌；腺様嚢胞癌；腺腫性ポリープの腺癌；家族性大腸ポリポーシス腺癌；固形癌；悪性のカルチノイド腫瘍；細気管支-肺腺癌；乳頭腺癌；嫌色素細胞癌；好酸性癌腫；酸親和性腺癌；好塩基性癌腫；明細胞腺癌；顆粒細胞癌；濾胞状腺癌；乳頭状及び濾胞状腺癌；非被包性硬化性癌腫；副腎皮質癌；類内膜癌；皮膚付属器癌；アポクリン腺癌；皮脂腺癌；耳垢腺癌；粘液性類表皮癌；嚢胞腺癌；乳頭状嚢胞腺癌；乳頭状漿液性嚢胞腺癌；粘液性嚢胞腺癌；粘液腺癌；印環細胞癌腫；浸潤性導管癌；髓様癌；小葉癌；炎症性癌腫；乳房外パジェット病；腺房細胞癌腫；腺扁平上皮癌；腺癌 w/ 扁平上皮化生；悪性の胸腺腫；悪性の卵巣間質性腫瘍；悪性の莢膜細胞腫；悪性の顆粒膜細胞腫；悪性の男性胚腫；セルトリ細胞腫；悪性のライディッヒ細胞腫瘍；悪性の脂質細胞腫瘍；悪性の傍神経節腫；悪性の乳房外傍神経節腫；クロム親和細胞腫；グロムス血管腫；悪性黒色腫；メラニン欠乏性黒色腫；表在拡大型黒色腫；巨大色素性母斑の悪性黒色腫；類上皮細胞黒色腫；悪性の青色母斑；肉腫；線維肉腫；悪性の線維性組織球腫；粘液肉腫；脂肪肉腫；平滑筋肉腫；横紋筋肉腫；胎児性横紋筋肉腫；肺横紋筋肉腫；間質肉腫；悪性の混合腫瘍；ミューラー管混合腫瘍；髓芽細胞腫；肝芽腫；癌肉腫；悪性の間葉腫；悪性のブレンナー腫瘍；悪性の葉状腫瘍；滑膜肉腫；悪性の中皮腫；未分化胚細胞腫；胎生期癌；悪性の奇形腫；悪性の卵巣甲状腺腫；絨毛癌；悪性の中腎腫；血管肉腫；悪性の血管内皮腫；カボジ肉腫；悪性の血管周囲細胞腫；リンパ管肉腫；骨肉腫；傍骨性骨肉腫；軟骨肉腫；悪性の軟骨芽細胞腫；間葉系幹細胞の軟骨肉腫；骨の巨細胞腫瘍；ユーイング肉腫；悪性の歯性腫瘍；エナメル芽細胞歯牙肉腫；悪性のエナメル質腫；エナメル芽細胞線維肉腫；悪性の松果体腫；脊索腫；悪性の神経膠腫；上衣細胞腫；星状細胞腫；原形質性星状細胞腫；線維性星状細胞腫；星状芽細胞腫；膠芽細胞腫；乏突起膠腫；乏突起神経膠腫；未分化神経外胚葉性腫瘍；小脳肉腫；神経節芽細胞腫；神経芽細胞腫；網膜芽細胞腫；嗅覚神経腫瘍；悪性の髓膜腫；神経線維肉腫；悪性の神経鞘腫；悪性の顆粒細胞腫；悪性リンパ腫；ホジキン病；ホジキン(hodgkin's)；側肉芽腫；小リンパ球性悪性リンパ腫；びまん性大細胞型悪性リンパ腫；濾胞性悪性リンパ腫；菌状息肉腫；他の特定された非ホジキンリンパ腫；悪性の組織球増殖症；多発性骨髓腫；マスト細胞肉腫；免疫増殖性小腸疾患；白血病；リンパ性白血病；形質細胞白血病；赤白血病；リンパ肉腫細胞性白血病；骨髓性白血病；好塩基球性白血病；好酸球性白血病；単球性白血病；マスト細胞性白血病；巨核芽球性白血病；骨髓性肉腫；並びに、ヘアリーセル白血病。

10

20

30

40

50

【0332】

一部の実施態様において、開示された方法に関して、癌は、mutSホモログ（例えば、MSH2、MSH3、及びMSH6）、mutLホモログ（例えば、MLH1）、又はミスマッチ修復エンドヌクレアーゼPMS2における変異により特徴付けられる。変異は、遺伝暗号の変化である。これらは、点変異及びフレームシフト変異を含む。点変異において、1個のヌクレオチドは、別のものと取り換えられる。従ってこの変異は、そのDNA鎖内の単独の点又は位置で生じる。フレームシフト変異は、ヌクレオチドの挿入又は欠失のいずれかに起因する。これは、全DNA鎖のサイズの延長又は縮小を引き起こす。従って、フレームシフト変異は、欠失又は挿入後に生じるコドン全てを変更し得る。ここで言及される変異は、挿入、欠失、重複、反転、又は他の認められた点変異を含むが、これらに限定されるものではない。ここで、RAD51インヒビターは、MSH（例えば、MSH6）、MLH、又はPMS2の変異を伴う癌の治療に、特に効果があることが認められる。

10

【0333】

MutSホモログ2（MSH2）は、ヒトにおいて、第2染色体上に位置する、MSH2遺伝子によりコードされたタンパク質である。MSH2は、腫瘍抑制因子遺伝子であり、より具体的にはDNAミスマッチ修復（MMR）タンパク質MSH2をコードしている、番人(caretaker)遺伝子であり、これはMSH6と共にヘテロ二量体を形成し、ヒトMutSαミスマッチ修復複合体を作製する。これはまた、MSH3とも二量体化し、MutSβ DNA修復複合体を形成する。MSH2は、転写共役修復、相同組換え、及び塩基除去修復を含む、DNA修復の多くの異なる形に関連づけられている。MSH2における変異の例は、以下を含むが、これらに限定されるものではない：g.47630253_47630254del、g.47702411_47702421del、g.47709913_47709915inv、g.47635629_47635634del、g.47637227_47637236dup、g.47639550_47639561del、g.(?_47630206)_(47710367_?)del、g.(?_47630206)_(47643569_47656880)del、g.47630263_47643568del、g.(?_47630206)_(47657081_47672686)del、g.47630263_47657080del、g.(?_47630206)_(47672797_47690169)del、g.47630263_47672796del、g.(?_47630206)_(47672797_47690169)del、g.(?_47630206)_(47693948_47698103)del、g.47630263_47693947del、g.(?_47630206)_(47698202_47702163)del、g.(?_47630206)_(47630542_47635539)del、g.(?_47630206)_(47708011_47709917)del、g.(?_47630206)_(47635695_47637232)del、g.(?_47630206)_(47635695_47637232)del、g.(?_47630206)_(47637512_47639552)del、g.(?_47630206)_(47639700_47641407)del、g.(?_47630206)_(47641558_47643434)del、g.47618487_47650860delins(155)、g.47628578_47638433del、g.47595033_47662777del、g.47583175_47667707del、g.47625602_47636880del、g.47554933_47699909del、g.47629508_47649552del、g.47629375_47651274del、g.(?_47630206)_(47630542_47635539)del、g.(?_47630206)_(47635695_47637232)del、g.47643509_47643510del、g.47643529_47643530dup、g.47656746_47657199dup、g.47656661_47663325del、g.(47643569_47656880)_(47710367_?)del、g.(47643569_47656880)_(47710367_?)del、g.47656881_47657080del、g.(47643569_47656880)_(47657081_47672686)del、g.(47643569_47656880)_(47657081_47672686)del、g.(47643569_47656880)_(47657081_47672686)dup、g.(47643569_47656880)_(47657081_47672686)dup、g.(47643569_47656880)_(47672797_47690169)del、g.(47643569_47656880)_(47693948_47698103)del、g.47656881_47693947del、g.(47643569_47656880)_(47702410_47703505)del、g.47656881_47656882ins(173)、g.47656901_47656902insA、g.47656903del、g.47656912del、g.47630440del、g.47656923del、g.47656931_47656932dup、g.47656943del、g.47656943_47656949delinsCCCAGA、g.47656948dup、g.47656996dup

20

30

40

50

、g.47657000_47657001dup、g.47630449del、g.47657007dup、g.47657008
del、g.47657020_47657023dup、g.47657025_47657026del、g.47657026du
p、g.47657030_47657031del、g.47657047_47657050del、g.47657053del、
g.47657053_47657057del、g.47657064del、g.47657073dup、g.47657312_4
7676594del、g.47668611_47674615del、g.47672116_47675123del、g.4766
6463_47677632del、g.47666403_47677572del、g.(47657081_47672686)_(
47710367_?)del、g.(47657081_47672686)_(47710367_?)inv、g.47671507_4
7675022delinsCATTCTCTTTGAAAA、g.47657278_47676557del、g.47672687
_47672796del、g.(47657081_47672686)_(47672797_47690169)del、g.(476
57081_47672686)_(47672797_47690169)del、g.(47657081_47672686)_(47
693948_47698103)del、g.(47657081_47672686)_(47698202_47702163)del
、g.(47657081_47672686)_(47708011_47709917)del、g.47672691dup、g.4
7672697dup、g.47672721_47672744delins47672748_47672771inv、g.4767
2728_47672729del、g.47672731dup、g.47672750_47672751insGG、g.4767
2755_47672758del、g.47672762_47672763del、g.47630466_47630494del
、g.47686194_47697740del、g.(47672797_47690169)_(47710367_?)del、g.
(47672797_47690169)_(47690294_47693796)del、g.(47672797_47690169)
_(47693948_47698103)del、g.47690170_47693947del、g.(47672797_4769
0169)_(47693948_47698103)del、g.(47672797_47690169)_(47693948_476
98103)dup、g.(47672797_47690169)_(47705659_47707834)del、g.476901
73del、g.47690191del、g.47690216_47690217dup、g.47690227del、g.4769
0227dup、g.47690228_47690232del、g.47690230_47690231del、g.476902
40del、g.47690240_47690243del、g.47630475del、g.47630475_47630476d
el、g.47690259_47690260delinsCT、g.47690277dup、g.47690280del、g.47
690283dup、g.(47690294_47693796)_(47702410_47703505)del、g.476304
84_47630485insG、g.47693838_47693839del、g.47693862del、g.47693864
del、g.47693873del、g.47693880dup、g.47693913del、g.47693924_476939
25dup、g.47630493del、g.47697730_47706125del、g.(47693948_47698103
)_(47710367_?)del、g.(47693948_47698103)_(47698202_47702163)del、g.
(47693948_47698103)_(47705659_47707834)del、g.47698107del、g.47698
109del、g.47698109_47698110insA、g.47630496del、g.47698118del、g.47
698125del、g.47698129dup、g.47698138_47698139del、g.47698142_47698
146del、g.47698144dup、g.47698147_47698148del、g.47698147_4769814
8dup、g.47698147_47698148insT、g.47698159del、g.47698162del、g.4769
8506_47703472del、g.47701803_47708848del、g.(47698202_47702163)_(
47710367_?)del、g.(47698202_47702163)_(47702410_47703505)del、g.(47
698202_47702163)_(47703711_47705410)del、g.(47698202_47702163)_(4
7705659_47707834)del、g.47702164del、g.47702175_47702176insA、g.47
702183_47702186del、g.47702185_47702186insCT、g.47702190_4770219
2del、g.47702191dup、g.47702192_47702193del、g.47702213del、g.47702
231del、g.47702242dup、g.47702257del、g.47702262_47702263dup、g.47
630516_47630517dup、g.47630517del、g.47630517dup、g.47702289_4770
2290inv、g.47702293_47702296del、g.47702301dup、g.47702315del、g.47
702315del、g.47702328_47702329del、g.47630522dup、g.47702339del、g.
47702371_47702374dup、g.47702384_47702385del、g.47702386_4770238
9del、g.47702388del、g.47702388_47702389del、g.47702390del、g.47702
390_47702391del、g.47702400_47702401del、g.47703506_47703710del、
g.47703506_47708010del、g.47703510del、g.47703515del、g.47703521_4
7703522del、g.47703535_47703536del、g.47703546_47703547del、g.4770
3548_47703611dup、g.47630534del、g.47703571dup、g.47703574_477035

10

20

30

40

50

81del、g.47703585dup、g.47630350del、g.47632107_47668733del、g.4770
3613del、g.(47630542_47635539)_(47643569_47656880)del、g.(47630542
47635539)(47643569_47656880)inv、g.(47630542_47635539)_(4765708
1_47672686)del、g.47635540_47657080del、g.(47630542_47635539)_(476
72797_47690169)del、g.(47630542_47635539)_(47690294_47693796)del
、g.(47630542_47635539)_(47705659_47707834)del、g.47635540_476356
94del、g.(47630542_47635539)_(47635695_47637232)del、g.(47630542_4
7635539)_(47635695_47637232)del、g.(47630542_47635539)_(47637512_
47639552)del、g.47703635dup、g.47703641dup、g.47635542_47635549del
、g.47703660_47703663del、g.47703667dup、g.47630351dup、g.47703704
del、g.47703826_47707938del、g.(47703711_47705410)_(47705659_4770
7834)del、g.47705428_47705431del、g.47705437_47705438insA、g.47635
551_47635552del、g.47705440_47705441del、g.47705461del、g.47705490
del、g.47705494del、g.47705495del、g.47635557_47635558del、g.477055
05del、g.47705535dup、g.47705547del、g.47705560_47705561dup、g.477
05561dup、g.47705562dup、g.47705588del、g.47705608_47705609del、g.
47705618dup、g.47705627dup、g.47635571_47635601delins(217)、g.(477
05659_47707834)_(47710367_?)del、g.(47705659_47707834)_(47708011_
47709917)del、g.47707842_47707843del、g.47707861del、g.47707861_47
707874dup、g.47707878_47707884del、g.47707878_47707884del、g.4770
7883del、g.47707895_47707905del、g.47707897del、g.47707901_4770790
2del、g.47707905_47707906del、g.47707921del、g.47635583dup、g.47635
583_47635584del、g.47707969_47707973del、g.47707996_47707997ins(1
15)、g.47708009_47708010del、g.(47708011_47709917)_(47710367_?)del
、g.47635591_47635592del、g.47635597_47635618dup、g.47635606_4763
5607del、g.47630359dup、g.47635672del、g.47635675_47635678del、g.47
630364dup、g.47635680dup、g.47636862_47639040del、g.47636781_4763
8831del、g.47636753_47638155del、g.47636552_47638597del、g.(476356
95_47637232)_(47643569_47656880)del、g.(47635695_47637232)_(47643
569_47656880)del、g.(47635695_47637232)_(47657081_47672686)del、g.
(47635695_47637232)_(47672797_47690169)del、g.(47635695_47637232)
_(47698202_47702163)del、g.(47635695_47637232)_(47637512_4763955
2)del、g.(47635695_47637232)_(47641558_47643434)del、g.47637234del
、g.47637246_47637247del、g.47637253_47637254del、g.47637254_4763
7255del、g.47637254_47637255del、g.47637265del、g.47637274del、g.47
637282del、g.47637320del、g.47637372_47637375del、g.47637377_47637
449dup、g.47637379del、g.47637384del、g.47637394_47637395del、g.476
37396_47637397del、g.47637417del、g.47637427_47637435del、g.476374
37_47637439del、g.47637453del、g.47637458dup、g.47637479_47637482
dup、g.47637482dup、g.47637504_47637505del、g.47637508_47637511de
l、g.47638050_47653430del、g.47638302_47648462del、g.47638478_4764
8643del、g.(47637512_47639552)_(47710367_?)del、g.(47637512_476395
52)_(47643569_47656880)del、g.47639553_47643568del、g.(47637512_47
639552)_(47657081_47672686)del、g.(47637512_47639552)_(47657081_4
7672686)del、g.(47637512_47639552)_(47672797_47690169)del、g.(4763
7512_47639552)_(47639700_47641407)del、g.(47637512_47639552)_(476
41558_47643434)del、g.47639557_47639561del、g.47639582_47639586de
linsTAAT、g.47639583_47639584del、g.47639594del、g.47639594dup、g.4
7639598del、g.47639603_47639604del、g.47639611_47639612del、g.4763
9612del、g.47639618_47639621del、g.47639624_47639628delinsTTA、g.4

10

20

30

40

50

7630401dup、g.47639632dup、g.47639638_47639641dup、g.47639638_47639641dup、g.47639639del、g.47639639del、g.47639642dup、g.47630403_47630404insC、g.47639653del、g.47639666del、g.47639666_47639669del、g.47639668del、g.47639670_47639673delinsTT、g.47639674_47639675dup、g.47639695_47639696del、g.47639707_47642985del、g.47641402_47642007del、g.(47639700_47641407)_(47643569_47656880)del、g.47641408_47643568del、g.(47639700_47641407)_(47657081_47672686)del、g.(47639700_47641407)_(47672797_47690169)del、g.(47639700_47641407)_(47641558_47643434)del、g.(47639700_47641407)_(47641558_47643434)del、g.47641410del、g.47641425_47641426del、g.47641426_47641429del、g.47630412del、g.47641451del、g.47641454dup、g.47641455dup、g.47641469del、g.47641478del、g.47641488_47641491del、g.47641496_47641497del、g.47641503del、g.47641513_47641514dup、g.47641530_47641537dup、g.47642509_47655432del、g.(47641558_47643434)_(47643569_47656880)del、g.(47641558_47643434)_(47693948_47698103)del、g.47630424_47630433del、g.47643450dup、g.47643462_47643463del、g.47643462_47643463ins(4)、g.47643464_47643465insNC_000022.10:35788169_35788352、g.47643465dup。

【0334】

MutSホモログ3 (MSH3) は、ミスマッチ修復 (MMR) システムに参加する、細菌のミスマッチ修復タンパク質MutSのヒトホモログである。MSH3は典型的には、DNA合成時のマイクロサテライトにおける長い挿入／欠失ループ及び塩基-塩基誤対合を補正するために、MSH2とヘテロ二量体MutS β を形成する。MMRの欠損能力は、結腸直腸癌でおよそ15%であることがわかっており、並びにMSH3遺伝子における体細胞変異は、MMR-欠損結腸直腸癌のほぼ50%において認めることができる。MSH3における変異の例は、g.79970809delを含むが、これらに限定されるものではない。

【0335】

MSH6は、DNAミスマッチ修復 (MMR) に関与しているタンパク質のミューターS (MutS) ファミリーの一員である、MutSホモログ6 (MSH6) をコードしている。MSH6タンパク質は、ヒト及び酵母の両方において、MutSホモログ2 (MSH2) と、ヘテロ二量体を形成する。ヒトMSH2／6は、単独の塩基-塩基ミスマッチ及び短い挿入／欠失ループを認める。ミスマッチの認識時に、MSH2／6複合体は、ADPに結合し、これをATPと交換し、その結果この複合体に立体構造の変化を生じ、その後塩基対分解、塩基切り出し、及び修復する。

【0336】

MSH6変異は、フレームシフト及び／又はナンセンス変異を含み、並びに非機能性MSH6を生じ及びタンパク質発現を喪失することができる。例は、MSH6アミノ酸残基290でのフレームシフト変異及び複合(compounding)ミスセンスT1189Iを含む。

【0337】

不活化MSH6変異は、慣習的診断方法により、癌において検出され得る。これらの方法は、癌細胞を入手すること、並びに生検及び血液検査によるか、及びリンパ液もしくは他の体液を入手することにより、末梢血単核細胞 (PBMC)、PBMC亜集団、循環芽細胞 (CD34+細胞)、循環腫瘍細胞及び循環エキソーム癌細胞などの他の診断指標を入手することを含むが、これらに限定されるものではない。その後、癌細胞又は他の診断指標から、その癌が、当該技術分野において公知の方法、例えば、直接DNAシーケンシング及び多重リガンド依存型プローブ増幅、RNAシーケンシング (RNA-Seq)、マイクロアレイ、定量的PCR、もしくはNanoString(商標)遺伝子発現パネルにより、不活化MSH6変異を示すかどうか、或いは免疫組織化学、フローサイトメトリー、免疫細胞化学もしくはウェスタンブロットにより、MSH6タンパク質を示すかどうかが決

10

20

30

40

50

定される。不活化 MSH6 変異を同定する方法は、Houllleberghs H、Goverde A、Lussveld J、Dekker M、Bruno MJら、(2017)「Suspected Lynch Syndrome associated MSH6 variants: A functional assay to determine their pathogenicity」、PLoS Genetics 13(5): e1006765. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006765>に明らかにされている。

【0338】

MSH6における変異の例は、以下を含むが、これらに限定されるものではない：g.48032846_48032849del、g.48032846_48032849del、g.48032846_48032849del、g.48033337_48033342del、g.48033420_48033422del、g.(?_48010221)_(48034092)del、g.(?_48010221)_(48018263_48023032)del、g.47998510_48020183del、g.48007276_48020272del、g.48026207del、g.48026223del、g.48026223del、g.48026257_48026261del、g.48026261_48026265del、g.48026312_48026313del、g.48026398del、g.48026543_48026544dup、g.48026693dup、g.48026702del、g.48026712del、g.48026718dup、g.48026736_48026737delinsAG、g.48026736_48026737delinsG、g.48026750_48026751del、g.48026754_48026757del、g.48026756_48026759del、g.48026759_48026760del、g.48026906del、g.48026928_48026931del、g.48026941dup、g.48026991del、g.48027023_48027024del、g.48027079del、g.48027079_48027082dup、g.48027167_48027168del、g.48027172_48027173dup、g.48027178_48027185del、g.48027184_48027185del、g.48027272_48027275del、g.48027470_48027471del、g.48027501_48027502del、g.48027501_48027502delTG、g.48027657dup、g.48027691_48027694del、g.48027733_48027736dup、g.48027794_48027796delinsC、g.48027841_48027842del、g.48027887del、g.48027890dup、g.48027973_48027980del、g.48028067del、g.48028098del、g.48028106del、g.48028175_48028176del、g.48028241_48028242del、g.48028241_48028242delTT、g.48028272_48028284dup、g.48028277_48028278del、g.48030558_48030559del、g.48030126_48032394del、g.48030568del、g.48030581_48030584del、g.48030584_48030585dup、g.48030607del、g.48030645_48030646insT、g.48030647del、g.48030647dup、g.48030649dup、g.48030654_48030660del、g.48030659dup、g.48030697_48030698del、g.48030698del、g.48030706del、g.48030710dup、g.48030727_48030728insC、g.48030765_48030829del、c.3438+797_3438+798insTATins1839_3439-428、c.3438+797_3438+798insTATins1839_3439-428、g.48032121_48032122del、g.48032123_48032124del、g.48032124dup、g.48032126_48032129del、g.48032129_48032130insA、g.48032129_48032132dup、g.(48032167_48032756)_(48034092_?)del、g.48032809_48032812del、g.48032835dup、g.48032846_48032849del、g.48033374_48033402dup、g.48033395_48033398del、g.48033421_48033433del、g.48033425_48033428dup、g.48033453_48033454insA、g.48033494_48033523del、g.48033495_48033496del、g.48033593dup、g.48033610_48033613dup、g.48033629_48033635del、g.48033636_48033639dup、g.48033676_48033682del、g.48033707dup、g.48033709_48033716dup、g.48033721_48033724dup、g.48033727_48033730dup、g.48033728_48033746dup、g.(48033742_48033743)_(48033742_48033743)ins(32)、g.48033746dup、g.48033748_48033751del、g.48033758_48033768del、g.48033773_48033774insATCA、g.48033773_48033776dup、g.48033785_48033789dup、g.48033887_48033910inv、g.(48018263_48023032)_(48032167_48032756)del、g.(48018263_48023032)_(48023203_48025749)del、g.48023097_48023098del、g.48025773dup、g.48025832del、g.48025860_48025861insT、g.48025884_48025885del、g.48025967dup。

10

20

30

40

50

【0339】

Mu t Lホモログ1、結腸癌、非ポリポーシス2型（大腸菌）は、ヒトにおいて、第3染色体上に位置するMLH1遺伝子によりコードされたタンパク質である。これは、遺伝性の非ポリポーシス結腸直腸癌に通常関連された遺伝子である。

【0340】

MSH6の変異の例は、以下を含むが、これらに限定されるものではない：g.37089113_37089115del、g.37089175del、g.37090379_37090393del、g.37038201_37038202del、g.37042531_37042542del、g.37053339_37053355del、g.37053354del、g.37053590_37053591insT、g.37034841_37092337del、g.(?_37034841)_(37092337?)del、g.(?_37034841)_(37061955_37067127)del、g.(?_37034841)_(37035155_37038109)del、g.(?_37034841)_(37035155_37038109)del、g.(?_37034841)_(37070424_37081676)del、g.(?_37034841)_(37083823_37089009)del、g.37034841_37083822del、g.(?_37034841)_(37038201_37042445)del、g.(?_37034841)_(37042545_37045891)del、g.37034841_37042544del、g.(?_37034841)_(37042545_37045891)del、g.(?_37034841)_(37042545_37045891)del、g.(?_37034841)_(37045966_37048481)del、g.(?_37034841)_(37050397_37053310)del、g.(?_37034841)_(37059091_37061800)del、g.37034658_37038806del、g.36961079_37138741del、g.37061923del、g.37061927del、g.37061933del、g.37061939del、g.37061942dup、g.37035140_37035141del、g.37070417del、g.37070417_37070418insT、g.37070419dup、g.37070422_37070423insT、g.37080355_37083368del、g.(37070424_37081676)_(37092337?)del、g.(37070424_37081676)_(37081786_37083758)del、g.(37070424_37081676)_(37083823_37089009)del、g.37038148_37038151del、g.37038149del、g.37038149dup、g.37081690_37081691del、g.37081691_37081692del、g.37081706_37081708del、g.37081710_37081711del、g.37035053_37035066del、g.37038154del、g.37038154_37038157del、g.37081738_37081739del、g.37081740del、g.37081753dup、g.37081757_37081761dup、g.37081782_37081783insAAGT、g.37081787_37081793delinsATTT、g.(37081786_37083758)_(37083823_37089009)del、g.(37081786_37083758)_(37089175_37090007)del、g.37083759del、g.37083780dup、g.37083781_37083784del、g.37083781_37083784delCTCA、g.37083808_37083809del、g.37083816del、g.37086069_37089606del、g.37084092_37089247del、g.37084590_37089786del、g.(37083823_37089009)_(37092337?)del、g.(37083823_37089009)_(37089175_37090007)del、g.37089010_37089174del、g.(37083823_37089009)_(37090509_37091976)del、g.37089023del、g.37089026_37089027del、g.37089027del、g.37089036del、g.37089036dup、g.37038168dup、g.37089042del、g.37089047del、g.37089050_37089053del、g.37089056_37089057del、g.37089061_37089062del、g.37089078_37089096del、g.37089090dup、g.37089099dup、g.37089107_37089110dup、g.37089109_37089110del、g.37089130_37089132del、g.37089130_37089132delAAG、g.37089131delinsTTCTT、g.37089133del、g.37089133delG、g.37089144del、g.37089155del、g.37089155_37089161del、g.37089158_37089161del、g.37089162_37089166del、g.37089171del、g.(37089175_37090007)_(37090101_37090394)del、g.37035056_37035072del、g.37090013del、g.37090015dup、g.37038183_37038184del、g.37090024_37090037dup、g.37090025_37090053dup、g.37090027dup、g.37038184dup、g.37090031_37090032insT、g.37090041del、g.37090057del、g.37090064_37090067del、g.37038188del、g.37090082del、g.37090086_37090087del、g.37090087_37090088del、g.37090097_37090101delinsC、g.37090099del、g.37038191dup、g.(37090101_37090394)_(37092337?)del、g.37035057

10

20

30

40

50

_37035073del、g.37090405dup、g.37090411_37090415del、g.37090414del
、g.37038194del、g.37038198del、g.37090472_37090478del、g.37039445_
37059613dup、g.37039760_37052440del、g.37090481_37090482del、g.37
090483_37090484del、g.37090483_37092045del、g.37040732_37043185d
elinsACATAGTA、g.37042445_37042446del、g.(37038201_37042445)_(3704
2545_37045891)del、g.(37038201_37042445)_(37048555_37050304)del、g
(37038201_37042445)_(37050397_37053310)del、g.(37038201_37042445
)_(37053591_37055922)del、g.37090497_37090498del、g.37090497_3709
0498delTC、g.37090504_37090507del、g.(37090509_37091976)_(3709233
7_?)del、g.(37090509_37091976)_(37092337_?)dup、g.37091977_3709197
8del、g.37091978_37091987del、g.37042448_37042451del、g.37091984_3
7091990del、g.37042451_37042453del、g.37092020_37092021del、g.3709
2022_37092068dup、g.37092027_37092028del、g.37092027_37092028dup
、g.37092030dup、g.37092052_37092055del、g.37092054_37092055del、g
.37092068_37092071dup、g.37092091dup、g.37092094_37092097delins(3
0)、g.37092096_37092106del、g.37092097del、g.37092125_37092126delA
A、g.37092125_37092126del、g.37092139_37092142dup、g.37092142dup
、g.37035060dup、g.37042469_37042470del、g.37042470del、g.37042482
dup、g.37042485del、g.37042499del、g.37042546dup、g.37044472_37046
589del、g.37045648_37049941del、g.37045095_37054651del、g.37045072
_37046861del、g.(37042545_37045891)_(37045966_37048481)del、g.(370
42545_37045891)_(37092337_?)del、g.(37042545_37045891)_(37048555_
37050304)del、g.(37042545_37045891)_(37050397_37053310)del、g.3704
5892_37050396del、g.37035069del、g.37045926del、g.37045931del、g.37
045939_37045940dup、g.37045957_37045958del、g.37045963del、g.3703
5075del、g.37048067_37049287del、g.(37045966_37048481)_(37048555_
37050304)del、g.(37045966_37048481)_(37050397_37053310)del、g.3704
8483del、g.37048483_37048503delinsT、g.37048486_37048487delinsGTT
、g.37048489del、g.37048490del、g.37035076_37035077insCCCA、g.37035
077_37035078dup、g.37048505_37048508del、g.37048521del、g.3704852
9dup、g.37035082dup、g.37049873_37052281del、g.37049839_37052249d
el、g.37049800_37052209del、g.37049640_37050445del、g.37050305_370
50396del、g.(37048555_37050304)_(37050397_37053310)del、g.37050305
_37050396del、g.37050319_37050320del、g.37050339del、g.37050348del
、g.37050353_37050354del、g.37050354dup、g.37050364del、g.37050375
_37050376insGA、g.37035090del、g.37050382_37050383delinsAT、g.3705
0382_37050383delinsCT、g.37050390_37050396del、g.37052950_3706099
0del、g.(37050397_37053310)_(37067499_37070274)dup、g.(37050397_37
053310)_(37053591_37055922)del、g.(37050397_37053310)_(37056036_3
7058996)del、g.37053353del、g.37053510_37053511del、g.37035099del、
g.37053545_37053546insT、g.37053562del、g.37053578del、g.37053578d
up、g.37053585del、g.37053586_37053589del、g.37053591del、g.3705359
0_37053591delinsAT、g.37055920_37055921del、g.37055914_37055938de
l、g.(37053591_37055922)_(37070424_37081676)del、g.(37053591_37055
922)_(37083823_37089009)del、g.(37053591_37055922)_(37059091_3706
1800)del、g.37035105del、g.37055928dup、g.37035106_37035116del、g.3
7055938del、g.37035108del、g.37055972_37055975del、g.37055976_3705
5979del、g.37035111del、g.37055990dup、g.37035114del、g.37035116del
、g.37056036del、g.37056037dup、g.37058993_37059001del、g.(3705603
6_37058996)_(37070424_37081676)del、g.(37056036_37058996)_(370590

10

20

30

40

50

91_37061800)del、g.37058997_37059000del、g.37059014_37059017del、g.37059017_37059021del、g.37059027_37059030dup、g.37035122del、g.37059062_37059063insT、g.37059065_37059066del、g.37059066del、g.37059066dup、g.37059072_37059073del、g.37059072_37059073dup、g.37059090_37059093del、g.37061595_37061913del、g.37061308_37066756del、g.37061207_37063077del、g.(37059091_37061800)_(37092337_?)del、g.(37059091_37061800)_(37061955_37067127)del、g.37061801_37061954del、g.(37059091_37061800)_(37083823_37089009)del、g.37061803dup、g.37061804del、g.37061817del、g.37061837_37061838dup、g.37061844del、g.37061851dup、g.37061855dup、g.37061870del、g.37061904_37061906del、g.37061910del、g.37035047del、g.[37049179_37051317delinsTG;37051667_37054327delinsCA]。

10

【0341】

ヒトPMS2関連遺伝子は、バンド7p12、7p13、7q11、及び7q22に位置している。これらのホモログのエクソン1から5は、ヒトPMS2と高度な同一性を共有している。この遺伝子の生成物は、DNAミスマッチ修復に関連づけられている。このタンパク質は、MLH1とヘテロ二量体を形成し、並びにこの複合体は、ミスマッチした塩基に結合されたMSH2と相互作用する。この遺伝子の欠損は、遺伝性の非ポリポーシス結腸直腸癌、ターコット症候群に関連づけられ、並びにテント上原始神経外胚葉性腫瘍の原因である。

20

【0342】

PMS2の変異の例は、以下を含むが、これらに限定されるものではない：g.(?_6012870)_(6048737_?)del、g.6012870_6048737del、g.(6027252_6029430)_(6048737_?)del、g.(6045663_6048627)_(6048737_?)del、g.6029554del、g.6029499dup、g.6029495_6029496del、g.6029462_6029463delinsTAAA、g.5992485_6028601del、g.(6018328_6022454)_(6027252_6029430)del、g.(6013174_6017218)_(6027252_6029430)del、g.6027226_6027227ins(20)、g.6027175del、g.6027090dup、g.6036705_6044207delinsCG、g.6026666dup、g.6026628del、g.6043671del、g.6026565dup、g.6026565dupT、g.6018315_6018316del、g.6018306_6018310del、g.6018306_6018310delAGTTA、g.6043633_6043634dup、g.6018256_6018259del、g.6015623_6017501del、g.6016429_6017479del、g.6017300_6017303del、g.6045579_6045674delinsATTT、g.(6043690_6045522)_(6045663_6048627)del、g.(?_6012870)_(6042268_6043320)del、g.(6035265_6036956)_(6042268_6043320)del、g.6038283_6039384del、g.6038901del、g.6038851dup、g.(6035265_6036956)_(6037055_6038738)del、g.6037019_6037024delinsCTTCACACACA、g.6036980del、g.6036958dup、g.6035323_6035324insJN866832.1、g.(6022623_6026389)_(6035265_6036956)del、g.(6031689_6035164)_(6035265_6036956)del、g.6035204_6035207del、g.6035205_6035206del、g.(?_6012870)_(6031689_6035164)del、g.(6027252_6029430)_(6031689_6035164)del、g.(6029587_6031603)_(6031689_6035164)del、g.6028725_6029882del、g.(?_6012870)_(6029587_6031603)del。

30

40

【0343】

本出願は、1又は複数の開示された化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物、又は対応する医薬組成物の有効量を対象へ投与することにより、リンチ症候群患者に由来する癌の発症又は治療の確率を低下するために、リンチ症候群の患者を治療する方法を提供する。

【0344】

リンチ症候群は、しばしば若年齢において遺伝性非ポリポーシス結腸癌（HNPCC）とも称される、罹患した個体が、結腸直腸癌、子宮内膜癌、及び様々な他の型の侵襲性の

50

癌の正常よりも高い発症の機会を有する、ミスマッチ修復遺伝子の変異により引き起こされる遺伝性障害である。

【0345】

非限定的に、MLH1、MSH2、MSH6、PMS2、及びEPCAM-TACSTD1欠失を含む、特異的ミスマッチ修復(MMR)遺伝子の変異は、リンチ症候群の原因である。これらの遺伝子は、DNAが細胞分裂のための調製においてコピーされる際に生じた誤りを修復する際に、仕事をする。これらの遺伝子の欠損は、DNA誤りの修復を許可せず、並びに細胞の分裂の際の誤りの積み重なり及び制御できない細胞増殖は、癌を生じ得る。

【0346】

リンチ症候群を伴うものは、結腸癌にかかる最大85%のリスクがあることに加え、子宮内膜癌、胃癌、膵臓癌、腎臓／尿管癌、肝胆道癌、胃管癌、前立腺癌、卵巣癌、胆管癌、脳腫瘍、小腸癌、乳癌、及び皮膚癌について平均よりもより高いリスクがある。

【0347】

開示された方法に関する一部の実施態様において、本方法は、結腸癌、子宮内膜癌、胃癌、膵臓癌、腎臓／尿管癌、肝胆道癌、胃管癌、前立腺癌、卵巣癌、胆管癌、脳腫瘍、小腸癌、乳癌、及び皮膚癌からなる群から選択される、リンチ症候群由来の癌を治療する方法である。

【0348】

一部の実施態様において、本方法は、自己免疫疾患を治療する方法である。自己免疫疾患の例は、エリスマトーデス；ヴィスコット・オールドリッチ症候群；自己免疫性リンパ増殖性症候群；重症筋無力症；関節リウマチ(RA)；ループス腎炎；多発性硬化症；全身性エリスマトーデス；円板状ループス；亜急性皮膚エリテマトーデス；凍瘡状エリテマトーデスを含む皮膚エリテマトーデス；慢性関節炎；シェーグレン症候群；炎症性慢性鼻副鼻腔炎；大腸炎；セリアック病；炎症性腸疾患；バレット食道；炎症性胃炎；自己免疫性腎炎；自己免疫性血管炎；自己免疫性肝炎；自己免疫性心臓炎；自己免疫性脳炎；自己免疫型糖尿病；自己免疫型糖尿病性腎炎；乾癬；移植片対宿主疾患(GvHD)；及び、自己免疫媒介性血液学的疾患を含む。

【0349】

この実施態様の一局面において、本方法は、自己免疫性リンパ増殖性症候群(ALPS)、多腺性自己免疫症候群1型(APS-1)、BENTA疾患、カスパーゼ8欠損状態(CEDS)、慢性肉芽腫症(CGD)、分類不能型免疫不全症(CVID)、先天性好中球減少症症候群、CTLA4欠損症、DOCK8欠損症、GATA2欠損症、免疫不全を伴うグリコシル化異常症、高免疫グロブリンE症候群(HIES)、高免疫グロブリンM(Hyper-IgM)症候群、白血球接着不全症(LAD)、LRBA欠損症、PI3キナーゼ疾患、PLCG2-関連抗体欠損免疫異常症(PLAID)、重症複合免疫不全症(SCID)、STAT3機能獲得型疾患、疣贅・低ガンマグロブリン血症・易感染性・ミエロカタキシス(WHIMS)、X連鎖無ガンマグロブリン血症(XLA)、X連鎖リンパ増殖性疾患(XLP)、及びXMEN疾患からなる群から選択される免疫不全症を治療する方法である。

【0350】

本明細書において視黄される用語「免疫不全症」は、免疫系を構成する細胞成分の一部又はいくつかの部分が、欠損又は機能障害であり、その結果正常な免疫機序が損傷を受けている状態を指す。別の表現では、「免疫不全症」は、先天性免疫及び／又は獲得免疫が、抑制及び／又は減少された状態を意味する。一部の実施態様において、免疫不全症の対象は、免疫無防備状態の対象である。免疫不全症の非限定的例は、AIDS、低ガンマグロブリン血症、無ガンマグロブリン血症、顆粒欠損症、慢性肉芽腫性疾患、無脾症、SCID、補体欠損症、及び／又は鎌状赤血球貧血を含むことができる。

【0351】

この実施態様の別の局面において、本方法は、多発性硬化症、パーキンソン病(PD)

10

20

30

40

50

、アルツハイマー病（AD）、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（DRPLA）、ハンチントン舞蹈病（HD）、1型脊髄小脳失調症（SCA1）、2型脊髄小脳失調症（SCA2）、3型脊髄小脳失調症（SCA3）、6型脊髄小脳失調症（SCA6）、7型脊髄小脳失調症（SCA7）、8型脊髄小脳失調症（SCA8）、12型脊髄小脳失調症（SCA12）、17型脊髄小脳失調症（SCA17）、球脊髄性筋萎縮症／ケネディ病（SBMA）、脆弱X症候群（FRAXA）、脆弱XE精神遅滞（FRAXE）、及び筋強直性ジストロフィー（DM）からなる群から選択される神経変性障害を治療する方法である。

【0352】

「対象」は、哺乳動物、好ましくはヒトであるが、また獣医学処置の必要な動物、例えば伴侶動物（例えば、イヌ、ネコなど）、家畜動物（例えば、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマなど）並びに実験動物（例えば、ラット、マウス、モルモットなど）であることもできる。

10

【0353】

一部の実施態様において、本明細書において開示された方法は更に、癌治療される対象へ、開示されたRAD51インヒビターの有効量に加え、DNA修復インヒビター、DNA損傷応答（DDR）インヒビター、DNA損傷物質又は免疫調節薬の有効量を共投与することも含む。

【0354】

用語「DNA修復インヒビター」は、細胞が、DNAにおける変異又は変化を修復するため及びDNAをその当初の状態に回復するために使用する成分／プロセスを標的化し、及びDNAの修復を妨害する任意の物質を指す。DNA修復インヒビターの例は、RPAインヒビター、APE1インヒビター、DNAリガーゼインヒビター、DNAポリメラーゼインヒビター、Parpインヒビターなどを含む。

20

【0355】

用語「DNA損傷応答インヒビター」は、DNA病巣の検出、DNA損傷に存在するシグナル伝達、及び／又はDNA損傷の修復の促進に関与した、成分／プロセスを標的化する任意の物質を指す。DNA損傷応答インヒビターの例は、チェックポイントインヒビター、ATM及びATRインヒビター、DNA-PKインヒビターなどを含む。

【0356】

用語「DNA損傷物質」は、直接又は間接にDNAを損傷する物質を指す。DNA損傷物質は、以下からなる群から選択される：DNA損傷する化学物質への曝露；化学療法薬への曝露；放射線化学療法への曝露、及びイオン化放射又は紫外線照射への曝露。DNA-損傷する化学療法薬の具体例は、アルキル化剤、ニトロソ尿素、代謝拮抗薬、植物アルカロイド、植物抽出物及び放射性同位体を含む。化学療法薬の具体例はまた、DNA-損傷薬、例えば、5-フルオロウラシル（5-FU）、カペシタビン、S-1（テガフル、5-クロロ-2，4-ジヒドロキシピリジン及びオキソン酸）、5-エチニルウラシル、アラビノシルシトシン（ara-C）、5-アザシチジン（5-AC）、2'，2'-ジフルオロ-2'-デオキシシチジン（dfdc）、プリン代謝拮抗薬（メルカプトプリン、アザチオプリン、チオグアニン）、ゲムシタビン塩酸塩（ジェムザール）、ペントスタチン、アロプリノール、2-フルオロ-アラビノシル-アデニン（2F-ara-A）、ヒドロキシ尿素、イオウマスタード（ビスクロロエチルスルフィド）、メクロレタミン、メルファラン、クロラムブシル、シクロホスファミド、イホスファミド、チオテパ、AZQ、マイトマイシンC、ジアンヒドガラクトール、ジブロモズルシトール、スルホン酸アルキル（ブスルファン）、ニトロソ尿素（BCNU、CCNU、4-メチルCCNU又はACNU）、プロカルバジン、ダカルバジン、レベッカマイシン、アントラサイクリン、例えばドキソルビシン（アドリアマイシン；ADR）、ダウノルビシン（セルビシン）、イダルビシン（イダマイシン）及びエピルビシン（エレンス）など、アントラサイクリンアナログ、例えばミトキサントロン、アクチノマイシン（actinomycin）Dなど、非インターカレーショントポイソメラーゼインヒビター、例えばエピポドフィロトキシン（エトポシド又はVP16、テニポシド又はVM-26）、ポドフィロトキシン、ブレオマイシン（Bleo）、ペブレオマイシン、白金誘導体を含む核酸と付加物を形成する化合物、例え

30

40

50

ばシスプラチン（CDDP）、シスプラチンのtransアナログ、カルボプラチン、イプロプラチン、テトラプラチン及びオキサリプラチン、並びにカンプトテシン、トポテカン、イリノテカン（CPT-11）、及びSN-38を含む。核酸を損傷する治療の具体例は、放射線、例えば、紫外線（UV）、赤外線（IR）、又は α -、 β -もしくは γ -線、並びに環境ショック、例えば温熱療法を含む。

【0357】

「免疫調節薬」は、抗原に対する免疫応答を調節するが、その抗原ではないか又は抗原に由来しない物質を意味する。本明細書において使用される「調節する」とは、免疫応答を誘導する、増強する、抑制する、指示する、再指示することを指す。そのような物質は、抗原に対する免疫応答を刺激（又はブースト）するが、その抗原ではないか又は抗原に由来しない免疫刺激剤、例えばアジュバントを含む。Toll様受容体（TLR）アゴニスト及びToll様受容体（TLR）アンタゴニストを含むが、これらに限定されるものではない、免疫調節薬のいくつかの明確な種類が存在する。そのような物質はまた、免疫抑制薬も含む。免疫調節薬は、免疫チェックポイントモジュレーター、Toll様受容体（TLR）アゴニスト、細胞ベースの療法、サイトカイン及び癌ワクチンからなる群から選択される。

10

【0358】

一部の実施態様において、対象は、DNA損傷プロセス又はDNA編集酵素の増大したレベル及び／又は活性を有すると決定される。この実施態様の一局面において、DNA編集酵素は、活性化誘導シチジンデアミナーゼ（AID又はAICDA）、APOBEC2、APOBEC3A、APOBEC3C、APOBEC3D、APOBEC3F、APOBEC3G、APOBEC3H、APOBEC4、1型トポイソメラーゼ、2型トポイソメラーゼ、組換え活性化遺伝子1（RAG1）、及び組換え活性化遺伝子2（RAG2）からなる群から選択される。

20

【0359】

一部の実施態様において、対象から得られた血液細胞は、検出可能なレベルの活性化誘導シチジンデアミナーゼ（AID）を有すると決定される。

【0360】

一部の実施態様において、対象から得られたB細胞は、検出可能なレベルの活性化誘導シチジンデアミナーゼ（AID）を有すると決定される。

30

【0361】

一部の実施態様において、検出可能なレベルの活性化誘導シチジンデアミナーゼ（AID）は、健常対象由来の失活されたB細胞又は正常非免疫細胞において発現されたAIDレベルよりも、統計学的に有意により高い。

【0362】

対象へ「有効量」を提供するために投与される化合物の正確な量は、投与様式、疾患の種類及び重症度に応じて、並びに全般的健康状態、年齢、性別、体重、及び薬剤耐性などの対象の特徴に応じて、変動するであろう。当業者は、これら及び他の要因に応じて、適切な用量を決定することができるであろう。他の治療薬と組合せて投与される場合、例えば抗癌剤と組合せて投与される場合、任意の追加の治療薬（複数可）の「有効量」は、使用される薬物の種類に応じて決まるであろう。好適な用量は、承認された治療薬について公知であり、並びに例えば、文献において報告され及び「米医師用医薬品便覧（PDR）」（第57版、2003年）において推奨された用量に従うことにより、対象の状態、治療される状態（複数可）の種類、及び使用される本出願の化合物の量に従い、当業者により調節されることができる。

40

【0363】

用語「有効量」は、対照と比較して、対象において治療される状態の症状の阻害、抑制又は軽減などの臨床の結果を含む、恩恵のある又は所望の結果を生じる、対象へ投与される場合の量を意味する。例えば、治療的有效量は、単位剤形で投与される（例えば、0.1mg～約50g／日、或いは1mg～約5g／日）。

50

【0364】

本明細書において使用される用語「投与する」、「投与している」、「投与」などは、生物学的作用の望ましい部位へ、組成物を送達することができるように使用することができる方法を指す。これらの方法は、関節内（関節内部）、静脈内、筋肉内、腫瘍内、皮内、腹腔内、皮下、経口、局所的、髄腔内、吸入、経皮、経直腸などを含むが、これらに限定されるものではない。本明細書記載の物質及び方法と共に利用することができる投与技術は、例えば、Goodman及びGilmanの「薬理書－薬物治療の基礎と臨床」、最新版；Pergamon；並びに、「レミントン薬科学」（最新版），Mack Publishing Co., Easton, Pa. に認められる。

【0365】

加えて、開示されたRAD51インヒビターは、他の治療薬と共投与されることができる。本明細書において使用される用語「共投与」、「と組合せて投与される」及びそれらの文法上の同等物は、単独の対象への2種以上の治療薬の投与を包含することを意味し、並びに本物質が、同じもしくは異なる投与経路により、又は同時もしくは異なる時点で、投与される治療レジメンを含むことが意図される。一部の実施態様において、本明細書記載の1又は複数の化合物は、他の物質と共投与されるであろう。これらの用語は、2種以上の物質を対象へ投与し、その結果両方の物質及び／又はそれらの代謝産物が対象において同時に存在することを包含している。これらは、個別の組成物中の同時投与、個別の組成物中の異なる時点での投与、及び／又はその中に両方の物質が存在する組成物中での投与を含む。従って、一部の実施態様において、本明細書記載の化合物及び他の物質（複数可）は、単独の組成物中で投与される。一部の実施態様において、本明細書記載の化合物及び他の物質（複数可）は、その組成物中で混合される。

【0366】

特定の投与様式及び投薬レジメンは、その症例の詳細（例えば、対象、疾患、関与する疾患状態、特定の治療）を考慮し、担当医により選択されるであろう。治療は、数日から数ヶ月、更には数年の期間にわたる、毎日の又は毎日複数回の又は毎日より少ない（毎週又は毎月などの）投与量に関与することができる。しかし、当業者は、指針に関して開示されたRAD51インヒビターを使用するRAD51媒介性疾患の治療のための承認された組成物の用量に注目し、適切及び／又は同等の投与量を直ちに認めるであろう。

【0367】

本明細書において教示した化合物又は対応する医薬組成物は、当業者に理解されるように、選択された投与経路に応じた様々な形状で、患者へ投与することができる。本教示の化合物は、例えば、経口、非経口、口腔内、舌下、経鼻、経直腸、貼付剤、ポンプ又は経皮投与などにより、並びにそれに従い製剤化された医薬組成物で投与されてよい。非経口的投与は、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、経皮、経鼻、肺内、髄腔内、経直腸及び局所の投与様式を含む。非経口的投与は、選択された期間にわたる持続注入によることができる。

【0368】

本出願の医薬組成物は、その意図された投与経路と適合性があるように製剤化される。ある実施態様において、本組成物は、ヒトへの静脈内、皮下、筋肉内、経口、鼻腔内、又は局所性投与に適合された医薬組成物として、慣習的手順に従い、製剤化される。好ましい実施態様において、この医薬組成物は、静脈内投与のために製剤化される。

【0369】

典型的には、経口の治療的投与に関して、本教示の化合物は、賦形剤と混和され、並びに服用可能な錠剤、口腔錠、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤、ウェハーなどの形状で使用されてよい。

【0370】

典型的には、非経口的投与に関して、本教示の化合物の溶液が、一般に、ヒドロキシプロピルセルロースなど界面活性剤と好適に混合された水中に調製されることができる。分散液もまた、アルコールを含む又は含まない、グリセロール、液体ポリエチレングリコー

10

20

30

40

50

ル、DMSO及びそれらの混合物中、並びに油類中に調製されることができる。通常の貯蔵条件及び使用条件下では、これらの調製品は、微生物の成長を防止するために、保存剤を含む。

【0371】

典型的には、注射可能な用途に関して、本明細書記載の化合物の無菌の水溶液又は分散液、並びに無菌の注射可能な溶液もしくは分散液のその場での調製のための無菌の散剤が、適している。

【実施例】

【0372】

実施例

略語

A c	アセチル	
A C N	アセトニトリル	
a q	水性	
B n	ベンジル	
B o c	t e r t -ブトキシカルボニル	
b r .	幅広	
C A N	硝酸アンモニウムセリウム	
d	二重線 (^1H NMRスペクトルに関する場合)	
D C M	ジクロロメタン	20
D I E A (D I P E A)	ジイソプロピルエチルアミン	
D M A	ジメチルアセトアミド	
D M A P	4-ジメチルアミノピリジン	
D M F	N, N-ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
d p p f	1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
e q	当量	
E t O A c	酢酸エチル	
h	時間	
H B T U	ヘキサフルオロリン酸N, N, N', N'-テトラメチル-O-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウム	30
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
L C - M S	質量分析と組合せた液体クロマトグラフィー	
m	多重線 (^1H NMRスペクトルに関する場合)	
M S E S I	質量スペクトル、エレクトロスプレーイオン化	
N B S	N-ブロモスクシンイミド	
N M R	核磁気共鳴	
p r e p	分取	
P y	ピリジン	
s	一重線 (^1H NMRスペクトルに関する場合)	40
s a t	飽和	
S F C	超臨界流体クロマトグラフィー	
t	三重線 (^1H NMRスペクトルに関する場合)	
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	
T L C	薄層クロマトグラフィー	
T o l	トルエン	

【0373】

実施例1：イソプロピル (t r a n s - 4 - (5 - (4 - (アミノメチル) - 2 - (N

10

20

30

40

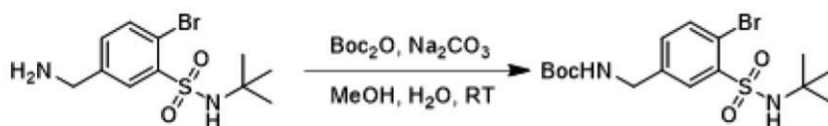
50

0 M、1.49 mL、5 当量) を添加した。この混合物を、50℃で2 h 攪拌した。反応混合物を、1 N HCl (2 mL) により0℃でクエンチし、50℃で1 h r 攪拌し、その後減圧下で濃縮し、5-(アミノメチル)-2-ブロモ-N-tert-ブチル-ベンゼンスルホンアミド (1.5 g、粗、HCl 塩) を白色固形物として生じた。[M+H]=321.1/323.1。

【0376】

c) tert-ブチル N-[[4-ブロモ-3-(tert-ブチルスルファモイル)フェニル]メチル]カルバメートの合成

【化68】



MeOH (10 mL) 及び H₂O (10 mL) 中の5-(アミノメチル)-2-ブロモ-N-tert-ブチル-ベンゼンスルホンアミド (HCl 塩、1.5 g、4.67 mmol、1.0 当量) 及び Boc₂O (1.22 g、5.60 mmol、1.2 当量) の溶液へ、Na₂CO₃ (990 mg、9.34 mmol、2.0 当量) を添加した。この混合物を、N₂ 大気下で25℃で12 h 攪拌し、その後濃縮した。残渣を、分取-HPLCにより精製し、tert-ブチル N-[[4-ブロモ-3-(tert-ブチルスルファモイル)フェニル]メチル]カルバメート (190 mg、451 μmol、収率10%) を白色固形物として生じた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.99 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 4.25 (br d, J=5.7 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.14 (s, 9H)。[M+Na]=443.1/445.1。

【0377】

d) tert-ブチル N-[[3-(tert-ブチルスルファモイル)-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)フェニル]メチル]カルバメートの合成 (全般的な方法 B)

【化69】



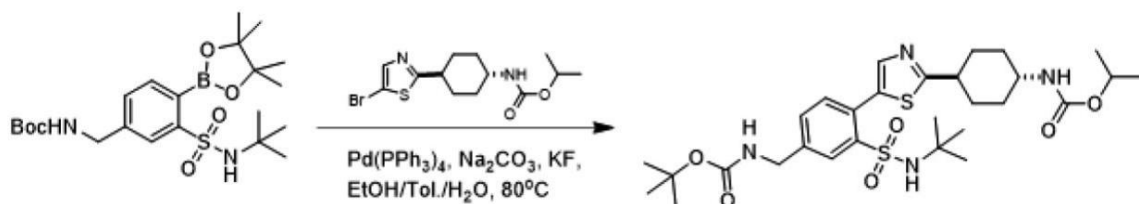
ジオキサン (5 mL) 中の tert-ブチル N-[[4-ブロモ-3-(tert-ブチルスルファモイル)フェニル]メチル]カルバメート (180 mg、427.2 μmol、1.0 当量)、B₂Pin₂ (326 mg、1.28 mmol、3.0 当量)、KOAc (126 mg、1.28 mmol、3.0 当量) 及び Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (35 mg、42.7 μmol、0.1 当量) の混合物を、脱気し、N₂により3回掃流し、80℃で12 h 攪拌した。この反応混合物を濃縮し、残渣を、分取-TLCにより精製し (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=3/1)、tert-ブチル N-[[3-(tert-ブチルスルファモイル)-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)フェニル]メチル]カルバメート (20 mg、42.7 μmol、収率10%) を黄色ゴム状物として生じた。ESI [M+H]=469.2。

【0378】

e) イソプロピル N-[trans-4-[5-[4-[(tert-ブトキシカル

ボニルアミノ)メチル] - 2 - (tert-ブチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメートの合成(全般的方法C)

【化70】



10

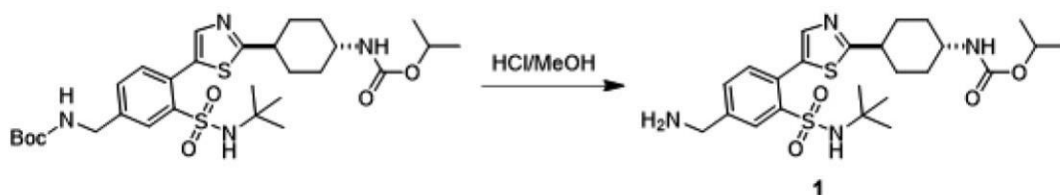
EtOH (1 mL) / H₂O (0.3 mL) / Tol (1 mL) 中のtert-ブチル N-[[3-(tert-ブチルスルファモイル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]メチル]カルバメート(20 mg、42.7 μmol、1.0 当量)、イソプロピル (trans-4-(5-プロモチアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート(18 mg、51.2 μmol、1.2 当量)、Na₂CO₃(14 mg、128 μmol、3.0 当量)、Pd(PPh₃)₄(4.9 mg、4.3 μmol、0.1 当量)及びKF(7.4 mg、128 μmol、3.0 uL、3.0 当量)の混合物を、脱気し、N₂により3回掃流し、その後80℃で12 h 攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を、分取-TLC(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=2/1)により精製し、イソプロピル N-[trans-4-[5-[4-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-2-(tert-ブチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート(20 mg、粗)を黄色ゴム状物として生じた。ESI [M+H]=609.3。

20

【0379】

f) イソプロピル (trans-4-(5-(4-(アミノメチル)-2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート(化合物1)の合成

【化71】



30

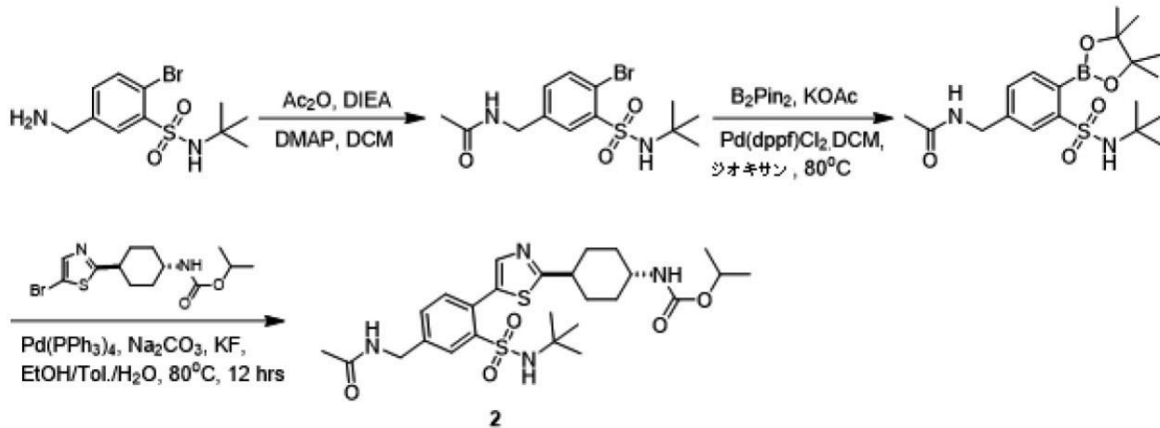
HCl/MeOH (4 M、1 mL) 中のイソプロピル N-[trans-4-[5-[4-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-2-(tert-ブチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート(20 mg、粗)の溶液を、25℃で30分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を、分取-HPLC(カラム:Nano-Micro UniSil 5-100 C18 ULTRA、100×250 mm×5 μm; 移動相:[水(0.1% TFA)-ACN]; B%:30%-60%、10分間)により精製し、イソプロピル (trans-4-(5-(4-(アミノメチル)-2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート(1.03 mg、1.47 μmol、純度89%、TFA塩)を淡黄色固形物として生じた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ=8.32 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.60 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.86-4.82 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.52-3.43 (m, 1H), 3.11-3.00 (m, 1H), 2.26 (br d, J=13.7 Hz, 2H), 2.09 (br d, J=11.1 Hz, 2H), 1.79-1.68 (m, 2H), 1.50-1.37 (m, 2H), 1.25 (br d, J=6.1 Hz, 6H), 1.09 (s, 9H)。ESI [M+H]=509.2。

40

【0380】

50

実施例 2：イソプロピル (trans-4-(5-(4-(アセトアミドメチル)-2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート (化合物 2) の調製
 【化 7 2】

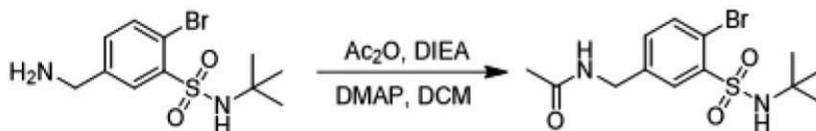


10

【0381】

a) N-[[4-ブromo-3-(tert-ブチルスルファモイル)フェニル]メチル]アセトアミドの合成
 【化 7 3】

20



DCM (5 mL) 中の 5-(アミノメチル)-2-ブromo-N-tert-ブチル-ベンゼンスルホンアミド (0.4 g、1.25 mmol、1.0 当量) の溶液へ、DIEA (6.25 mmol、1.1 mL、5.0 当量)、DMAP (15.2 mg、125 μmol、0.1 当量) 及び Ac₂O (153 mg、1.5 mmol、1.2 当量) を添加した。この混合物を、25℃で1時間攪拌し、その後 H₂O (20 mL) へ注ぎ、EtOAc (20 mL × 3) により抽出した。一緒にした有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、N-[[4-ブromo-3-(tert-ブチルスルファモイル)フェニル]メチル]アセトアミド (320 mg、粗) を黄色油状物として生じた。ESI [M+H]=363.1/365.1。

30

【0382】

b) N-[[3-(tert-ブチルスルファモイル)-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)フェニル]メチル]アセトアミドの合成
 【化 7 4】

40



ジオキサン (5 mL) 中の N-[[4-ブromo-3-(tert-ブチルスルファモイ

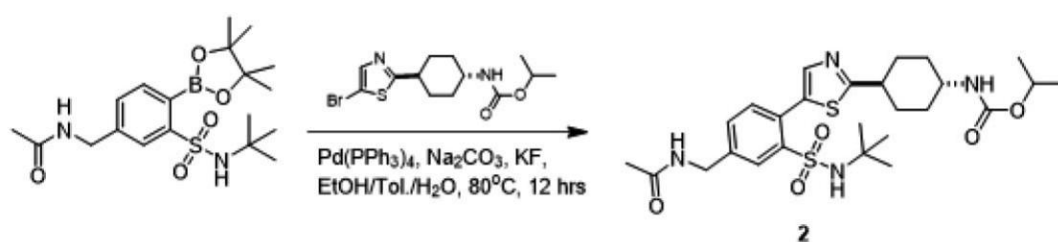
50

ル) フェニル] メチル] アセトアミド (0.3 g、826 μmol 、1.0 当量)、 B_2Pin_2 (629 mg、2.5 mmol、3.0 当量)、 KOAc (243 mg、2.5 mmol、3 当量) 及び $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (67.5 mg、82.6 μmol 、0.1 当量) の混合物を、脱気し、 N_2 により3回掃流し、その後80℃で12 h 攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=10/1~0:1) により精製し、 N -[[3-(*tert*-ブチルスルファモイル)-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)フェニル]メチル]アセトアミド (70 mg、171 μmol 、収率21%) を黄色ゴム状物として生じた。ESI [$\text{M}+\text{H}$]=411.3。

【0383】

c) イソプロピル (*trans*-4-(5-(4-(アセトアミドメチル)-2-(N -(*tert*-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート (化合物2) の合成

【化75】



H_2O (0.3 mL) / EtOH (1.0 mL) / Tol (1.0 mL) 中の N -[[3-(*tert*-ブチルスルファモイル)-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)フェニル]メチル]アセトアミド (66 mg、161 μmol 、0.93 当量)、イソプロピル N -[*trans*-4-(5-ブプロモチアゾール-2-イル)シクロヘキシル]カルバメート (60 mg、173 μmol 、1.0 当量)、 Na_2CO_3 (54.9 mg、518 μmol 、3.0 当量)、 KF (30.1 mg、518 μmol 、3.0 当量) 及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (19.9 mg、17.3 μmol 、0.1 当量) の混合物を、脱気し、 N_2 により3回掃流した。この混合物を、 N_2 大気下、80℃で12 h 攪拌し、その後濃縮した。残渣を、分取-TLCにより精製し (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=1/1)、イソプロピル (*trans*-4-(5-(4-(アセトアミドメチル)-2-(N -(*tert*-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート (16.99 mg、30.85 μmol 、収率18%、純度100%) を白色固形物として生じた。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ =8.10 (d, J =1.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.57 (dd, J =1.6, 7.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J =7.8 Hz, 1H), 4.88-4.81 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.52-3.43 (m, 1H), 3.07 (br t, J =12.2 Hz, 1H), 2.26 (br d, J =12.1 Hz, 2H), 2.10 (br d, J =9.9 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.80-1.66 (m, 2H), 1.50-1.38 (m, 2H), 1.24 (d, J =6.1 Hz, 6H), 1.11 (s, 9H)。ESI [$\text{M}+\text{H}$]=551.2。

【0384】

実施例3：イソプロピル (*trans*-4-(5-(2-(N -(*tert*-ブチル)スルファモイル)-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート (化合物3) の調製

10

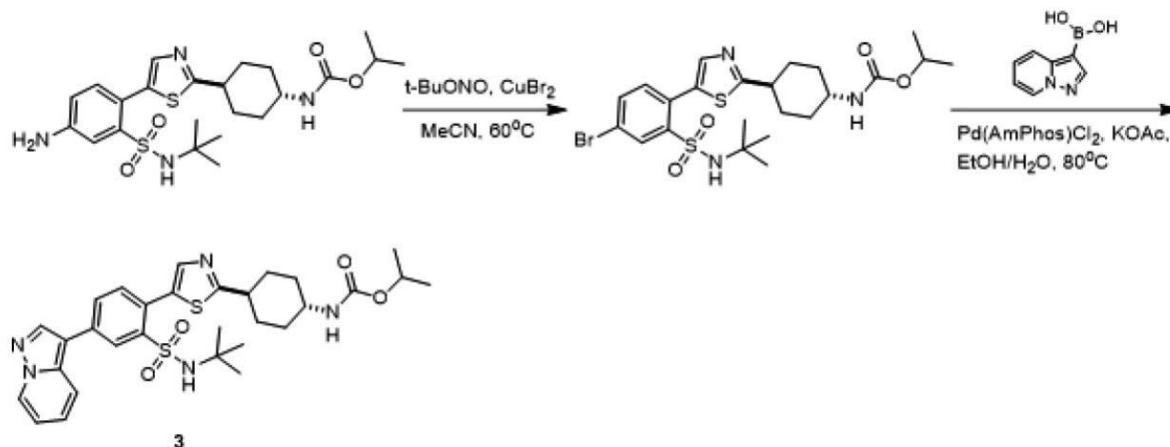
20

30

40

50

【化 7 6】



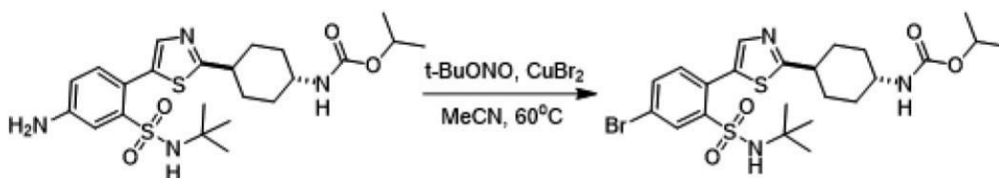
10

【0385】

a) イソプロピル (trans-4-(5-(4-ブromo-2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメートの合成

【化 7 7】

20



MeCN (20 mL) 中の亜硝酸tert-ブチル (2.2 g、21.2 mmol、1.5 当量) の溶液へ、CuBr₂ (3.16 g、14.2 mmol、1.0 当量) 及びイソプロピル (trans-4-(5-(4-アミノ-2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート (7.0 g、14.2 mmol、1.0 当量) を添加した。この混合物を 60°C で 1 hr 攪拌し、その後 1 N NaHCO₃ 溶液 (100 mL) へ 25°C で注ぎ、EtOAc (50 mL × 3) により抽出した。一緒にした有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 10 : 1 ~ 5 : 1 ~ 0 : 1) により精製し、イソプロピル (trans-4-(5-(4-ブromo-2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート (4.2 g、7.52 mmol、収率 53%) を白色固形物として生じた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 8.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.84 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.53-3.43 (m, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.25 (br d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.77-1.64 (m, 2H), 1.43 (br dd, J = 2.4, 12.6 Hz, 2H), 1.25 (dd, J = 2.0, 6.7 Hz, 6H), 1.13-1.08 (m, 9H)。ESI [M+H] = 558.1/560.1。

30

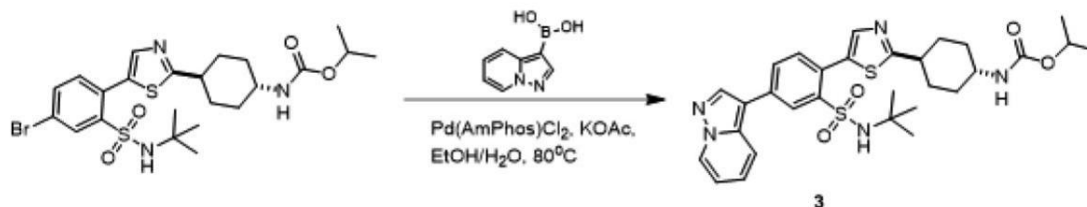
40

【0386】

b) イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート (化合物 3 ; 全般的な方法 D) の合成

50

【化 78】



EtOH (1mL) / H₂O (0.25mL) 中のイソプロピル (trans-4-(5-(4-ブromo-2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート (40mg、71.6μmol、1.0当量)、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン (21mg、86μmol、1.2当量)、KOA c (21.08mg、214.84μmol、3.0当量) 及び Pd (AmPhos) Cl₂ (5.07mg、7.16μmol、0.1当量) の混合物を、脱気し、N₂により3回掃流し、その後80℃で12h攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を分取-HPLC (カラム: Welch Ultimate AQ-C18、150×30mm×5μm; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 50%-80%、12分間) により精製し、イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート (22.64mg、37.62μmol、収率52.53%、純度99%) を白色固形物として生じた。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=8.82 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.34 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.03 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.98-7.94 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09-7.00 (m, 2H), 4.76 (td, J=6.2, 12.5Hz, 1H), 2.95 (tt, J=3.6, 11.9Hz, 1H), 2.16 (br d, J=11.6Hz, 2H), 1.94 (br d, J=10.4Hz, 2H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.43-1.31 (m, 2H), 1.18 (d, J=6.2Hz, 6H), 1.08 (s, 9H)。ESI [M+H]=596.2。

【0387】

実施例4: イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート (化合物4) の調製

イソプロピル (trans-4-(5-(4-ブromo-2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメートから、化合物3と同じ反応条件下で、対応するホウ酸又はボロン酸エステルを使用した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=8.43 (s, 1H), 8.19 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.84 (dd, J=1.8, 7.9Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.45 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.07-6.89 (m, 2H), 5.17 (q, J=9.0Hz, 2H), 4.71 (td, J=6.2, 12.3Hz, 1H), 3.36-3.21 (m, 1H), 2.89 (ddd, J=3.3, 8.5, 11.7Hz, 1H), 2.11 (br d, J=11.7Hz, 2H), 1.89 (br d, J=10.4Hz, 2H), 1.55 (dq, J=2.5, 12.7Hz, 2H), 1.37-1.25 (m, 2H), 1.13 (d, J=6.2Hz, 6H), 1.01 (s, 9H)。ESI [M+H]=628.2。

【0388】

実施例5: イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(ピリジン-3-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート (化合物5) の調製

イソプロピル (trans-4-(5-(4-ブromo-2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメートから、化合物3と同じ反応条件下で、対応するホウ酸又はボロン酸エステルを使用した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=9.21 (s, 1H), 8.84 (br d, J=5.1Hz, 1H), 8.67 (b

r d, J=7.9Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.07 (br d, J=7.9Hz, 1H), 8.00-7.89 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.98 (br d, J=7.1Hz, 1H), 4.71 (td, J=6.0, 12.2Hz, 1H), 3.37-3.23 (m, 1H), 2.92 (br t, J=11.8Hz, 1H), 2.12 (br d, J=12.1Hz, 2H), 1.90 (br d, J=11.0Hz, 2H), 1.63-1.49 (m, 2H), 1.38-1.27 (m, 2H), 1.13 (d, J=6.2Hz, 6H), 1.00 (s, 9H)。ESI [M+H]=557.2。

【0389】

実施例6：イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート(化合物6)の調製

イソプロピル (trans-4-(5-(4-ブromo-2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメートから、化合物3と同じ反応条件下で、対応するホウ酸又はボロン酸エステルを使用した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=8.52 (d, J=1.54Hz, 1H), 7.99 (dd, J=1.76, 7.94Hz, 1H), 7.81 (d, J=1.98Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.94Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.00 (br d, J=7.50Hz, 1H), 6.81 (d, J=2.21Hz, 1H), 4.73 (td, J=6.17, 12.35Hz, 1H), 3.31 (br d, J=7.94Hz, 1H), 2.85-2.98 (m, 1H), 2.13 (br d, J=12.35Hz, 2H), 1.91 (br d, J=9.92Hz, 2H), 1.50-1.67 (m, 2H), 1.25-1.43 (m, 2H), 1.15 (d, J=6.39Hz, 6H), 1.04 (s, 9H)。ESI [M+H]=546.2。

【0390】

実施例7：イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート(化合物7)の調製

イソプロピル (trans-4-(5-(4-ブromo-2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメートから、化合物3と同じ反応条件下で、対応するホウ酸又はボロン酸エステルを使用した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=8.17 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.93-7.81 (m, 3H), 7.74 (br s, 1H), 7.50 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.11 (br s, 1H), 7.03 (br d, J=7.6Hz, 1H), 6.50 (d, J=9.4Hz, 1H), 4.75 (td, J=6.1, 12.4Hz, 1H), 3.40-3.24 (m, 1H), 2.95 (br d, J=9.9Hz, 1H), 2.15 (br d, J=12.2Hz, 2H), 1.93 (br d, J=10.0Hz, 2H), 1.68-1.52 (m, 2H), 1.41-1.30 (m, 2H), 1.17 (d, J=6.2Hz, 6H), 1.05 (s, 9H)。ESI [M+H]=573.2。

【0391】

実施例8：イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート(化合物8)の調製

イソプロピル (trans-4-(5-(4-ブromo-2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメートから、化合物3と同じ反応条件下で、対応するホウ酸又はボロン酸エステルを使用した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=8.50 (s, 1H), 8.25 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.86-7.72 (m, 2H), 7.56 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.05 (br d, J=7.8Hz, 1H), 4.75 (td, J=6.1, 12.4Hz, 1H), 3.98 (d, J=4.0Hz, 6H), 3.42-3.26 (m, 1H), 2.94 (tt, J=3.5, 11.9Hz, 1H), 2.16 (br d, J=12.0Hz, 2H), 1.93 (br d, J=10.0Hz, 2H), 1.67-1.52 (m, 2H), 1.44-1.27 (m, 2H), 1.17 (d, J=6.2Hz, 6H), 1.13-1.03 (m, 9H)。ESI [M+H]=618.3。

【0392】

実施例9：イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(2H-インダゾール-6-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート(化合物9)の調製

イソプロピル (trans-4-(5-(4-ブromo-2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート

10

20

30

40

50

から、化合物 3 と同じ反応条件下で、対応するホウ酸又はボロン酸エステルを使用した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=8.39 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (dd, J=1.8, 8.0Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.03 (br d, J=7.6Hz, 1H), 4.76 (td, J=6.2, 12.4Hz, 1H), 3.34 (br d, J=7.3Hz, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.17 (br d, J=12.1Hz, 2H), 1.94 (br d, J=10.4Hz, 2H), 1.67-1.53 (m, 2H), 1.43-1.30 (m, 2H), 1.18 (d, J=6.2Hz, 6H), 1.09 (s, 9H)。ESI [M+H]=596.3。

【0393】

実施例 10：イソプロピル (trans-4-(5-(4-(2-アミノピリミジン-5-イル)-2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート (化合物 10) の調製

イソプロピル (trans-4-(5-(4-ブromo-2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメートから、化合物 3 と同じ反応条件下で、対応するホウ酸又はボロン酸エステルを使用した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=8.66 (s, 2H), 8.23 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.90 (dd, J=1.8, 8.0Hz, 1H), 7.78-7.69 (m, 1H), 7.53 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.05-6.97 (m, 3H), 4.75 (td, J=6.2, 12.4Hz, 1H), 3.42-3.26 (br s, 1H), 2.94 (tt, J=3.5, 11.8Hz, 1H), 2.15 (br d, J=12.0Hz, 2H), 1.93 (br d, J=10.3Hz, 2H), 1.67-1.51 (m, 2H), 1.43-1.27 (m, 2H), 1.17 (d, J=6.2Hz, 6H), 1.06 (s, 9H)。ESI [M+H]=573.2。

【0394】

実施例 11：イソプロピル (trans-4-(5-(4-(ベンゾフラン-5-イル)-2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート (化合物 11) の調製

イソプロピル (trans-4-(5-(4-ブromo-2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメートから、化合物 3 と同じ反応条件下で、対応するホウ酸又はボロン酸エステルを使用した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=8.32 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.06 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.01 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.95 (dd, J=2.0, 7.9Hz, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.56 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 4.78-4.68 (m, 1H), 3.27 (br s, 1H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 2H), 1.91 (br dd, J=2.0, 12.3Hz, 2H), 1.56 (br d, J=2.2Hz, 2H), 1.40-1.27 (m, 2H), 1.15 (d, J=6.2Hz, 6H), 1.05 (s, 9H)。ESI [M+H]=596.2。

【0395】

実施例 12：イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(ピリミジン-5-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート (化合物 12) の調製

イソプロピル (trans-4-(5-(4-ブromo-2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメートから、化合物 3 と同じ反応条件下で、対応するホウ酸又はボロン酸エステルを使用した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=9.23 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.37 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.05 (dd, J=1.9, 8.0Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.01 (br d, J=7.7Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.31 (br d, J=7.72Hz, 1H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.12 (br d, J=11.7Hz, 2H), 1.89 (br d, J=10.1Hz, 2H), 1.56 (dq, J=2.9, 12.8Hz, 2H), 1.36-1.25 (m, 2H), 1.13 (d, J=6.4Hz, 6H), 1.02 (s, 9H)。ESI [M+H]=558.2。

【0396】

実施例 13：イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(3,6-ジメトキシピリダジン-4-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート (化合物 13) の調製

イソプロピル (trans-4-(5-(4-ブromo-2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメートから、化合物3と同じ反応条件下で、対応するホウ酸又はボロン酸エステルを使用した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (d, J=1.76Hz, 1H), 7.87 (dd, J=1.76, 7.94 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.59 (d, J=7.94Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.93-7.05 (m, 1H), 4.73 (td, J=6.17, 12.35Hz, 1H), 3.99 (d, J=2.20Hz, 6H), 3.31 (br d, J=7.72Hz, 1H), 2.81-3.01 (m, 1H), 2.13 (br d, J=12.57Hz, 2H), 1.84-1.99 (m, 2H), 1.49-1.64 (m, 2H), 1.24-1.43 (m, 2H), 1.15 (d, J=6.17Hz, 6H), 1.08 (s, 9H)。ESI [M+H]=618.2。

【0397】

実施例14：イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(2-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート (化合物14) の調製

イソプロピル (trans-4-(5-(4-ブromo-2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメートから、化合物3と同じ反応条件下で、対応するホウ酸又はボロン酸エステルを使用した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=8.24-8.15 (m, 2H), 7.93 (dd, J=2.0, 8.1Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.03 (br d, J=7.7Hz, 1H), 4.75 (td, J=6.2, 12.4Hz, 1H), 3.39-3.25 (m, 1H), 2.94 (tt, J=3.4, 11.8Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.15 (br d, J=11.9Hz, 2H), 1.93 (br d, J=10.5Hz, 2H), 1.59 (dq, J=2.9, 12.7Hz, 2H), 1.41-1.29 (m, 2H), 1.17 (d, J=6.2Hz, 6H), 1.07 (s, 9H)。ESI [M+H]=577.2。

【0398】

実施例15：イソプロピル (trans-4-(5-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート (化合物15) の調製

イソプロピル (trans-4-(5-(4-ブromo-2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメートから、化合物3と同じ反応条件下で、対応するホウ酸又はボロン酸エステルを使用した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=9.47 (s, 1H), 8.63 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.42 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.24 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.05 (dd, J=2.0, 8.1Hz, 1H), 7.92 (dd, J=1.8, 8.6Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.09-6.95 (m, 1H), 4.76 (td, J=6.3, 12.4Hz, 1H), 3.34 (br d, J=4.6Hz, 1H), 3.02-2.89 (m, 1H), 2.17 (br d, J=11.9Hz, 2H), 1.94 (br d, J=10.4Hz, 2H), 1.68-1.54 (m, 2H), 1.42-1.30 (m, 2H), 1.18 (d, J=6.2Hz, 6H), 1.07 (s, 9H)。ESI [M+H]=613.2。

【0399】

実施例16：イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(5-(ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-3-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート (化合物16) の調製

イソプロピル (trans-4-(5-(4-ブromo-2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメートから、化合物3と同じ反応条件下で、対応するホウ酸又はボロン酸エステルを使用した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=9.08 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.75 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.42 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.07 (dd, J=2.0, 7.9Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.68 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.14-6.96 (m, 2H), 4.75 (td, J=6.1, 12.4Hz, 1H), 4.46 (br s, 2H), 3.45-3.25 (m, 1H), 3.07-2.89 (m, 1H), 2.83 (br s, 6H), 2.17 (br d, J=11.7Hz, 2H), 1.94 (br d, J=10.3Hz, 2H), 1.69-1.52 (m, 2H), 1.46-1.27 (m, 2H), 1.17 (d, J=6.2Hz, 6H), 1.03 (s, 9H)。ESI [M+H]=614.3。

【0400】

実施例17：イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル

10

20

30

40

50

）スルファモイル）－４－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）シクロヘキシル）カルバメート（化合物１７）の調製

イソプロピル（*trans*－４－（５－（４－ブromo－２－（*N*－（*tert*－ブチル）スルファモイル）フェニル）チアゾール－２－イル）シクロヘキシル）カルバメートから、化合物３と同じ反応条件下で、対応するホウ酸又はボロン酸エステルを使用した。¹ ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ =8.12 (d, *J*=1.8Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.48 (d, *J*=7.9Hz, 1H), 7.15-7.00 (m, 2H), 4.75 (td, *J*=6.2, 12.5Hz, 1H), 3.40-3.26 (m, 1H), 2.93 (tt, *J*=3.4, 11.8Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.15 (br d, *J*=12.0Hz, 2H), 1.93 (br d, *J*=10.4Hz, 2H), 1.59 (dq, *J*=2.8, 12.7Hz, 2H), 1.41-1.29 (m, 2H), 1.17 (d, *J*=6.2Hz, 6H), 1.07 (s, 9H)。ESI [*M*+*H*]=560.2。

10

【0401】

実施例１８：イソプロピル（*trans*－４－（５－（２－（*N*－（*tert*－ブチル）スルファモイル）－４－（６－シアノピリジン－３－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）シクロヘキシル）カルバメート（化合物１８）の調製

イソプロピル（*trans*－４－（５－（４－ブromo－２－（*N*－（*tert*－ブチル）スルファモイル）フェニル）チアゾール－２－イル）シクロヘキシル）カルバメートから、化合物３と同じ反応条件下で、対応するホウ酸又はボロン酸エステルを使用した。¹ ¹H NMR (400MHz, メタノール-*d*₄) δ =9.08 (d, *J*=1.5Hz, 1H), 8.49 (d, *J*=2.2Hz, 1H), 8.36-8.32 (m, 1H), 8.04-7.99 (m, 2H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.67 (d, *J*=7.9Hz, 1H), 4.81-4.75 (m, 1H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.07-3.03 (m, 1H), 2.27-2.23 (m, 2H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.75-1.69 (m, 2H), 1.46-1.40 (m, 2H), 1.25-1.19 (m, 6H), 1.10 (s, 9H)。ESI [*M*+*H*]=582.2。

20

【0402】

実施例１９：イソプロピル（*trans*－４－（５－（４－（１Ｈ－ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール－６－イル）－２－（*N*－（*tert*－ブチル）スルファモイル）フェニル）チアゾール－２－イル）シクロヘキシル）カルバメート（化合物１９）の調製

イソプロピル（*trans*－４－（５－（４－ブromo－２－（*N*－（*tert*－ブチル）スルファモイル）フェニル）チアゾール－２－イル）シクロヘキシル）カルバメートから、化合物３と同じ反応条件下で、対応するホウ酸又はボロン酸エステルを使用した。¹ ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ =8.38 (d, *J*=2.0Hz, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.08-8.01 (m, 2H), 7.82-7.74 (m, 2H), 7.59 (d, *J*=7.9Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.00 (br d, *J*=7.5Hz, 1H), 4.73 (td, *J*=6.2, 12.3Hz, 1H), 3.31 (td, *J*=3.7, 7.3Hz, 1H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.14 (br d, *J*=11.9Hz, 2H), 1.91 (br d, *J*=9.9Hz, 2H), 1.58 (dq, *J*=2.8, 12.8Hz, 2H), 1.39-1.29 (m, 2H), 1.15 (d, *J*=6.2Hz, 6H), 1.06 (s, 9H)。ESI [*M*+*H*]=597.2。

30

【0403】

実施例２０：イソプロピル（*trans*－４－（５－（２－（*N*－（*tert*－ブチル）スルファモイル）－４－（６－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）シクロヘキシル）カルバメート（化合物２０）の調製

イソプロピル（*trans*－４－（５－（４－ブromo－２－（*N*－（*tert*－ブチル）スルファモイル）フェニル）チアゾール－２－イル）シクロヘキシル）カルバメートから、化合物３と同じ反応条件下で、対応するホウ酸又はボロン酸エステルを使用した。¹ ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ =8.92 (s, 1H), 8.36 (d, *J*=1.6Hz, 2H), 8.08-8.01 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (d, *J*=7.8Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=8.1Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.04 (br d, *J*=8.2Hz, 1H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.39-3.29 (m, 1H), 3.01-2.89 (m, 1H), 2.16 (br d, *J*=12.7Hz, 2H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.60 (dd, *J*=2.6, 12.4Hz, 2H), 1.42-1.31 (m, 2H), 1.18 (d, *J*=6.2Hz, 6H), 1.06 (s, 9H)。ESI [*M*+*H*]=587.2。

40

【0404】

実施例２１：イソプロピル（*trans*－４－（５－（２－（*N*－（*tert*－ブチル

50

）スルファモイル）－４－（３－メチル－１Ｈ－インドール－６－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）シクロヘキシル）カルバメート（化合物２１）の調製

イソプロピル（*trans*－４－（５－（４－ブromo－２－（*N*－（*tert*－ブチル）スルファモイル）フェニル）チアゾール－２－イル）シクロヘキシル）カルバメートから、化合物３と同じ反応条件下で、対応するホウ酸又はボロン酸エステルを使用した。¹ ¹⁰
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ =8.35 (d, *J*=2.0Hz, 1H), 7.95 (dd, *J*=2.0, 8.1Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (d, *J*=0.9Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=8.3Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=8.1Hz, 1H), 7.38 (dd, *J*=1.5, 8.3Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=0.9Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.04 (br d, *J*=7.8Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.39-3.28 (m, 1H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.30 (d, *J*=0.6Hz, 3H), 2.17 (br d, *J*=11.5Hz, 2H), 1.94 (br d, *J*=10.1Hz, 2H), 1.60 (dq, *J*=2.8, 12.7Hz, 2H), 1.42-1.28 (m, 2H), 1.18 (d, *J*=6.2Hz, 6H), 1.09 (s, 9H)。ESI [M+H]=609.3。

【０４０５】

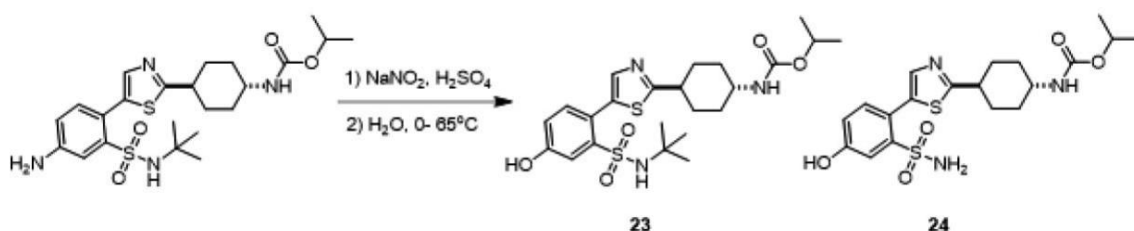
実施例２２：イソプロピル（*trans*－４－（５－（２－（*N*－（*tert*－ブチル）スルファモイル）－４－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）フェニル）チアゾール－２－イル）シクロヘキシル）カルバメート（化合物２２）の調製

イソプロピル（*trans*－４－（５－（４－ブromo－２－（*N*－（*tert*－ブチル）スルファモイル）フェニル）チアゾール－２－イル）シクロヘキシル）カルバメートから、化合物３と同じ反応条件下で、対応するホウ酸又はボロン酸エステルを使用した。¹ ²⁰
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ =8.91 (d, *J*=5.0Hz, 1H), 8.49 (d, *J*=1.8Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21 (dd, *J*=1.8, 8.1Hz, 1H), 8.13 (d, *J*=4.9Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=8.1Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.03 (br d, *J*=7.8Hz, 1H), 4.80-4.71 (m, 1H), 3.40-3.27 (m, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.17 (br d, *J*=11.7Hz, 2H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.67-1.54 (m, 2H), 1.41-1.29 (m, 2H), 1.17 (d, *J*=6.2Hz, 6H), 1.06 (s, 9H)。ESI [M+H]=625.2。

【０４０６】

実施例２３：イソプロピル（*trans*－４－（５－（２－（*N*－（*tert*－ブチル）スルファモイル）－４－ヒドロキシフェニル）チアゾール－２－イル）シクロヘキシル）カルバメート（化合物２３）及びイソプロピル（*trans*－４－（５－（４－ヒドロキシ－２－スルファモイルフェニル）チアゾール－２－イル）シクロヘキシル）カルバメート（化合物２４）の調製

【化７９】



イソプロピル（*trans*－４－（５－（４－アミノ－２－（*N*－（*tert*－ブチル）スルファモイル）フェニル）チアゾール－２－イル）シクロヘキシル）カルバメート（１g、２．０２mmol、１．０当量）を、H₂SO₄（３０％水溶液、１２mL）中に溶解し、０℃に冷却し、H₂O（２mL）中のNaNO₂（２７９mg、４．０４mmol、２．０当量）の溶液を添加した。この混合物を、０℃で１hr攪拌し、その後H₂O（２８mL）を添加し、混合物を６５℃で１１h攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を、分取－HPLC（カラム：Xtimate C18、１０μ、２５０mm×５０mm；移動相：〔水（０．１％TFA）－ACN〕；B％：３０％－６０％、２０分間）により精製し、イソプロピル（*trans*－４－（５－（２－（*N*－（*tert*－ブチル）スルファモイル）－４－ヒドロキシフェニル）チアゾール－２－イル）シクロヘキシル）カルバメート（化

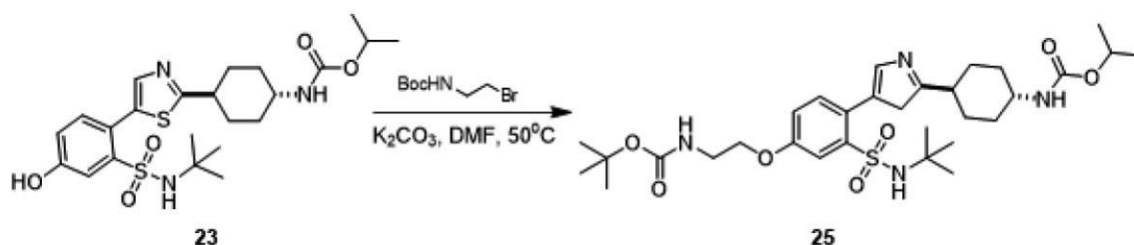
合物 23) (0.3 g、581 μmol 、収率 28.74%、純度 96%) を黄色固形物として、及びイソプロピル (trans-4-(5-(4-ヒドロキシ-2-スルファモイルフェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート (化合物 24) (0.3 g、669 μmol 、収率 33%、純度 98%) を黄色固形物として生じた。

^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ =7.75 (s, 1H), 7.60 (d, J =2.6Hz, 1H), 7.32 (d, J =8.4Hz, 1H), 7.03 (dd, J =2.6, 8.4Hz, 1H), 4.87-4.81 (m, 1H), 3.47 (tt, J =3.8, 11.6Hz, 1H), 3.06 (tt, J =3.5, 12.1Hz, 1H), 2.30-2.21 (m, 2H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.72 (dq, J =3.1, 12.8Hz, 2H), 1.43 (dq, J =3.2, 12.6Hz, 2H), 1.24 (br d, J =6.1Hz, 6H), 1.13 (s, 9H)。ESI $[M+H]$ =496.2。

^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ =7.77 (s, 1H), 7.58 (d, J =2.6Hz, 1H), 7.33 (d, J =8.3Hz, 1H), 7.03 (dd, J =2.6, 8.3Hz, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 3.47 (tt, J =4.0, 11.6Hz, 1H), 3.06 (tt, J =3.3, 12.0Hz, 1H), 2.29-2.18 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.72 (dq, J =2.9, 12.8Hz, 2H), 1.43 (dq, J =3.4, 12.6Hz, 2H), 1.24 (br d, J =6.1Hz, 6H)。ESI $[M+H]$ =440.1。

【0407】

実施例 24：イソプロピル N-[trans-4-[5-[4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ]-2-(tert-ブチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 25) の調製
【化 80】



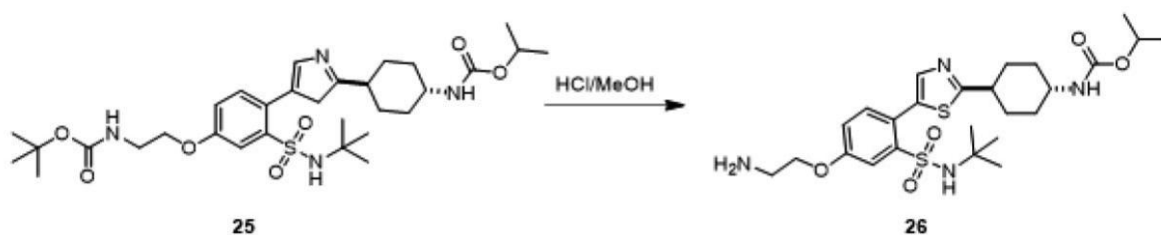
DMF (1mL) 中のイソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-ヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート (50mg、101 μmol 、1.0 当量) の溶液へ、 K_2CO_3 (42mg、303 μmol 、3.0 当量) 及び N-(2-ブロモエチル)カルバミン酸 tert-ブチル (27mg、121 μmol 、1.2 当量) を添加した。この混合物を、50°C で 12 h 攪拌し、その後飽和 LiCl 水溶液 (10mL) により希釈し、EtOAc (20mL $\times$ 2) により抽出した。一緒にした有機層を、飽和 LiCl 水溶液 (10mL $\times$ 2) により洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、分取 HPLC (カラム：Xtimate C18、150 $\times$ 25mm $\times$ 5 μm ；移動相：[水 (10mM NH_4HCO_3) - ACN]；B%：50%-80%、8 分間) により精製し、イソプロピル N-[trans-4-[5-[4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ]-2-(tert-ブチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (4.98mg、7.72 μmol 、収率 8%、純度 99%) を白色固形物として生じた。 ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ =7.76-7.68 (m, 2H), 7.41 (d, J =8.6Hz, 1H), 7.21 (dd, J =2.7, 8.6Hz, 1H), 4.86-4.81 (m, 1H), 4.13 (t, J =5.4Hz, 2H), 3.49 (t, J =5.4Hz, 2H), 3.44 (br s, 1H), 3.09-2.95 (m, 1H), 2.25 (br d, J =12.5Hz, 2H), 2.09 (br d, J =10.9Hz, 2H), 1.79-1.62 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.45-1.36 (m, 2H), 1.25 (br d, J =6.1Hz, 6H), 1.12 (s, 9H)。ESI $[M+H]$ =639.3。

【0408】

実施例 25：イソプロピル (trans-4-(5-(4-(2-アミノエトキシ)-2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シ

クロヘキシル) カルバメート (化合物 26) の調製

【化 8 1】

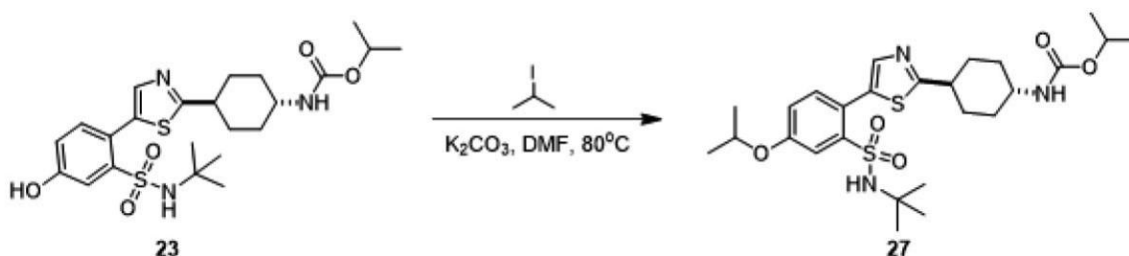


HCl/MeOH (4M、1mL) 中のイソプロピル N- [trans-4- [5- [4- [2- (tert-ブチルカルボニルアミノ) エトキシ] -2- (tert-ブチルスルファモイル) フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート (75mg、117.4 μmol) の溶液を、25℃で0.5hr 攪拌した。その後混合物を濃縮し、分取-HPLC (カラム: Nano-Micro UniSil 5-100 C18 ULTRA、100×250mm×5 μm; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 25%-45%、10分間) により精製し、イソプロピル (trans-4- (5- (4- (2-アミノエトキシ) -2- (N- (tert-ブチル) スルファモイル) フェニル) チアゾール-2-イル) シクロヘキシル) カルバメート (10.21mg、15.64 μmol、収率13%、純度100%、TFA塩) を黄色固形物として生じた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ=7.69 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.17 (dd, J=2.7, 8.6Hz, 1H), 4.74-4.68 (m, 1H), 4.24 (t, J=5.0Hz, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.32 (br t, J=4.8Hz, 2H), 2.91 (tt, J=3.5, 12.0Hz, 1H), 2.13 (br d, J=12.0Hz, 2H), 1.97 (br d, J=9.9Hz, 2H), 1.59 (dq, J=2.8, 12.8Hz, 2H), 1.31 (dq, J=3.2, 12.6Hz, 2H), 1.13 (br d, J=6.1Hz, 6H), 0.98 (s, 9H)。ESI [M+H]⁺=539.2。

【0409】

実施例 26: イソプロピル (trans-4- (5- (2- (N- (tert-ブチル) スルファモイル) -4-イソプロポキシフェニル) チアゾール-2-イル) シクロヘキシル) カルバメート (化合物 27) の調製

【化 8 2】



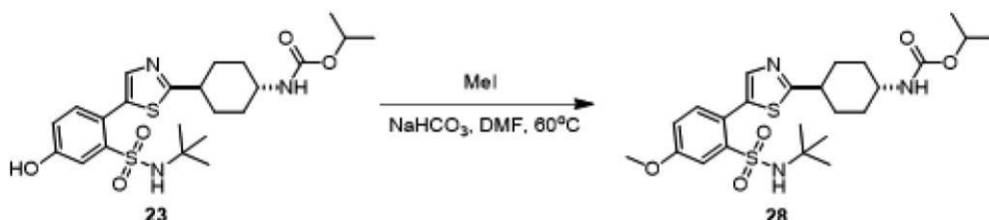
DMF (5mL) 中のイソプロピル (trans-4- (5- (2- (N- (tert-ブチル) スルファモイル) -4-ヒドロキシフェニル) チアゾール-2-イル) シクロヘキシル) カルバメート (30mg、60.5 μmol、1.0当量) の溶液へ、K₂CO₃ (16.7mg、121 μmol、2当量) 及び2-ヨードプロパン (20.6mg、121 μmol、2当量) を添加した。この混合物を、80℃で12h 攪拌し、その後濃縮し、分取-HPLCにより精製し、イソプロピル (trans-4- (5- (2- (N- (tert-ブチル) スルファモイル) -4-イソプロポキシフェニル) チアゾール-2-イル) シクロヘキシル) カルバメート (18mg、33.19 μmol、収率55%、純度99%) を白色固形物として生じた。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=7.69 (s, 1H), 7.62 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.14 (dd, J=2.6, 8.6Hz,

1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 4.70 (td, J=6.0, 12.1Hz, 1H), 3.45 (tt, J=3.9, 11.6Hz, 1H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.69 (dq, J=3.0, 12.8Hz, 2H), 1.46-1.38 (m, 2H), 1.36 (d, J=6.0Hz, 6H), 1.22 (br d, J=6.2Hz, 6H), 1.09 (s, 9H)。ESI [M+H]=538.2。

【0410】

実施例27：イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート(化合物28)の調製

【化83】

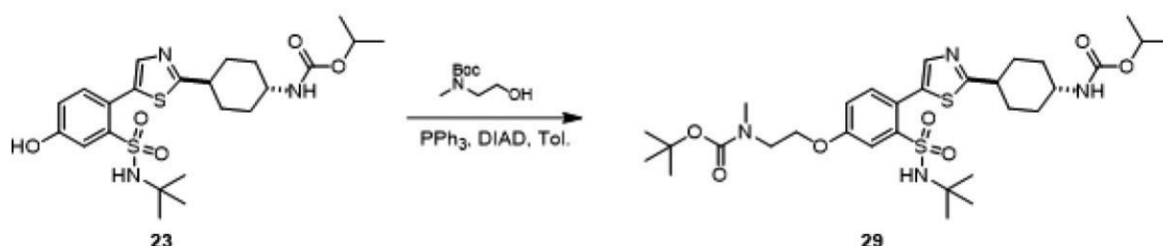


DMF (4mL) 中のイソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-ヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート (30mg、60.5μmol、1.0当量) の溶液へ、NaHCO₃ (10mg、121μmol、2当量) 及びMeI (10.3mg、72.6μmol、1.2当量) を添加した。この混合物を、60℃で12h攪拌し、次に濃縮し、分取-HPLC (カラム：Welch Ultimate AQ-C18、150×30mm×5μm；移動相：[水(0.1%TFA)-ACN]；B%：40%-70%、12分間) により精製し、イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート (2.34mg、4.26μmol、収率7%、純度93%) を淡黄色固形物として生じた。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=7.75-7.62 (m, 2H), 7.42 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.20 (dd, J=2.8, 8.5Hz, 1H), 4.84 (br d, J=5.5Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.53-3.38 (m, 1H), 3.11-2.97 (m, 1H), 2.25 (br d, J=13.1Hz, 2H), 2.09 (br d, J=10.4Hz, 2H), 1.78-1.64 (m, 2H), 1.49-1.37 (m, 2H), 1.31-1.21 (m, 6H), 1.11 (s, 9H)。ESI [M+H]=510.2。

【0411】

実施例28：tert-ブチル (2-(3-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(2-(trans-4-(イソプロポキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)チアゾール-5-イル)フェノキシ)エチル(メチル)カルバメート(化合物29)の調製

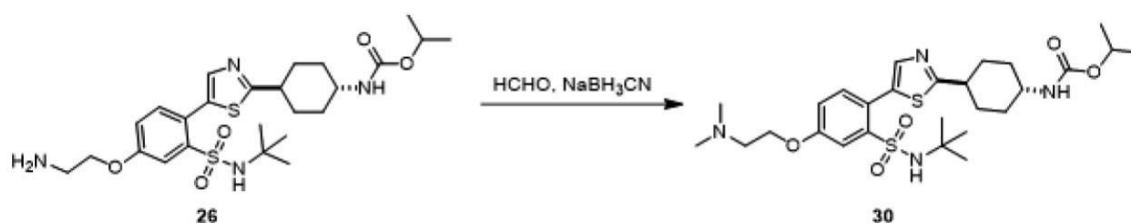
【化84】



無水THF (2mL) 中のイソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-ヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート (140mg、282μmol、1.0当量)、N-(2

ーヒドロキシエチル)ーNーメチルカルバミン酸tertーブチル(74mg、424 μmol 、1.5当量)及び PPh_3 (148mg、565 μmol 、2.0当量)の混合物を、脱気し、 N_2 により3回掃流し、その後DIAD(86mg、424 μmol 、1.5当量)を添加し、この混合物を、 N_2 大気下、30℃で12h攪拌した。この反応混合物を濃縮し、残渣を、分取ーHPLC(カラム:Waters Xbridge、150×25×5 μ ；移動相:[水(10mM NH_4HCO_3)ーACN]；B%:40%ー70%、10分間)により精製し、tertーブチル(2ー(3ー(Nー(tertーブチル)スルファモイル)ー4ー(2ー(transー4ー((イソプロポキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)チアゾールー5ーイル)フェノキシ)エチル)(メチル)カルバメート(7.58mg、純度98%)を淡黄色固形物として生じた。 ^1H NMR(400MHz, メタノール- d_4) δ =7.70(br s, 2H), 7.42(br d, J =7.9Hz, 1H), 7.23(br s, 1H), 4.87-4.77(m, 1H), 4.25(br s, 2H), 3.69(br s, 2H), 3.47(br s, 1H), 3.00(br s, 4H), 2.25(br d, J =11.0Hz, 2H), 2.09(br d, J =10.5Hz, 2H), 1.71(br d, J =12.1Hz, 2H), 1.54-1.35(m, 11H), 1.25(br d, J =5.0Hz, 6H), 1.11(br s, 9H)。ESI $[\text{M}+\text{H}]=653.3$ 。
【0412】

実施例29:イソプロピル(transー4ー(5ー(2ー(Nー(tertーブチル)スルファモイル)ー4ー(2ー(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)チアゾールー2ーイル)シクロヘキシル)カルバメート(化合物30)の調製
【化85】



MeOH(1mL)中のイソプロピル(transー4ー(5ー(4ー(2ーアミノエトキシ)ー2ー(Nー(tertーブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾールー2ーイル)シクロヘキシル)カルバメート(13mg、24.1 μmol 、1.0当量)の溶液へ、AcOH(1滴)、HCHO(3.6mg、120.7 μmol 、5.0当量)を添加し、引き続き0.5hr後に、 NaBH_3CN (4.5mg、72.4 μmol 、3.0当量)を添加した。この混合物を、25℃で12h攪拌し、その後濃縮した。残渣を、分取ーHPLC(カラム:Welch Ultimate AQ-C18、150×30mm×5 μ ；移動相:[水(0.1%TFA)ーACN]；B%:25%ー55%、12分間)により精製し、イソプロピル(transー4ー(5ー(2ー(Nー(tertーブチル)スルファモイル)ー4ー(2ー(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)チアゾールー2ーイル)シクロヘキシル)カルバメート(20.6mg、純度99%、TFA塩)を白色固形物として生じた。 ^1H NMR(400MHz, メタノール- d_4) δ =7.81(br s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.49(br d, J =8.3Hz, 1H), 7.31(br d, J =7.0Hz, 1H), 4.86(br d, J =5.7Hz, 1H), 4.49(br s, 2H), 3.68(br s, 2H), 3.55-3.41(m, 1H), 3.03(s, 7H), 2.25(br d, J =11.6Hz, 2H), 2.09(br d, J =10.9Hz, 2H), 1.71(q, J =12.0Hz, 2H), 1.50-1.36(m, 2H), 1.24(br d, J =5.4Hz, 6H), 1.10(s, 9H)。ESI $[\text{M}+\text{H}]=567.2$ 。
【0413】

実施例30:イソプロピル(transー4ー(5ー(2ー(Nー(tertーブチル)スルファモイル)ー4ー(2ーメトキシエトキシ)フェニル)チアゾールー2ーイル)シクロヘキシル)カルバメート(化合物31)の調製

10

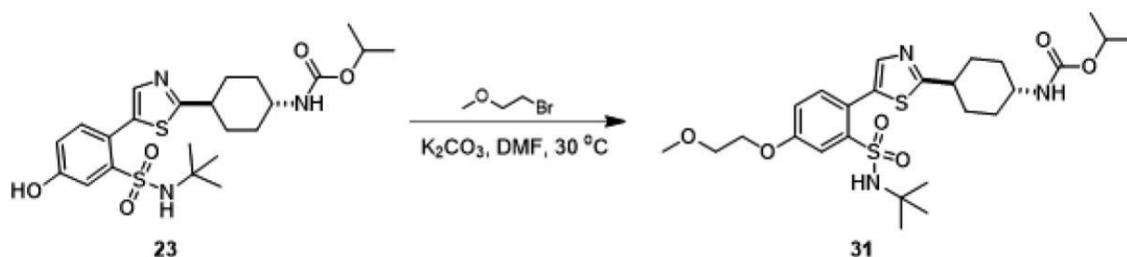
20

30

40

50

【化 8 6】

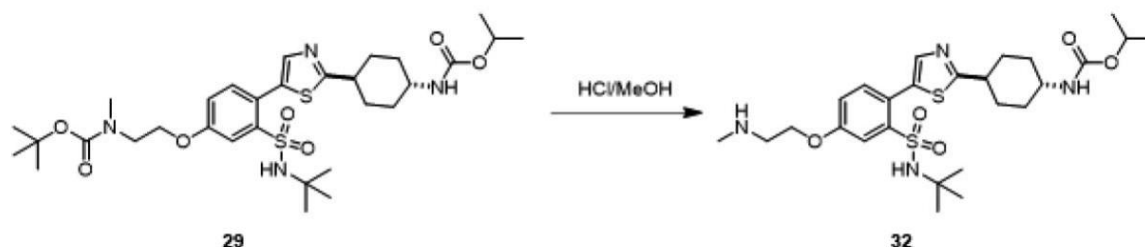


DMF (2 mL) 中のイソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-ヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート (30 mg、60.5 μmol、1.0 当量)、1-ブロモ-2-メトキシエタン (6.7 mg、48.4 μmol、0.8 当量) 及び K₂CO₃ (16.73 mg、121.05 μmol、2 当量) の混合物を、N₂ 大気下、30 °C で 12 h 撹拌した。混合物を濃縮し、分取-HPLC (カラム: Welch Ultimate AQ-C18、150 × 30 mm × 5 μm; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 40% - 70%、12 分間) により精製し、イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート (19.84 mg、35.70 μmol、収率 59%、純度 99%) を淡黄色固形物として生じた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 7.79 (s, 1H), 7.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 4.87-4.74 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 3.7, 5.3 Hz, 2H), 3.81 (dd, J = 3.7, 5.3 Hz, 2H), 3.54-3.43 (m, 4H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.73 (br dd, J = 2.8, 12.7 Hz, 2H), 1.50-1.36 (m, 2H), 1.24 (br d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.13 (s, 9H)。ESI [M+H] = 554.3。

【0414】

実施例 31: イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(2-(メチルアミノ)エトキシ)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート (化合物 32) の調製

【化 8 7】



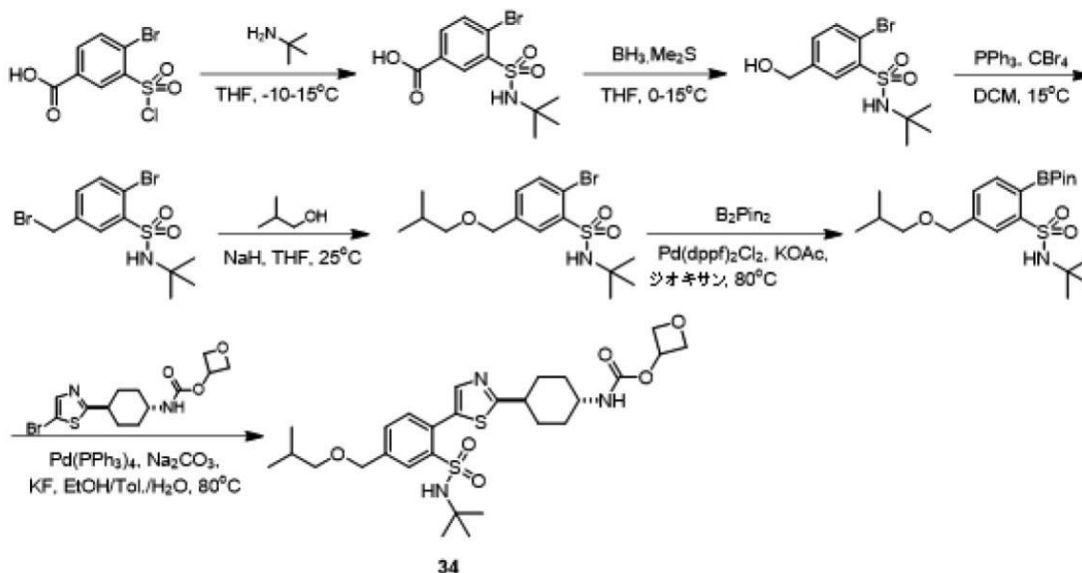
HCl/MeOH (4 M、5 mL) 中の tert-ブチル (2-(3-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(2-(trans-4-(イソプロポキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)チアゾール-5-イル)フェノキシ)エチル) (メチル)カルバメート (0.1 g、153 μmol、1.0 当量) の溶液を、20 °C で 30 分間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、分取-HPLC (カラム: Waters Xbridge、150 × 25 × 5 μm; 移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 20% - 50%、10 分間) により精製し、イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(2-(メチルアミノ)エトキシ)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート (6.84 mg、12

・ 25 μmol 、収率 8%、純度 99%) を黄色固形物として生じた。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ =7.78-7.69 (m, 2H), 7.43 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, J =2.5, 8.5 Hz, 1H), 4.86-4.80 (m, 1H), 4.22 (br t, J =4.8 Hz, 2H), 3.55-3.41 (m, 1H), 3.11-2.95 (m, 3H), 2.50 (br s, 3H), 2.25 (br d, J =12.2 Hz, 2H), 2.09 (br d, J =10.8 Hz, 2H), 1.79-1.63 (m, 2H), 1.49-1.35 (m, 2H), 1.24 (br d, J =6.1 Hz, 6H), 1.11 (s, 9H)。ESI $[M+H]=553.2$ 。

【0415】

実施例 32: オキセタン-3-イル *trans*-N-[4-[5-[2-(*tert*-ブチルスルファモイル)-4-(イソブトキシメチル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 34) の調製

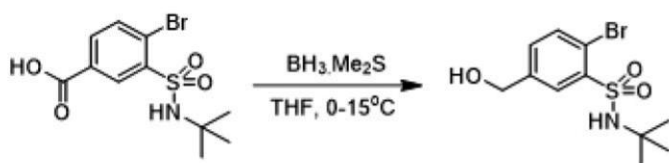
【化 88】



【0416】

a) 4-ブromo-3-(*tert*-ブチルスルファモイル)安息香酸の合成

【化 89】



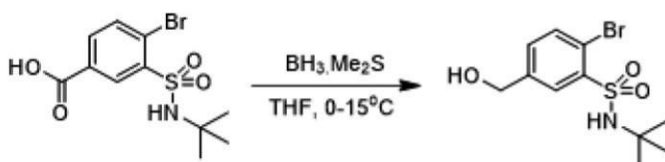
DCM (80 mL) 中の 2-メチルプロパン-2-アミン (2.9 g、40.1 mmol、3.0 当量) の溶液へ、THF (20 mL) と共に 4-ブromo-3-クロロスルホン-安息香酸 (4.0 g、13.4 mmol、1 当量) を -10°C で添加し、その後この混合物を、 15°C で 2 h 攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、残渣を HCl (20 mL) で希釈し、EtOAc 150 mL (50 mL $\times$ 3) により抽出した。一緒にした有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を、石油エーテルで摩砕し、4-ブromo-3-(*tert*-ブチルスルファモイル)安息香酸 (4.5 g、13.4 mmol、収率 100%) を白色固形物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ =8.70 (d, J =1.98 Hz, 1H), 8.03 (dd, J =8.16, 1.98 Hz, 1H), 7.63 (d, J =8.38 Hz, 1H), 1.19 (s, 9H)。

【0417】

b) 2-ブromo-N-*tert*-ブチル-5-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホン

アミドの合成

【化90】

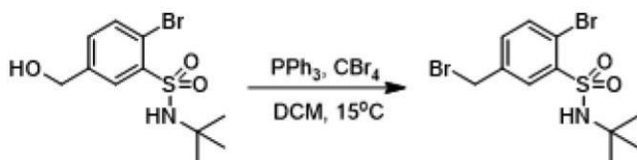


THF (20 mL) 中の4-ブromo-3-(tert-ブチルスルファモイル)安息香酸 (3.5 g、10.4 mmol、1当量) の溶液へ、BH₃·Me₂S (10 M、12.49 mL、12当量) を0℃で添加し、15℃で12 h 攪拌した。反応混合物を、MeOH (15 mL) の15℃での添加によりクエンチし、その後反応混合物を、減圧下で濃縮した。粗生成物を、逆相HPLC (TFA条件) により精製し、2-ブromo-N-tert-ブチル-5-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミド (3 g) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ=8.17 (d, J=2.08 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.07 Hz, 1H), 7.42-7.52 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 1.21 (s, 9H)。ESI[M-H]=319.9/321.9。

【0418】

c) 2-ブromo-5-(ブromoメチル)-N-tert-ブチル-ベンゼンスルホンアミドの合成

【化91】

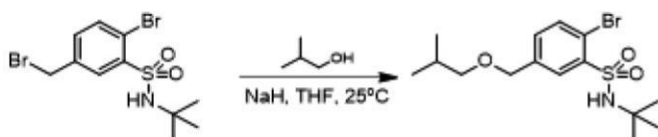


DCM (50 mL) 中の2-ブromo-N-tert-ブチル-5-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミド (2.9 g、9 mmol、1当量) の溶液へ、CBr₄ (4.6 g、13.0 mmol、1.5当量) 及びPPh₃ (3.6 g、13.0 mmol、1.5当量) を添加し、15℃で2 h 攪拌した。反応混合物を、H₂O (15 mL) で希釈し、DCM 150 mL (50 mL × 3) により抽出した。一緒にした有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=1：0～8：1～5：1～2：1～1：1) により精製し、2-ブromo-5-(ブromoメチル)-N-tert-ブチル-ベンゼンスルホンアミド (5.1 g、13.0 mmol、定量的収率) を白色固形物として得た。ESI[M-H]=383.8。

【0419】

d) 2-ブromo-N-tert-ブチル-5-(イソブトキシメチル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化92】



10

20

30

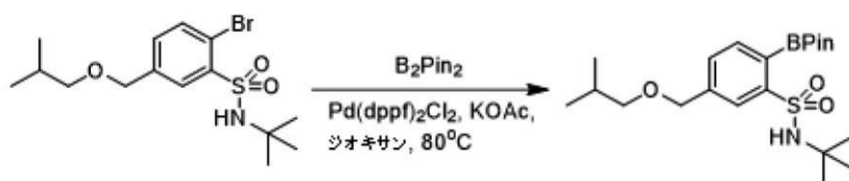
40

50

DMF (15 mL) 中の 2-メチルプロパン-1-オール (3.3 g、45.0 mmol、5 当量) の溶液へ、NaH (1.1 g、27.0 mmol、純度 60%、3.0 当量) 及び 2-ブロモ-5-(ブROMOメチル)-N-tert-ブチル-ベンゼンスルホンアミド (3.5 g、9.0 mmol、1.0 当量) を添加した。この混合物を、25℃で 2 h 撹拌した。反応混合物を、NaCl (飽和水溶液) (15 mL) へ 25℃で注ぎ、EtOAc (30 mL) により抽出した。一緒にした有機層を、NaCl 60 mL (20 mL × 3) により洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取-HPLC (カラム: Welch Xtimate C18、250 × 50 mm × 10 μm; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 45% - 75%、20 分間) により精製し、2-ブロモ-N-tert-ブチル-5-(イソブトキシメチル) ベンゼンスルホンアミド (820 mg、2.2 mmol、収率 24%) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 8.12 (d, J = 1.98 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.16 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.16, 2.21 Hz, 1H), 3.25-3.33 (m, 4H), 1.85-1.95 (m, 1H), 1.18 (s, 9H), 0.93 (d, J = 6.84 Hz, 6H)。

【0420】

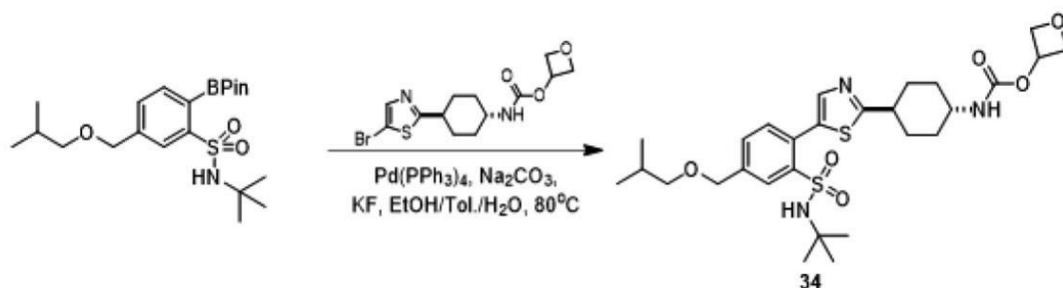
e) N-tert-ブチル-5-(イソブトキシメチル)-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゼンスルホンアミドの合成【化93】



2-ブロモ-N-tert-ブチル-5-(イソブトキシメチル) ベンゼンスルホンアミドから、全般的な方法 B を使用した。ESI[M+H]=426.2。

【0421】

f) オキサタン-3-イル trans-N-[4-[5-[2-(tert-ブチルスルファモイル)-4-(イソブトキシメチル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 34) の合成【化94】



N-tert-ブチル-5-(イソブトキシメチル)-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゼンスルホンアミドから、全般的な方法 C を使用した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 8.15 (d, J = 1.32 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 7.72, 1.32 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.72 Hz, 1H), 5.31-5.40 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.84 (br s, 1H), 4.60 (s, 4H), 3.39-3.50 (m, 1H), 3.29 (d, J = 1.98 Hz, 2H), 2.98-3.06 (m, 1H), 2.24 (br d, J = 12.57 Hz, 2H), 2.02-2.11 (m, 2H), 1.92 (dt, J = 13.40, 6.64 Hz, 1H), 1.64-1.76 (m, 2H), 1.38-1.49 (m, 2H), 1.08 (s, 9H), 0.95 (d, J = 6.84 Hz, 6H)。ESI[M+H]=580.3。

【0422】

実施例33：イソプロピル (*trans*-4-(5-(2-(*N*-(*tert*-ブチル)スルファモイル)-4-(イソブトキシメチル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート(化合物33)の調製

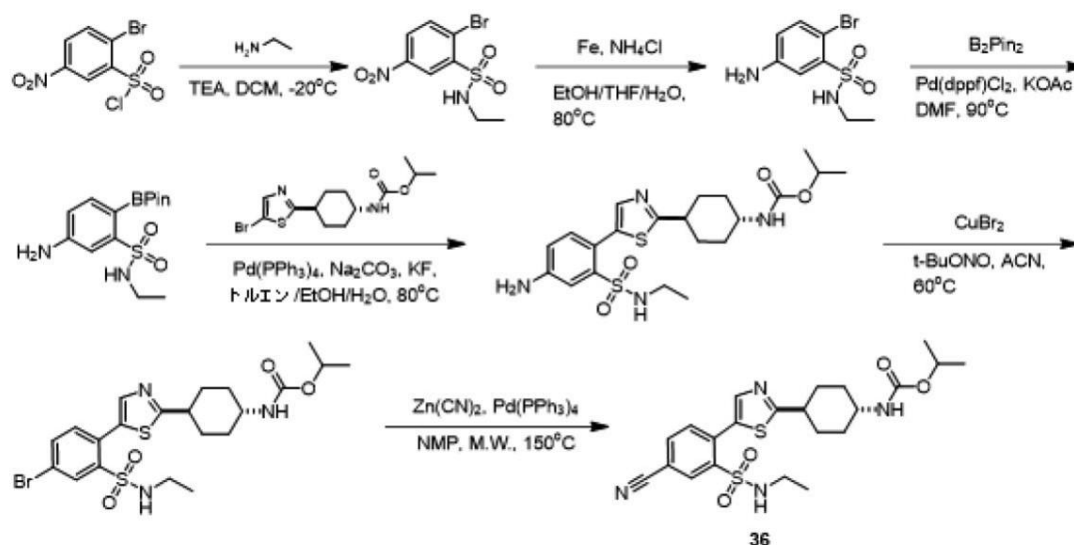
化合物34と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物33を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-*d*₄) δ =8.06 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (br d, *J*=7.58Hz, 1H), 7.36 (d, *J*=7.70Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.30-3.39 (m, 1H) 3.20 (br s, 3H), 2.92 (tt, *J*=11.83, 3.03Hz, 1H), 2.14 (br d, *J*=12.47Hz, 2H), 1.98 (br d, *J*=11.00Hz, 2H), 1.75-1.89 (m, 1H), 1.55-1.67 (m, 2H), 1.32 (qd, *J*=12.59, 2.69Hz, 2H), 1.13 (br d, *J*=5.99Hz, 6H), 1.00 (s, 9H), 0.86 (d, *J*=6.72Hz, 6H)。ESI [M+H]=566.3。

10

【0423】

実施例34：イソプロピル *trans*-*N*-[4-[5-[4-シアノ-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート(化合物36)の調製

【化95】



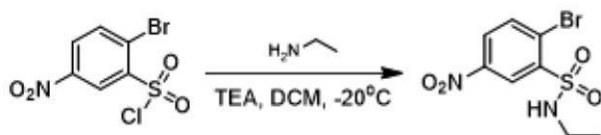
20

30

【0424】

a) 2-ブロモ-N-エチル-5-ニトロベンゼンスルホンアミドの合成

【化96】



40

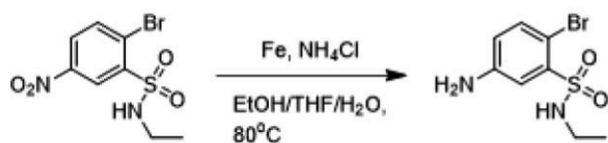
1-(2-ブロモ-5-ニトロフェニル)スルホンクロリド及びエチルアミンから、全般的方法Gを使用した。¹H NMR (400MHz, メタノール-*d*₄) δ =8.82 (d, *J*=2.9Hz, 1H), 8.30 (dd, *J*=2.6, 8.6Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=8.6Hz, 1H), 3.01 (q, *J*=7.3Hz, 2H), 1.08 (t, *J*=7.3Hz, 3H)。

【0425】

b) 5-アミノ-2-ブロモ-N-エチルベンゼンスルホンアミドの合成

50

【化 9 7】

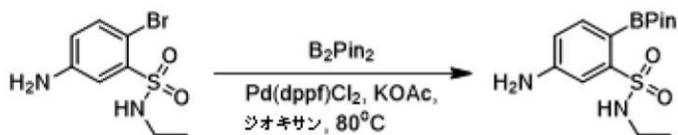


EtOH (600 mL)、H₂O (200 mL) 及び THF (600 mL) 中の 2-ブロモ-N-エチル-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (100.0 g、323.5 mmol、1.0 当量) の溶液へ、Fe (90.3 g、1.6 mol、5.0 当量) 及び NH₄Cl (51.9 g、970.4 mmol、3.0 当量) を添加した。この混合物を、80°C で 2 h 攪拌し、濾過した。その後減圧下で濃縮し、残渣を H₂O (60 mL) で希釈し、EtOAc 1200 mL (400 mL × 3) により抽出した。一緒にした有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1 ~ 0 : 1) により精製し、5-アミノ-2-ブロモ-N-エチルベンゼンスルホンアミド (82.0 g、293.7 mmol、収率 91%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 7.44-7.37 (m, 2H), 6.74 (dd, J = 2.9, 8.5 Hz, 1H), 2.95 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。ESI [M+H] = 279.0/281.0。

【0 4 2 6】

c) 5-アミノ-N-エチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化 9 8】

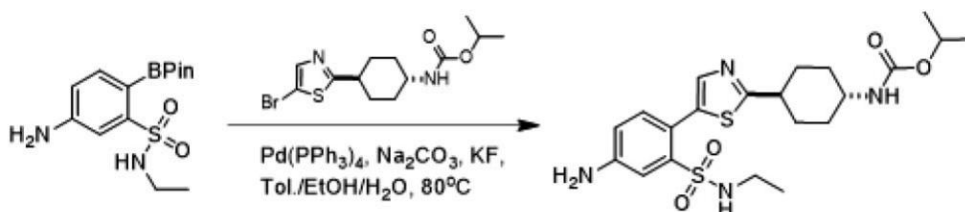


5-アミノ-2-ブロモ-N-エチルベンゼンスルホンアミドから、全般的方法 B を使用した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 7.97 (s, 1H), 7.49 (br d, J = 7.94 Hz, 2H), 2.98 (s, 2H), 1.35 (s, 12H), 1.00-1.08 (m, 3H)。ESI [M+H] = 327.3。

【0 4 2 7】

d) イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-アミノ-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメートの合成

【化 9 9】

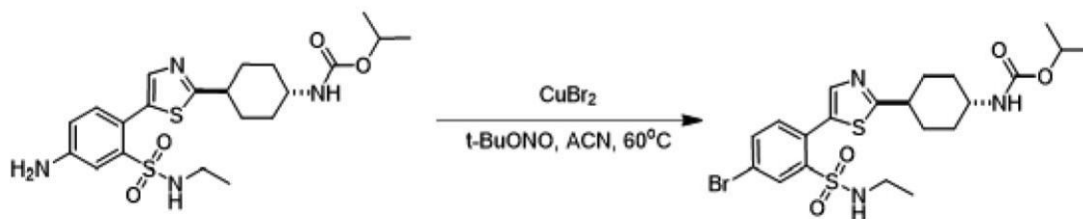


5-アミノ-N-エチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドから、全般的方法 C を使用した。ESI [M+H] = 467.3。

【0 4 2 8】

e) イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-ブロモ-2-(エチルスル

アモイル) フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメートの合成
【化100】



10

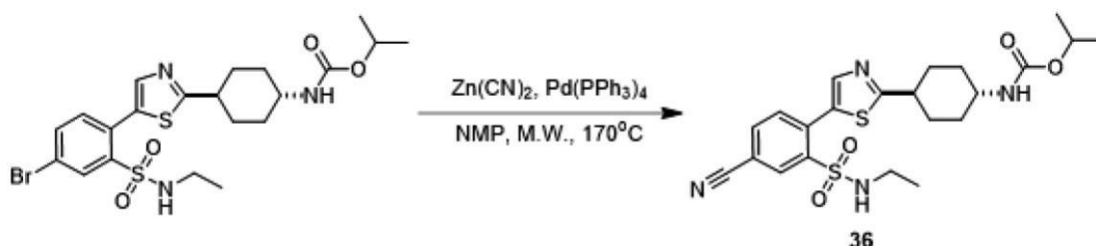
イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-アミノ-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメートから、全般的方法Lを使用した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.21 (d, J=1.47Hz, 1H), 7.78-7.86 (m, 2H), 7.44 (d, J=8.19Hz, 1H), 4.85 (br d, J=5.87Hz, 1H), 3.48 (dd d, J=11.43, 7.70, 3.97Hz, 1H), 3.00-3.10 (m, 1H), 2.89 (q, J=7.21Hz, 2H), 2.2-2.30 (m, 2H), 2.10 (br d, J=10.64Hz, 2H), 1.72 (qd, J=12.76, 2.57Hz, 2H), 1.43 (qd, J=12.55, 2.93Hz, 2H), 1.25 (br d, J=5.99Hz, 6H), 1.04 (t, J=7.21Hz, 3H)。ESI [M+H]=530.1/532.1。

【0429】

20

f) イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-シアノ-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物36) の合成

【化101】



30

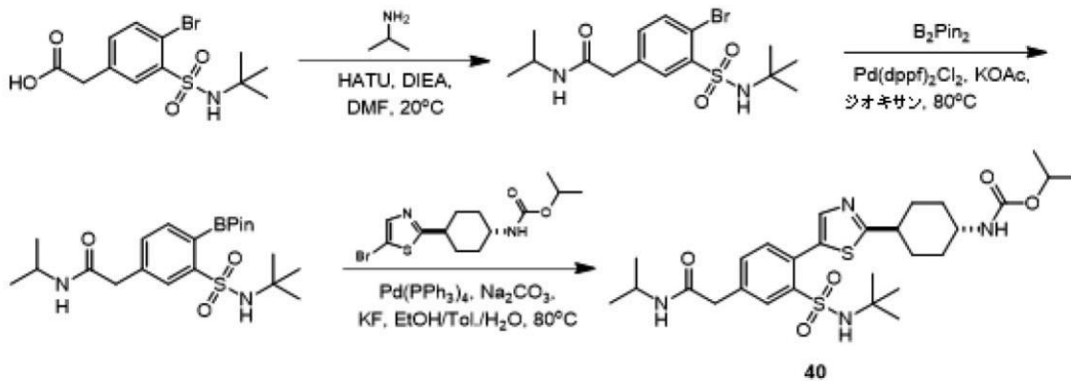
NMP (2mL) 中のイソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-ブromo-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (60mg、113 μmol、1当量)、Zn(CN)₂ (27mg、226 μmol、2当量)、Pd(PPh₃)₄ (13mg、11 μmol、0.1当量) の溶液を、マイクロウェーブ下 170°C で 1 h 撹拌した。その後 H₂O (10mL) で希釈し、EtOAc 40mL (20mL × 2) により抽出した。一緒にした有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣を生じた。残渣を、分取-TLC (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=0:1) 及び分取-HPLC (カラム: Waters Xbridge BEH C18、100 × 25mm × 5 μm; 移動相: [水 (10mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 20%-50%、10分間) により精製し、イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-シアノ-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (810 μg、1 μmol、収率 1.3%、純度 86%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.40 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76-7.65 (m, 1H), 4.83 (br s, 1H), 3.55-3.39 (m, 1H), 3.14-2.99 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.27 (br d, J=12.6Hz, 2H), 2.10 (br d, J=11.7Hz, 2H), 1.79-1.67 (m, 2H), 1.50-1.37 (m, 2H), 1.25 (br d, J=6.1Hz, 6H), 1.11-0.98 (m, 3H)。ESI [M+H]=477.1。

40

50

【0430】

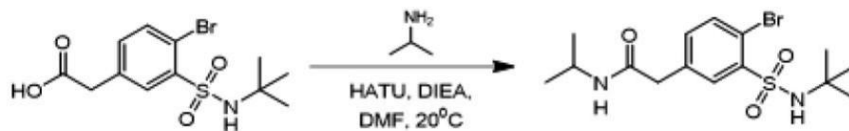
実施例35：イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(*tert*-ブチルスルファモイル)-4-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート(化合物40)の調製
【化102】



10

【0431】

a) 2-[4-ブromo-3-(*tert*-ブチルスルファモイル)フェニル]-N-イソプロピル-アセトアミドの合成
【化103】



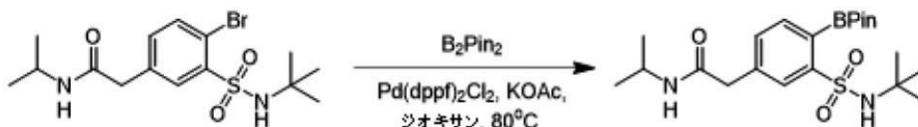
20

2-[4-ブromo-3-(*tert*-ブチルスルファモイル)フェニル]-N-イソプロピル-酢酸及びイソプロピルアミンから、全般的方法Aを使用した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ=7.97 (s, 1H), 7.71 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=2.1, 8.0 Hz, 1H), 4.00-3.86 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 1.18 (s, 9H), 1.13 (d, J=6.6 Hz, 6H)。ESI[M+H]=391.0/393.0。

30

【0432】

b) 2-[3-(*tert*-ブチルスルファモイル)-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)フェニル]-N-イソプロピル-アセトアミドの合成
【化104】



40

2-[4-ブromo-3-(*tert*-ブチルスルファモイル)フェニル]-N-イソプロピル-アセトアミドから、全般的方法Dを使用した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ=7.92 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.55-7.39 (m, 1H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.25-1.16 (m, 12H), 1.15-1.10

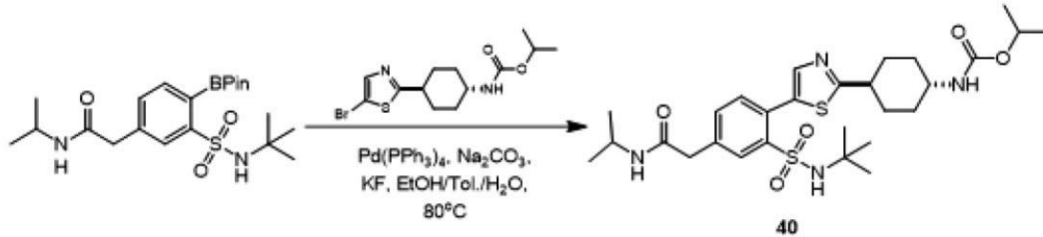
50

(m, 6H)。ESI[M+H]=439.2。

【0433】

c) イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(*tert*-ブチルスルファモイル)-4-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物40) の合成

【化105】



10

2-[3-(*tert*-ブチルスルファモイル)-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)フェニル]-N-イソプロピル-アミドから、一般的方法Cを使用した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.11 (br s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 (br d, J=7.3Hz, 1H), 7.42 (br d, J=7.5Hz, 1H), 4.82-4.74 (m, 1H), 4.01-3.87 (m, 1H), 3.57 (br s, 2H), 3.45 (br s, 1H), 3.08-2.95 (m, 1H), 2.23 (br d, J=12.3Hz, 2H), 2.06 (br d, J=10.8Hz, 2H), 1.78-1.61 (m, 2H), 1.49-1.33 (m, 2H), 1.21 (br d, J=4.9Hz, 6H), 1.14 (br d, J=6.4Hz, 6H), 1.08 (s, 9H)。ESI [M+H]=579.3。

20

【0434】

実施例36：オキセタン-3-イル (*trans*-4-(5-(2-(N-(*tert*-ブチル)スルファモイル)-4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル]カルバメート (化合物41) の調製

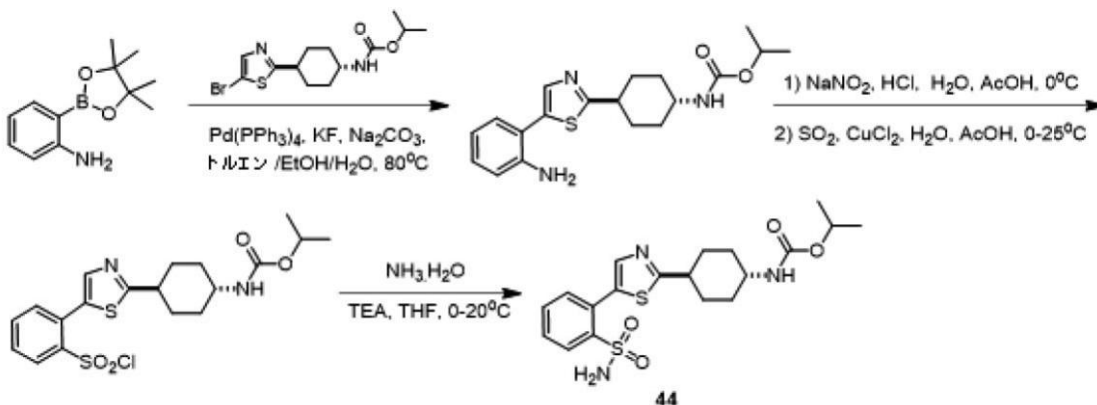
化合物40と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物41を調製した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=8.05 (br d, J=7.5Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.26 (quin, J=5.7Hz, 1H), 4.73 (t, J=6.8Hz, 2H), 4.53-4.37 (m, 2H), 3.78 (qd, J=6.8, 13.6Hz, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.29 (s, 1H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.13 (br d, J=12.1Hz, 2H), 1.91 (br d, J=10.1Hz, 2H), 1.66-1.46 (m, 2H), 1.42-1.23 (m, 2H), 1.03 (d, J=6.6Hz, 6H), 1.01 (s, 9H)。ESI [M+H]=593.3。

30

【0435】

実施例37：イソプロピル *trans*-N-[4-[5-(2-スルファモイルフェニル)チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物44) の合成

【化106】



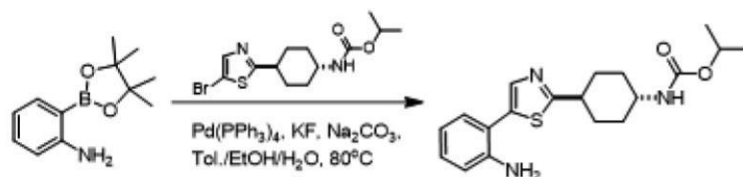
40

50

【0436】

a) イソプロピル *trans*-N-[4-[5-(2-アミノフェニル)チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメートの合成

【化107】



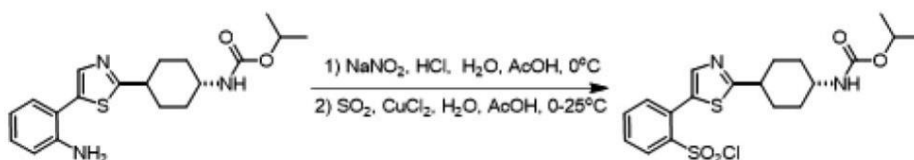
10

2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリンから、全般的方法Cを使用した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ=7.46-7.27 (m, 1H), 7.21-7.06 (m, 2H), 6.83 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.71 (t, J=7.5 Hz, 1H), 4.82 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 3.52-3.38 (m, 1H), 2.98 (tt, J=3.5, 12.1 Hz, 1H), 2.26-2.16 (m, 2H), 2.06 (br d, J=10.6 Hz, 2H), 1.68 (dq, J=2.8, 12.9 Hz, 2H), 1.40 (dq, J=3.3, 12.6 Hz, 2H), 1.24-1.18 (m, 6H)。ESI [M+H]=360.1。

【0437】

b) イソプロピル *trans*-N-[4-[5-(2-クロロスルホニルフェニル)チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメートの合成

【化108】



20

H₂O (1 mL) 及び AcOH (5 mL) 中のイソプロピル *trans*-N-[4-[5-(2-アミノフェニル)チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (1.0 g、2.8 mmol、1.0 当量) の溶液へ、濃 HCl (5 mL) を 0°C で添加し、引き続き H₂O (1 mL) 中の NaNO₂ (960 mg、14 mmol、5 当量) の溶液を添加し、この混合物を、0°C で 2.5 h 撹拌した (混合物 1)。H₂O (4 mL) 中の CuCl₂ (374 mg、3 mmol、1 当量) の別の混合物へ、AcOH (20 mL、2 M) 中の SO₂ の溶液を添加し、25°C で 1 h 撹拌した (混合物 2)。混合物 2 へ、混合物 1 を 0°C で添加した。この混合物を、0°C で 0.5 h 撹拌した。この反応混合物を、H₂O (20 mL) により 0°C でクエンチし、濾過し、粗生成物イソプロピル *trans*-N-[4-[5-(2-クロロスルホニルフェニル)チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (1.2 g、粗) を淡黄色固形物として、何らかの精製することなく得た。ESI [M+H]=443.0。

30

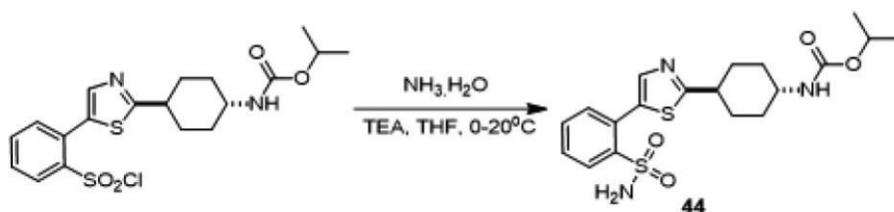
【0438】

c) イソプロピル *trans*-N-[4-[5-(2-スルファモイルフェニル)チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 44) の合成

40

50

【化 109】



THF (2 mL) 中の TEA (137 mg、1 mmol、2 当量)、NH₃·H₂O (395 mg、3 mmol、純度 30%、5 当量) の溶液へ、THF (2 mL) 中のイソプロピル *trans*-N-[4-[5-(2-クロロスルホニルフェニル)チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (300 mg、677 μmol、1 当量) の溶液を 0℃ で添加した。この混合物を、20℃ で 1 h 攪拌し、濃縮した。残渣を、分取-HPLC (カラム: Welch Ultimate AQ-C18、150×30 mm×5 μm; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 35%-65%、12 分間) により精製し、イソプロピル *trans*-N-[4-[5-(2-スルファモイルフェニル)チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (92 mg、216 μmol、収率 32%、純度 99%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ=8.22-8.12 (m, 1H), 7.87-7.79 (m, 1H), 7.70-7.58 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 1H), 4.87-4.79 (m, 1H), 3.55-3.40 (m, 1H), 3.12-2.98 (m, 1H), 2.32-2.18 (m, 2H), 2.14-2.01 (m, 2H), 1.79-1.65 (m, 2H), 1.50-1.35 (m, 2H), 1.25 (br d, J=6.2 Hz, 6H)。ESI [M+H]=424.1。

【0439】

実施例 38: イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-エチルスルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート (化合物 45) の調製

化合物 44 と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物 45 を調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ=8.06 (dd, J=1.0, 7.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68-7.55 (m, 2H), 7.49 (dd, J=1.0, 7.4 Hz, 1H), 4.84-4.76 (m, 1H), 3.45 (ddd, J=4.1, 7.6, 11.5 Hz, 1H), 3.00 (tt, J=3.4, 12.1 Hz, 1H), 2.85 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.31-2.17 (m, 2H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.69 (dq, J=2.9, 12.8 Hz, 2H), 1.41 (dq, J=3.1, 12.6 Hz, 2H), 1.22 (br d, J=6.2 Hz, 6H), 1.00 (t, J=7.2 Hz, 3H)。ESI [M+H]=452.1。

【0440】

実施例 39: イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート (化合物 46) の調製

化合物 44 と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物 46 を調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ=8.15 (dd, J=1.3, 7.7 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68-7.53 (m, 2H), 7.48 (dd, J=1.3, 7.5 Hz, 1H), 4.86-4.76 (m, 1H), 3.45 (tt, J=3.8, 11.5 Hz, 1H), 3.02 (tt, J=3.5, 12.0 Hz, 1H), 2.30-2.17 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.70 (dq, J=2.6, 12.9 Hz, 2H), 1.41 (dq, J=3.1, 12.6 Hz, 2H), 1.22 (br d, J=6.2 Hz, 6H), 1.07 (s, 9H)。ESI [M+H]=480.2。

【0441】

実施例 40: イソプロピル trans-N-[4-[5-(2-メチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 93) の調製

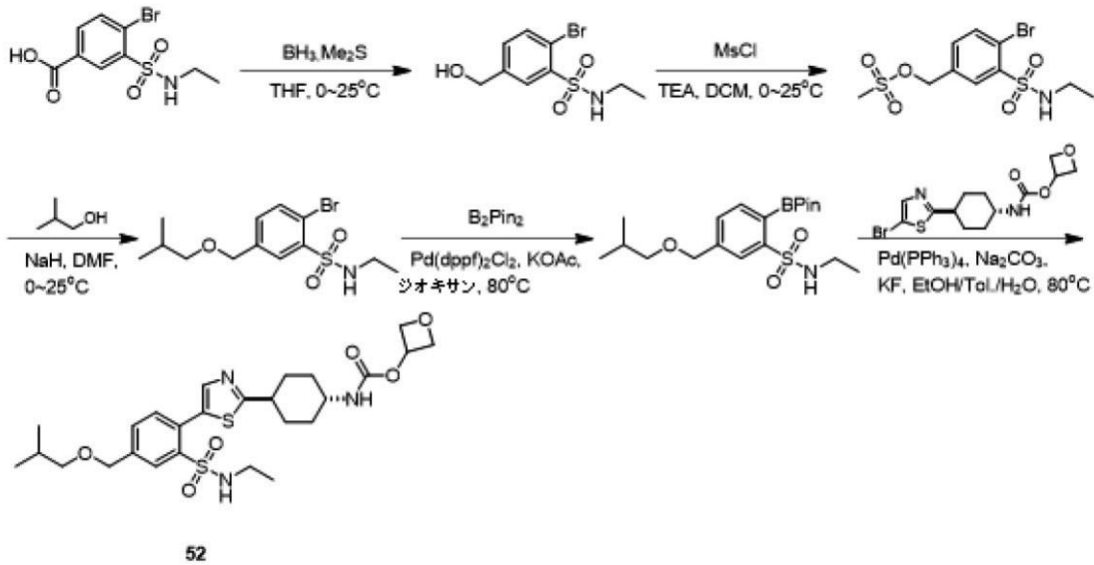
化合物 44 と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物 93 を調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ=8.18-7.99 (m, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.71-7.61 (m, 2H), 7.54 (dd, J=1.2, 7.2 Hz, 1H), 4.87-4.80 (m, 1H), 3.54-3.43 (m,

1H), 3.11-2.99 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.51-1.37 (m, 2H), 1.25 (br d, J=6.1Hz, 6H). ESI [M+H]=438.1。

【0442】

実施例41：オキセタン-3-イル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-(イソブトキシメチル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物52) の調製

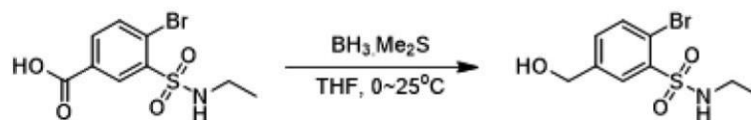
【化110】



【0443】

a) 2-ブロモ-N-エチル-5-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化111】

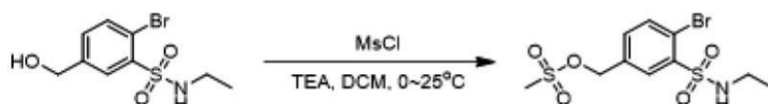


THF (40 mL) 中の4-ブロモ-3-(エチルスルファモイル)安息香酸 (1.8 g、5.8 mmol、1.0 当量) の溶液へ、 $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (10.0 M、5.8 mL、10.0 当量) を0℃で添加し、25℃で12 h 撹拌した。反応混合物を、0℃でMeOH 50 mLによりクエンチし、50℃で1 h 撹拌した。その後反応混合物を、減圧下で濃縮した。粗生成物を、逆相HPLC (0.1% TFA 条件) により精製し、2-ブロモ-N-エチル-5-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミド (1.2 g、4.2 mmol、収率71%) を黄色油状物として得た。ESI [M-H]=291.8/293.8。

【0444】

b) [4-ブロモ-3-(エチルスルファモイル)フェニル]メチルメタンスルホネートの合成

【化112】



10

20

30

40

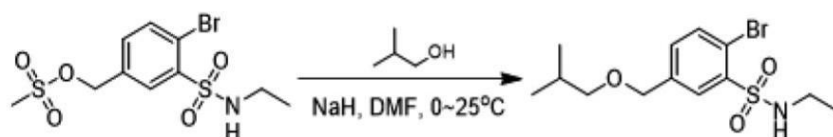
50

DCM (15 mL) 中の 2-ブロモ-N-エチル-5-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミド (1.1 g、3.8 mmol、1.0 当量) の溶液へ、TEA (770 mg、8 mmol、2 当量) 及びメタンスルホニルクロリド (0.15 g、1.31 mmol、3.44 e-1 当量) を 0℃ で添加した。この混合物を、25℃ で 2 h 撹拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮した。残渣を、H₂O 20 mL で希釈し、DCM 60 mL (20 mL × 3) により抽出した。一緒にした有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を生じた。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル = 1：0 ~ 0：1) により精製し、[4-ブロモ-3-(エチルスルファモイル)フェニル]メチルメタンスルホネート (600 mg、1 mmol、収率 42 %) を淡黄色固形物として得た。ESI [M-H] = 369.8/371.8。

【0445】

c) 2-ブロモ-N-エチル-5-(イソブトキシメチル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化113】

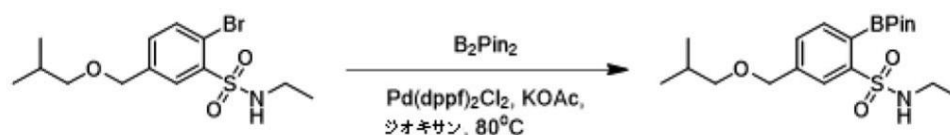


DMF (10 mL) 中の 2-メチルプロパン-1-オール (1 g、13 mmol、8 当量) の溶液へ、NaH (58 mg、1.5 mmol、純度 60 %、0.9 当量) を 0℃ で添加した。この混合物を、25℃ で 30 分間撹拌した。この混合物へ、DMF (10 mL) 中の [4-ブロモ-3-(エチルスルファモイル)フェニル]メチルメタンスルホネート (600 mg、1.61 mmol、1 当量) の溶液を添加し、25℃ で 1 h 撹拌した。この反応を、飽和 NH₄Cl 水溶液 50 mL により 0℃ でクエンチし、EtOAc 150 mL (50 mL × 3) により抽出した。一緒にした有機層を、飽和 NaCl 水溶液 45 mL (15 mL × 3) により洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を生じた。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル = 1：0 ~ 0：1) により精製し、2-ブロモ-N-エチル-5-(イソブトキシメチル)ベンゼンスルホンアミド (260 mg、742.28 μmol、収率 46 %) を淡黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 8.07 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.29 (br s, 2H), 2.94 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.90 (td, J = 6.6, 13.2 Hz, 1H), 1.05 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。ESI [M-H] = 347.9/349.9。

【0446】

d) N-エチル-5-(イソブトキシメチル)-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化114】



2-ブロモ-N-エチル-5-(イソブトキシメチル)ベンゼンスルホンアミドから、般的方法 B を使用した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 7.76 (d, J = 19.6 Hz, 1H), 7.58-7.41 (m, 2H), 4.48 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.89-2.72 (m, 2H)

10

20

30

40

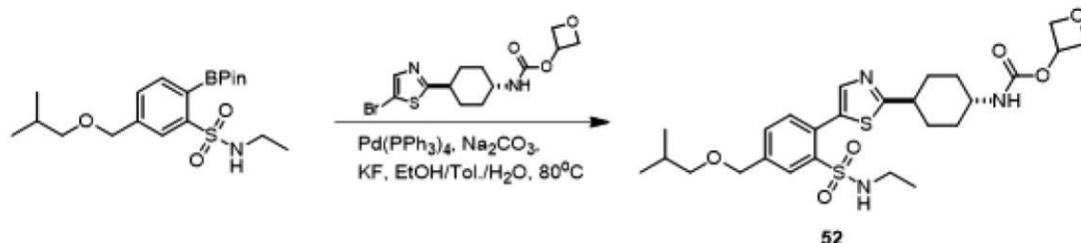
50

), 1.87-1.72 (m, 1H), 1.22-1.05 (m, 12H), 0.94 (td, $J=7.3, 9.1$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J=6.7$ Hz, 6H)。ESI $[M+H]=398.2$ 。

【0447】

e) オキセタン-3-イル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-(イソブトキシメチル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物52) の合成

【化115】



10

N-エチル-5-(イソブトキシメチル)-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドから、全般的方法Cを使用した。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) $\delta=7.90$ (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.49-7.38 (m, 3H), 5.26 (quin, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.73 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.48-4.39 (m, 2H), 3.29 (br s, 1H), 3.23 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.92 (tt, $J=3.3, 11.8$ Hz, 1H), 2.77 (br d, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.13 (br d, $J=11.9$ Hz, 2H), 1.97-1.88 (m, 2H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.63-1.48 (m, 2H), 1.43-1.28 (m, 2H), 0.93 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J=6.8$ Hz, 6H)。ESI $[M+H]=552.2$ 。

20

【0448】

実施例42：イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-エチルスルファモイル)-4-(イソブトキシメチル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート (化合物51) の調製

化合物52と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物51を調製した。 ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) $\delta=8.08$ (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.84 (br s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.47 (tdd, $J=3.9, 7.7, 11.4$ Hz, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.04 (tt, $J=3.3, 12.0$ Hz, 1H), 2.89 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.26 (br d, $J=12.5$ Hz, 2H), 2.13-2.05 (m, 2H), 2.01-1.88 (m, 1H), 1.72 (dq, $J=2.4, 12.8$ Hz, 2H), 1.50-1.37 (m, 2H), 1.24 (br d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.04 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J=6.7$ Hz, 6H)。ESI $[M+H]=538.3$ 。

30

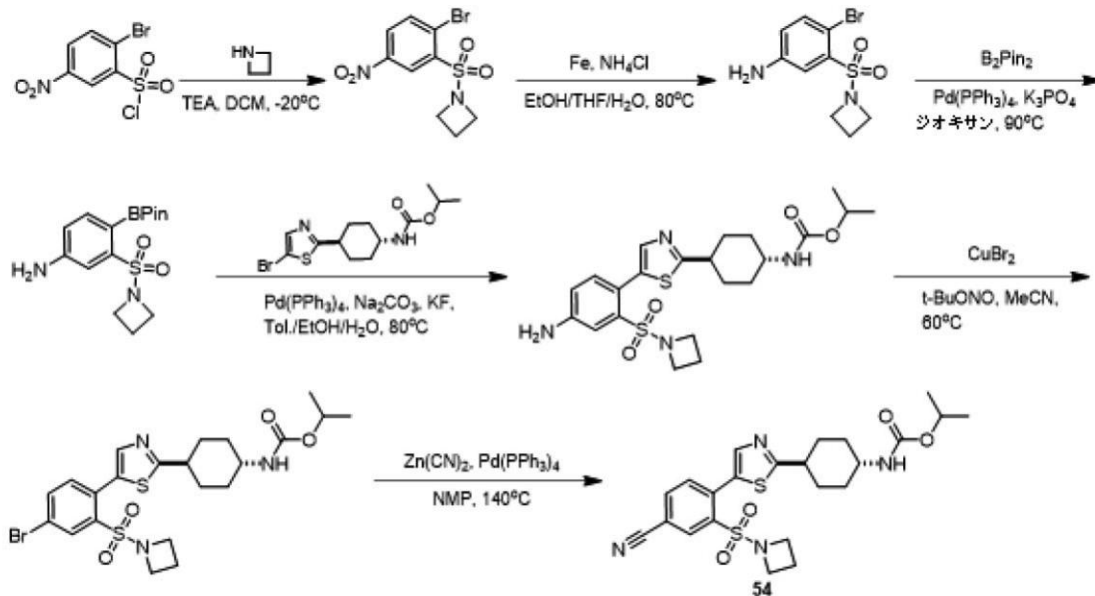
【0449】

実施例43：イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(アゼチジン-1-イルスルホニル)-4-シアノフェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物54) の調製

40

50

【化 1 1 6】



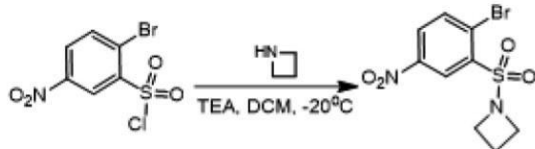
10

【 0 4 5 0】

20

a) 1-(2-ブロモ-5-ニトロ-フェニル)スルホニルアゼチジンの合成

【化 1 1 7】



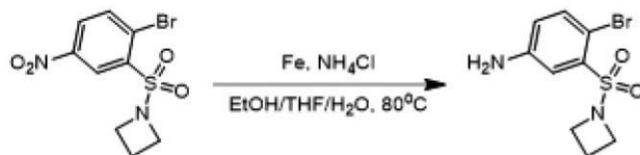
1-(2-ブロモ-5-ニトロ-フェニル)スルホニルクロリド及びアゼチジンから、
 全般的な方法 G を使用した。

30

【 0 4 5 1】

b) 3-(アゼチジン-1-イルスルホニル)-4-ブロモ-アニリンの合成

【化 1 1 8】



40

EtOH (30 mL)、H₂O (10 mL) 及び THF (30 mL) 中の 1-(2-ブ
 モ-5-ニトロ-フェニル)スルホニルアゼチジン (5.2 g、16.1 mmol、1.
 0 当量) の溶液へ、Fe (4.5 g、80.8 mmol、5.0 当量) 及び NH₄Cl (2.
 6 g、48.5 mmol、3.0 当量) を添加した。この混合物を、80℃で 12 h 攪
 拌した。反応混合物を濾過した。濾液を濃縮し、残渣を、H₂O (30 mL) で希釈し、E
 tOAc 90 mL (30 mL × 3) により抽出した。一緒にした有機層を、Na₂SO₄
 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エ
 ーテル：酢酸エチル = 10 : 1 ~ 1 : 10) により精製し、3-(アゼチジン-1-イル
 スルホニル)-4-ブロモ-アニリン (2.8 g、9.6 mmol、収率 60%) を白色

50

固形物として得た。ESI $[M+H]=291.0/293.0$ 。

【0452】

c) 3-(アゼチジン-1-イルスルホニル)-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)アニリンの合成

【化119】



10

ジオキサン (120 mL) 中の 4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (11.3 g、44.7 mmol、5.0 当量)、3-(アゼチジン-1-イルスルホニル)-4-ブromo-アニリン (2.6 g、8.9 mmol、1.0 当量)、 K_3PO_4 (9.5 g、44.7 mmol、5.0 当量)、 $Pd(PPh_3)_4$ (1.0 g、893.0 μ mol、0.1 当量) の混合物を、 N_2 大気下、90°C で 3 h 撹拌した。この反応混合物を濃縮し、 H_2O (30 mL) で希釈し、 $EtOAc$ 90 mL (30 mL $\times$ 3) により抽出した。一緒にした有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル：酢酸エチル = 100 : 1 ~ 1 : 100) により精製し、粗 3-(アゼチジン-1-イルスルホニル)-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)アニリン (3.8 g、粗) を暗色ゴム状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ = 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 2.1, 8.0 Hz, 1H), 3.82 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 2.05 (quin, J = 7.8 Hz, 2H), 1.33 (s, 12H)。ESI $[M+H]=339.2$ 。

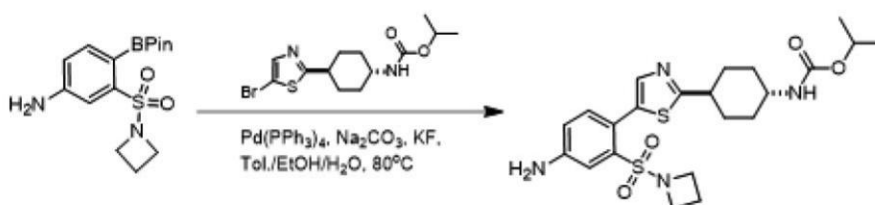
20

【0453】

d) イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-アミノ-2-(アゼチジン-1-イルスルホニル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメートの合成

30

【化120】



3-(アゼチジン-1-イルスルホニル)-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)アニリンから、全般的な方法 C を使用した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ = 7.59 (s, 1H), 7.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 2.4, 8.3 Hz, 1H), 4.86-4.77 (m, 1H), 3.69 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 3.53-3.42 (m, 1H), 3.07-2.93 (m, 1H), 2.28-2.17 (m, 2H), 2.16-2.11 (m, 2H), 2.08 (br d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.79-1.63 (m, 2H), 1.50-1.35 (m, 2H), 1.24 (br d, J = 6.1 Hz, 6H)。ESI $[M+H]=479.2$ 。

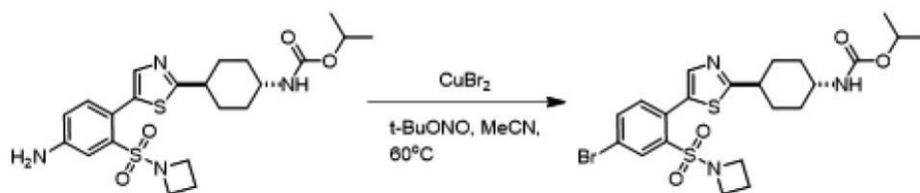
40

【0454】

e) イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(アゼチジン-1-イルスルホニル)-4-ブromo-フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (全般的な方法 L) の合成

50

【化 1 2 1】

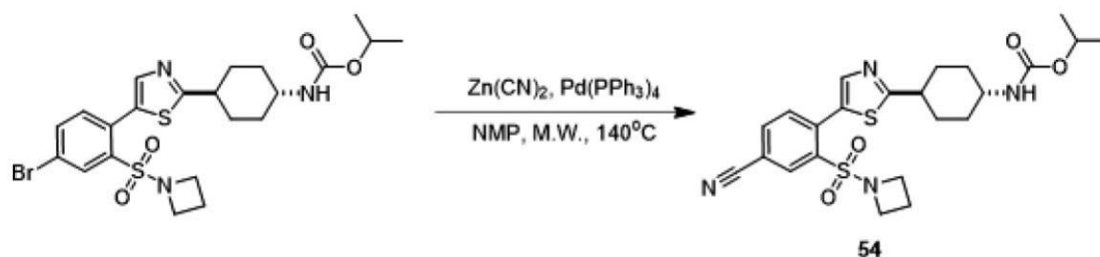


MeCN (6 mL) 中のイソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-アミノ-2-(アゼチジン-1-イルスルホニル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (200 mg、418 μ mol、1 当量) の溶液へ、CuBr₂ (37 mg、167 μ mol、0.4 当量) 及び亜硝酸 *tert*-ブチル (64 mg、627 μ mol、1.5 当量) を添加した。この混合物を、60°C で 1 h 攪拌し、濃縮した。残渣を、H₂O (5 mL) で希釈し、EtOAc 60 mL (20 mL $\times$ 3) により抽出した。一緒にした有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を生じた。残渣を、分取-TLC (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=1：2) により精製し、イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(アゼチジン-1-イルスルホニル)-4-ブロモフェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (120 mg、221 μ mol、収率 53%) を白色固形物として生じた。ESI [M+H]=542.0/544.0。

【0 4 5 5】

f) イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(アゼチジン-1-イルスルホニル)-4-シアノフェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 54) の合成

【化 1 2 2】

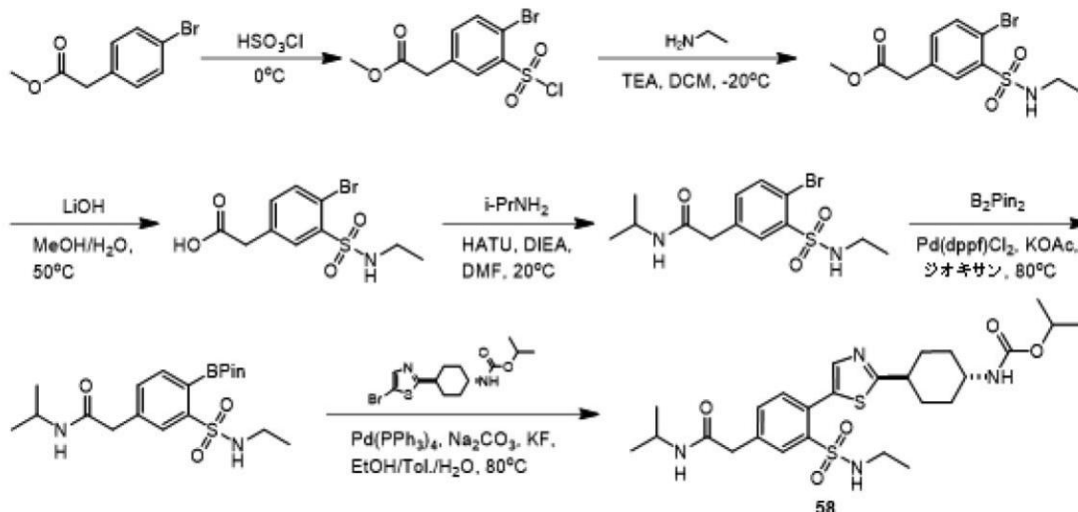


NMP (2 mL) 中のイソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(アゼチジン-1-イルスルホニル)-4-ブロモフェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (60 mg、110 μ mol、1 当量) の溶液へ、Zn(CN)₂ (26 mg、221 μ mol、2 当量) 及び Pd(PPh₃)₄ (13 mg、11 μ mol、0.1 当量) を添加した。この混合物を、マイクロウェーブ下 140°C で 1 h 攪拌し、濾過した。濾液を、分取-HPLC (カラム：Nano-Micro UniSil 5-100 C18 ULTRA、100 $\times$ 250 mm $\times$ 5 μ m；移動相：[水 (0.1% TFA) - ACN]；B%：45% - 60%、10 分間) により精製し、イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(アゼチジン-1-イルスルホニル)-4-シアノフェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (15 mg、31 μ mol、収率 28%、純度 100%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ =8.42 (s, 1H), 8.04 (br d, J=7.83 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (d, J=7.95 Hz, 1H), 4.77-4.86 (m, 1H), 3.75 (br t, J=7.64 Hz, 4H), 3.44-3.53 (m, 1H), 3.03-3.16 (m, 1H), 2.26 (br d, J=12.59 Hz, 2H), 2.14-2.21 (m, 2H), 2.10 (br d, J=11.98 Hz, 2H), 1.73 (br d, J=12.59 Hz, 2H), 1.38-1.50 (m, 2H), 1.25 (br d, J=5.87 Hz, 6H)。ESI [M+H]=489.1。

【0456】

実施例44：イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート（化合物58）の調製

【化123】



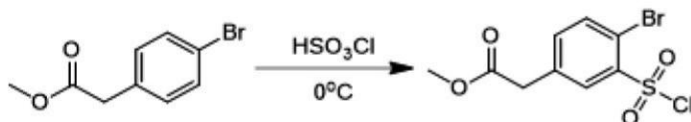
10

20

【0457】

a) 2-(4-ブromo-3-クロロスルホニルフェニル)アセテートの合成

【化124】



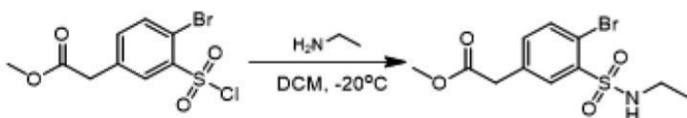
30

HSO₃Cl (200 mL) を、2-(4-ブromo-フェニル)酢酸メチル (20 g、87 mmol、1 当量) の入ったフラスコにゆっくり添加し、0℃で5 h 攪拌した。反応混合物を、氷-水 (1 L) によりクエンチし、DCM 2 L (1 L × 2) により抽出した。一緒にした有機層を、H₂O (500 mL) により洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、2-(4-ブromo-3-クロロスルホニルフェニル)アセテート (30 g、粗) を黄色油状物として得た。

【0458】

b) メチル 2-[4-ブromo-3-(エチルスルファモイル)フェニル]アセテートの合成

【化125】



40

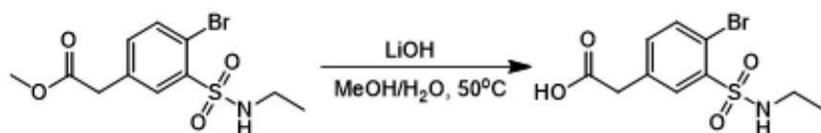
2-(4-ブromo-3-クロロスルホニルフェニル)アセテートから、全般的な方法 G を使用した。ESI[M-H]=333.8/335.8。

【0459】

c) 2-[4-ブromo-3-(エチルスルファモイル)フェニル]酢酸の合成

50

【化 1 2 6】



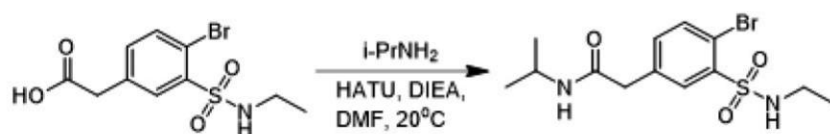
メチル 2-〔4-ブromo-3-(エチルスルファモイル)フェニル〕アセテートから、全般的方法 J を使用した。ESI[M-H]=319.9/321.9。

10

【0 4 6 0】

d) 2-〔4-ブromo-3-(エチルスルファモイル)フェニル〕-N-イソプロピル-アセトアミドの合成

【化 1 2 7】



20

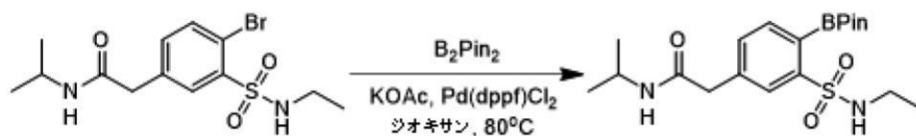
2-〔4-ブromo-3-(エチルスルファモイル)フェニル〕酢酸及びイソプロピルアミンから、全般的方法 A を使用した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ=8.03 (d, J=2.21 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.16 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=2.20, 7.94 Hz, 1H), 3.94 (s pt, J=6.58 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.88-2.98 (m, 2H), 1.13 (d, J=6.62 Hz, 6H), 1.04 (t, J=7.28 Hz, 3H)。ESI [M+H]=363.0/365.0。

【0 4 6 1】

e) 2-〔3-(エチルスルファモイル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサーボロラン-2-イル)フェニル〕-N-イソプロピル-アセトアミドの合成

30

【化 1 2 8】



2-〔4-ブromo-3-(エチルスルファモイル)フェニル〕-N-イソプロピル-アセトアミドから、全般的方法 B を使用した。ESI [M+H]=411.1。

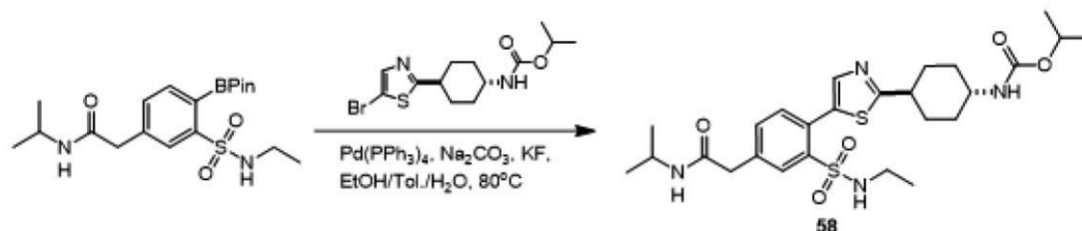
【0 4 6 2】

40

f) イソプロピル trans-N-〔4-〔5-〔2-(エチルスルファモイル)-4-〔2-(イソプロピル-アミノ)-2-オキソ-エチル〕フェニル〕チアゾール-2-イル〕シクロヘキシル〕カルバメート (化合物 5 8) の合成

50

【化 1 2 9】



2-[3-(エチルスルファモイル)-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)フェニル]-N-イソプロピル-アセトアミドから、全般的方法Cを用いた。¹H NMR (400MHz, メタノール-*d*₄) δ=8.01 (d, J=1.54Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.55 (dd, J=7.72, 1.76Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.94Hz, 1H), 4.76-4.84 (m, 1H), 3.96 (dt, J=13.12, 6.67Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.38-3.50 (m, 1H), 2.94-3.06 (m, 1H), 2.85 (q, J=7.20Hz, 2H), 2.19-2.28 (m, 2H), 2.06 (br d, J=10.14Hz, 2H), 1.63-1.75 (m, 2H), 1.34-1.46 (m, 2H), 1.22 (br d, J=6.17Hz, 6H), 1.15 (d, J=6.62Hz, 6H), 1.00 (t, J=7.17Hz, 3H)。ESI [M+H]=551.2。

【0463】

実施例45：オキセタン-3-イル (trans-4-(5-(2-(N-エチルスルファモイル)-4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート (化合物59) の調製

化合物58と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物59を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-*d*₄) δ=8.01 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.55 (br d, J=7.72Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.72Hz, 1H), 5.29-5.41 (m, 1H), 4.87 (br s, 2H), 4.59 (br t, J=6.06Hz, 2H), 3.96 (dt, J=13.23, 6.62Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.39-3.51 (m, 1H), 2.96-3.07 (m, 1H), 2.85 (q, J=7.28Hz, 2H), 2.24 (br d, J=12.35Hz, 2H), 1.99-2.13 (m, 2H), 1.62-1.75 (m, 2H), 1.36-1.49 (m, 2H), 1.15 (d, J=6.62Hz, 6H), 1.00 (t, J=7.28Hz, 3H)。ESI [M+H]=564.9。

【0464】

実施例46：オキセタン-3-イル 4-(5-(2-(N-エチルスルファモイル)-4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)フェニル)チアゾール-2-イル)ピペラジーン-1-カルボキシラート (化合物96) の調製

化合物58と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物96を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-*d*₄) δ=7.99 (d, J=1.54Hz, 1H), 7.52 (dd, J=7.83, 1.65Hz, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.36-5.43 (m, 1H), 4.88 (t, J=7.17Hz, 2H), 4.65 (dd, J=7.83, 5.40Hz, 2H), 3.95 (dt, J=13.18, 6.53Hz, 1H), 3.59-3.75 (m, 4H), 3.51-3.58 (m, 6H), 2.86 (q, J=7.28Hz, 2H), 1.15 (d, J=6.62Hz, 6H), 1.01 (t, J=7.17Hz, 3H)。ESI [M+H]=551.9。

【0465】

実施例47：trans-3-(エチルスルファモイル)-4-[2-[4-(オキセタン-3-イルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]チアゾール-5-イル]安息香酸 (化合物66) の調製

10

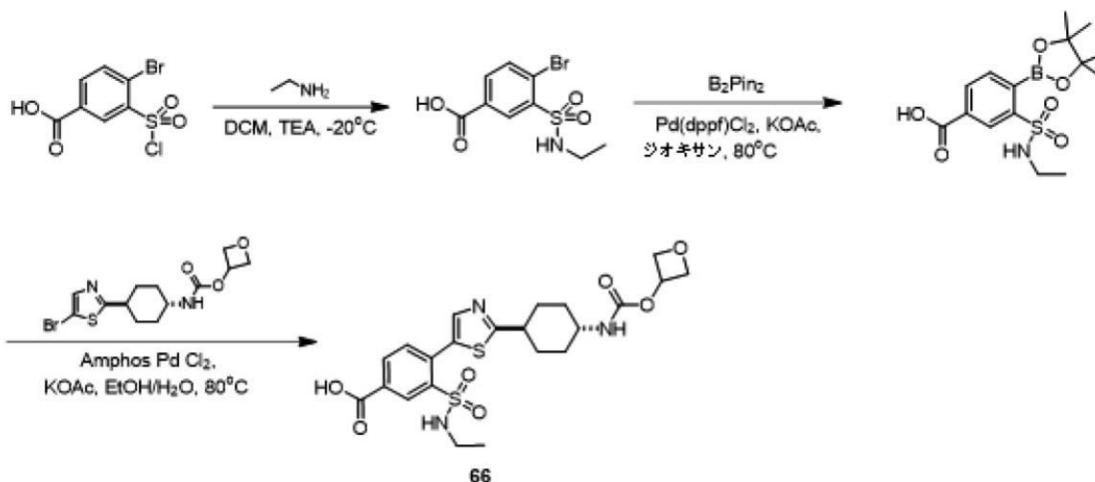
20

30

40

50

【化 1 3 0】

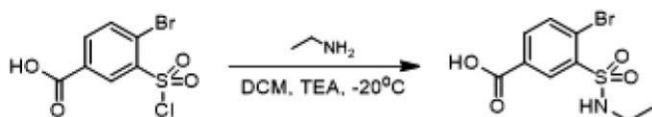


10

【 0 4 6 6】

a) 4-ブロモ-3-(エチルスルファモイル)安息香酸の合成

【化 1 3 1】



20

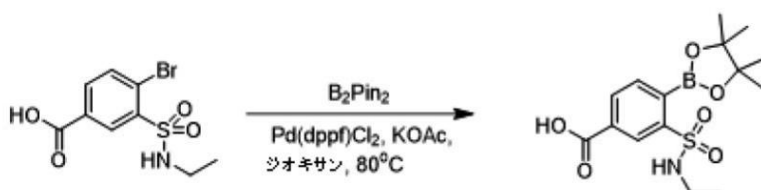
4-ブロモ-3-(クロロスルホニル)安息香酸から、全般的方法Gを使用した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=8.48 (s, 1H), 7.87 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.2 Hz, 1H), 2.92 (quin, J=6.8Hz, 2H), 1.00 (t, J=7.1Hz, 3H)。ESI [M-H]=305.9/307.9。

30

【 0 4 6 7】

b) 3-(エチルスルファモイル)-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)安息香酸の合成

【化 1 3 2】



40

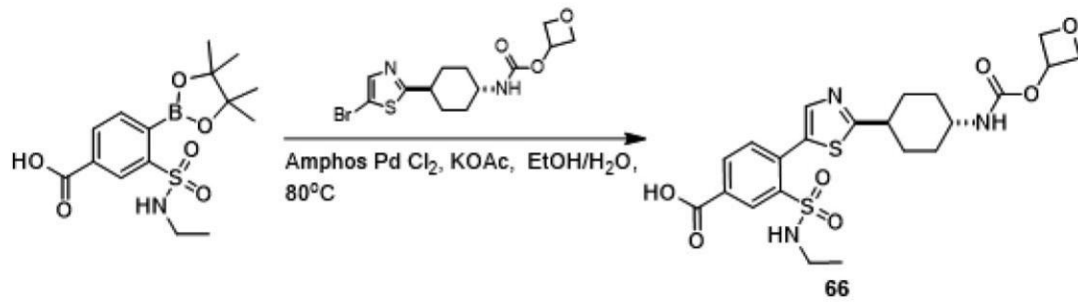
4-ブロモ-3-(エチルスルファモイル)安息香酸から、全般的方法Bを使用した。ESI [M-H]=354.0。

【 0 4 6 8】

c) trans-3-(エチルスルファモイル)-4-[2-[4-(オキセタン-3-イルオキシカルボニル-アミノ)シクロヘキシル]チアゾール-5-イル]安息香酸 (化合物 66) の合成

50

【化 1 3 3】



10

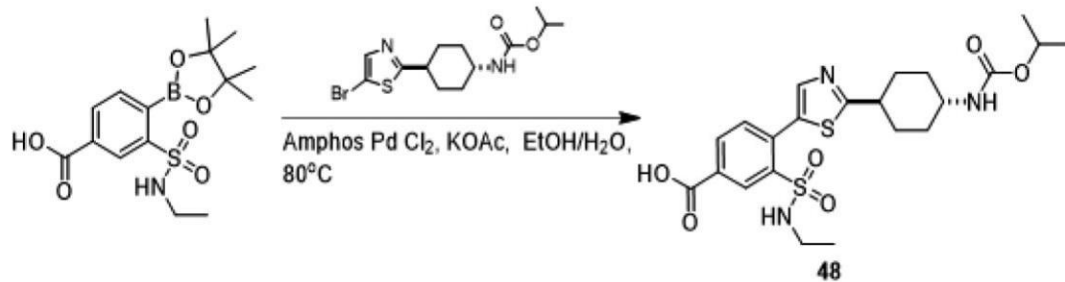
3-(エチルスルファモイル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸及びtrans-オキセタン-3-イル-(4-(5-ブromoチアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメートから、全般的方法Dを使用した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.63 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.18 (dd, J=1.5, 7.9Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.55 (d, J=7.7Hz, 1H), 5.35 (br t, J=5.6Hz, 1H), 4.86-4.81 (m, 2H), 4.62-4.56 (m, 2H), 3.51-3.38 (m, 1H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.91 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.25 (br d, J=12.6Hz, 2H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.47-1.40 (m, 2H), 1.04 (t, J=7.3Hz, 3H)。ESI [M+H]=510.1。

【0 4 6 9】

20

実施例48：trans-3-(エチルスルファモイル)-4-[2-[4-(イソプロピルオキシカルボニル-アミノ)シクロヘキシル]チアゾール-5-イル]安息香酸(化合物48)の合成

【化 1 3 4】



30

3-(エチルスルファモイル)-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)安息香酸及びtrans-イソプロピル-(4-(5-ブromoチアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメートから、全般的方法Dを使用した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.57 (s, 1H), 8.14 (br d, J=7.9Hz, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.54 (br d, J=7.7Hz, 1H), 4.74 (br s, 1H), 3.36 (br t, J=11.5Hz, 1H), 3.03-2.89 (m, 1H), 2.80 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.16 (br d, J=13.0Hz, 2H), 1.98 (br d, J=11.0Hz, 2H), 1.69-1.54 (m, 2H), 1.38-1.28 (m, 2H), 1.22-1.08 (m, 6H), 0.94 (t, J=7.3Hz, 3H)。ESI [M+H]=496.1。

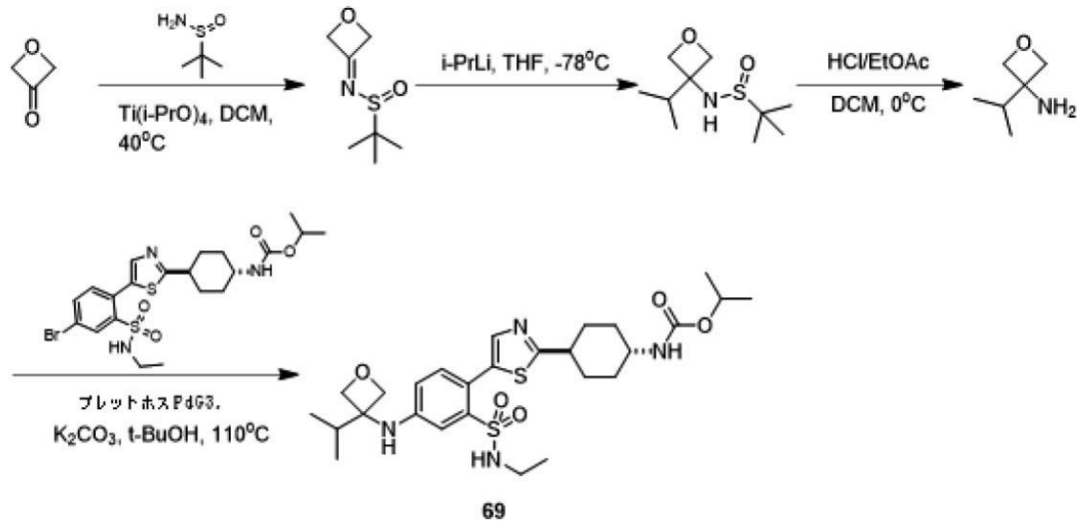
40

【0 4 7 0】

実施例49：イソプロピル(trans-N-(4-(5-(2-(エチルスルファモイル)-4-(3-イソプロピル-オキセタン-3-イル)アミノ)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメートの調製

50

【化 1 3 5】



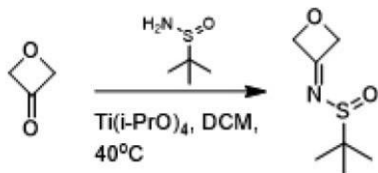
10

【 0 4 7 1】

a) 2-メチル-N-(オキシタン-3-イリデン)プロパン-2-スルフィンアミドの合成

20

【化 1 3 6】



DCM (60 mL) 中のオキシタン-3-オン (5.0 g、69.4 mmol、1.0 当量) 及び 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (10.1 g、83.3 mmol、1.2 当量) の溶液へ、テトライソプロポキシチタン (39.4 g、138.8 mmol、2.0 当量) を添加した。この混合物を、40°C で 12 h 撹拌した。その後反応を、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (30 mL) によりクエンチし、濾過した。濾液を、H₂O 30 mL により希釈し、DCM 60 mL (20 mL × 3) により抽出した。一緒にした有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1 ~ 0 : 1) により精製し、2-メチル-N-(オキシタン-3-イリデン)プロパン-2-スルフィンアミド (6.0 g、34.2 mmol、収率 49.3%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.81-5.66 (m, 1H), 5.64-5.53 (m, 1H), 5.46-5.30 (m, 2H), 1.20 (s, 9H)。

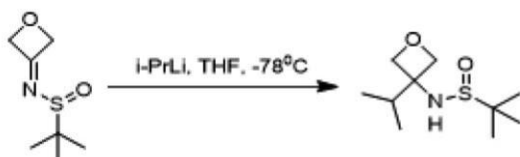
30

【 0 4 7 2】

b) N-(3-イソプロピルオキシタン-3-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの合成

40

【化 1 3 7】

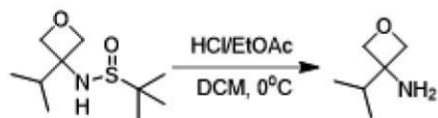


50

THF (100 mL) 中の 2-メチル-N-(オキセタン-3-イルイデン)プロパン-2-スルフィアミド (5.7 g、32.4 mmol、1.0 当量) の溶液へ、イソプロピルリチウム (1.6 M、40.5 mL、2.0 当量) (ヘキサン中 1.6 M) を、N₂ 大気下 -78℃ で添加した。この混合物を、-78℃ で 45 分間攪拌した。反応混合物を、THF : AcOH = 4 : 1 (50 mL) により -78℃ でクエンチし、次に H₂O 20 mL で希釈し、EtOAc 150 mL (50 mL × 3) により抽出した。一緒にした有機層を、飽和 NaCl 水溶液 30 mL で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取 HPLC (カラム: Welch Xtimate C18、250 × 50 mm × 10 μm; 移動相: [水 (0.05% 水酸化アンモニウム v/v) - ACN]; B% : 2% - 40%, 20 分間) により精製し、N-(3-イソプロピルオキセタン-3-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィアミド (300 mg、1.4 mmol、収率 4.2%) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.86 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 6.8, 11.9 Hz, 2H), 3.40 (s, 1H), 2.32 (td, J = 6.8, 13.7 Hz, 1H), 1.26 (s, 9H), 1.09-0.91 (m, 6H)。ESI [M+H] = 220.2。【0473】

10

c) 3-イソプロピルオキセタン-3-アミン (全般的方法 E) の合成
【化138】

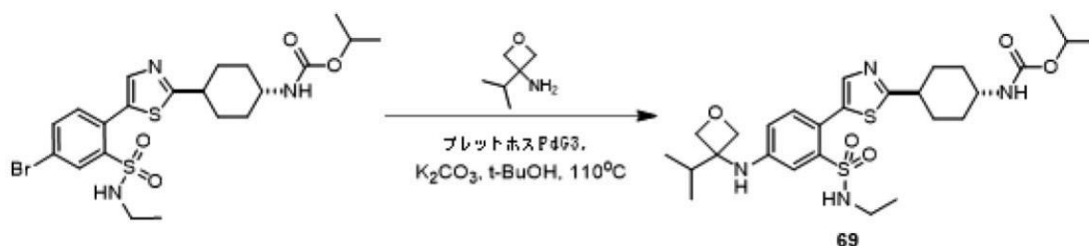


20

DCM (1 mL) 中の N-(3-イソプロピルオキセタン-3-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィアミド (100 mg、456 μmol、1 当量) の溶液へ、HCl / EtOAc (4 M、500 μL、4.4 当量) を添加した。この混合物を、0℃ で 5 分間攪拌し、その後反応混合物を、MTBE 3 mL で希釈し、その後固形物を形成した。残渣を、減圧下で濃縮し、溶媒を 0℃ で除去した。次に残渣を、MTBE : 石油エーテル = 1 : 1 (3 mL) により摩砕し、濾過し、フィルターケーキを収集し、3-イソプロピルオキセタン-3-アミン (20 mg、粗) を得、これを更に精製することなく次工程で利用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.61 (br s, 2H), 4.58-4.46 (m, 4H), 2.20-2.10 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。ESI [M+H] = 116.1。【0474】

30

d) イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[[(3-イソプロピルオキセタン-3-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 69; 全般的方法 F) の合成
【化139】



40

t-BuOH (2 mL) 中の 3-イソプロピルオキセタン-3-アミン (13 mg、113 μmol、2 当量)、イソプロピル N-[4-[5-[4-ブromo-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (30 mg、56 μmol、1 当量)、K₂CO₃ (23 mg、169 μmol、3 当量) 及び

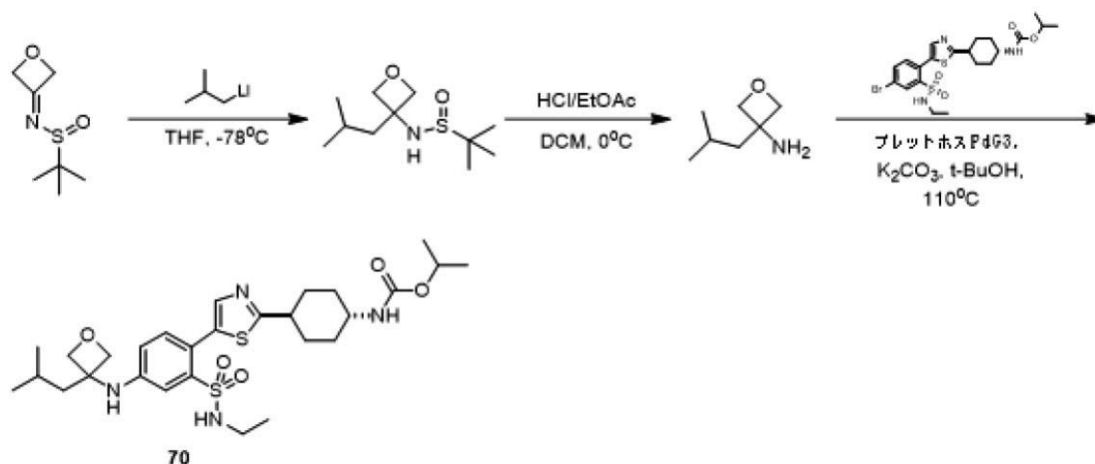
50

プレットホスPdG3 (5mg、5 μmol 、0.1当量)の混合物を、Ar大気下、110°Cで12h攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、その後残渣を、分取-TLC (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=2：1)により精製し、及び分取-HPLC (カラム：YMC-Actus Triart C18、100×30mm×5 μm ；移動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B%：25%-60%、10分間)により精製し、イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(3-イソプロピルオキシタン-3-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (1mg、1.9 μmol 、収率3.3%、純度89.8%)を黄色ゴム状物として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ =7.53 (s, 1H), 7.34-7.22 (m, 1H), 7.11 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.05-6.90 (m, 3H), 6.48 (dd, J=1.8, 7.9Hz, 1H), 4.77-4.69 (m, 1H), 4.64 (d, J=6.0Hz, 2H), 4.49 (d, J=6.6Hz, 2H), 3.26-3.23 (m, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.79-2.70 (m, 2H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 2H), 1.57-1.45 (m, 2H), 1.37-1.28 (m, 2H), 1.13 (d, J=6.2Hz, 6H), 1.01-0.90 (m, 9H)。ESI [M+H]=565.1。

【0475】

実施例50：イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(3-イソプロピルオキシタン-3-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物70) の調製

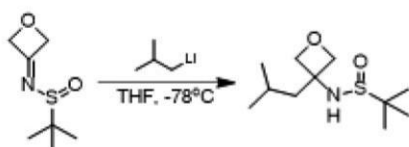
【化140】



【0476】

a) N-(3-イソプロピルオキシタン-3-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの合成

【化141】



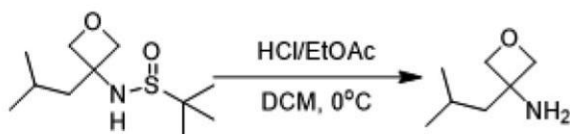
THF (4mL)中の2-メチル-N-(オキシタン-3-イリデン)プロパン-2-スルフィンアミド (7.0g、40.0mmol、1.0当量)の溶液へ、イソプロピルリチウム (1.6M、50.0mL、2.0当量) (THF中1M)を、N₂大気下、-78°Cで滴加した。この混合物を、-78°Cで45分間攪拌した。その後反応混合物を、THF：AcOH=4：1 (50mL)の添加により-78°Cでクエンチし、反応液を、H₂O 20mLにより希釈し、EtOAc 150mL (50mL×3)により抽出した。一緒

にした有機層を、飽和NaCl水溶液（3mL）により洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。次に残渣を、分取-HPLC（カラム：Welch Xtimate C18、250×50mm×10μm；移動相：[水（0.05%水酸化アンモニウムv/v）-ACN]；B%：5%-48%、20分間）により精製し、N-（3-イソブチルオキセタン-3-イル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（130mg、557μmol、収率1.4%）を白色固形物として得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ=4.69（t, J=7.0Hz, 2H）, 4.57（d, J=6.9Hz, 1H）, 4.51（d, J=6.6Hz, 1H）, 3.56（s, 1H）, 1.95（t, J=6.9Hz, 1H）, 1.86-1.73（m, 2H）, 1.19（s, 9H）, 0.84（d, J=6.4Hz, 6H）。ESI [M+H]=234.1。

【0477】

b) 3-イソブチルオキセタン-3-アミンの合成

【化142】

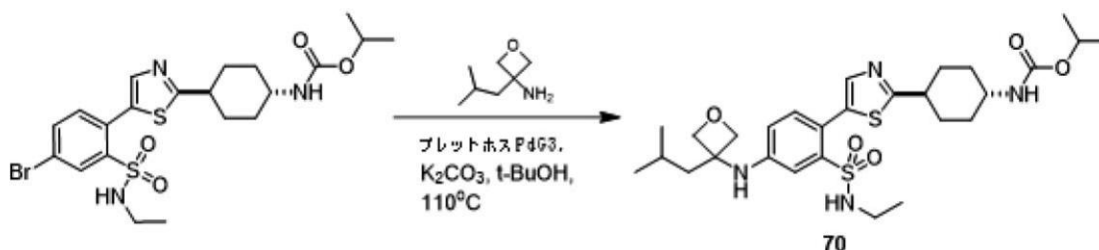


N-（3-イソブチルオキセタン-3-イル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドから、全般的な方法Eの条件を使用した。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ=4.59-4.55（m, 2H）, 4.54-4.50（m, 2H）, 1.84-1.74（m, 3H）, 0.92（t, J=6.3Hz, 2H）, 0.90-0.86（m, 6H）。

【0478】

c) イソプロピル trans-N-〔4-〔5-〔2-（エチルスルファモイル）-4-〔（3-イソブチルオキセタン-3-イル）アミノ〕フェニル〕チアゾール-2-イル〕シクロヘキシル〕カルバメート（化合物70）の合成

【化143】



イソプロピル N-〔4-〔5-〔4-ブromo-2-（エチルスルファモイル）フェニル〕チアゾール-2-イル〕シクロヘキシル〕カルバメート及び3-イソブチルオキセタン-3-アミンから、全般的な方法Fを使用した。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ=7.69-7.54（m, 1H）, 7.37（t, J=5.6Hz, 1H）, 7.22（d, J=8.4Hz, 1H）, 7.17-7.11（m, 1H）, 7.08（br d, J=7.3Hz, 1H）, 7.03（d, J=1.8Hz, 1H）, 6.58（dd, J=2.1, 8.7Hz, 1H）, 4.87-4.73（m, 1H）, 4.63（s, 4H）, 3.41-3.35（m, 1H）, 3.01-2.90（m, 1H）, 2.88-2.79（m, 2H）, 2.24-2.12（m, 2H）, 2.06（br d, J=7.1Hz, 2H）, 2.01-1.90（m, 2H）, 1.67-1.52（m, 3H）, 1.46-1.32（m, 2H）, 1.23（d, J=6.2Hz, 6H）, 1.03（t, J=7.2Hz, 3H）, 0.89（d, J=6.6Hz, 6H）。ESI [M+H]=579.3。

【0479】

実施例51：イソプロピル trans-N-〔4-〔5-〔2-（エチルスルファモイル）-4-〔（1H-イミダゾール-2-イルアミノ）メチル〕フェニル〕チアゾール-2-イル〕シクロヘキシル〕カルバメート（化合物73）の調製

10

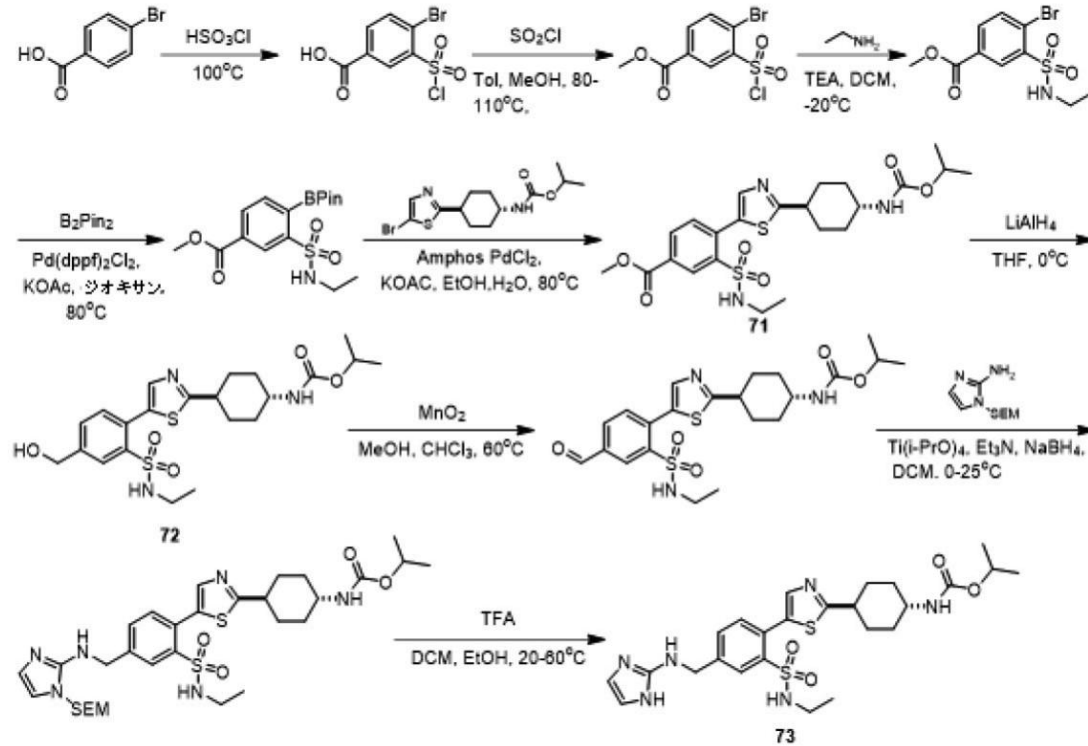
20

30

40

50

【化 1 4 4】



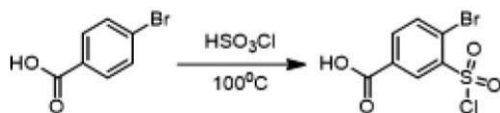
10

20

【0 4 8 0】

a) 4-ブロモ-3-(クロロスルホニル)安息香酸の合成

【化 1 4 5】



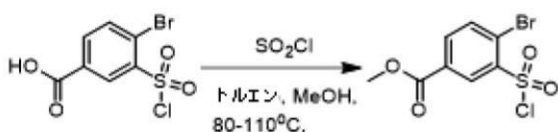
30

HSO_3Cl (120 mL) 中の4-ブromo安息香酸 (20.0 g、99.5 mmol、1.0当量) の溶液を、 100°C で12 h 攪拌し、その後反応混合物を、氷水 (600 mL) へゆっくり注いだ。この混合物を、0.5 h 攪拌し、その後濾過し、4-ブromo-3-クロロスルホニル安息香酸 (23.4 g、粗) を淡黄色固形物として得、これを何らかの精製することなく直接使用した。

【0 4 8 1】

b) 4-ブロモ-3-クロロスルホニル安息香酸メチルの合成

【化 1 4 6】



40

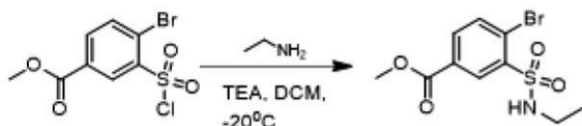
SOCl_2 (92.7 g、780.0 mmol、10.0当量) 中の4-ブromo-3-クロロスルホニル安息香酸 (23.4 g、78.0 mmol、1.0当量) の溶液を、 80°C で3 h 攪拌した。次にこの混合物を、減圧下で濃縮した。残渣を、Tol (50 mL) 及び MeOH (3.3 g、101.4 mmol、1.3当量) で希釈した。混合物を、

50

110℃で2h撹拌した。次に減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル＝1：0～0：1）により精製し、4-ブロモ-3-クロロスルホニル-安息香酸メチル（10.5g、33.2mmol、収率42.5%）を白色固形物として得た。¹H NMR（400MHz, メタノール-d₄）δ=8.75（d, J=2.0Hz, 1H）, 8.27（dd, J=2.1, 8.3Hz, 1H）, 8.16（d, J=8.3Hz, 1H）, 4.02-3.98（m, 3H）。

【0482】

c) 4-ブロモ-3-（エチルスルファモイル）安息香酸メチルの合成（全般的方法G）
【化147】



10

DCM（140mL）中のTEA（7.8g、76.5mmol、3当量）の溶液へ、エチルアミン（1.3g、28.1mmol、1.1当量）を-20℃で添加した。次に4-ブロモ-3-クロロスルホニル-安息香酸メチル（8.0g、25.5mmol、1.0当量）を、バッチ式で添加した。この混合物を、-20℃で5分間撹拌し、次に反応混合物を、HCl（1M、50mL、pH=2）によりクエンチし、DCM 150mLにより抽出し、有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、4-ブロモ-3-（エチルスルファモイル）安息香酸メチル（8.0g、24.8mmol、収率97.3%）を淡黄色固形物として得た。¹H NMR（400MHz, メタノール-d₄）δ=8.63（d, J=1.8Hz, 1H）, 8.10-8.00（m, 1H）, 7.93（d, J=8.2Hz, 1H）, 3.94（s, 3H）, 2.96（q, J=7.3Hz, 2H）, 1.05（t, J=7.2Hz, 3H）。

20

【0483】

d) メチル 3-（エチルスルファモイル）-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）ベンゾエートの合成

【化148】



30

4-ブロモ-3-（エチルスルファモイル）安息香酸メチルから、全般的方法Bを使用した。¹H NMR（400MHz, メタノール-d₄）δ=8.51-8.39（m, 1H）, 8.20（dd, J=1.5, 7.7Hz, 1H）, 7.74（d, J=7.7Hz, 1H）, 3.95（s, 3H）, 2.96-2.88（m, 2H）, 1.40（s, 12H）, 1.05-1.00（m, 3H）。ESI [M+H]=370.1。

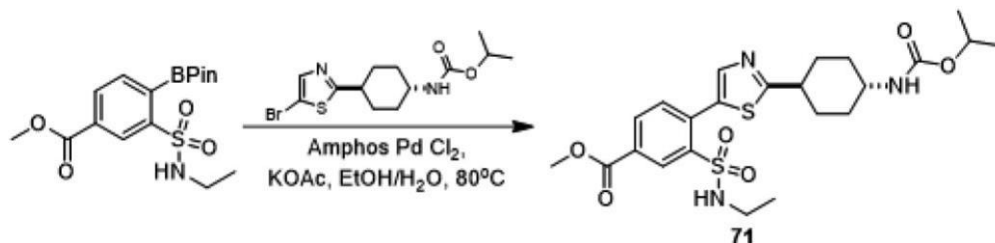
【0484】

e) メチル trans-3-（エチルスルファモイル）-4-〔2-〔4-（イソプロポキシカルボニル-アミノ）シクロヘキシル〕チアゾール-5-イル〕ベンゾエートの合成（化合物71）

40

50

【化 1 4 9】



10

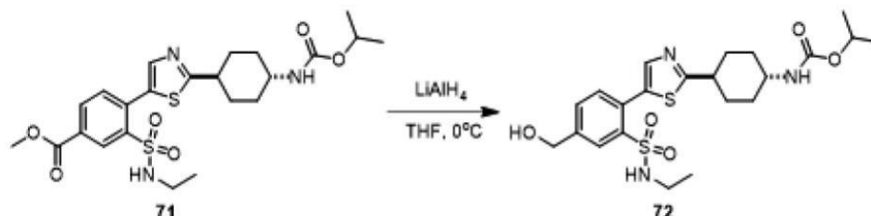
メチル 3- (エチルスルファモイル) - 4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -ベンゾエートから、全般的方法Dを使用した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.68 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.24 (dd, J=1.8, 8.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.84 (br s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.48 (tt, J=3.8, 11.6Hz, 1H), 3.05 (ddd, J=3.4, 8.7, 11.9Hz, 1H), 2.91 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.27 (br d, J=12.1Hz, 2H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.73 (dq, J=3.0, 12.8Hz, 2H), 1.44 (dq, J=3.2, 12.6Hz, 2H), 1.25 (br d, J=6.1Hz, 6H), 1.05 (t, J=7.3Hz, 3H)。ESI [M+H]=510.2。

【0 4 8 5】

f) イソプロピル trans-N- [4- [5- [2- (エチルスルファモイル) - 4- (ヒドロキシメチル) フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート (化合物 72) の合成

20

【化 1 5 0】



30

THF (6mL) 中のtrans-メチル 3- (エチルスルファモイル) - 4- [2- [4- (イソプロポキシカルボニルアミノ) -シクロヘキシル] チアゾール-5-イル] ベンゾエート (500mg、981μmol、1当量) の溶液へ、LiAlH₄ (74mg、2mmol、2当量) を添加し、次に0°Cで2h攪拌した。反応を、H₂O 10mLによりクエンチし、EtOAc 30mL (10mL×3) により抽出した。一緒にした有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=1：0～0：1) により精製し、イソプロピル trans-N- [4- [5- [2- (エチルスルファモイル) - 4- (ヒドロキシメチル) フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート (210mg、436μmol、収率44.4%、純度98.6%) を白色固形物として得た。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.11 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.85-4.80 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.48 (ddd, J=3.6, 7.7, 11.6Hz, 1H), 3.14-3.01 (m, 1H), 2.90 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.28 (br d, J=12.0Hz, 2H), 2.15-2.07 (m, 2H), 1.80-1.66 (m, 2H), 1.52-1.38 (m, 2H), 1.25 (br d, J=6.0Hz, 6H), 1.04 (t, J=7.2Hz, 3H)。ESI [M+H]=482.1。

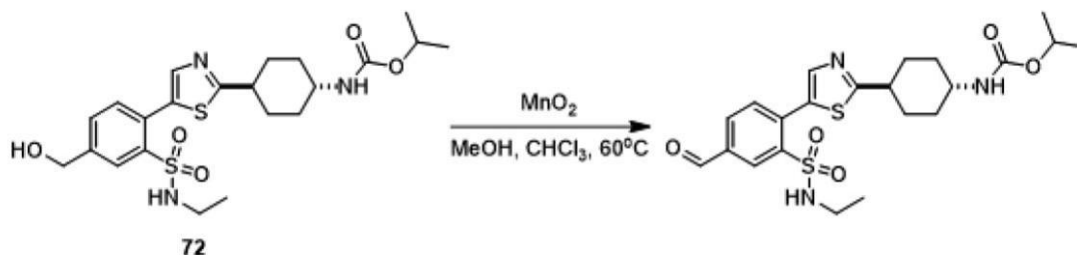
40

【0 4 8 6】

g) イソプロピル trans-N- [4- [5- [2- (エチルスルファモイル) - 4- ホルミル-フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメートの合成

50

【化 1 5 1】

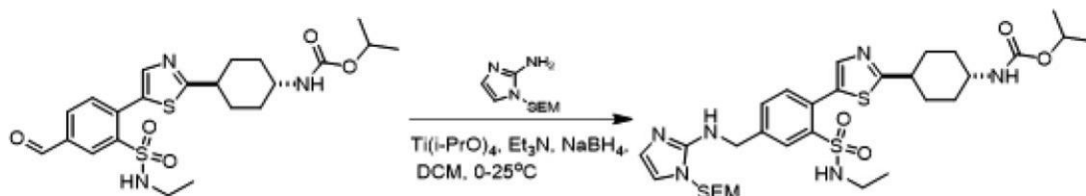


CHCl₃ (1 mL) / MeOH (1 mL) 中のイソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-(ヒドロキシメチル)-フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (100 mg、207 μmol、1 当量) の溶液へ、MnO₂ (361 mg、4 mmol、20 当量) を添加した。この混合物を、60℃で 2 h 撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取-TLC (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=1：2) により精製し、イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-ホルミル-フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (30 mg、62.55 μmol、収率 30.13%) を白色固形物として得た。ESI [M+H]=480.2。

【0 4 8 7】

h) イソプロピル-*trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イミダゾール-2-イル]アミノ]メチル]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメートの合成 (全般的方法 H)

【化 1 5 2】

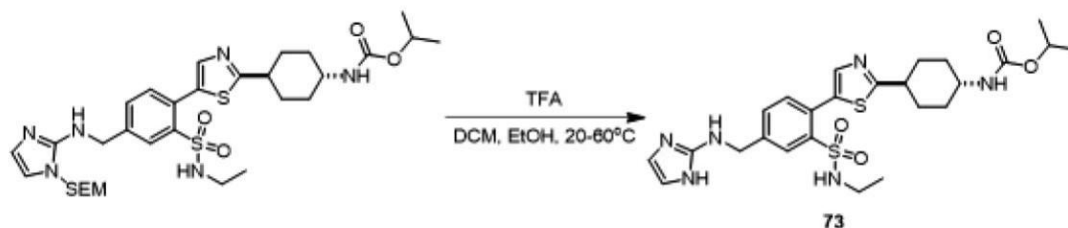


DCM (1 mL) 中の 1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イミダゾール-2-アミン (20 mg、94 μmol、1.5 当量) 及びイソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-ホルミル-フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (30 mg、62 μmol、1 当量) の混合物へ、Ti(i-PrO)₄ (35 mg、125 μmol、37 μL、2 当量) 及び Et₃N (633 μg、6 μmol、0.1 当量) を添加し、次に混合物を、N₂ 大気下、25℃で 16 h 撹拌した。混合物に、NaBH₄ (3.6 mg、93.9 μmol、1.5 当量) を 0℃で添加し、25℃で 2 h 撹拌した。反応混合物を、H₂O 10 mL により 25℃でクエンチし、減圧下で濃縮した。残渣を、分取-TLC (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=0：1) により精製し、イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イミダゾール-2-イル]アミノ]メチル]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (50 mg、粗) を黄色油状物として得た。ESI [M+H]=677.3。

【0 4 8 8】

i) イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イミダゾール-2-イル]アミノ]メチル]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 73；全般的方法 I) の合成

【化 1 5 3】

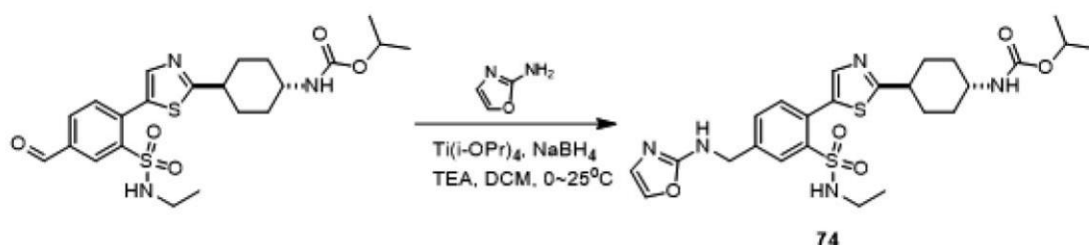


TFA (1 mL) 及び DCM (1 mL) 中のイソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[[(1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イミダゾール-2-イル]アミノ]メチル]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (50 mg、74 μ mol、1 当量) の混合物を、20°C で 1 h 攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、DCM を 25°C で除去した。残渣を、EtOH (1 mL) で希釈し、60°C で 3 h 攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取-HPLC (TFA 条件) (カラム: Welch Ultimate AQ-C18、150 $\times$ 30 mm $\times$ 5 μ m; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 18% - 48%、12 分間) により精製し、イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (9 mg、13 μ mol、収率 8%、純度 100%、TFA) を淡黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ =8.08 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (dd, *J*=1.4, 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.88 (s, 2H), 4.85-4.74 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.51-3.37 (m, 1H), 3.08-2.96 (m, 1H), 2.81 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.33-2.18 (m, 2H), 2.07 (br d, *J*=10.4 Hz, 2H), 1.69 (dq, *J*=3.0, 12.8 Hz, 2H), 1.41 (dq, *J*=3.1, 12.6 Hz, 2H), 1.22 (br d, *J*=6.2 Hz, 6H), 0.97 (t, *J*=7.3 Hz, 3H)。ESI [M+H]=547.1。

【0489】

実施例 52: イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(オキサゾール-2-イルアミノ)メチル]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 74) の調製

【化 1 5 4】



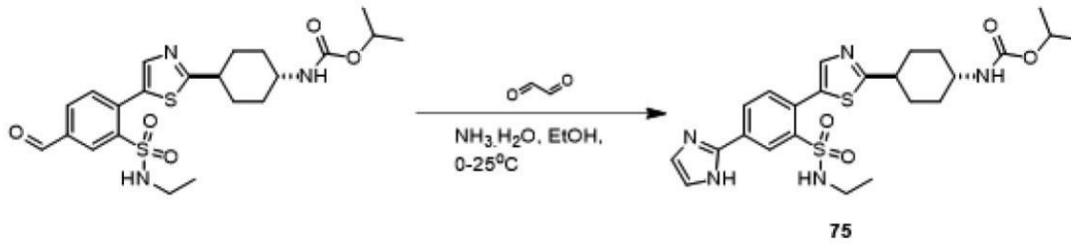
イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-ホルミル-フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート及び 2-アミノオキサゾールから、全般的な方法 H を使用した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ =8.04 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64-7.55 (m, 1H), 7.46 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 6.76 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 4.60 (br s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.53-3.39 (m, 1H), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.84 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.29-2.18 (m, 2H), 2.07 (br d, *J*=9.9 Hz, 2H), 1.77-1.60 (m, 2H), 1.50-1.36 (m, 2H), 1.23 (br d, *J*=6.2 Hz, 6H), 1.00 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。ESI [M+H]=548.3。

【0490】

実施例 53: イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイ

ル) - 4 - (1H-イミダゾール-2-イル) フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート (化合物75) の調製

【化155】



10

EtOH (1 mL) 中のイソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-ホルミル-フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (30 mg、62 μ mol、1 当量) の溶液に、オキシアリデヒド (27 mg、187 μ mol、24 μ L、3 当量) (40% 水溶液) 及び $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (146 mg、1.3 mmol、純度 30%、20 当量) を 0°C で添加した。この混合物を、25°C で 2 h 攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取-HPLC (カラム: Welch Ultimate AQ-C18、150 $\times$ 30 mm $\times$ 5 μ m; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 30% - 60%、12 分間) により精製し、イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-(1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (16 mg、25 μ mol、収率 40%、純度 99.3%、TFA) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ = 8.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 2H), 4.83-4.78 (m, 1H), 3.45 (tdd, J = 4.0, 7.6, 11.7 Hz, 1H), 3.04 (tt, J = 3.5, 12.0 Hz, 1H), 2.87 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.26 (br d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.48-1.36 (m, 2H), 1.22 (br d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.05-0.92 (m, 3H)。ESI [M+H] = 518.0。

20

【0491】

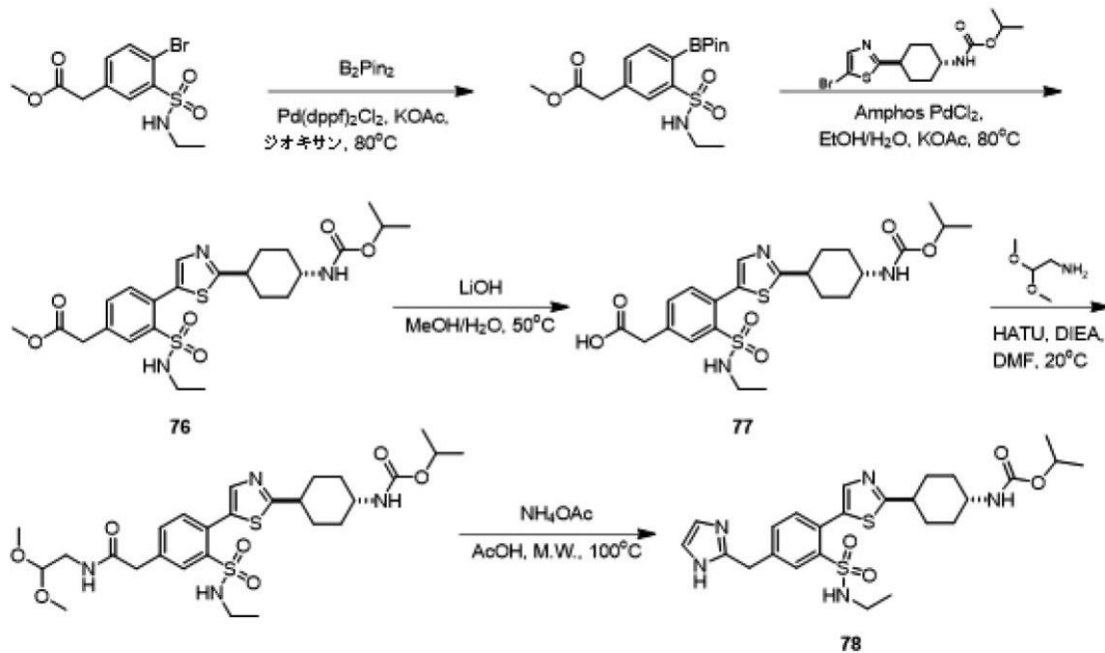
実施例54: イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-(1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物78) の調製

30

40

50

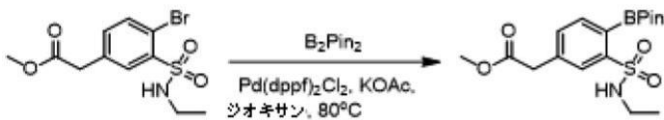
【化 1 5 6】



【 0 4 9 2】

a) メチル 2- [3- (エチルスルファモイル) -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) フェニル] アセテートの合成

【化 1 5 7】

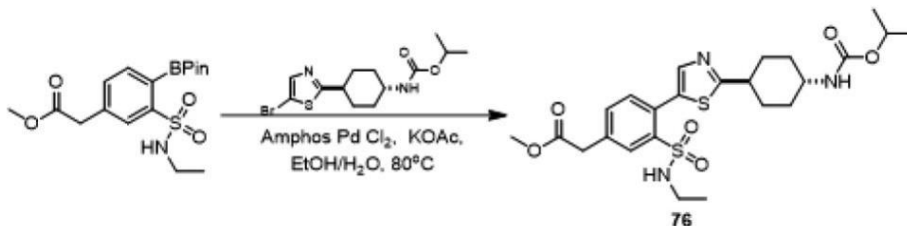


2- (4-ブromo-3- (N-エチルスルファモイル) フェニル) 酢酸メチルから、全般的な方法 B を使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.97-7.83 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.64-3.58 (m, 3H), 2.88-2.75 (m, 2H), 1.29 (s, 12H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。ESI [M+H] = 384.1。

【 0 4 9 3】

b) メチル trans-2- [3- (エチルスルファモイル) -4- [2- [4- (イソプロポキシカルボニルアミノ) シクロヘキシル] チアゾール-5-イル] フェニル] アセテート (化合物 76) の合成

【化 1 5 8】

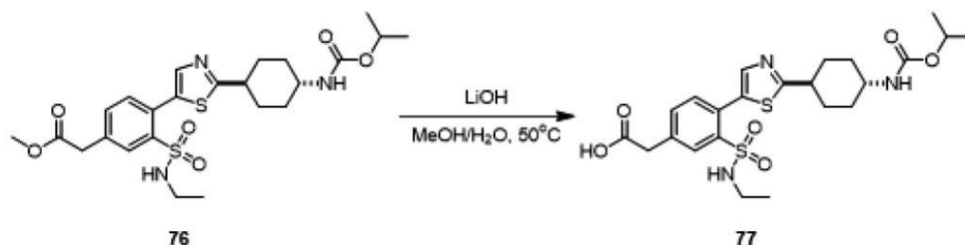


メチル 2- [3- (エチルスルファモイル) -4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] アセテート及びイソプロピル (trans-4- (5-ブromoチアゾール-2-イル) シクロヘキシル) カルバメート

から、全般的方法Dを使用した。 ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ =8.02 (d, J =1.4Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.58 (dd, J =1.6, 7.9Hz, 1H), 7.47 (d, J =7.9Hz, 1H), 4.82 (br s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.47 (tt, J =3.8, 11.5Hz, 1H), 3.35-3.35 (m, 1H), 2.89 (q, J =7.3Hz, 2H), 2.31-2.21 (m, 2H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.72 (dq, J =2.8, 12.9Hz, 2H), 1.43 (dq, J =3.1, 12.5Hz, 2H), 1.24 (br d, J =6.1Hz, 6H), 1.04 (t, J =7.3Hz, 3H)。ESI $[M+H]=524.2$ 。

【0494】

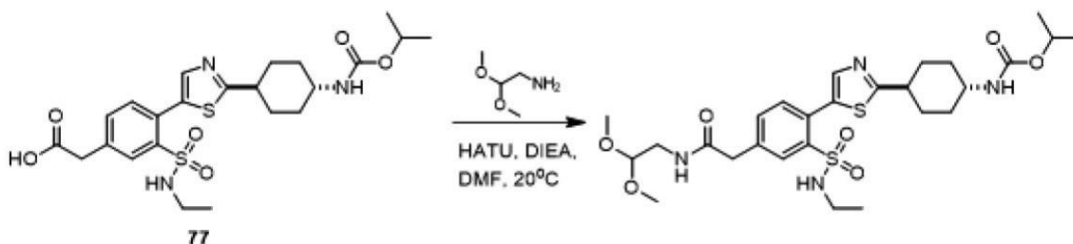
c) *trans*-2-[3-(エチルスルファモイル)-4-[2-[4-(イソプロポキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]チアゾール-5-イル]フェニル]酢酸 (化合物77; 全般的方法J) の合成
【化159】



MeOH (8mL)、H₂O (4mL) 中のメチル *trans*-2-[3-(エチルスルファモイル)-4-[2-[4-(イソプロポキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]チアゾール-5-イル]フェニル]アセテート (800mg、1.5mmol、1当量) の溶液へ、LiOH (110mg、4.5mmol、3当量) を添加した。この混合物を、50°Cで2h攪拌した。混合物を、減圧下で濃縮した。残渣を、HCl (6M) によりpH=2に調節し、EtOAc 40mL (20mL×2) により抽出した。一緒にした有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、*trans*-2-[3-(エチルスルファモイル)-4-[2-[4-(イソプロポキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]チアゾール-5-イル]フェニル]酢酸 (750mg、粗) を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ =8.00 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.56 (br d, J =7.9Hz, 1H), 7.45 (d, J =7.7Hz, 1H), 4.89-4.88 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.45 (br t, J =11.0Hz, 1H), 3.01 (br t, J =12.2Hz, 1H), 2.87 (q, J =7.2Hz, 2H), 2.24 (br d, J =12.1Hz, 2H), 2.07 (br d, J =10.4Hz, 2H), 1.77-1.62 (m, 2H), 1.48-1.33 (m, 2H), 1.22 (br d, J =6.0Hz, 6H), 1.01 (t, J =7.3Hz, 3H)。ESI $[M+H]=510.2$ 。

【0495】

d) イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-[2-(2,2-ジメトキシエチルアミノ)-2-オキソエチル]-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメートの合成
【化160】



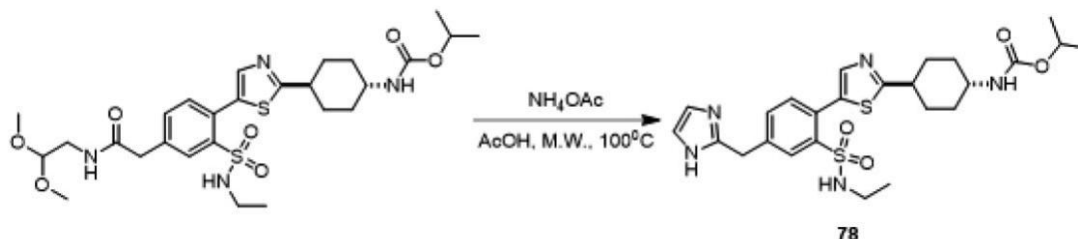
trans-2-[3-(エチルスルファモイル)-4-[2-[4-(イソプロポキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]チアゾール-5-イル]フェニル]酢酸及び2,

2-ジメトキシエタンアミンから、全般的方法Aを使用した。ESI [M+H]=597.3。

【0496】

e) イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物78) の合成

【化161】



10

AcOH (2 mL) 中のイソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-[2-(2,2-ジメトキシエチルアミノ)-2-オキソエチル]-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (60 mg、100 μ mol、1当量) 及びNH₄OAc (16 mg、201 μ mol、2当量) の溶液を、マイクロウェーブで、100℃で30分間加熱した。この混合物を濃縮し、その後残渣を、分取-TLC (石油エーテル：酢酸エチル=0：1) により精製し、イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (2 mg、3.4 μ mol、収率3.4%、純度91.2%) を淡黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ =8.02 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.47-7.61 (m, 4H), 4.67-4.77 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.44 (br s, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.75-2.88 (m, 2H), 2.24 (br d, J=14.99 Hz, 2H), 2.02 (br d, J=18.52 Hz, 2H), 1.60-1.82 (m, 2H), 1.33-1.51 (m, 2H), 1.22 (br d, J=6.17 Hz, 6H), 0.92-1.05 (m, 3H)。ESI [M+H]=532.2。

20

【0497】

実施例55：イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-[2-(ベンジルアミノ)-2-オキソエチル]-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物79) の調製

【化162】



40

trans-2-[3-(エチルスルファモイル)-4-[2-[4-(イソプロポキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]チアゾール-5-イル]フェニル]酢酸及びベンジルアミンから、全般的方法Aを使用した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ =8.04 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.58 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.34-7.18 (m, 5H), 4.87-4.77 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.45 (br t, J=11.8 Hz, 1H), 3.11-2.97 (m, 1H), 2.84 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.24 (br d, J=12.8 Hz, 2H), 2.07 (br d, J=10.4 Hz, 2H), 1.78-1.62 (m, 2H), 1.50-1.32 (m, 2H), 1.22 (br d, J=6.2 Hz, 6H), 1.00 (t, J=7.3 Hz, 3H)。ESI [M+H]=599.2。

【0498】

50

実施例 56：イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-[2-(イソプロピル
(メチル) アミノ) -2-オキソ-エチル] -2-(エチル-スルファモイル) フェニル
] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート (化合物 80) の調製

同じ全般的方法 A に従い、化合物 80 を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=7.96 (br d, J=3.1Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 4.84-4.75 (m, 1H), 4.27 (td, J=6.7, 13.1Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.45 (br t, J=11.7Hz, 1H), 3.05 (br t, J=12.0Hz, 1H), 2.93 (s, 2H), 2.86 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.25 (br d, J=12.6Hz, 2H), 2.07 (br d, J=11.2Hz, 2H), 1.78-1.63 (m, 2H), 1.48-1.34 (m, 2H), 1.22 (br d, J=6.2Hz, 6H), 1.17 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.13 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.01 (t, J=7.2Hz, 3H)。ESI [M+H]=565.3。
【0499】

10

実施例 57：イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-[2-(ベンジル (メ
チル) アミノ) -2-オキソ-エチル] -2-(エチル-スルファモイル) フェニル] チ
アゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート (化合物 81) の調製

同じ全般的方法 A に従い、化合物 81 を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.01 (s, 0.5H), 7.93 (s, 0.5H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.47 (br d, J=7.3Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.15 (br d, J=7.3Hz, 1H), 4.83-4.77 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.03-3.93 (m, 2H), 3.45 (br t, J=11.6Hz, 1H), 3.10-3.00 (m, 3H), 2.96 (s, 1H), 2.90-2.77 (m, 2H), 2.24 (br d, J=12.3Hz, 2H), 2.07 (br d, J=11.7Hz, 2H), 1.71 (q, J=12.3Hz, 2H), 1.41 (q, J=11.8Hz, 2H), 1.22 (br d, J=5.7Hz, 6H), 1.00 (t, J=7.1Hz, 3H)。ESI [M+H]=613.2。
【0500】

20

実施例 58：イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-[2-オキソ-2-(
ピロリジン-1-イル) エチル] -2-(エチル-スルファモイル) フェニル] チアゾ
ール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート (化合物 82) の調製

同じ全般的方法 A に従い、化合物 82 を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=7.97 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 4.83 (br s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.58 (t, J=6.7Hz, 2H), 3.45 (br t, J=6.8Hz, 3H), 3.05 (br t, J=12.1Hz, 1H), 2.87 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.24 (br d, J=12.6Hz, 2H), 2.12-2.03 (m, 2H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 2H), 1.49-1.33 (m, 2H), 1.22 (br d, J=6.0Hz, 6H), 1.02 (t, J=7.3Hz, 3H)。ESI [M+H]=563.2。
【0501】

30

実施例 59：イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-[2-オキソ-2-(
ピペリジン-1-イル) エチル] -2-(エチル-スルファモイル) フェニル] チアゾ
ール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート (化合物 83) の調製

同じ全般的方法 A に従い、化合物 83 を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=7.96 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.41-7.47 (m, 1H), 4.76-4.84 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.56 (dt, J=14.17, 5.49Hz, 4H), 3.40-3.49 (m, 1H), 2.97-3.06 (m, 1H), 2.85 (q, J=7.28Hz, 2H), 2.24 (br d, J=12.57Hz, 2H), 2.02-2.11 (m, 2H), 1.61-1.75 (m, 4H), 1.46-1.59 (m, 4H), 1.35-1.45 (m, 2H), 1.22 (br d, J=5.95Hz, 6H), 1.01 (t, J=7.28Hz, 3H)。ESI [M+H]=577.3。
【0502】

40

実施例 60：イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-[2-オキソ-2-(
モルホリン-4-イル) エチル] -2-(エチル-スルファモイル) フェニル] チアゾ
ール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート (化合物 84) の調製

同じ全般的方法 A に従い、化合物 84 を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=7.96 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.43-7.49 (m, 1H), 4.80-4.86 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.57-3.70 (m, 8H), 3.40-3.51 (m, 1H), 2.98-3.09 (m, 1H), 2.86 (q, J=7.13Hz, 2H), 2.21-2.29 (m, 2H), 2.07 (br d, J=11.69Hz,

50

2H), 1.65-1.77 (m, 2H), 1.35-1.48 (m, 2H), 1.17-1.26 (m, 6H), 1.01 (t, J=7.17Hz, 3H)。ESI [M+H]=579.3。

【0503】

実施例61：イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-[2-オキソ-2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)エチル]-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物85) の調製

同じ全般的方法Aに従い、化合物85を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.00 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 4.79-4.75 (m, 1H), 4.62 (tt, J=4.3, 6.7Hz, 1H), 4.57-4.48 (m, 1H), 4.25 (dd, J=7.9, 10.6Hz, 1H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.80 (dd, J=4.2, 10.6Hz, 1H), 3.73-3.64 (m, 2H), 3.49 (tt, J=3.9, 11.6Hz, 1H), 3.19-3.09 (m, 1H), 2.92 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.29 (br d, J=12.5Hz, 2H), 2.11 (br d, J=10.0Hz, 2H), 1.75 (dq, J=3.1, 12.8Hz, 2H), 1.52-1.38 (m, 2H), 1.25 (br d, J=6.1Hz, 6H), 1.06 (t, J=7.3Hz, 3H)。ESI [M+H]=565.2。

10

【0504】

実施例62：イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-[2-アミノ-2-オキソエチル]-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物86) の調製

同じ全般的方法Aに従い、化合物86を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.05 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.48 (d, J=7.9Hz, 1H), 4.88-4.87 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.17-3.00 (m, 1H), 2.90 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.27 (br d, J=12.1Hz, 2H), 2.10 (br d, J=10.3Hz, 2H), 1.80-1.66 (m, 2H), 1.50-1.38 (m, 2H), 1.25 (br d, J=6.1Hz, 6H), 1.04 (t, J=7.2Hz, 3H)。ESI [M+H]=509.2。

20

【0505】

実施例63：イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-[2-オキソ-2-(アゼチジン-1-イル)エチル]-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物87) の調製

同じ全般的方法Aに従い、化合物87を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=7.99 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.57 (dd, J=1.8, 7.9Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 4.89-4.88 (m, 1H), 4.34 (t, J=7.7Hz, 2H), 4.06 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.48 (tt, J=3.9, 11.6Hz, 1H), 3.08 (tt, J=3.4, 12.0Hz, 1H), 2.90 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.41-2.32 (m, 2H), 2.30-2.23 (m, 2H), 2.15-2.06 (m, 2H), 1.73 (dq, J=2.9, 12.9Hz, 2H), 1.51-1.37 (m, 2H), 1.25 (br d, J=6.1Hz, 6H), 1.05 (t, J=7.2Hz, 3H)。ESI [M+H]=549.2。

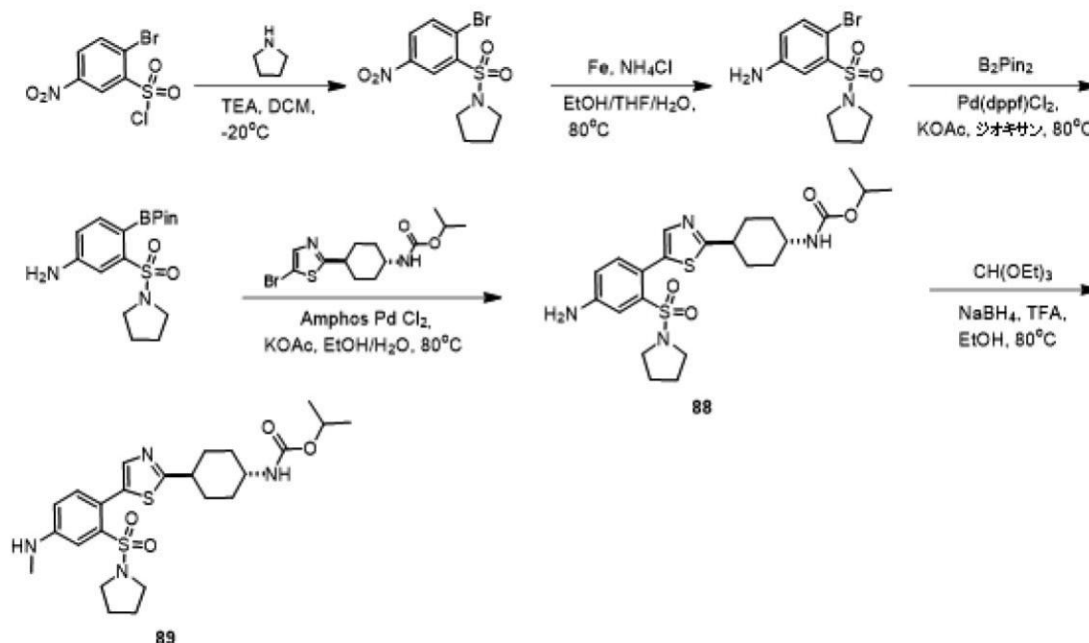
30

【0506】

実施例64：イソプロピル trans-N-[4-[5-(4-(メチルアミノ)-2-ピロリジン-1-イルスルホニル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物89) の調製

40

【化 1 6 3】



10

【 0 5 0 7】

20

a) 1-(2-ブロモ-5-ニトロフェニル)スルホニルピロリジンの合成

【化 1 6 4】



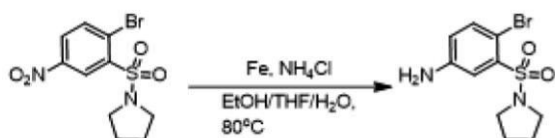
2-ブロモ-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリドから、全般的方法Gで。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.81 (d, J=2.69Hz, 1H), 8.33 (dd, J=8.68, 2.69Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.68Hz, 1H), 3.44-3.49 (m, 4H), 1.97 (dt, J=6.48, 3.48Hz, 4H)。

30

【 0 5 0 8】

b) 4-ブロモ-3-ピロリジン-1-イルスルホニル-アニリンの合成

【化 1 6 5】



40

THF (30mL)、EtOH (30mL) 及び H₂O (10mL) 中の 1-(2-ブロモ-5-ニトロフェニル)スルホニルピロリジン (3.0g、9.0mmol、1.0当量)、NH₄Cl (1.4g、27.0mmol、3.0当量)、Fe (2.5g、45.0mmol、5.0当量) の混合物を、80℃で 4h 攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を、H₂O (10mL) で希釈し、EtOAc 150mL (50mL×3) により抽出した。一緒にした有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=10:1~1:1~0:1) により精製し、4-ブロモ-3-ピロリジン-1-イルスルホニル-アニリン (2.3g、7.5mmol、収率84%) を白色固形物として得た。ESI [M+H]=304.9/306.9。

50

【0509】

c) 3-ピロリジン-1-イルスルホニル-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)アニリンの合成

【化166】



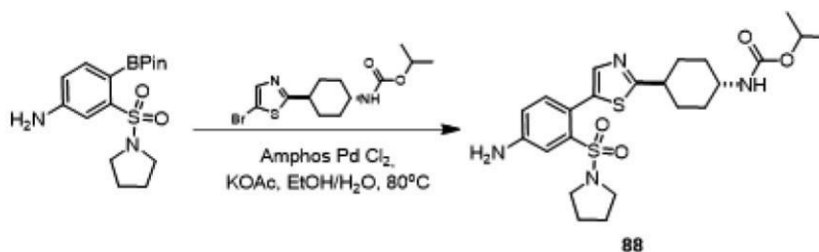
10

4-ブromo-3-ピロリジン-1-イルスルホニル-アニリンから、全般的方法Bを使用した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=7.13-7.04 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.80-6.70 (m, 1H), 3.16 (br t, J=6.3Hz, 4H), 1.67-1.62 (m, 4H), 1.25 (s, 12H)。ESI [M+H]=353.1。

【0510】

d) イソプロピル trans-N-[4-[5-(4-アミノ-2-ピロリジン-1-イルスルホニル-フェニル)チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物88) の合成

【化167】



20

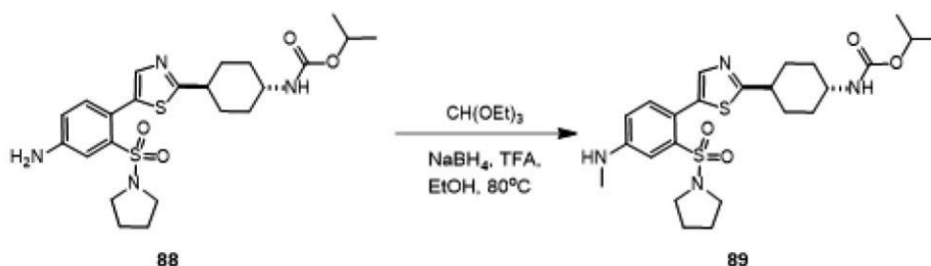
3-ピロリジン-1-イルスルホニル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリンから、全般的方法Dを使用した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=7.78-7.66 (m, 1H), 7.41 (br s, 1H), 7.24 (br d, J=8.2Hz, 1H), 7.00-6.90 (m, 1H), 4.87-4.77 (m, 1H), 3.45 (br t, J=11.7Hz, 1H), 3.12-3.05 (m, 1H), 3.01 (br t, J=6.1Hz, 4H), 2.20 (br d, J=12.1Hz, 2H), 2.07 (br d, J=10.6Hz, 2H), 1.86-1.75 (m, 4H), 1.74-1.61 (m, 2H), 1.48-1.34 (m, 2H), 1.22 (br d, J=6.0Hz, 6H)。ESI [M+H]=493.2。

30

【0511】

e) イソプロピル trans-N-[4-[5-(4-(メチルアミノ)-2-ピロリジン-1-イルスルホニル-フェニル)チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物89) の合成

【化168】



40

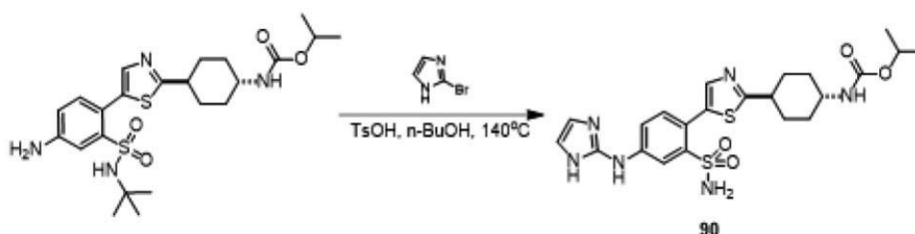
50

ジエトキシメトキシエタン (2 mL) 中のイソプロピル *trans*-N-[4-[5-(4-アミノ-2-ピロリジン-1-イルスルホニル-フェニル)チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (170 mg、345 μ mol、1 当量)、TFA (4 mg、35 μ mol、0.1 当量) の混合物を、100°C で 12 h 撹拌した。この混合物を濃縮し、引き続き EtOH (1 mL) 及び NaBH₄ (39 mg、1 mmol、3 当量) を 0°C で添加した。混合物を、80°C で 2 h 撹拌し、H₂O (2 mL) によりクエンチし、EtOAc 10 mL (5 mL $\times$ 2) により抽出した。一緒にした有機層を、H₂O (5 mL) により洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を生じた。残渣を、分取-HPLC (カラム: Welch Ultimate AQ-C18、150 $\times$ 30 mm $\times$ 5 μ m; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 40%-70%、12 分間) により精製し、イソプロピル *trans*-N-[4-[5-(4-(メチルアミノ)-2-ピロリジン-1-イルスルホニル-フェニル)チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (34 mg、64 μ mol、収率 19%、純度 92%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 7.67 (s, 1H), 7.29-7.19 (m, 2H), 6.80 (dd, J=2.2, 8.4 Hz, 1H), 4.83 (br s, 1H), 3.45 (br t, J=11.6 Hz, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.99 (br t, J=6.4 Hz, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.20 (br d, J=12.1 Hz, 2H), 2.07 (br d, J=11.2 Hz, 2H), 1.78 (br t, J=6.5 Hz, 4H), 1.75-1.61 (m, 2H), 1.47-1.34 (m, 2H), 1.22 (br d, J=6.0 Hz, 6H)。ESI [M+H]=507.2。

【0512】

実施例 65: イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)-2-スルファモイル-フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 90: 全般的な方法 K) の調製

【化 169】



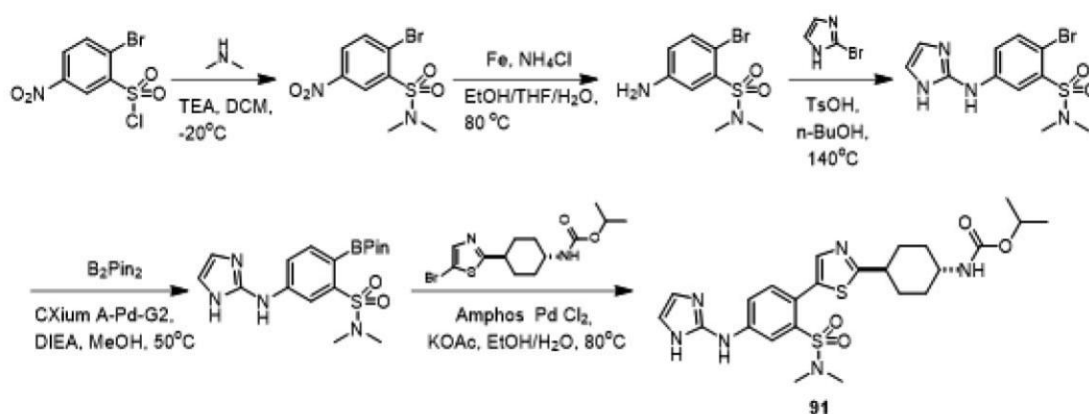
n-BuOH (4 mL) 中のイソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-アミノ-2-(tert-ブチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (200 mg、404 μ mol、1 当量) の溶液へ、TsOH (209 mg、1 mmol、3 当量) 及び 2-ブromo-1H-イミダゾール (297 mg、2 mmol、5 当量) を添加した。この混合物を、140°C で 12 h 撹拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、分取-HPLC (カラム: Waters Xbridge BEH C18、100 $\times$ 30 mm $\times$ 10 μ m; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 30%-90%、10 分間) により精製し、イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)-2-スルファモイル-フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (12 mg、20 μ mol、収率 40%、純度 100%、TFA) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 7.97 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.10 (s, 2H), 4.83-4.76 (m, 1H), 3.45 (br t, J=11.6 Hz, 1H), 3.09-2.96 (m, 1H), 2.24 (br d, J=12.8 Hz, 2H), 2.11-1.96 (m, 2H), 1.83-1.64 (m, 2H), 1.47-1.32 (m, 2H), 1.22 (br d, J=6.0 Hz, 6H)。ESI [M+H]=505.1。

【0513】

実施例 66: イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(ジメチルスルファモイル)-4-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)フェニル]チアゾール-2-イル]

1 シクロヘキシル] カルバメート (化合物 91) の調製

【化 170】

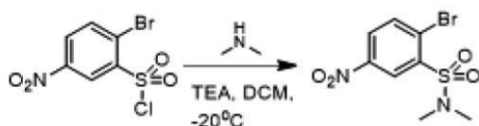


10

【0514】

a) 2-ブロモ-N,N-ジメチル-5-ニトロベンゼンスルホンアミドの合成

【化 171】



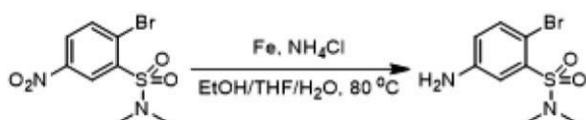
20

2-ブロモ-5-ニトロベンゼンスルホンクロリド及びジメチルアミンから、全般的
方法 G を使用した。ESI [M+H]=308.9/310.9。

【0515】

b) 5-アミノ-2-ブロモ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミドの合成

【化 172】



30

H₂O (20 mL)、EtOH (60 mL) 及び THF (60 mL) 中の 2-ブロモ-N,N-ジメチル-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (4.6 g、14.8 mmol、1.0 当量) の溶液へ、Fe (4.1 g、74.1 mmol、5.0 当量) 及び NH₄Cl (2.4 g、44.5 mmol、3.0 当量) を添加した。この混合物を、80°C で 2 h 攪拌し、その後濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、H₂O (20 mL) により希釈し、EtOAc 90 mL (30 mL × 3) により抽出した。一緒にした有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 0 ~ 0 : 1) により精製し、5-アミノ-2-ブロモ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド (3.9 g、14.0 mmol、収率 94%) を淡黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 2.8, 8.6 Hz, 1H), 2.86 (s, 6H)。ESI [M+H]=278.9/281.0。

40

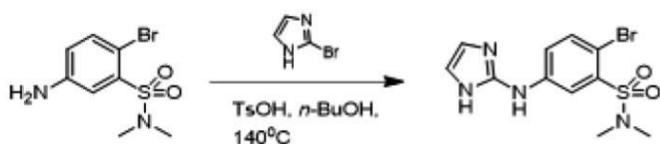
【0516】

c) 2-ブロモ-5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)-N,N-ジメチル-

50

ベンゼンスルホンアミドの合成

【化173】

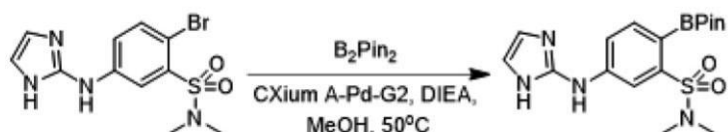


5-アミノ-2-ブロモ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミドから、全般的方法Kを使用した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=7.97-7.84 (m, 2H), 7.41 (dd, J=2.8, 8.5Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 2.93 (s, 6H)。ESI [M+H]=345.0/347.0。

【0517】

d) 5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)-N,N-ジメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化174】

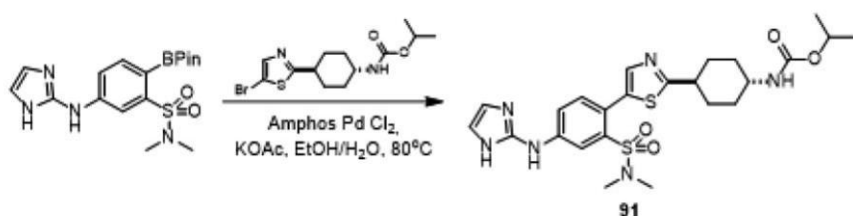


MeOH (10 mL) 中の2-ブロモ-5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド (380 mg、1 mmol、1 当量)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (1.4 g、5.5 mmol、5.0 当量)、[2-(2-アミノフェニル)フェニル]-クロロパラジウム；ビス(1-アダマンチル)-ブチルホスファン (74 mg、110 μmol、0.1 当量)、DIEA (711 mg、6 mmol、5 当量) の溶液を、N₂大気下、50°Cで12 h 攪拌した。反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=1:0~、THF) により精製し、5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)-N,N-ジメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (300 mg、粗) を茶色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=7.53-7.40 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.29-7.14 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.82 (d, J=2.4Hz, 1H), 3.72 (td, J=6.6, 13.2 Hz, 3H), 3.22 (q, J=7.5Hz, 3H), 1.38-1.36 (m, 12H)。ESI [M+H]=393.1。

【0518】

e) イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(ジメチルスルファモイル)-4-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物91) の合成

【化175】



91

10

20

30

40

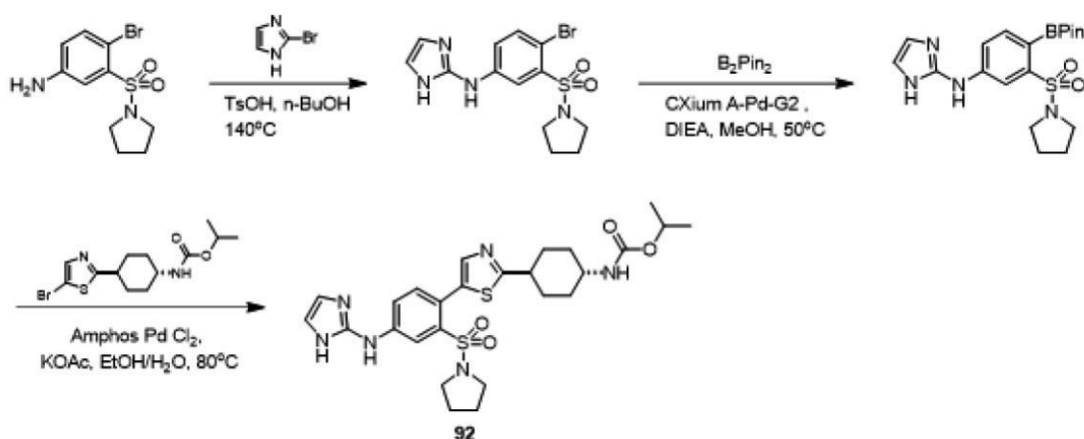
50

5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)-N,N-ジメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドから、全般的方法Dを使用した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=7.90 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62-7.51 (m, 2H), 7.14 (s, 2H), 4.84-4.78 (m, 1H), 3.47 (tt, J=3.9, 11.6Hz, 1H), 3.05 (tt, J=3.5, 12.0Hz, 1H), 2.65-2.55 (m, 6H), 2.32-2.18 (m, 2H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.71 (dq, J=2.9, 12.8Hz, 2H), 1.44 (dq, J=3.3, 12.5Hz, 2H), 1.25 (br d, J=6.3Hz, 6H)。ESI [M+H]=533.2。

【0519】

実施例67：イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)-2-ピロリジン-1-イルスルホニル-フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート（化合物92）の調製

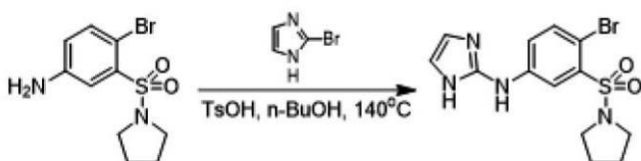
【化176】



【0520】

a) N-(4-ブromo-3-ピロリジン-1-イルスルホニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-アミンの合成

【化177】



4-ブromo-3-(ピロリジン-1-イルスルホニル)アニリンから、全般的方法Kを使用した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=7.82-7.92 (m, 2H), 7.38 (dd, J=8.49, 2.76Hz, 1H), 7.06-7.11 (m, 2H), 3.36-3.48 (m, 4H), 1.93 (dt, J=6.45, 3.50Hz, 4H)。ESI [M+H]=370.9/372.9。

【0521】

b) N-[3-ピロリジン-1-イルスルホニル-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)フェニル]-1H-イミダゾール-2-アミンの合成

10

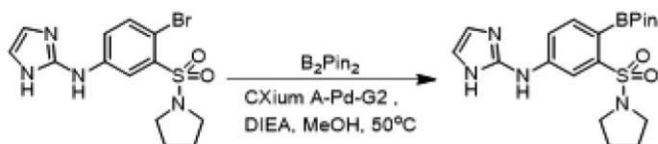
20

30

40

50

【化 1 7 8】

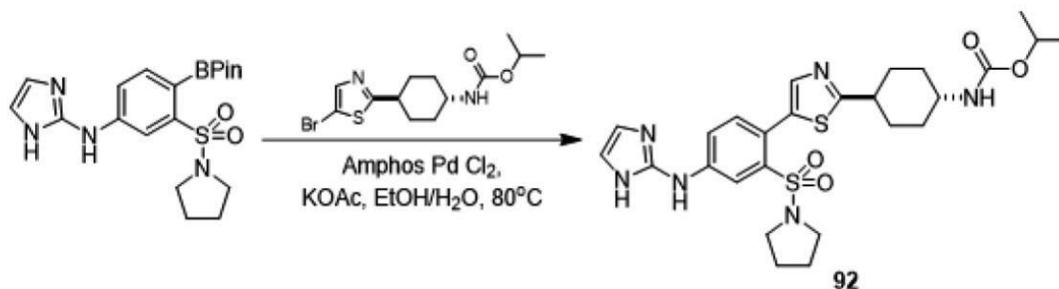


MeOH (15 mL) 中の 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (654 mg、3 mmol、5 当量)、N-(4-ブromo-3-ピロリジン-1-イルスルホニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-アミン (250 mg、515 μ mol、1 当量、TFA)、[2-(2-アミノ-フェニル)フェニル]-クロロパラジウム；ビス(1-アダマンチル)-ブチル-ホスファン (34 mg、52 μ mol、0.1 当量)、DIEA (333 mg、3 mmol、5 当量) の混合物を、脱気し、N₂により 3 回掃流し、その後混合物を、N₂大気下、50°C で 12 h 撹拌した。反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 0 ~ 5 : 1 ~ 1 : 1 ~ 0 : 1) により精製し、N-[3-ピロリジン-1-イルスルホニル-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)フェニル]-1H-イミダゾール-2-アミン (190 mg、454 μ mol、収率 88%) を白色固形物として得た。ESI [M+H]=419.2。

【0 5 2 2】

c) イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)-2-ピロリジン-1-イルスルホニル-フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 92) の合成

【化 1 7 9】



N-[3-ピロリジン-1-イルスルホニル-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)フェニル]-1H-イミダゾール-2-アミンから、全般的方法 D を使用した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 7.91 (d, J = 1.75 Hz, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.50-7.59 (m, 2H), 7.13 (s, 2H), 4.82 (br d, J = 6.00 Hz, 1H), 3.46 (br t, J = 11.57 Hz, 1H), 3.04 (br s, 1H), 2.97 (br t, J = 6.25 Hz, 4H), 2.21 (br d, J = 12.63 Hz, 2H), 2.07 (br d, J = 10.88 Hz, 2H), 1.78 (br t, J = 6.25 Hz, 4H), 1.69 (br d, J = 12.01 Hz, 2H), 1.38-1.48 (m, 2H), 1.23 (br d, J = 6.13 Hz, 6H)。ESI [M+H]=559.2。

【0 5 2 3】

実施例 68：イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-(1H-イミダゾール-2-イルカルバモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 94) の調製

10

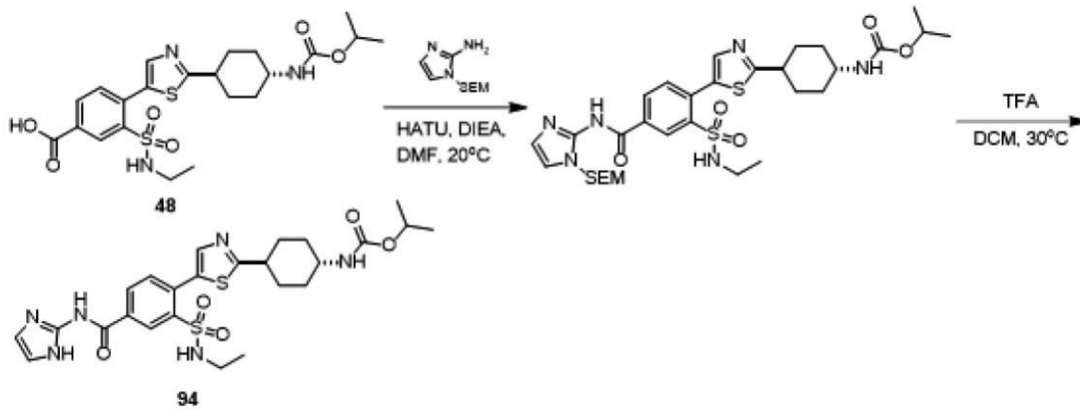
20

30

40

50

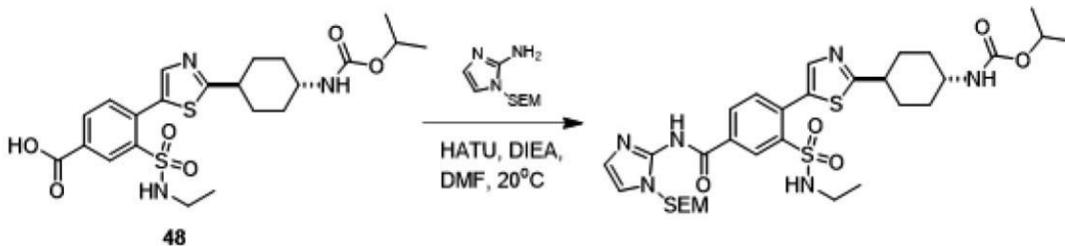
【化 180】



10

【0524】

a) イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル] カルバモイル] フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメートの合成
【化 181】



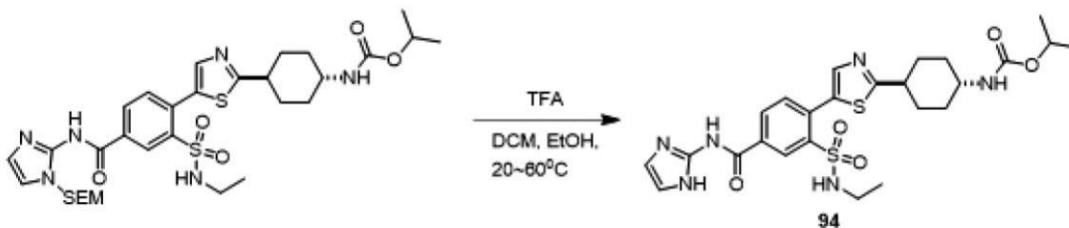
20

trans-3-(エチルスルファモイル)-4-[2-[4-(イソプロピルオキシカルボニル-アミノ) シクロヘキシル] チアゾール-5-イル] 安息香酸 (化合物 48) 及び 1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル)-1H-イミダゾール-2-アミンから、全般的な方法 A を使用した。ESI [M-H]=691.3。

30

【0525】

b) イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-(1H-イミダゾール-2-イルカルバモイル) フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート (化合物 94) の合成
【化 182】



40

イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル] カルバモイル] フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメートから、全般的な方法 I を使用した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.78 (d, J=1.63Hz, 1H), 8.28 (dd, J=8.00, 1.63Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.75 (d, J=7.88Hz, 1H), 7.29

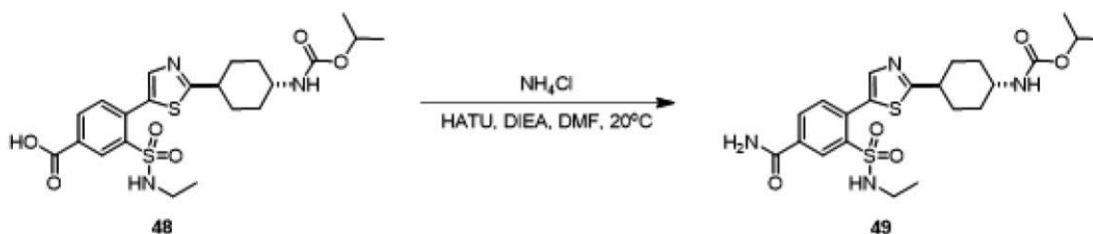
50

(s, 2H), 4.77-4.84 (m, 1H), 3.42-3.53 (m, 1H), 3.07 (tt, J=11.99, 3.39Hz, 1H), 2.90 (q, J=7.21Hz, 2H), 2.29 (br d, J=12.76Hz, 2H), 2.05-2.14 (m, 2H), 1.74 (qd, J=12.88, 3.00Hz, 2H), 1.45 (qd, J=12.51, 3.00Hz, 2H), 1.20-1.31 (m, 6H), 1.03 (t, J=7.19Hz, 3H)。ESI [M+H]=561.2。

【0526】

実施例69：イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-カルバモイル-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物49) の調製

【化183】



trans-3-(エチルスルファモイル)-4-[2-[4-(イソプロピルオキシカルボニル-アミノ)シクロヘキシル]チアゾール-5-イル]安息香酸 (化合物48) 及び塩化アンモニウムから、全般的方法Aを使用した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.56 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.09 (dd, J=1.8, 7.9Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (d, J=7.9Hz, 1H), 4.85-4.74 (m, 1H), 3.52-3.40 (m, 1H), 3.05 (tt, J=3.5, 11.9Hz, 1H), 2.89 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.32-2.20 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.71 (dq, J=2.8, 13.0Hz, 2H), 1.48-1.36 (m, 2H), 1.22 (br d, J=6.2Hz, 6H), 1.02 (t, J=7.3Hz, 3H)。ESI [M+H]=495.1。

【0527】

実施例70：イソプロピル (*trans*-4-(5-(2-(N-エチルスルファモイル)-4-(イソプロピルカルバモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル]カルバメート (化合物50) の調製

化合物94と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物50を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.52 (s, 1H), 8.05 (br d, J=7.5Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (d, J=7.9Hz, 1H), 4.88-4.80 (m, 1H), 4.25 (quin, J=6.6Hz, 1H), 3.48 (ddd, J=4.2, 7.7, 11.4Hz, 1H), 3.12-2.99 (m, 1H), 2.91 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.27 (br d, J=12.5Hz, 2H), 2.17-2.02 (m, 2H), 1.84-1.64 (m, 2H), 1.49-1.40 (m, 2H), 1.30 (d, J=6.6Hz, 6H), 1.27-1.16 (m, 6H), 1.04 (t, J=7.2Hz, 3H)。ESI [M+H]=537.2。

【0528】

実施例71：イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-ピロリジン-1-イルカルボニル-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物95) の調製

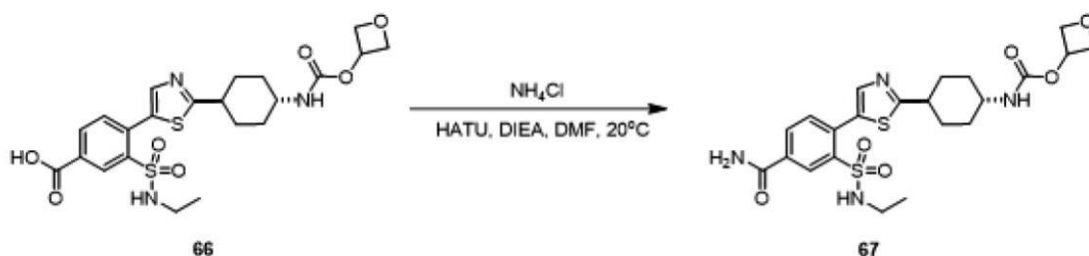
化合物94と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物95を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.20 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.85-7.76 (m, 2H), 7.60 (d, J=7.9Hz, 1H), 4.84-4.76 (m, 1H), 3.63 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.51 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.03 (tt, J=3.5, 12.0Hz, 1H), 2.88 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.30-2.19 (m, 2H), 2.07 (br dd, J=3.2, 13.3Hz, 2H), 2.03-1.90 (m, 4H), 1.71 (dq, J=2.9, 12.9Hz, 2H), 1.47-1.36 (m, 2H), 1.22 (br d, J=6.2Hz, 6H), 1.02 (t, J=7.3Hz, 3H)。ESI [M+H]=549.3。

【0529】

実施例72：オキセタン-3-イル *trans*-N-[4-[5-[4-カルバモイル

－2－（エチルスルファモイル）フェニル】チアゾール－2－イル】シクロヘキシル】カルバメート（化合物67）の調製

【化184】



10

trans－3－（エチルスルファモイル）－4－〔2－〔4－（オキセタン－3－イルオキシカルボニル－アミノ）シクロヘキシル】チアゾール－5－イル】安息香酸（化合物66）及び塩化アンモニウムから、全般的方法Aを使用した。¹H NMR (400MHz, メタノール-*d*₄) δ=8.56 (d, *J*=1.8Hz, 1H), 8.08 (dd, *J*=1.8, 7.9Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.60 (d, *J*=7.9Hz, 1H), 5.35 (quin, *J*=5.7Hz, 1H), 4.84 (br s, 2H), 4.65-4.54 (m, 2H), 3.45 (ddd, *J*=3.7, 7.7, 11.5Hz, 1H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.89 (q, *J*=7.3Hz, 2H), 2.29-2.19 (m, 2H), 2.08 (br d, *J*=10.4Hz, 2H), 1.71 (dq, *J*=3.0, 12.8Hz, 2H), 1.50-1.36 (m, 2H), 1.02 (t, *J*=7.2Hz, 3H)。ESI [M+H]=509.2。

20

【0530】

実施例73：オキセタン－3－イル（*trans*－4－（5－（2－（*N*－エチルスルファモイル）－4－（イソプロピルカルバモイル）フェニル）チアゾール－2－イル）シクロヘキシル）カルバメート（化合物68）の調製

化合物67と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物68を調製した。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ=8.53 (d, *J*=7.7Hz, 1H), 8.39 (d, *J*=1.8Hz, 1H), 8.07 (dd, *J*=1.7, 8.0Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.59 (d, *J*=7.9Hz, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.43 (d, *J*=7.5Hz, 1H), 5.26 (quin, *J*=5.7Hz, 1H), 4.73 (t, *J*=6.9Hz, 2H), 4.46-4.40 (m, 2H), 4.15-4.03 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.94 (tt, *J*=3.6, 11.9Hz, 1H), 2.77 (q, *J*=7.1Hz, 2H), 2.14 (br d, *J*=11.7Hz, 2H), 1.91 (br d, *J*=9.7Hz, 2H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.41-1.30 (m, 2H), 1.16 (d, *J*=6.6Hz, 6H), 0.93 (t, *J*=7.3Hz, 3H)。ESI [M+H]=551.2。

30

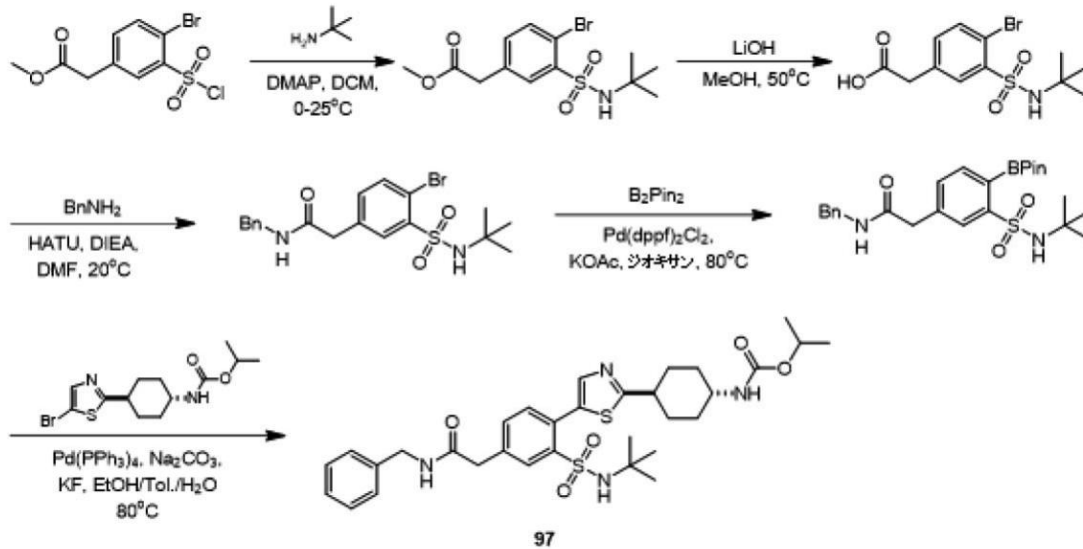
【0531】

実施例74：イソプロピル *trans*－*N*－〔4－〔5－〔4－〔2－（ベンジルアミノ）－2－オキソ－エチル〕－2－（*tert*－ブチルスルファモイル）フェニル】チアゾール－2－イル】シクロヘキシル】カルバメート（化合物97）の調製

40

50

【化 1 8 5】



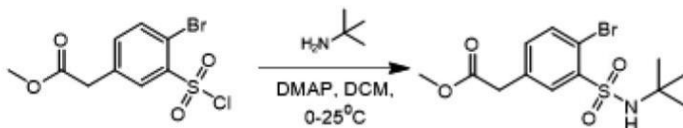
10

【 0 5 3 2】

a) メチル 2-〔4-ブromo-3-(tert-ブチルスルファモイル) フェニル〕アセテートの合成

20

【化 1 8 6】



DCM (60 mL) 中の 2-メチルプロパン-2-アミン (2.6 g、36.6 mmol、3 当量) の溶液へ、DMAP (149 mg、1 mmol、0.1 当量)、2-(4-ブromo-3-クロロスルホニルフェニル)酢酸メチル (4.0 g、12.2 mmol、1 当量) を、0°C で添加した。この混合物を、25°C で 2 h 攪拌し、その後 H₂O (100 mL) で希釈し、DCM 400 mL (200 mL × 2) により抽出した。一緒にした有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶液 (石油エーテル：酢酸エチル = 20 : 1、10 mL) 中で 1 h スラリー化した。その後これを濾過し、メチル 2-〔4-ブromo-3-(tert-ブチルスルファモイル) フェニル〕アセテート (2.2 g、6.0 mmol、収率 49.4%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 8.16-8.00 (m, 1H), 7.80-7.62 (m, 1H), 7.36 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.69-3.64 (m, 3H), 1.21-1.15 (m, 9H)。ESI[M-H] = 361.9/363.9。

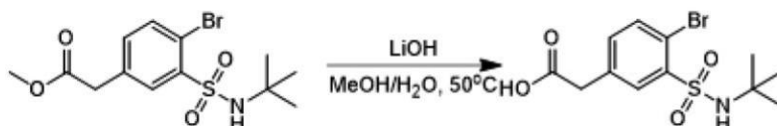
30

40

【 0 5 3 3】

b) 2-〔4-ブromo-3-(tert-ブチルスルファモイル) フェニル〕酢酸の合成

【化 1 8 7】



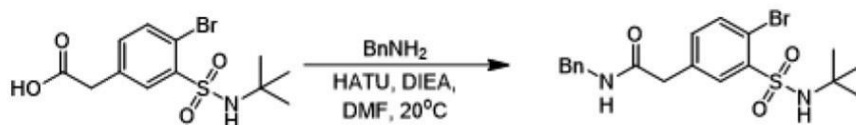
50

メチル 2-〔4-ブromo-3-(tert-ブチルスルファモイル)フェニル〕アセテートから、全般的方法Jを使用した。

【0534】

c) N-ベンジル-2-〔4-ブromo-3-(tert-ブチルスルファモイル)フェニル〕アセトアミドの合成

【化188】



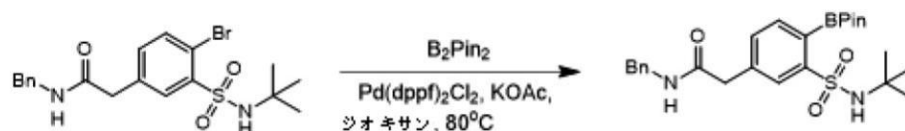
10

2-〔4-ブromo-3-(tert-ブチルスルファモイル)フェニル〕酢酸及びベンジルアミンから、全般的方法Aを使用した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.11 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.76-7.65 (m, 1H), 7.44-7.33 (m, 2H), 7.32-7.18 (m, 4H), 4.36 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 1.21-1.10 (m, 9H)。ESI [M+H]=439.0/441.0。

【0535】

d) N-ベンジル-2-〔3-(tert-ブチルスルファモイル)-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)フェニル〕アセトアミドの合成

【化189】



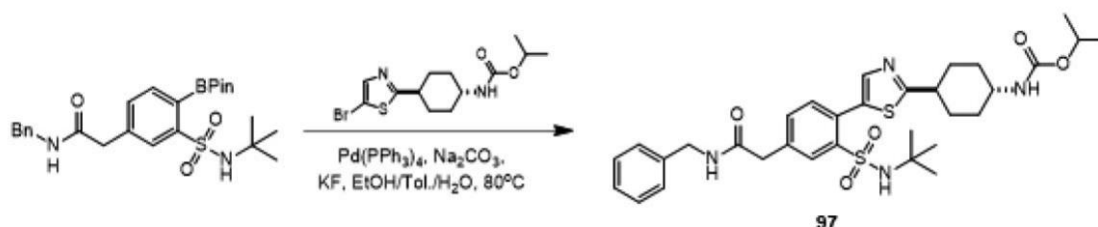
20

N-ベンジル-2-〔4-ブromo-3-(tert-ブチルスルファモイル)フェニル〕アセトアミドから、全般的方法Bを使用した。ESI[M+H]=487.2。

【0536】

e) イソプロピル trans-N-〔4-〔5-〔4-〔2-(ベンジルアミノ)-2-オキソエチル]-2-(tert-ブチルスルファモイル)フェニル〕チアゾール-2-イル〕シクロヘキシル〕カルバメート (化合物97) の合成

【化190】



40

N-ベンジル-2-〔3-(tert-ブチルスルファモイル)-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)フェニル〕アセトアミドから、全般的方法Cを使用した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.14 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.56 (dd, J=1.7, 7.8Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.34-7.19 (m, 5H), 4.84 (br s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.51-3.39 (m, 1H), 3.03 (tt, J=3.4, 12.0Hz, 1H), 2.23 (br d, J=12.6Hz, 2H), 2.07 (br d, J=10.6Hz, 2H), 1.76-1.60 (m, 2H), 1.41 (dq, J=3.2, 12.5Hz, 2H), 1.22 (br d, J=6.2Hz,

50

6H), 1.13-0.99 (m, 9H)。ESI [M+H]=627.3。

【0537】

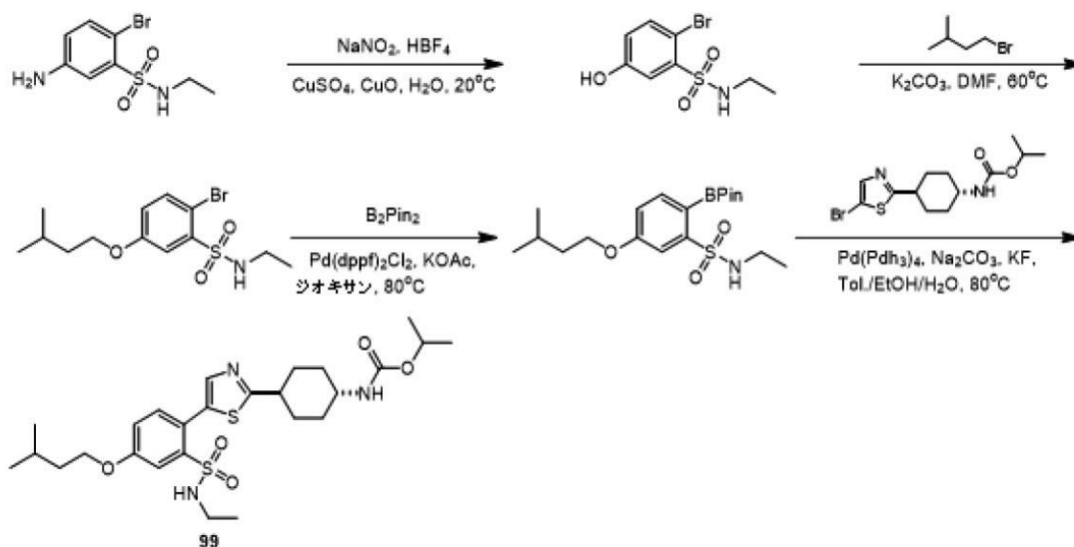
実施例75：オキセタン-3-イル *trans*-N-[4-[5-[4-[2-(ベンジルアミノ)-2-オキソ-エチル]-2-(tert-ブチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート（化合物98）の合成

化合物97と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物98を調製した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=8.66 (t, J=6.0Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (br d, J=7.9Hz, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 5.26 (quin, J=5.7Hz, 1H), 4.73 (t, J=6.9Hz, 2H), 4.52-4.39 (m, 2H), 4.26 (d, J=5.7Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.99-2.82 (m, 1H), 2.12 (br d, J=11.5Hz, 2H), 1.90 (br d, J=10.4Hz, 2H), 1.65-1.48 (m, 2H), 1.42-1.27 (m, 2H), 1.00 (s, 9H)。ESI [M+H]=641.3。

【0538】

実施例76：イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-イソペンチルオキシ-フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート（化合物99）の調製

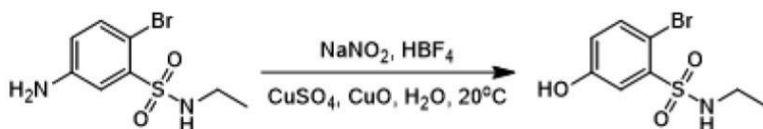
【化191】



【0539】

a) 2-ブロモ-N-エチル-5-ヒドロキシーベンゼンスルホンアミドの合成

【化192】

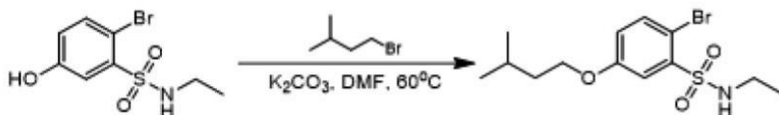


H₂O (200 mL) 中の5-アミノ-2-ブロモ-N-エチル-ベンゼンスルホンアミド (5 g、17.91 mmol、1当量) の溶液へ、トリフルオロボラン；フッ化水素酸塩 (7.8 g、35.8 mmol、200 mL、純度40%) を添加した。次にH₂O (140 mL) 中のNaNO₂ (1.4 g、19.7 mmol、1.1当量) を、0℃で30分間バッチで添加した。その後飽和CuSO₄水溶液 (416.0 g、2.6 mol、145.52当量) 及びCuO (1.42 g、17.91 mmol、225.44 uL、1当量) を、バッチ式で添加した。この混合物を、20℃で2 h 攪拌した。反応混合物を、DC

M 150 mL (50 mL × 3) により抽出した。一緒にした有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、逆相HPLC (0.1% TFA条件) により精製し、2-ブロモ-N-エチル-5-ヒドロキシーベンゼンスルホンアミド (2.2 g) を黄色ゴム状物として得た。ESI [M+H]=279.9/281.9。

【0540】

b) 2-ブロモ-N-エチル-5-イソペンチルオキシベンゼンスルホンアミドの合成
【化193】



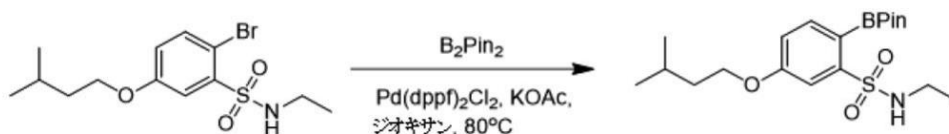
10

DMF (7 mL) 中の2-ブロモ-N-エチル-5-ヒドロキシーベンゼンスルホンアミド (700 mg、2.5 mmol、1当量)、1-ブロモ-3-メチルブタン (1.1 g、7.5 mmol、3.0当量)、K₂CO₃ (1.0 g、7.5 mmol、3.0当量) の混合物を、N₂大気下、60°Cで2 h 撹拌した。反応混合物を、H₂O 70 mL によりクエンチし、EtOAc 120 mL (40 mL × 3) により抽出した。一緒にした有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=50：1～0：1) により精製し、2-ブロモ-N-エチル-5-イソペンチルオキシベンゼンスルホンアミド (920 mg) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ=7.65 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.16-7.15 (m, 1H), 4.06 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.94 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.84 (td, J=6.7, 13.5 Hz, 1H), 1.74-1.61 (m, 2H), 1.06 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.98 (d, J=6.6 Hz, 6H)。ESI [M+H]=349.9/352.0。

20

【0541】

c) N-エチル-5-イソペンチルオキシ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成
【化194】



30

2-ブロモ-N-エチル-5-イソペンチルオキシベンゼンスルホンアミドから、全般的な方法Bを使用した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ=7.64 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=2.5, 8.3 Hz, 1H), 4.09 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.90 (q, J=7.3 Hz, 2H), 1.70 (q, J=6.6 Hz, 2H), 1.39 (s, 1H), 1.38 (s, 12H), 1.03 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.98 (d, J=6.6 Hz, 6H)。ESI [M+H]=398.1。

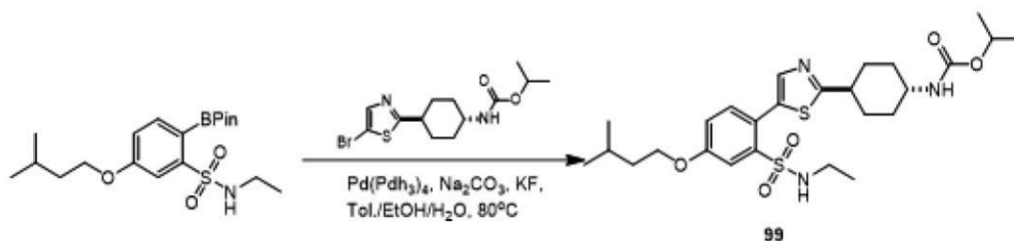
40

【0542】

d) イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-イソペンチルオキシフェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物99) の合成

50

【化 1 9 5】



N-エチル-5-イソペンチルオキシ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドから、全般的方法Cを使用した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=7.60 (s, 1H), 7.46 (t, J=5.6Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.19 (dd, J=2.6, 8.6Hz, 1H), 7.01 (br d, J=7.7Hz, 1H), 4.72 (td, J=6.3, 12.4Hz, 1H), 4.08 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.36-3.22 (m, 1H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.82-2.72 (m, 2H), 2.11 (br d, J=11.9Hz, 2H), 1.89 (br d, J=10.4Hz, 2H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.63 (q, J=6.5Hz, 2H), 1.54 (dq, J=2.8, 12.8Hz, 2H), 1.38-1.25 (m, 2H), 1.14 (d, J=6.2Hz, 6H), 0.98-0.93 (m, 3H), 0.92 (d, J=6.6Hz, 6H)。ESI [M+H]=538.2。

【0543】

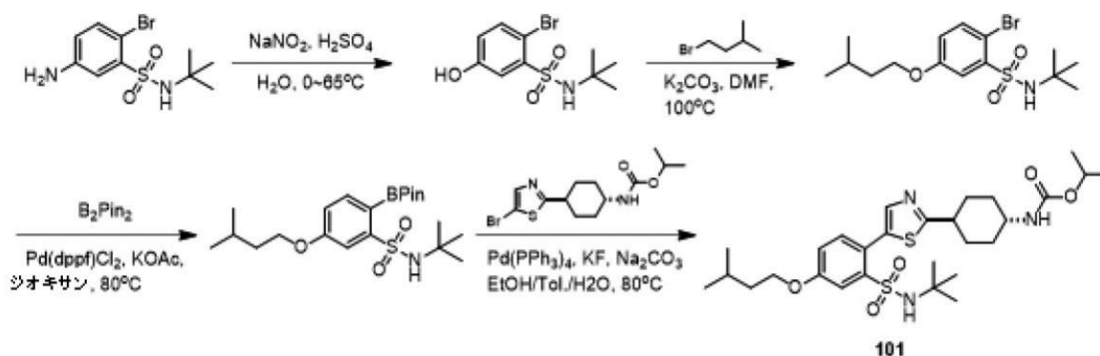
実施例77：オキセタン-3-イル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-イソペンチルオキシフェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物100) の調製

化合物99と同じプロトコルに従い及び同じ反応条件下で、化合物100を調製した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=7.60 (s, 1H), 7.55-7.29 (m, 4H), 7.19 (dd, J=2.5, 8.5Hz, 1H), 5.25 (quin, J=5.7Hz, 1H), 4.73 (t, J=6.8Hz, 2H), 4.49-4.37 (m, 2H), 4.08 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.30-3.25 (m, 1H), 2.90 (tt, J=3.3, 11.8Hz, 1H), 2.78 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.12 (br d, J=11.9Hz, 2H), 1.90 (br d, J=10.6Hz, 2H), 1.83-1.70 (m, 1H), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.59-1.46 (m, 2H), 1.39-1.29 (m, 2H), 0.98-0.93 (m, 3H), 0.92 (d, J=6.4Hz, 6H)。ESI [M+H]=552.2。

【0544】

実施例78：イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(tert-ブチルスルファモイル)-4-イソペンチルオキシフェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物101) の調製

【化 1 9 6】



【0545】

a) 2-ブロモ-N-tert-ブチル-5-ヒドロキシベンゼンスルホンアミドの合成

10

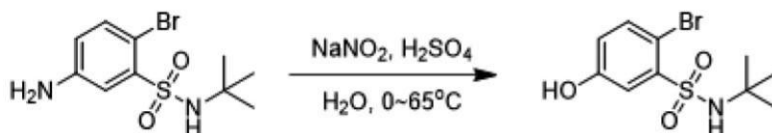
20

30

40

50

【化197】

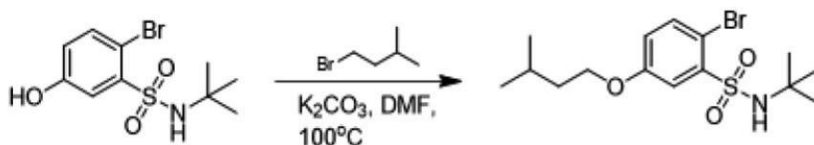


H_2SO_4 (120 mL、30%水溶液) 中に溶解したイソプロピル 5-アミノ-2-ブロモ-N-tert-ブチルベンゼンスルホンアミド (10.0 g、32.6 mmol、1.0 当量) へ、 H_2O (20 mL) 中の NaNO_2 (2.3 g、1.1 mmol、34.5 当量) の溶液を 0°C で添加し、この混合物を、 0°C で30分間攪拌した。次に H_2O (280 mL) をこの混合物へ添加し、 65°C で11h攪拌した。混合物を、 EtOAc (300 mL $\times$ 3) により抽出した。一緒にした有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、逆相クロマトグラフィーにより精製し、2-ブロモ-N-tert-ブチル-5-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド (1.4 g、4.5 mmol、収率14%) を赤色固形物として得た。ESI $[M-H]=305.8/307.8$ 。

【0546】

b) 2-ブロモ-N-tert-ブチル-5-イソペンチルオキシベンゼンスルホンアミドの合成

【化198】

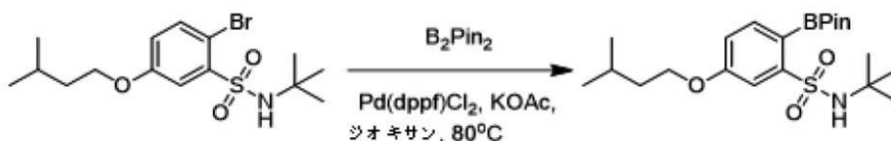


DMF (30 mL) 中の2-ブロモ-N-tert-ブチル-5-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド (1.5 g、4.7 mmol、1.0 当量) の溶液へ、 K_2CO_3 (2.0 g、14.1 mmol、3.0 当量) 及び1-ブロモ-3-メチルブタン (1.1 g、7.1 mmol、1.5 当量) を添加した。反応混合物を、 100°C で12h攪拌した。混合物を、水 (100 mL) へ注ぎ、固形物を濾液し、2-ブロモ-N-tert-ブチル-5-イソペンチルオキシベンゼンスルホンアミド (1.4 g、粗) を黄色固形物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) $\delta=7.61\text{--}7.70$ (m, 2H), 7.04 (dd, $J=8.68$, 2.69 Hz, 1H), 4.08 (t, $J=6.54$ Hz, 2H), 1.80-1.92 (m, 1H), 1.71 (q, $J=6.48$ Hz, 2H), 1.14-1.26 (m, 9H), 0.99 (s, 6H)。

【0547】

c) N-tert-ブチル-5-イソペンチルオキシ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

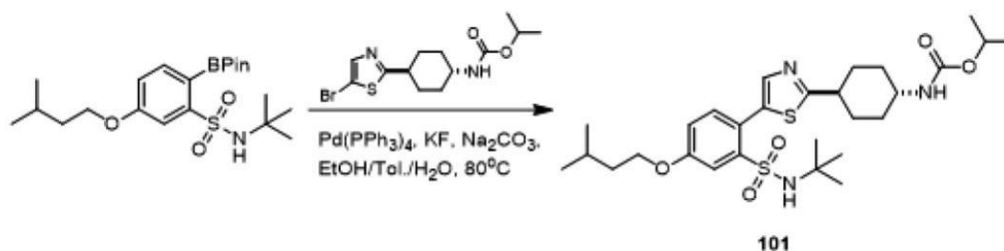
【化199】



2-ブロモ-N-tert-ブチル-5-イソペンチルオキシベンゼンスルホンアミドから、全般的な方法Bを使用した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta=7.66$ (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 3.98-3.94 (m, 2H), 1.64-1.59 (m, 3H), 1.32 (s, 12H), 1.14 (s, 9H), 0.91-0.88 (m, 6H)。ESI $[M+H]=426.2$ 。

【0548】

d) イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(*tert*-ブチルスルファモイル)-4-イソペンチルオキシフェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物101) の合成
【化200】



10

N-*tert*-ブチル-5-イソペンチルオキシ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドから、全般的方法Cを使用した。¹H NMR (400MHz, メタノール-*d*₄) δ =7.68-7.53 (m, 2H), 7.30 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.08 (dd, *J*=2.6, 8.4Hz, 1H), 4.77-4.69 (m, 1H), 4.03 (t, *J*=6.5Hz, 2H), 3.36 (ddd, *J*=3.9, 7.8, 11.5Hz, 1H), 2.92 (br t, *J*=12.1Hz, 1H), 2.14 (br d, *J*=12.2Hz, 2H), 1.98 (br d, *J*=10.6Hz, 2H), 1.83-1.71 (m, 1H), 1.67-1.54 (m, 4H), 1.38-1.24 (m, 2H), 1.14 (br d, *J*=6.1Hz, 6H), 1.01 (s, 9H), 0.91 (d, *J*=6.6Hz, 6H)。ESI [M+H]=566.2。

20

【0549】

実施例79：オキセタン-3-イル *trans*-N-[4-[5-[2-(*tert*-ブチルスルファモイル)-4-イソペンチルオキシフェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物102) の調製

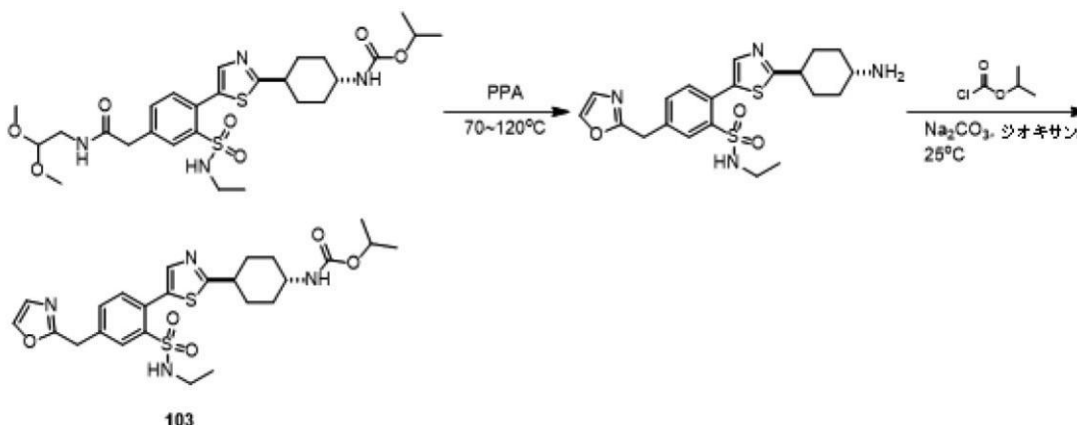
化合物101と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物102を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-*d*₄) δ =7.73-7.65 (m, 2H), 7.40 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.18 (dd, *J*=2.6, 8.5Hz, 1H), 5.45-5.32 (m, 1H), 4.87 (br s, 2H), 4.66-4.59 (m, 2H), 4.14 (t, *J*=6.5Hz, 2H), 3.52-3.40 (m, 1H), 3.03 (br t, *J*=12.0Hz, 1H), 2.25 (br d, *J*=12.3Hz, 2H), 2.09 (br d, *J*=11.6Hz, 2H), 1.89 (quind, *J*=6.7, 13.4Hz, 1H), 1.79-1.64 (m, 4H), 1.52-1.39 (m, 2H), 1.11 (s, 9H), 1.02 (d, *J*=6.6Hz, 6H)。ESI [M+H]=580.2。

30

【0550】

実施例80：イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-(オキサゾール-2-イルメチル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物103) の調製

【化201】

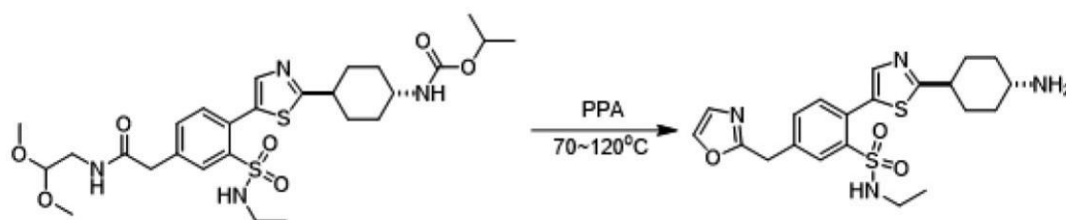


40

50

【0551】

a) *trans*-2-[2-(4-アミノシクロヘキシル)チアゾール-5-イル]-N-エチル-5-(オキサゾール-2-イルメチル)ベンゼンスルホンアミドの合成
【化202】



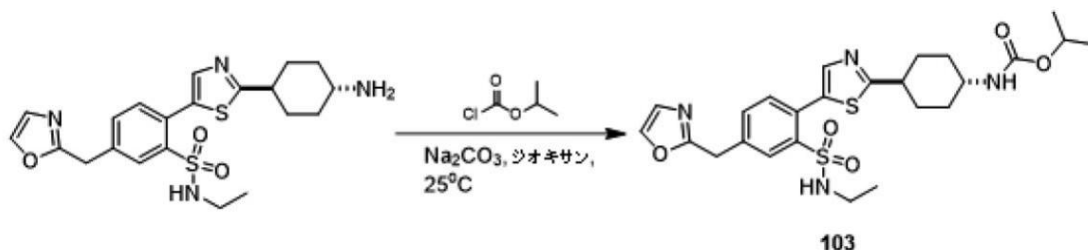
10

PPA (1 mL) 中のイソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-[2-(2,2-ジメトキシエチルアミノ)-2-オキソエチル]-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (50 mg、83 μ mol、1 当量) の混合物を、70°C で 1 h 攪拌し、その後混合物を、120°C で 3 h 温めた。反応混合物を、MeOH (1 mL) で希釈した。残渣を、分取-HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18、100 $\times$ 30 mm $\times$ 5 μ m; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 10%-35%、12 分間) により精製し、*trans*-2-[2-(4-アミノシクロヘキシル)チアゾール-5-イル]-N-エチル-5-(オキサゾール-2-イルメチル)ベンゼンスルホンアミド (5 mg、9 μ mol、収率 11%、TFA) を白色固形物として得た。ESI [M+H]=447.2。

20

【0552】

b) イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-(オキサゾール-2-イルメチル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 103) の合成
【化203】



30

ジオキサン (1 mL) 中の *trans*-2-[2-(4-アミノシクロヘキシル)チアゾール-5-イル]-N-エチル-5-(オキサゾール-2-イルメチル)ベンゼンスルホンアミド (5 mg、9 μ mol、1 当量、TFA) の溶液へ、飽和 Na₂CO₃ 水溶液 (0.3 mL) 及びクロロギ酸イソプロピル (2 mg、17 μ mol、2 当量) を添加した。この混合物を、25°C で 2 h 攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、分取-HPLC (カラム: Welch Ultimate AQ-C18、150 $\times$ 30 mm $\times$ 5 μ m; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 33%-63%、12 分間) により精製し、イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-(オキサゾール-2-イルメチル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (720 μ g、1 μ mol、収率 14%、純度 95%) を黄色ゴム状物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 7.89 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (dd, J=1.4, 7.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.54 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.40-3.34 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.75 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.18-2.08 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.38-1.28 (m,

40

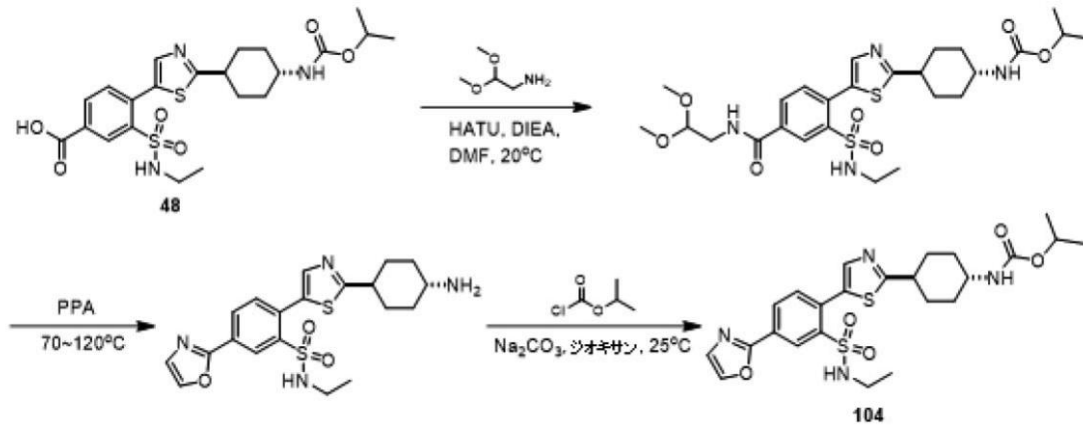
50

2H), 1.13 (br d, $J=6.1\text{Hz}$, 6H), 0.91 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。ESI $[M+H]=533.0$ 。

【0553】

実施例81：イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-オキサゾール-2-イル-フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物104) の調製

【化204】

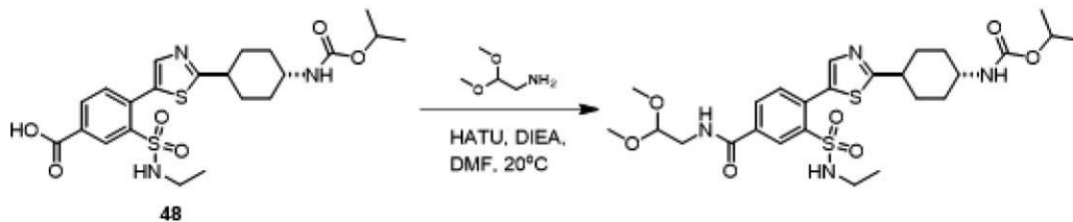


10

【0554】

a) イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-(2,2-ジメトキシエチルカルバモイル)-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート

【化205】



30

trans-3-(エチルスルファモイル)-4-[2-[4-(イソプロピルオキシカルボニル-アミノ)シクロヘキシル]チアゾール-5-イル]安息香酸 (化合物48) から、全般的方法Aを使用した。 ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) $\delta=8.54$ (s, 1H), 8.06 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.63 (br d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.00-4.96 (m, 1H), 4.61 (br t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 3.55 (br d, $J=5.3\text{Hz}$, 2H), 3.49 (br d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 3.44 (s, 6H), 3.37 (br d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 2.95-2.89 (m, 2H), 2.35-2.23 (m, 2H), 2.10 (br d, $J=10.8\text{Hz}$, 2H), 1.79-1.67 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 2H), 1.25 (br d, $J=5.9\text{Hz}$, 6H), 1.10-0.98 (m, 3H)。ESI $[M+H]=583.2$ 。

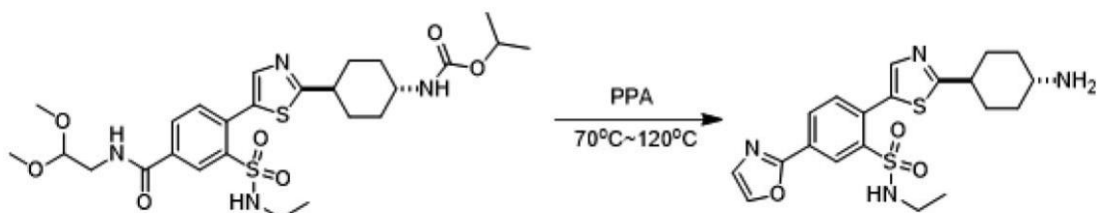
40

【0555】

b) *trans*-2-[2-(4-アミノシクロヘキシル)チアゾール-5-イル]-N-エチル-5-オキサゾール-2-イル-ベンゼンスルホンアミドの合成

50

【化 2 0 6】

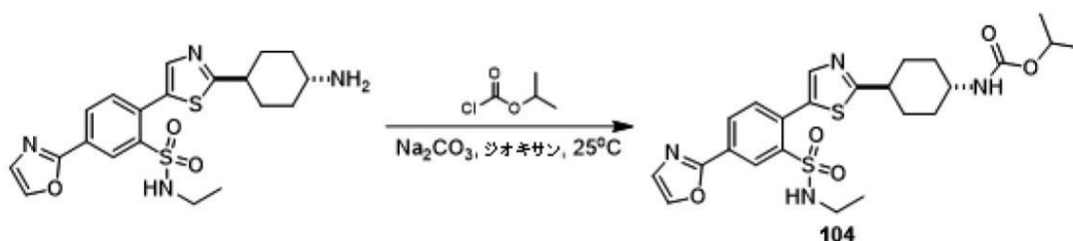


PPA (2 mL) 中のイソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-(2,2-ジメトキシエチルカルバモイル)-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (50 mg、85 μ mol、1 当量) の溶液を、70°C で 1 h 攪拌し、その後 120°C に温め、2 h 攪拌した。この反応物を、減圧下で濃縮した。残渣を、分取-HPLC (カラム: Nano-micro Kromasil C18、80 $\times$ 25 mm $\times$ 3 μ m; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 15% - 45%、7 分間) により精製し、*trans*-2-[2-(4-アミノシクロヘキシル)チアゾール-5-イル]-N-エチル-5-オキサゾール-2-イル-ベンゼンスルホンアミド (17 mg、31 μ mol、収率 36%、TFA) を茶色油状物として得た。ESI [M+H] = 433.2。

【0 5 5 6】

c) イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-オキサゾール-2-イル-フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 104) の合成

【化 2 0 7】

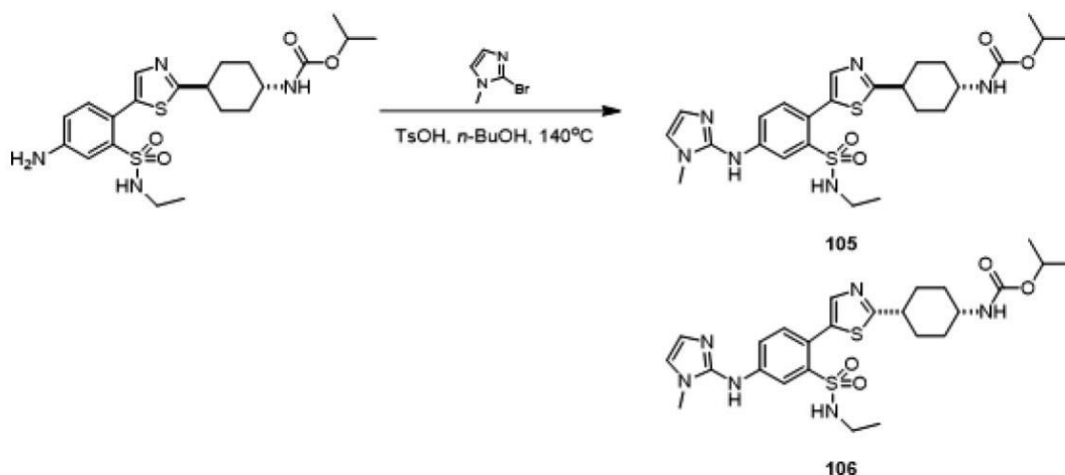


ジオキサン (2 mL) 中の *trans*-2-[2-(4-アミノシクロヘキシル)チアゾール-5-イル]-N-エチル-5-オキサゾール-2-イル-ベンゼンスルホンアミド (15 mg、27 μ mol、1 当量、TFA) の溶液へ、飽和 Na_2CO_3 水溶液 (0.3 mL) 及びクロロギ酸イソプロピル (26 mg、213 μ mol、8 当量) を添加した。この混合物を、25°C で 1 h 攪拌した。反応物を濃縮し、分取-HPLC (カラム: Nano-micro Kromasil C18、80 $\times$ 25 mm $\times$ 3 μ m; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 45% - 62%、7 分間) により精製し、イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-オキサゾール-2-イル-フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (2 mg、4 μ mol、収率 11%、純度 94%) を黄色固形物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ = 8.72 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 1.8, 8.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.96-4.91 (m, 1H), 3.53-3.43 (m, 1H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.95 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.28 (br d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.14-2.04 (m, 2H), 1.80-1.67 (m, 2H), 1.44 (dq, J = 2.9, 12.6 Hz, 2H), 1.25 (br d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。ESI [M+H] = 519.0。

【0 5 5 7】

実施例 82: 化合物イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 104) の合成

ル-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート (化合物 105) 及びイソプロピル *cis*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(1-メチルイミダゾール-2-イル) アミノ] フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート (化合物 106) の調製
【化 208】



10

イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-アミノ-2-(エチルスルファモイル) フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート及び2-ブromo-1-メチル-1H-イミダゾールから、全般的方法Kを用いた。

20

(化合物 105)、 ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ = 7.74 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.63-7.54 (m, 1H), 7.40-7.23 (m, 2H), 7.01 (d, J = 2.0Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.8Hz, 1H), 4.72 (br d, J = 6.2Hz, 1H), 3.61-3.51 (m, 3H), 3.42-3.30 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.77 (q, J = 7.2Hz, 2H), 2.18-2.09 (m, 2H), 1.97 (br d, J = 9.9Hz, 2H), 1.59 (dq, J = 2.9, 12.9Hz, 2H), 1.37-1.24 (m, 2H), 1.13 (br d, J = 6.1Hz, 6H), 0.91 (t, J = 7.2Hz, 3H)。ESI $[M+H]$ = 547.2。

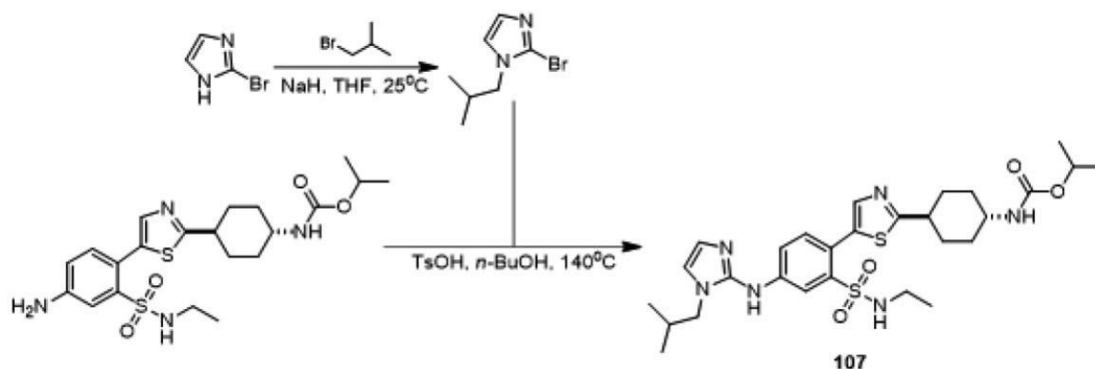
(化合物 106)、 ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ = 7.73 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 2.4, 8.4Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.2Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.3Hz, 1H), 4.84 (br s, 1H), 3.77 (br d, J = 4.9Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.17 (br dd, J = 4.2, 8.6Hz, 1H), 2.91 (q, J = 7.2Hz, 2H), 2.09-1.94 (m, 4H), 1.91-1.71 (m, 4H), 1.25 (d, J = 6.2Hz, 6H), 1.05 (t, J = 7.2Hz, 3H)。ESI $[M+H]$ = 547.2。

30

【0558】

実施例 83: イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(1-イソブチルイミダゾール-2-イル) アミノ] フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート (化合物 107) の調製
【化 209】

【化 209】



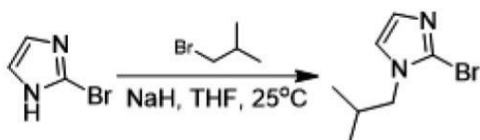
40

50

【0559】

a) 2-ブromo-1-イソブチル-1H-イミダゾールの合成

【化210】

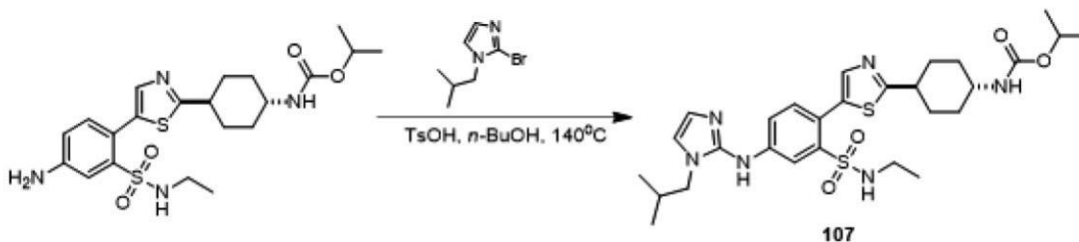


THF (3 mL) 中の2-ブromo-1H-イミダゾール (300 mg、2 mmol、1 当量)、NaH (245 mg、6 mmol、純度60%、3 当量) の混合物へ、1-ブromo-2-メチルプロパン (838.55 mg、6.12 mmol、665.52 μ L、3 当量) を添加し、N₂大気下、25°Cで6 h 撹拌した。反応混合物を、H₂O 10 mL の添加によりクエンチし、EtOAc 60 mL (20 mL $\times$ 3) により抽出した。一緒にした有機層を、飽和NaCl水溶液60 mL (12 mL $\times$ 5) により洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取-HPLC (Nano-micro Kr omasil C18、100 $\times$ 30 mm $\times$ 5 μ m; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN] ; B% : 3% - 35%、7 分間) により精製し、2-ブromo-1-イソブチル-1H-イミダゾール (400 mg、2 mmol、収率97%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.37 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 7.50 Hz, 2H), 2.05-2.27 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.84 Hz, 6H)。ESI [M+H] = 203.0 / 205.0。

【0560】

b) イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(1-イソブチル-イミダゾール-2-イル) アミノ] フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート (化合物107) の合成

【化211】



イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-アミノ-2-(エチルスルファモイル) フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート及び2-ブromo-1-イソブチル-1H-イミダゾールから、全般的方法Kを使用した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 7.63-7.70 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.38 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 2.43, 8.38 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 1.54 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.54 Hz, 1H), 4.83 (br d, J = 6.39 Hz, 1H), 3.69-3.79 (m, 2H), 3.45 (br t, J = 11.80 Hz, 1H), 2.93-3.05 (m, 1H), 2.86 (q, J = 7.28 Hz, 2H), 2.23 (br d, J = 12.79 Hz, 2H), 2.01-2.12 (m, 3H), 1.63-1.75 (m, 2H), 1.35-1.47 (m, 2H), 1.23 (br d, J = 6.17 Hz, 6H), 1.01 (t, J = 7.28 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.62 Hz, 6H)。ESI [M+H] = 589.3。

【0561】

実施例84: シクロプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ) フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート (化合物109) の調製

10

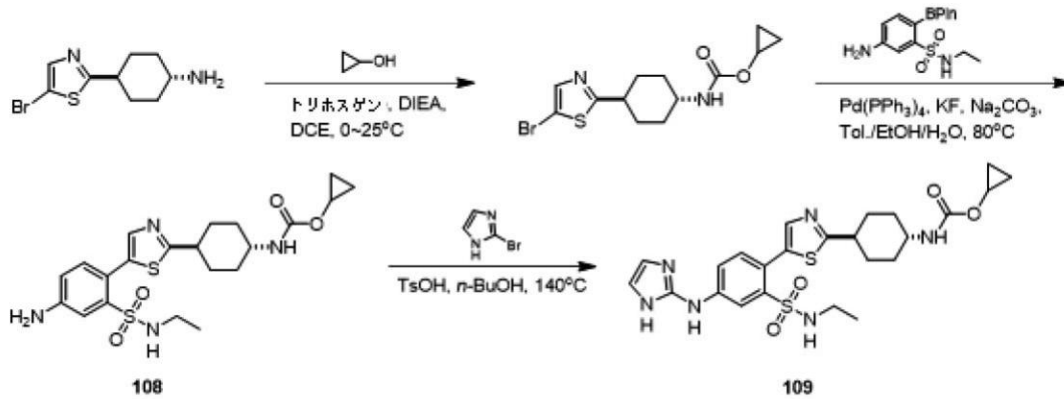
20

30

40

50

【化 2 1 2】

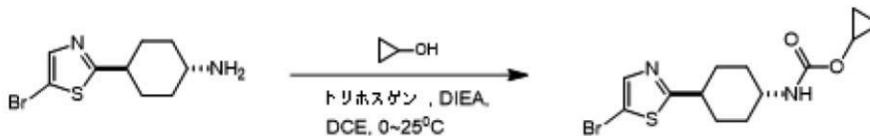


10

【0 5 6 2】

a) シクロプロピル *trans*-N-[4-(5-ブromoチアゾール-2-イル)シクロヘキシル]カルバメートの合成

【化 2 1 3】



20

DCE (3 mL) 中のシクロプロパノール (293 mg、5 mmol、5 当量) の溶液へ、DIEA (651 mg、5 mmol、5 当量) を 0°C で添加した。この混合物を、0°C で 10 分間攪拌し、引き続きトリホスゲン (598 mg、2 mmol、2 当量) を 0°C で添加した。この混合物を、25°C で 30 分間攪拌した (混合物 1)。DIEA (3 mL) 中の *trans*-4-(5-ブromoチアゾール-2-イル)シクロヘキサナミン (300 mg、1 mmol、1 当量、HCl) の溶液へ、混合物 1 を添加し、25°C で 2 h 攪拌した。反応混合物を、飽和 Na₂CO₃ 水溶液 5 mL の添加によりクエンチし、ジクロロメタン 30 mL (10 mL × 3) により抽出した。一緒にした有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取-TLC (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル = 2 : 1) により精製し、シクロプロピル *trans*-N-[4-(5-ブromoチアゾール-2-イル)シクロヘキシル]カルバメート (140 mg、406 μmol、収率 40%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 7.60 (s, 1H), 3.95 (br d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.43 (br s, 1H), 3.04-2.81 (m, 1H), 2.22-1.89 (m, 4H), 1.72-1.49 (m, 2H), 1.46-1.11 (m, 4H), 0.65-0.61 (m, 2H)。ESI [M+H] = 345.1/347.0。

30

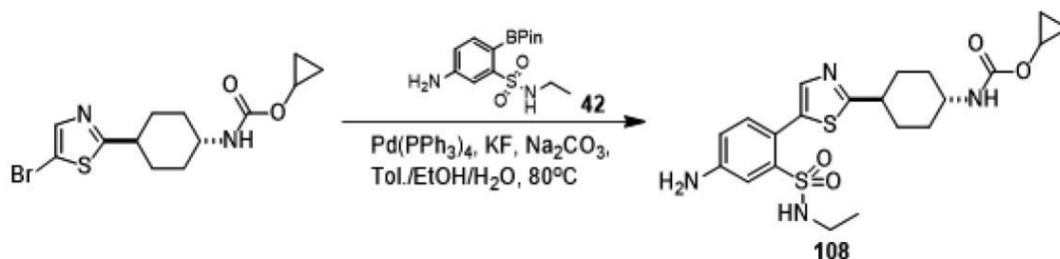
【0 5 6 3】

b) シクロプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-アミノ-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 108) の合成

40

50

【化 2 1 4】

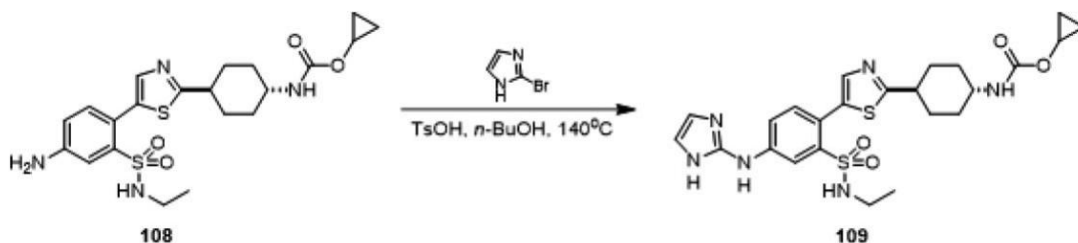


シクロプロピル *trans*-N-[4-(5-ブロモチアゾール-2-イル)シクロヘキシル]カルバメート及び5-アミノ-N-エチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドから、全般的方法Cを使用した。¹H NMR (400MHz, メタノール-*d*₄) δ =7.74 (s, 1H), 7.40 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=8.2Hz, 1H), 6.91 (dd, *J*=2.4, 8.4Hz, 1H), 3.96 (br d, *J*=3.3Hz, 1H), 3.47 (br t, *J*=11.5Hz, 1H), 3.06 (br t, *J*=12.2Hz, 1H), 2.87 (q, *J*=7.3Hz, 2H), 2.23 (br d, *J*=12.8Hz, 2H), 2.13-1.95 (m, 2H), 1.83-1.59 (m, 2H), 1.41 (dq, *J*=3.2, 12.6Hz, 2H), 1.02 (t, *J*=7.2Hz, 3H), 0.63 (br d, *J*=5.1Hz, 4H)。ESI [M+H]=465.1。

【0564】

c) シクロプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物109) の合成

【化 2 1 5】



シクロプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-アミノ-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物108) 及び2-ブromo-1H-イミダゾールから、全般的方法Kを使用した。¹H NMR (400MHz, メタノール-*d*₄) δ =7.90 (d, *J*=1.5Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.53-7.40 (m, 2H), 7.05 (s, 2H), 3.97 (br d, *J*=3.5Hz, 1H), 3.47 (br s, 1H), 3.01 (br t, *J*=11.9Hz, 1H), 2.87 (q, *J*=7.3Hz, 2H), 2.25 (br d, *J*=12.8Hz, 2H), 2.08 (br d, *J*=10.1Hz, 2H), 1.85-1.63 (m, 2H), 1.50-1.33 (m, 2H), 1.01 (t, *J*=7.2Hz, 3H), 0.64 (br d, *J*=4.6Hz, 4H)。ESI [M+H]=531.1。

【0565】

実施例85：イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(*tert*-ブチルスルファモイル)-4-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物38) 及びイソプロピル *cis*-N-[4-[5-[2-(*tert*-ブチルスルファモイル)-4-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物110) の調製

10

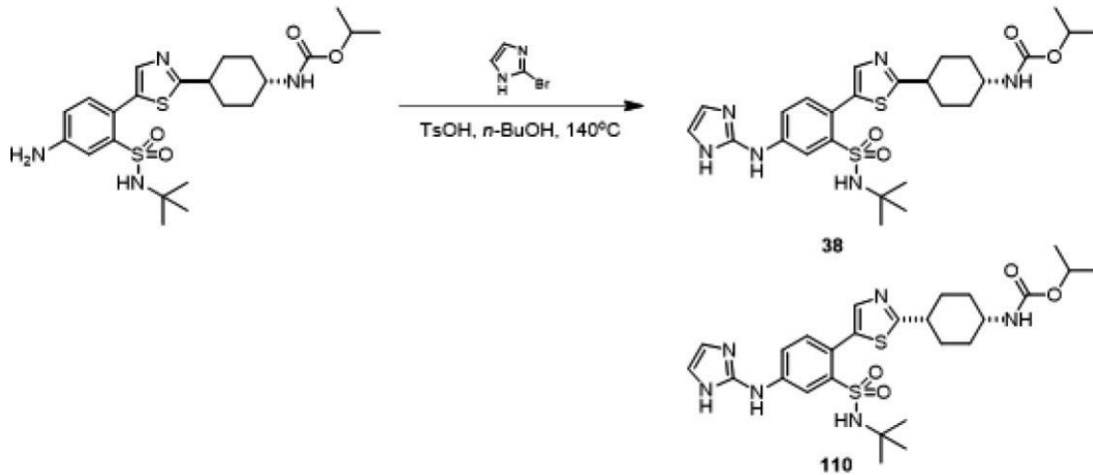
20

30

40

50

【化 2 1 6】



イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-アミノ-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート及び2-ブromo-1H-イミダゾールから、全般的方法Kを使用した。

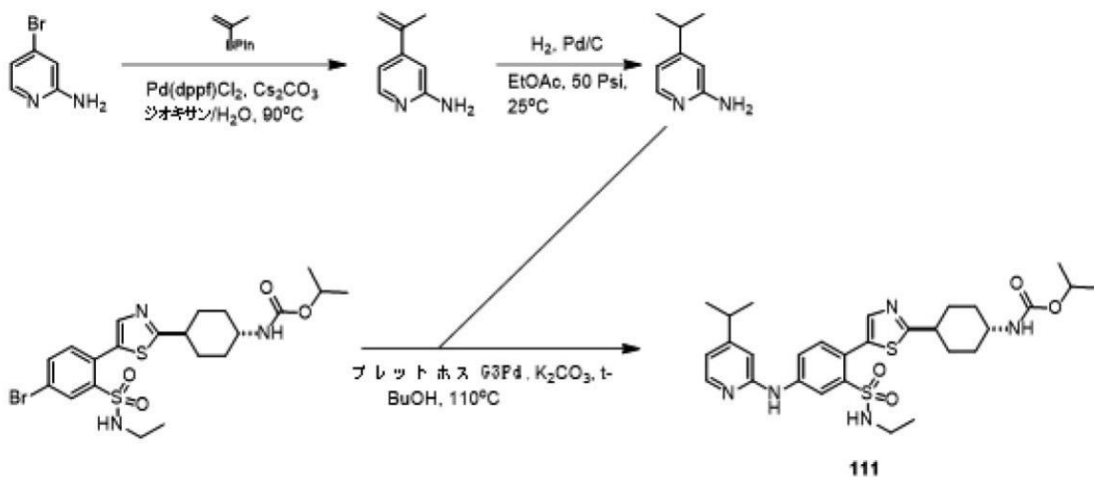
(化合物 38)、¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=7.95 (t, J=1.3Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.47 (d, J=1.3Hz, 2H), 7.04 (s, 2H), 4.85-4.79 (m, 1H), 3.55-3.37 (m, 1H), 3.01 (tt, J=3.5, 12.0Hz, 1H), 2.32-2.16 (m, 2H), 2.13-1.99 (m, 2H), 1.69 (dq, J=3.1, 12.9Hz, 2H), 1.41 (dq, J=3.2, 12.5Hz, 2H), 1.22 (br d, J=6.2Hz, 6H), 1.09 (s, 9H)。ESI [M+H]=561.2。

(化合物 110)、¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=7.96 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.59-7.42 (m, 2H), 7.08 (s, 2H), 4.83-4.75 (m, 1H), 3.82-3.66 (m, 1H), 3.23-3.08 (m, 1H), 2.08-1.92 (m, 4H), 1.89-1.68 (m, 4H), 1.23 (d, J=6.2Hz, 6H), 1.10 (s, 9H)。ESI [M+H]=561.2。

【0 5 6 6】

実施例 86：イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(4-イソプロピル-2-ピリジル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 111) の調製

【化 2 1 7】



【0 5 6 7】

a) 4-イソプロピルピリジン-2-アミンの合成

【化 2 1 8】

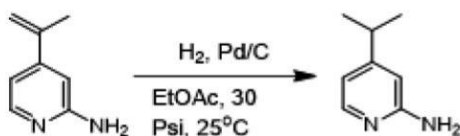


H₂O (50 mL) 及びジオキサン (100 mL) 中の 2-イソプロペニル-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (2.53 g、15 mmol、1.3 当量)、4-ブロモピリジン-2-アミン (2 g、12 mmol、1.0 当量)、Cs₂CO₃ (11.3 g、35 mmol、3.0 当量) 及び Pd(dppf)Cl₂ (846 mg、1 mmol、0.1 当量) の混合物を、N₂ 大気下、90°C で 4 h 撹拌した。この反応物を濃縮し、次にカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1 ~ 1 : 1) により精製し、4-イソプロペニルピリジン-2-アミン (1.5 g、11 mmol、収率 97%) を茶色固形物として得た。ESI [M+H]=135.1。

【0 5 6 8】

b) 4-イソプロピルピリジン-2-アミンの合成

【化 2 1 9】

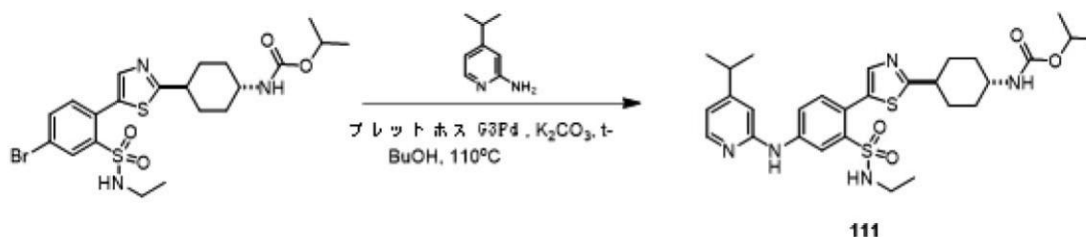


EtOAc (300 mL) 中の 4-イソプロペニルピリジン-2-アミン (1.5 g、11 mmol、1 当量)、Pd/C (500 mg、純度 10%) の混合物を、脱気し、H₂ (30 psi) により 3 回掃流し、その後混合物を、H₂ 大気下、25°C で 12 h 撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を、分取-HPLC (中性条件：カラム：Waters Xbridge Prep OBD C18、150 × 40 mm × 10 μm；移動相：[水 (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]；B%：15% - 45%、8 分間) により精製し、4-イソプロピルピリジン-2-アミン (800 mg、6 mmol、収率 53%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 7.78 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.56-6.44 (m, 2H), 2.82-2.71 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。ESI [M+H]=137.0。

【0 5 6 9】

c) イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(4-イソプロピル-2-ピリジル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 111) の合成

【化 2 2 0】



イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-ブromo-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート及び 4-イソブ

ロピルピリジン-2-アミンから、全般的方法Fを使用した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.16 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.97 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (dd, J=2.2, 8.3Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.11-7.08 (m, 2H), 4.85-4.85 (m, 1H), 3.48 (br t, J=11.5Hz, 1H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.91 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.28 (br d, J=12.6Hz, 2H), 2.10 (br d, J=10.8Hz, 2H), 1.80-1.67 (m, 2H), 1.51-1.38 (m, 2H), 1.33 (d, J=6.9Hz, 6H), 1.25 (br d, J=6.1Hz, 6H), 1.05 (t, J=7.3Hz, 3H)。ESI [M+H]=586.3。

【0570】

実施例87：イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(6-イソプロピル-2-ピリジル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物112) の調製

10

化合物111と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物112を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.46 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.85-7.77 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.91 (d, J=7.9Hz, 2H), 4.82 (br s, 1H), 3.54-3.43 (m, 1H), 3.13-3.00 (m, 2H), 2.91 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.32-2.23 (m, 2H), 2.10 (br dd, J=2.9, 12.8Hz, 2H), 1.80-1.67 (m, 2H), 1.50-1.41 (m, 2H), 1.38 (d, J=7.0Hz, 6H), 1.25 (br d, J=6.1Hz, 6H), 1.04 (t, J=7.2Hz, 3H)。ESI [M+H]=586.1。

【0571】

実施例88：イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(5-イソプロピル-2-ピリジル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物113) の調製

20

化合物111と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物113を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.05-7.99 (m, 1H), 7.96-7.89 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.47 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.21-7.07 (m, 1H), 4.74-4.70 (m, 1H), 3.36 (tt, J=3.9, 11.6Hz, 1H), 2.98-2.84 (m, 2H), 2.80 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.16 (br d, J=12.1Hz, 2H), 1.98 (br d, J=10.3Hz, 2H), 1.61 (dq, J=2.3, 12.7Hz, 2H), 1.38-1.25 (m, 2H), 1.20 (d, J=7.0Hz, 6H), 1.13 (br d, J=6.2Hz, 6H), 0.93 (t, J=7.2Hz, 3H)。ESI [M+H]=586.1。

【0572】

実施例89：イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[3-イソプロボキシアゼチジン-1-イル]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物114) の調製

30

化合物111と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物114を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=7.62 (s, 1H), 7.28 (d, J=8.38Hz, 1H), 7.08 (d, J=2.38Hz, 1H), 6.68 (dd, J=8.32, 2.44Hz, 1H), 4.72-4.80 (m, 1H), 4.57-4.63 (m, 1H), 4.25 (t, J=7.25Hz, 2H), 3.71-3.79 (m, 3H), 3.40-3.50 (m, 1H), 2.93-3.05 (m, 1H), 2.87 (q, J=7.21Hz, 2H), 2.19-2.30 (m, 2H), 2.02-2.14 (m, 2H), 1.62-1.78 (m, 2H), 1.37-1.48 (m, 2H), 1.24 (br d, J=6.13Hz, 6H), 1.20 (d, J=6.13Hz, 6H), 1.03 (t, J=7.25Hz, 3H)。ESI [M+H]=565.3。

40

【0573】

実施例90：イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(5-イソプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物115) の調製

化合物111と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物115を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.46 (d, J=2.25Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.38, 2.38Hz, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.47 (d, J=8.38Hz, 1H), 4.84 (br s, 1H), 3.42-3.53 (m, 1H), 3.35-3.41 (m, 1H), 3.04 (br s, 1H), 2.97 (q, J=7.25Hz, 2H), 2.26 (br d, J=12.63Hz, 2H), 2.09 (br d, J=10.51Hz, 2H), 1.72 (q, J=11.30Hz, 2H), 1.43 (d, J=6.88Hz, 8H), 1.25 (br d, J=6.00Hz, 6H), 1.09 (t, J=7.25Hz, 3H)。

50

ESI [M+H]=593.0。

【0574】

実施例91：イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(3-メチルオキシタン-3-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物116) の調製

化合物111と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物116を調製した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=7.56 (s, 1H), 7.31 (br s, 1H), 7.23-7.15 (m, 1H), 7.02 (br d, J=7.7Hz, 1H), 6.98-6.90 (m, 2H), 6.52 (dd, J=2.2, 8.3Hz, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.63 (br d, J=5.9Hz, 2H), 4.51 (br d, J=5.7Hz, 2H), 3.31-3.25 (m, 1H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.81-2.77 (m, 2H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.91 (br d, J=10.6Hz, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.57-1.47 (m, 2H), 1.40-1.26 (m, 2H), 1.17 (br d, J=6.1Hz, 6H), 0.98 (t, J=7.2Hz, 3H)。ESI [M+H]=537.2。

【0575】

実施例92：イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[メチル(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物117) の調製

化合物111と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物117を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=7.78-7.67 (m, 1H), 7.61-7.48 (m, 4H), 7.28-7.13 (m, 1H), 4.86-4.79 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.58-3.55 (m, 3H), 3.52-3.40 (m, 1H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.85 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.30-2.22 (m, 2H), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 2H), 1.43 (dq, J=3.2, 12.7Hz, 2H), 1.25 (br d, J=6.1Hz, 6H), 1.04-0.99 (m, 3H)。ESI [M+H]=561.3。

【0576】

実施例93：イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物118) の調製

化合物111と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物118を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.49 (d, J=2.38Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.93 (dd, J=8.38, 2.38Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.25Hz, 1H), 4.79-4.84 (m, 1H), 3.42-3.53 (m, 1H), 3.06 (tt, J=12.04, 3.35Hz, 1H), 2.96 (q, J=7.21Hz, 2H), 2.20-2.32 (m, 2H), 2.04-2.14 (m, 2H), 1.65-1.80 (m, 2H), 1.34-1.51 (m, 2H), 1.25 (br d, J=6.13Hz, 6H), 1.02-1.12 (m, 3H)。ESI [M+H]=535.2。

【0577】

実施例94：イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物119) の調製

化合物111と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物119を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.90 (s, 1H), 8.51 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.91 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.84 (br s, 1H), 3.48 (tt, J=3.8, 11.6Hz, 1H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.99 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.32-2.22 (m, 2H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.73 (dq, J=3.0, 12.9Hz, 2H), 1.44 (dq, J=3.1, 12.6Hz, 2H), 1.25 (br d, J=6.1Hz, 6H), 1.10 (t, J=7.2Hz, 3H)。ESI [M+H]=551.2。

【0578】

実施例95：イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物120) の調製

化合物111と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物120を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=7.68 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.45 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.97 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 4.84-4.75 (m,

10

20

30

40

50

1H), 3.51-3.39 (m, 1H), 3.01 (tt, J=3.4, 12.1Hz, 1H), 2.86 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.27-2.17 (m, 2H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.68 (dq, J=3.0, 12.8Hz, 2H), 1.40 (dq, J=3.3, 12.6Hz, 2H), 1.22 (br d, J=6.2Hz, 6H), 1.01 (t, J=7.2Hz, 3H)。ESI [M+H]=533.2。

【0579】

実施例96：イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(1H-ピラゾール-5-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物121) の調製

化合物111と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物121を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=7.97 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.41 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.01 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.82-4.74 (m, 1H), 3.45 (tt, J=3.8, 11.5Hz, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.91 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.27-2.18 (m, 2H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.68 (dq, J=3.0, 12.8Hz, 2H), 1.40 (dq, J=3.1, 12.6Hz, 2H), 1.22 (br d, J=6.2Hz, 6H), 1.04 (t, J=7.3Hz, 3H)。ESI [M+H]=533.2。

【0580】

実施例97：イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(ピラジン-2-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物122) の調製

化合物111と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物122を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.59 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.26-8.16 (m, 2H), 7.99-7.90 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.82 (br s, 1H), 3.52-3.40 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.95 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.29-2.18 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.70 (dq, J=3.2, 12.8Hz, 2H), 1.41 (dq, J=3.4, 12.5Hz, 2H), 1.22 (br d, J=6.2Hz, 6H), 1.07 (t, J=7.3Hz, 3H)。ESI [M+H]=545.2。

【0581】

実施例98：イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(ピリダジン-3-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物123) の調製

化合物111と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物123を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.95 (d, J=4.25Hz, 1H) 8.56 (d, J=2.38Hz, 1H) 7.92-8.04 (m, 2H) 7.72-7.82 (m, 2H) 7.55 (d, J=8.38Hz, 1H) 4.76-4.89 (m, 1H) 3.40-3.54 (m, 1H) 3.06 (tt, J=12.10, 3.35Hz, 1H) 2.92 (q, J=7.25Hz, 2H) 2.22-2.35 (m, 2H) 2.00-2.13 (m, 2H) 1.73 (qd, J=12.78, 2.94Hz, 2H) 1.44 (qd, J=12.57, 3.06Hz, 2H) 1.25 (br d, J=6.13Hz, 6H) 1.05 (t, J=7.25Hz, 3H)。ESI [M+H]=545.2。

【0582】

実施例99：イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(ピリミジン-4-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物124) の調製

化合物111と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物124を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.96 (s, 1H), 8.55 (d, J=1.88Hz, 1H) 8.40 (dd, J=7.13, 1.13Hz, 1H), 8.02 (dd, J=8.32, 2.19Hz, 1H), 7.81 (s, 1H) 7.60 (d, J=8.38Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.13Hz, 1H), 4.76-4.90 (m, 1H), 3.42-3.54 (m, 1H), 3.01-3.12 (m, 1H), 2.92 (q, J=7.25Hz, 2H), 2.21-2.32 (m, 2H), 2.04-2.14 (m, 2H), 1.73 (qd, J=12.84, 2.88Hz, 2H), 1.44 (qd, J=12.57, 3.06Hz, 2H), 1.25 (br d, J=6.13Hz, 6H), 1.05 (t, J=7.25Hz, 3H)。ESI [M+H]=545.2。

【0583】

実施例100：イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(ピリジン-4-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シク

10

20

30

40

50

クロヘキシル] カルバメート (化合物 125) の調製

化合物 111 と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物 125 を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.28 (d, J=7.3Hz, 2H), 8.02 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69-7.57 (m, 2H), 7.27 (d, J=7.3Hz, 2H), 4.85-4.77 (m, 1H), 3.45 (tt, J=3.8, 11.5Hz, 1H), 3.03 (tt, J=3.3, 12.0Hz, 1H), 2.88 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.29-2.20 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.70 (dq, J=3.0, 12.8Hz, 2H), 1.41 (dq, J=3.1, 12.6Hz, 2H), 1.22 (br d, J=6.2Hz, 6H), 1.01 (t, J=7.3Hz, 3H)。ESI [M+H]=544.2。

【0584】

実施例 101: イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(ピリジン-2-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 126) の調製

化合物 111 と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物 126 を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.10 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.98 (dd, J=1.1, 5.9Hz, 1H), 7.89 (ddd, J=1.8, 7.2, 8.8Hz, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.02-6.93 (m, 1H), 4.74-4.67 (m, 1H), 3.36 (tt, J=3.9, 11.6Hz, 1H), 2.94 (tt, J=3.5, 12.1Hz, 1H), 2.81 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.20-2.11 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.61 (dq, J=3.1, 12.9Hz, 2H), 1.38-1.26 (m, 2H), 1.13 (d, J=6.1Hz, 6H), 0.94 (t, J=7.2Hz, 3H)。ESI [M+H]=544.2。

【0585】

実施例 102: イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(ピリミジン-2-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 127) の調製

化合物 111 と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物 127 を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.66 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.53 (d, J=4.8Hz, 2H), 7.97 (dd, J=2.3, 8.4Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.91 (t, J=4.9Hz, 1H), 4.87-4.80 (m, 1H), 3.48 (tt, J=3.8, 11.5Hz, 1H), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.99 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.31-2.21 (m, 2H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.72 (dq, J=2.9, 12.8Hz, 2H), 1.43 (dq, J=3.2, 12.6Hz, 2H), 1.25 (br d, J=6.1Hz, 6H), 1.10 (t, J=7.3Hz, 3H)。ESI [M+H]=545.2。

【0586】

実施例 103: イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(ピリジン-3-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 128) の調製

化合物 111 と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物 128 を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.54 (d, J=2.63Hz, 1H), 8.30 (d, J=5.50Hz, 1H), 8.22-8.27 (m, 1H), 7.90-7.96 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.51-7.59 (m, 2H), 4.82-4.88 (m, 1H), 3.42-3.52 (m, 1H), 3.06 (tt, J=12.04, 3.53Hz, 1H), 2.90 (q, J=7.17Hz, 2H), 2.20-2.34 (m, 2H), 2.03-2.17 (m, 2H), 1.74-1.75 (m, 2H), 1.38-1.51 (m, 2H), 1.25 (d, J=6.13Hz, 6H), 1.04 (t, J=7.25Hz, 3H)。ESI [M+H]=544.2。

【0587】

実施例 104: イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 129) の調製

化合物 111 と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物 129 を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=7.74 (s, 1H), 7.61 (d, J=1.75Hz, 1H), 7.49 (d, J=2.50Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.38Hz, 1H), 7.04 (dd, J=8.32, 2.44Hz, 1H), 6.18 (d, J=2.00Hz, 1H), 4.77-4.87 (m, 1H), 4.62 (dt, J=13.35, 6.64Hz, 1H), 3.40-3.53 (m, 1H), 3.06 (tt, J=12.07, 3.38Hz, 1H), 2.87 (q, J=7.25Hz, 2

10

20

30

40

50

H), 2.19-2.31 (m, 2H), 2.02-2.17 (m, 2H), 1.72 (qd, J=12.82, 2.81Hz, 2H), 1.46 (d, J=6.63Hz, 8H), 1.24 (br d, J=6.13Hz, 6H), 1.02 (t, J=7.25Hz, 3H)。ESI [M+H]=575.2。

【0588】

実施例105：イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート（化合物130）の調製

化合物111と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物130を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=7.79 (s, 1H), 7.61 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.22 (dd, J=2.4, 8.6Hz, 1H), 4.81 (br s, 1H), 3.85 (tt, J=4.0, 8.5Hz, 1H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.45 (tdd, J=3.8, 7.5, 11.2Hz, 1H), 3.20-3.00 (m, 3H), 2.87 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.24 (br d, J=12.6Hz, 2H), 2.08 (br d, J=10.4Hz, 2H), 1.99 (br dd, J=3.6, 9.4Hz, 2H), 1.79-1.56 (m, 4H), 1.47-1.34 (m, 2H), 1.22 (br d, J=6.2Hz, 6H), 1.02 (t, J=7.2Hz, 3H)。ESI [M+H]=551.2。

【0589】

実施例106：イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート（化合物131）の調製

化合物111と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物131を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=7.68 (s, 1H), 7.38 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.95 (dd, J=2.9, 8.6Hz, 1H), 4.82-4.78 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.67-3.54 (m, 2H), 3.51-3.40 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.02 (tt, J=3.4, 12.0Hz, 1H), 2.87 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.31-2.15 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.69 (dq, J=2.9, 12.9Hz, 2H), 1.41 (dq, J=3.2, 12.6Hz, 2H), 1.22 (br d, J=6.2Hz, 6H), 1.02 (t, J=7.3Hz, 3H)。ESI [M+H]=525.2。

【0590】

実施例107：イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-エチルスルファモイル)-4-(オキサゾール-2-イルアミノ)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート（化合物60）の調製

化合物111と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物60を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.37 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.89-7.73 (m, 2H), 7.54 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.85 (br s, 1H), 3.54-3.45 (m, 1H), 3.15-3.02 (m, 1H), 2.96 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.27 (br d, J=12.1Hz, 2H), 2.10 (br d, J=10.6Hz, 2H), 1.81-1.67 (m, 2H), 1.49-1.36 (m, 2H), 1.25 (br d, J=6.1Hz, 6H), 1.09 (t, J=7.2Hz, 3H)。ESI [M+H]=534.2。

【0591】

実施例108：イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート（化合物132）の調製

化合物111と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物132を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=7.68 (s, 1H), 7.40 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.97 (dd, J=2.7, 8.6Hz, 1H), 3.71-3.57 (m, 4H), 3.47 (br t, J=11.6Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.94-2.85 (m, 2H), 2.25 (br d, J=12.6Hz, 2H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.78-1.64 (m, 2H), 1.49-1.35 (m, 2H), 1.25 (br d, J=6.0Hz, 6H), 1.08-1.01 (m, 3H)。ESI [M+H]=539.2。

【0592】

実施例109：イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[1,1-ジオキシドチオモルホリノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート（化合物133）の調製

化合物111と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物133を調製し

10

20

30

40

50

た。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=7.73 (s, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.41 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.29 (dd, J=2.8, 8.6Hz, 1H), 4.87-4.81 (m, 1H), 4.02 (br s, 4H), 3.53-3.42 (m, 1H), 3.20 (br s, 4H), 3.05 (ddd, J=3.5, 8.7, 12.1Hz, 1H), 2.88 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.26 (br d, J=12.5Hz, 2H), 2.09 (br d, J=11.0Hz, 2H), 1.79-1.65 (m, 2H), 1.50-1.38 (m, 2H), 1.25 (br d, J=6.1Hz, 6H), 1.04 (t, J=7.3Hz, 3H)。ESI [M+H]=585.2。

【0593】

実施例110：イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[モルホリノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物134) の調製

化合物111と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物134を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=7.74 (br s, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.34 (br d, J=7.9Hz, 1H), 7.17 (br d, J=7.3Hz, 1H), 4.82-4.74 (m, 1H), 3.85 (br s, 4H), 3.45 (br s, 1H), 3.28 (br s, 4H), 3.01 (br s, 1H), 2.85 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.24 (br d, J=12.6Hz, 2H), 2.07 (br d, J=10.6Hz, 2H), 1.68 (br s, 2H), 1.49-1.34 (m, 2H), 1.22 (br d, J=6.0Hz, 6H), 1.01 (t, J=7.3Hz, 3H)。ESI [M+H]=537.2。

【0594】

実施例111：イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[ピペリジン-1-イル]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物135) の調製

化合物111と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物135を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=7.76 (s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.45-7.33 (m, 1H), 7.26 (br d, J=7.1Hz, 1H), 4.86-4.79 (m, 1H), 3.53-3.46 (m, 1H), 3.41 (br s, 4H), 3.07 (br t, J=11.4Hz, 1H), 2.88 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.26 (br d, J=12.7Hz, 2H), 2.10 (br d, J=11.0Hz, 2H), 1.86-1.63 (m, 8H), 1.50-1.36 (m, 2H), 1.24 (br d, J=5.7Hz, 6H), 1.04 (br t, J=7.2Hz, 3H)。ESI [M+H]=535.2。

【0595】

実施例112：イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(2-イソプロピルピリミジン-4-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物136) の調製

化合物111と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物136を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.83 (br s, 1H), 8.30 (d, J=7.21Hz, 1H), 7.90 (dd, J=2.20, 8.31Hz, 1H), 7.77-7.83 (m, 1H), 7.60 (d, J=8.31Hz, 1H), 7.01 (d, J=7.09Hz, 1H), 4.81-4.85 (m, 1H), 3.48 (tt, J=3.88, 11.58Hz, 1H), 3.21 (spt, J=6.83Hz, 1H), 3.05 (tt, J=3.50, 12.03Hz, 1H), 2.87 (q, J=7.21Hz, 2H), 2.28 (br d, J=12.35Hz, 2H), 2.10 (br d, J=9.90Hz, 2H), 1.73 (dq, J=2.93, 12.92Hz, 2H), 1.47 (d, J=6.85Hz, 6H), 1.29-1.45 (m, 2H), 1.25 (br d, J=6.11Hz, 6H), 1.01 (t, J=7.21Hz, 3H)。ESI [M+H]=587.1。

【0596】

実施例113：イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(オキセタン-3-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物137) の調製

化合物111と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物137を調製した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=7.53 (s, 1H), 7.25 (t, J=5.7Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 2H), 7.04 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.99 (br d, J=7.7Hz, 1H), 6.62 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 4.85 (t, J=6.5Hz, 2H), 4.72 (td, J=6.2, 12.5Hz, 1H), 4.57 (sxt, J=6.4Hz, 1H), 4.45-4.38 (m, 2H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.80-2.72 (m, 2H), 2.10 (br d, J=11.2Hz, 2H), 1.89 (br d, J=10.1Hz, 2H), 1.61-1.44 (m, 2H), 1.39-1.21 (m, 2H), 1.14 (d, J=6.4Hz, 6H), 0.95 (t, J=7.2Hz, 3H)。ESI [M+H]=523.2。

10

20

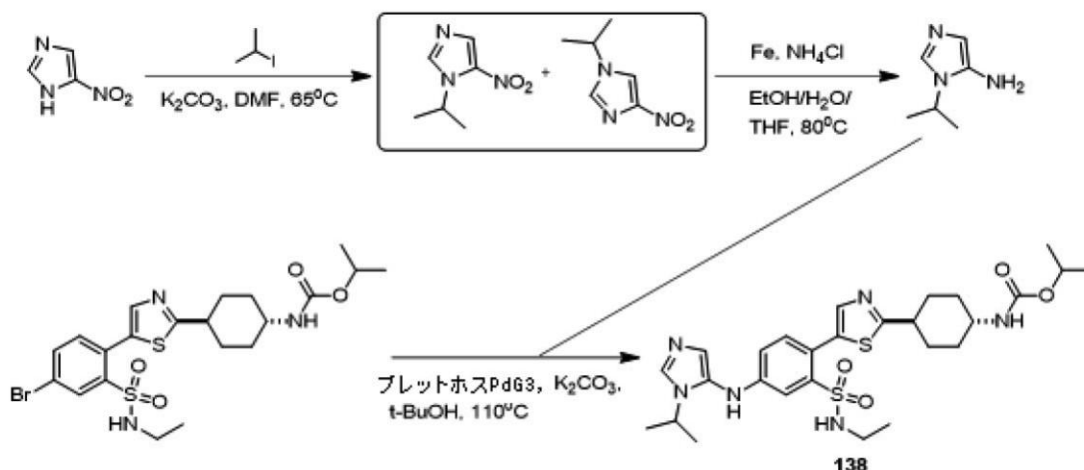
30

40

50

【0597】

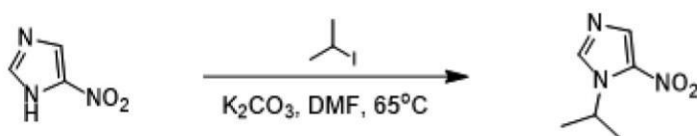
実施例114：イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(3-イソプロピルイミダゾール-4-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物138) の調製
【化221】



【0598】

a) 1-イソプロピル-5-ニトロ-1H-イミダゾールの合成

【化222】

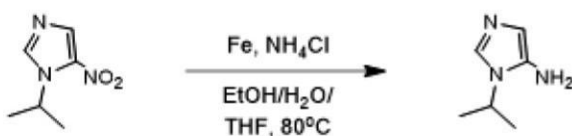


DMF (50 mL) 中の5-ニトロ-1H-イミダゾール (15 g、133 mmol、1.0当量) の溶液へ、 K_2CO_3 (55 g、398 mmol、3.0当量) 及び2-ヨードプロパン (24.81 g、146 mmol、1.1当量) を添加した。混合物を、65℃で12 h 攪拌した。反応物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取-HPLC (中性条件；カラム：Phenomenex luna C18、250×80 mm×10 μm；移動相：[水 (0.1% TFA) - ACN]；B%：5% - 30%、20分間) により精製し、1-イソプロピル-5-ニトロ-1H-イミダゾール (1.7 g、11 mmol、収率8%) を黄色固形物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 5.33 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.63 (br d, J = 6.6 Hz, 6H)。ESI $[M+H]^+$ = 156.1。

【0599】

b) 3-イソプロピルイミダゾール-4-アミンの合成

【化223】



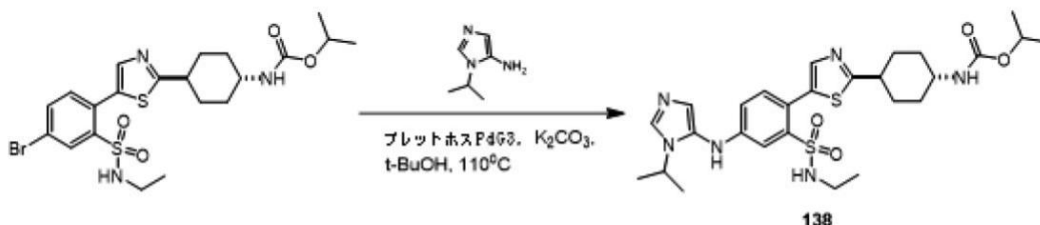
THF (10 mL)、EtOH (10 mL) 及び H_2O (3 mL) 中の1-イソプロピル-5-ニトロ-1H-イミダゾール (200 mg、1 mmol、1.0当量)、Fe (3

50

60 mg、6 mmol、5 当量)、 NH_4Cl (207 mg、4 mmol、3.0 当量) の混合物を、 N_2 大気下、80℃で2 h 撹拌した。反応物を濾過し、次に濾液(filter)を減圧下で濃縮した。残渣を、 H_2O 20 mL で希釈し、 EtOAc 90 mL (30 mL $\times$ 3) により抽出した。一緒にした有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、3-イソプロピルイミダゾール-4-アミン (150 mg、粗) を黒色油状物として得た。ESI $[M+H]=126.1$ 。

【0600】

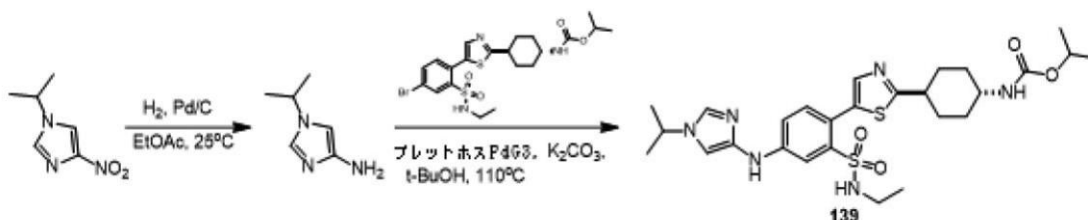
c) イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(3-イソプロピルイミダゾール-4-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物138) の合成
【化224】



イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-ブromo-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメートから、全般的な方法Fを使用した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) $\delta=9.12$ (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48 (d, $J=2.38$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=8.38$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J=8.25$, 2.38 Hz, 1H), 4.78-4.83 (m, 1H), 4.61 (dt, $J=13.41$, 6.61 Hz, 1H), 3.46 (qd, $J=7.61$, 3.56 Hz, 1H), 3.02 (ddd, $J=11.88$, 8.69, 3.44 Hz, 1H), 2.84 (q, $J=7.21$ Hz, 2H), 2.25 (br d, $J=12.26$ Hz, 2H), 2.09 (br d, $J=10.38$ Hz, 2H), 1.65-1.77 (m, 2H), 1.58 (d, $J=6.63$ Hz, 6H), 1.39-1.48 (m, 2H), 1.24 (br d, $J=6.00$ Hz, 6H), 1.01 (t, $J=7.19$ Hz, 3H)。ESI $[M+H]=575.1$ 。

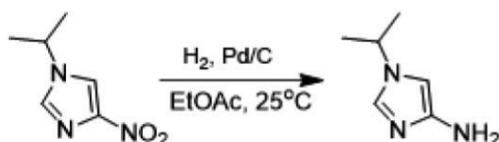
【0601】

実施例115: イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物139) の調製
【化225】



【0602】

a) 1-イソプロピルイミダゾール-4-アミンの合成
【化226】



10

20

30

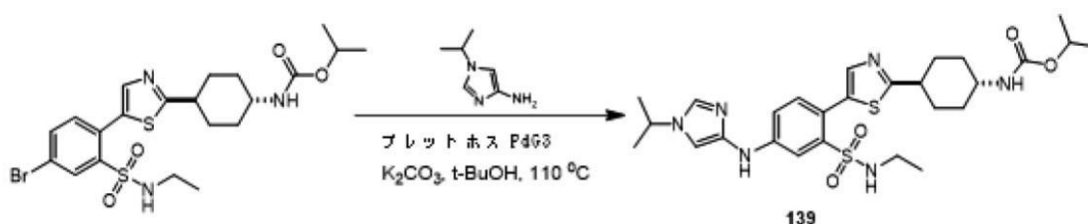
40

50

EtOAc (50 mL) 中の 1-イソプロピル-4-ニトロイミダゾール (1.0 g、6.5 mmol、1.0 当量) の溶液へ、Pd/C (0.1 g、純度 10%) を添加し、この混合物を、H₂ (15 psi) 下、25 °C で 3 h 攪拌し、次に濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取-HPLC (TFA 条件; カラム: Phenomenex luna C18、250 × 50 mm × 10 μm; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 1% - 10%、10 分間) により精製し、1-イソプロピルイミダゾール-4-アミン (390 mg、3.12 mmol、収率 48%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.91-7.77 (m, 1H), 6.34-6.23 (m, 1H), 4.42-4.30 (m, 1H), 1.53 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。ESI [M+H] = 126.1。

【0603】

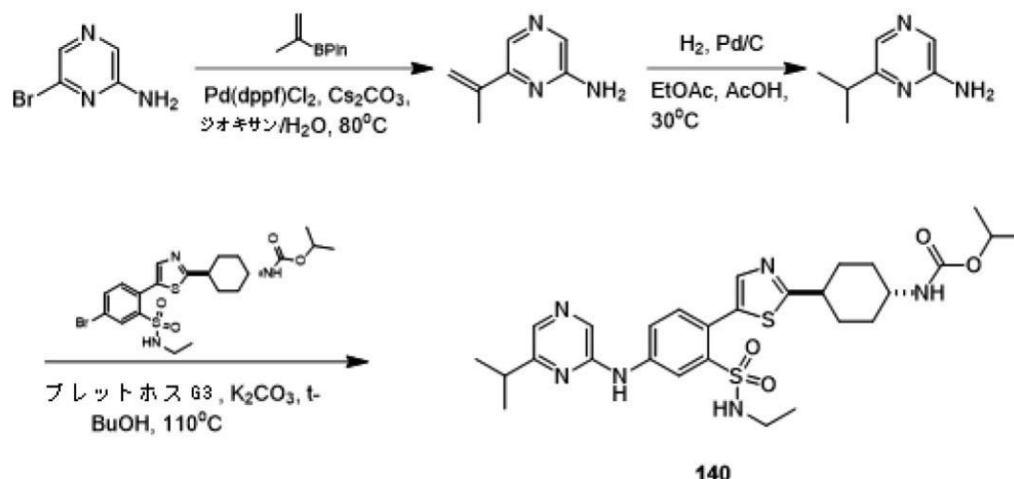
b) イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 139) の合成
【化 227】



イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-ブromo-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート及び 1-イソプロピルイミダゾール-4-アミンから、全般的な方法 F を使用した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 8.91-8.86 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 4.87-4.81 (m, 1H), 4.73-4.62 (m, 1H), 3.54-3.43 (m, 1H), 3.03 (tt, J = 3.5, 12.0 Hz, 1H), 2.86 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.31-2.21 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.65-1.61 (m, 6H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.25 (br d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.07-0.98 (m, 3H)。ESI [M+H] = 575.3。

【0604】

実施例 116: イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(6-イソプロピルピラジン-2-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 140) の調製
【化 228】



140

【0605】

a) 6-イソプロペニルピラジン-2-アミンの合成

【化229】

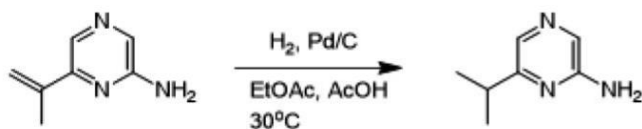


ジオキサン (20 mL) 及び H₂O (10 mL) 中の 2-イソプロペニル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (1.0 g、6.0 mmol、1.3 当量)、6-ブロモピラジン-2-アミン (820 mg、5 mmol、1.0 当量)、Cs₂CO₃ (4.6 g、14 mmol、3.0 当量) 及び Pd(dppf)Cl₂ (345 mg、471 μmol、0.1 当量) の混合物を、N₂ 大気下、80 °C で 12 h 撹拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮した。残渣を、H₂O 20 mL により希釈し、EtOAc 90 mL (30 mL × 3) により抽出した。一緒にした有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1 ~ 5 : 1 ~ 3 : 1 ~ 1 : 1 ~ 0 : 1) により精製し、6-イソプロペニルピラジン-2-アミン (730 mg、粗) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 7.91 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 2.14 (s, 3H)。ESI [M+H] = 136.1。

【0606】

b) 6-イソプロピルピラジン-2-アミンの合成

【化230】



EtOAc (20 mL) 中の 6-イソプロペニルピラジン-2-アミン (700 mg、5 mmol、1 当量) の溶液へ、AcOH (31 mg、518 μmol、0.1 当量) 及び Pd/C (100 mg、純度 10%) を添加した。この混合物を、H₂ (15 psi) 下、30 °C で 12 h 撹拌した。混合物を濾過し、フィルターリカーを、減圧下で濃縮した。残渣を、分取-HPLC (カラム：Phenomenex Luna C18、200 × 40 mm × 10 μm；移動相：[水 (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]；B%：1% - 30%、10 分間) により精製し、6-イソプロピルピラジン-2-アミン (300 mg) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 7.73 (s, 1H) 7.63 (s, 1H) 2.82-2.92 (m, 1H) 1.27 (d, J = 6.88 Hz, 6H)。ESI [M+H] = 138.2。

【0607】

c) イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(6-イソプロピルピラジン-2-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 140) の合成

10

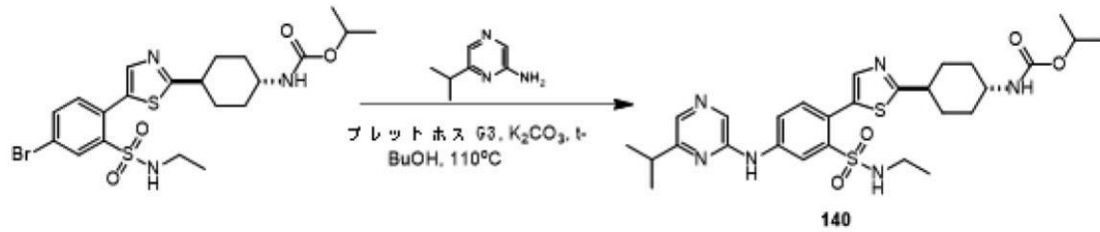
20

30

40

50

【化 2 3 1】

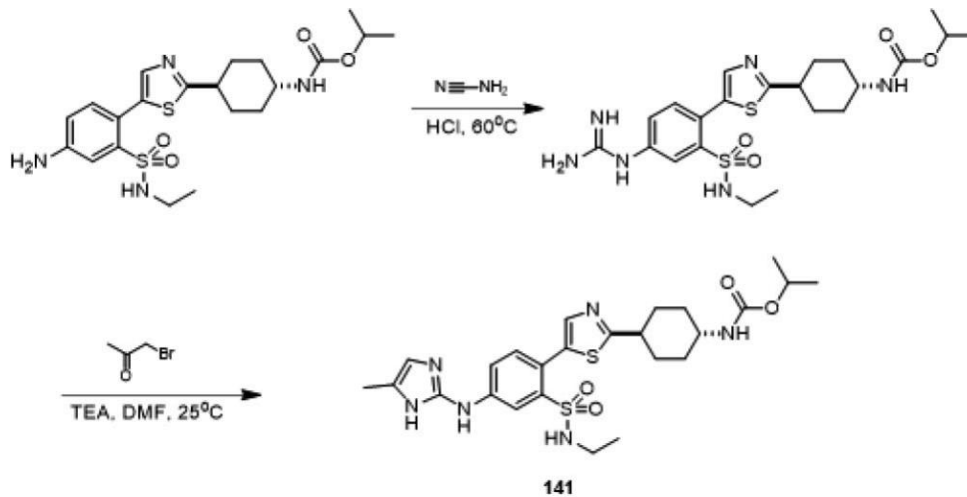


イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-ブromo-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート及び6-イソプロピルピラジン-2-アミンから、全般的方法Fを使用した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.84 (d, J=2.25Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (dd, J=8.38, 2.25Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.72 (s, 1H) 7.43 (d, J=8.38Hz, 1H), 4.81-4.85 (m, 1H), 3.41-3.55 (m, 1H), 2.99-3.13 (m, 2H), 2.90 (q, J=7.13Hz, 2H), 2.27 (br d, J=12.26Hz, 2H), 2.10 (br d, J=10.51Hz, 2H), 1.66-1.77 (m, 2H), 1.42-1.51 (m, 2H), 1.39 (d, J=6.88Hz, 6H), 1.25 (br d, J=6.13Hz, 6H), 1.03 (t, J=7.19Hz, 3H)。ESI [M+H]=587.1。

【0608】

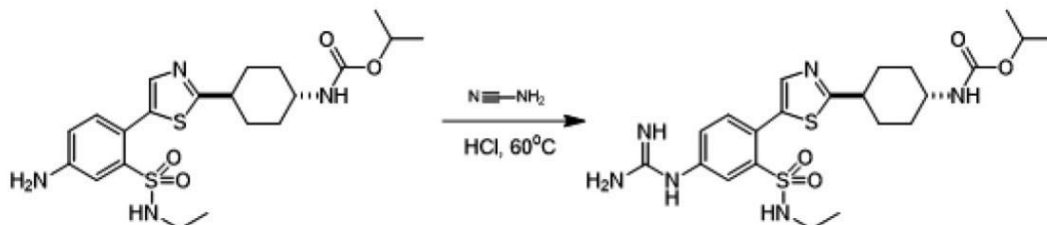
実施例117：イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート（化合物141）の調製

【化 2 3 2】



【0609】

a) イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-グアニジノフェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメートの合成
【化 2 3 3】

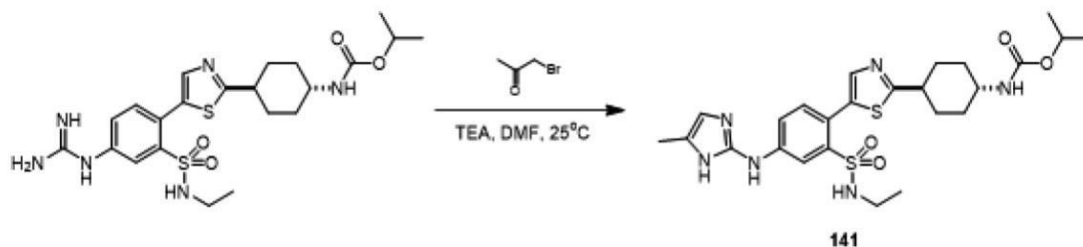


HCl (10 mL) 中のイソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-アミノ-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (0.5 g、1 mmol、1 当量) の溶液へ、シアナミド (180 mg、2 mmol、2 当量) を添加した。混合物を、60℃で6 h 攪拌し、その後濾過した。残渣を、分取-HPLC (TFA 条件; カラム: Phenomenex luna C18、250×50 mm×10 μm; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN] ; B% : 20% - 50%、10 分間) により精製し、イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-グアニジノフェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (0.31 g、497.85 μmol、収率 46%、TFA 塩) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 8.04-7.94 (m, 1H), 7.82-7.74 (m, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 4.84-4.75 (m, 1H), 3.55-3.40 (m, 1H), 3.14-3.02 (m, 1H), 2.94-2.83 (m, 2H), 2.33-2.23 (m, 2H), 2.12-2.04 (m, 2H), 1.80-1.64 (m, 2H), 1.56-1.38 (m, 2H), 1.25 (br d, J=6.1 Hz, 6H), 1.08-0.98 (m, 3H)。ESI [M+H]=509.1。

【0610】

b) イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 141) の合成

【化234】



DMF (3 mL) 中のイソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-グアニジノフェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (136 mg、219 μmol、1.5 当量、TFA)、TEA (44 mg、438 μmol、3 当量) の溶液へ、1-ブロモプロパン-2-オン (20 mg、146 μmol、1 当量) を添加した。この混合物を、25℃で5 h 攪拌した。残渣を、分取-HPLC (TFA 条件、カラム: Phenomenex Luna C18、100×30 mm×5 μm; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN] ; B% : 10% - 40%、12 分間) により精製し、イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (純度 98%、TFA 塩) (15 mg) を淡黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 8.22-8.08 (m, 1H), 7.86-7.70 (m, 3H), 6.89-6.75 (m, 1H), 5.01-4.90 (m, 1H), 3.53-3.41 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.92 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.34-2.20 (m, 5H), 2.10 (br d, J=10.6 Hz, 2H), 1.80-1.64 (m, 2H), 1.51-1.36 (m, 2H), 1.25 (br d, J=6.0 Hz, 6H), 1.13-0.97 (m, 3H)。ESI [M+H]=547.1。

【0611】

実施例 118: イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(5-イソプロピル-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 142) の調製

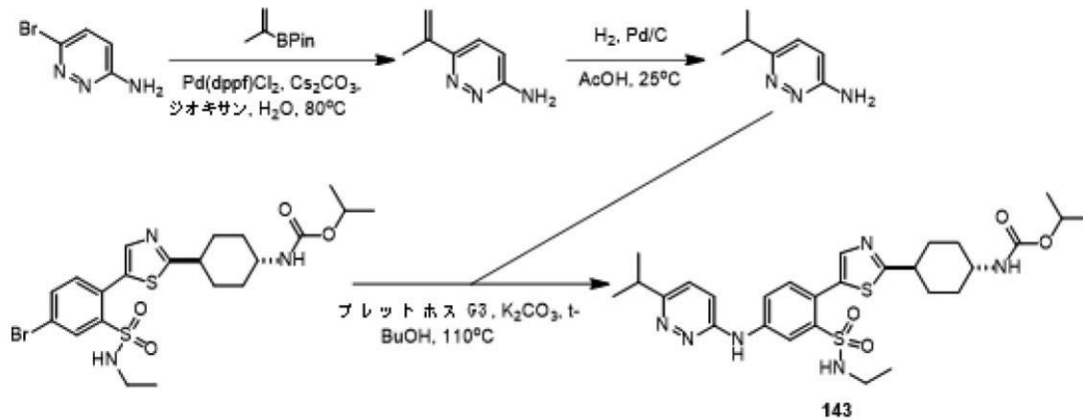
化合物 141 と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物 142 を調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 8.26-8.14 (m, 1H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.77-7.73 (m, 1H), 6.93-6.85 (m, 1H), 4.85-4.81 (m, 1H), 3.53-3.39 (m, 1H), 3.14-2.98 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 3H), 2.33-2.24 (m, 2H), 2.13-2.05 (m, 2H),

1.80-1.63 (m, 2H), 1.51-1.37 (m, 2H), 1.33 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.25 (br d, J=6.1Hz, 6H), 1.10-0.99 (m, 3H)。ESI [M+H]=575.1。

【0612】

実施例119：イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(6-イソプロピルピリダジン-3-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物143) の調製

【化235】



【0613】

a) 6-イソプロペニルピリダジン-3-アミンの合成

【化236】

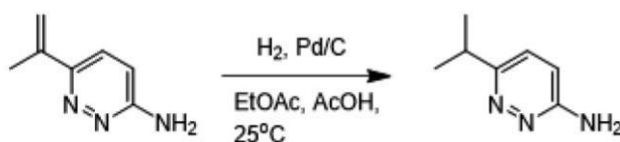


ジオキサン (20 mL) / H₂O (10 mL) 中の2-イソプロペニル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (1.16 g、7 mmol、1.2 当量)、6-ブロモピリダジン-3-アミン (1 g、6 mmol、1 当量)、Cs₂CO₃ (5.6 g、17 mmol、3 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (421 mg、575 μmol、0.1 当量) の混合物を、N₂大気下、80℃で12 h 攪拌し、その後減圧下で濃縮し、残渣を生じ、これをカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=10：1～0：1) により精製し、6-イソプロペニルピリダジン-3-アミン (550 mg、4 mmol、収率 71%) を淡黄色固形物として得た。ESI [M+H]=136.1。

【0614】

b) 6-イソプロピルピリダジン-3-アミンの合成

【化237】



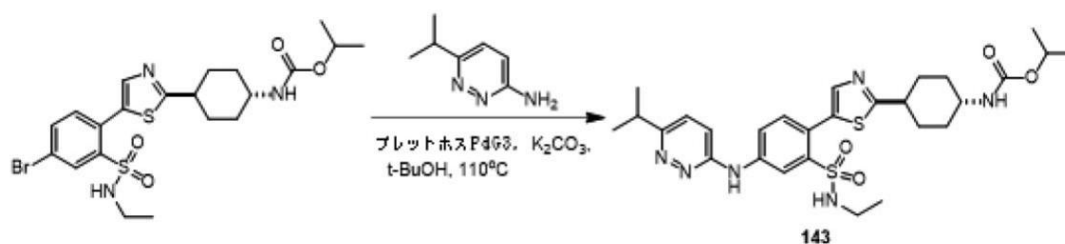
EtOAc (30 mL) 中の6-イソプロペニルピリダジン-3-アミン (540 mg、4 mmol、1 当量) 及び AcOH (24 mg、400 μmol、0.1 当量) の溶液

へ、Pd/C (50 mg、純度10%)を添加し、この混合物を、H₂ (15 psi) 下、25℃で12 h 攪拌した。反応混合物を、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を生じ、これを分取-HPLC (中性条件)、カラム: Waters Xbridge Prep OBD C18、150×40 mm×10 μm; 移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 1%-15%、8 分間) により精製し、6-イソプロピルピリダジン-3-アミン (300 mg、2 mmol、収率55%) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.18-7.09 (m, 1H), 6.78-6.69 (m, 1H), 4.91-4.66 (m, 2H), 3.27-3.10 (m, 1H), 1.30 (d, J=7.0 Hz, 6H)。ESI [M+H]=138.2。

【0615】

c) イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[[(6-イソプロピルピリダジン-3-イル) アミノ] フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート (化合物143) の合成

【化238】



イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-ブromo-2-(エチルスルファモイル) フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート及び6-イソプロピルピリダジン-3-アミンから、全般的方法Fを使用した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 8.63-8.49 (m, 1H), 7.99-7.94 (m, 1H), 7.93-7.88 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.50 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.86-4.82 (m, 1H), 3.48 (tt, J=3.8, 11.5 Hz, 1H), 3.31-3.25 (m, 1H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.91 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.31-2.23 (m, 2H), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.79-1.66 (m, 2H), 1.50-1.43 (m, 2H), 1.42 (d, J=7.0 Hz, 6H), 1.25 (br d, J=6.2 Hz, 6H), 1.07-0.98 (m, 3H)。ESI [M+H]=587.1。

【0616】

実施例120: イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[[(1-(2-メチルプロパノイル) アゼチジン-3-イル) アミノ] フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート (化合物146) の調製

10

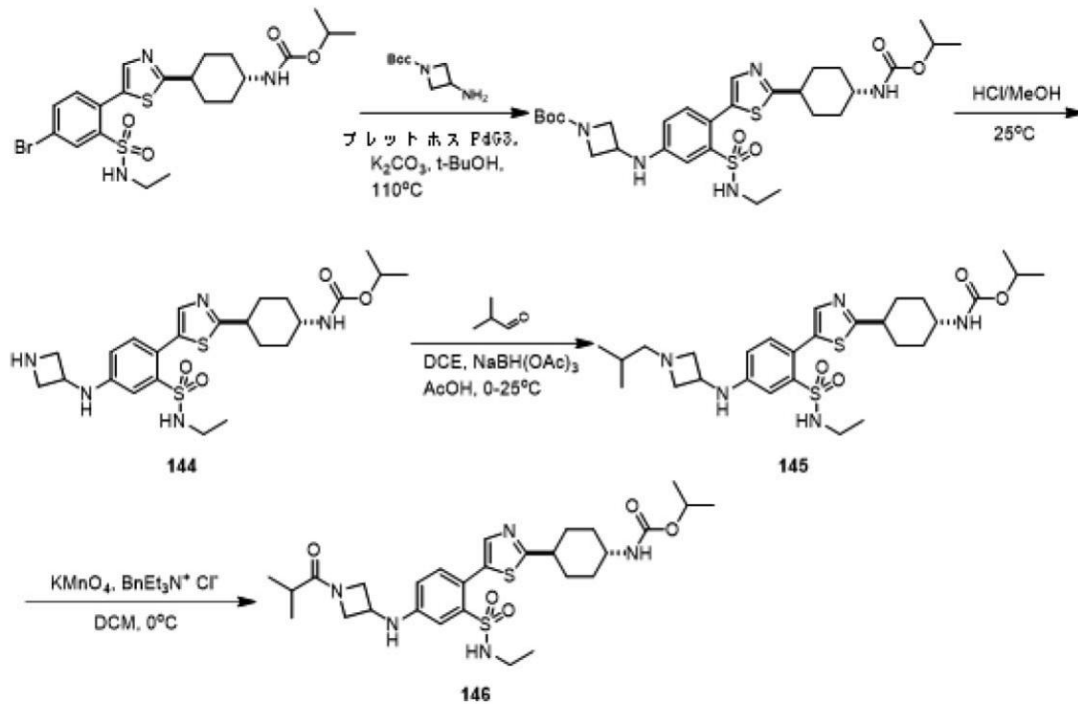
20

30

40

50

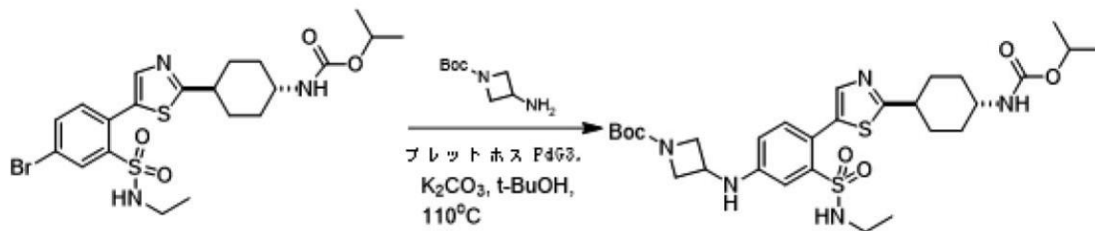
【化 2 3 9】



【 0 6 1 7】

a) *tert*-ブチル *trans*-3-[3-(エチルスルファモイル)-4-[2-[4-(イソプロポキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]チアゾール-5-イル]アニリノ]アゼチジン-1-カルボキシラートの合成

【化 2 4 0】



イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-ブromo-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート及び3-アミノアゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルから、全般的な方法 F を使用した。ESI [M+H]=622.2。

【 0 6 1 8】

b) イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-(アゼチジン-3-イルアミノ)-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 1 4 4) の合成

10

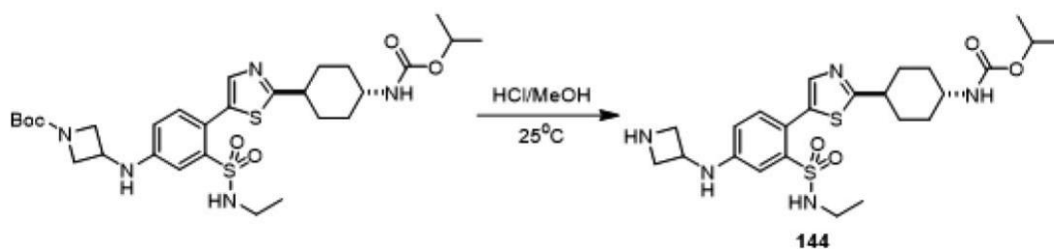
20

30

40

50

【化 2 4 1】

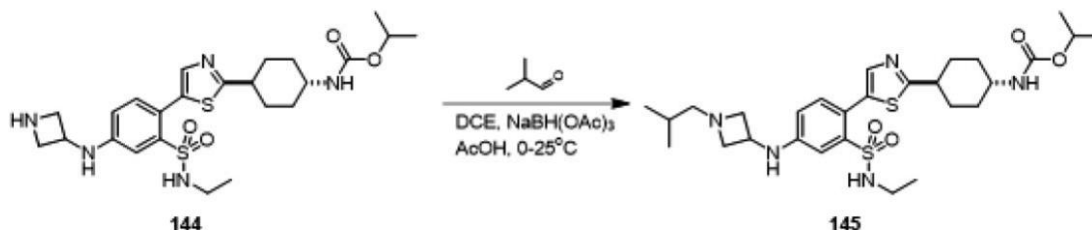


HCl/MeOH (2 mL) (4 M) 中の *tert*-ブチル *trans*-3-[3-(エチルスルファモイル)-4-[2-[4-(イソプロポキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]チアゾール-5-イル]アニリノ]アゼチジン-1-カルボキシラート (100 mg、161 μ mol、1 当量) の混合物を、 N_2 大気下、25°C で 30 分間撹拌した。この反応混合物を、減圧下で濃縮し、イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-(アゼチジン-3-イルアミノ)-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (89.76 mg、粗、HCl 塩) を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ = 7.73 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 2.8, 5.0 Hz, 2H), 6.90-6.71 (m, 1H), 4.88-4.77 (m, 1H), 4.71-4.56 (m, 1H), 4.46 (br t, J = 8.9 Hz, 2H), 4.15-3.97 (m, 2H), 3.47 (br t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.07 (br t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.87 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.25 (br d, J = 12.2 Hz, 2H), 2.09 (br d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.78-1.59 (m, 2H), 1.52-1.35 (m, 2H), 1.24 (br d, J = 5.9 Hz, 6H), 1.03 (br t, J = 7.2 Hz, 3H)。ESI $[M+H]$ = 522.2。

【0 6 1 9】

c) イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(1-イソブチル-アゼチジン-3-イル) アミノ] フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 145) の合成

【化 2 4 2】

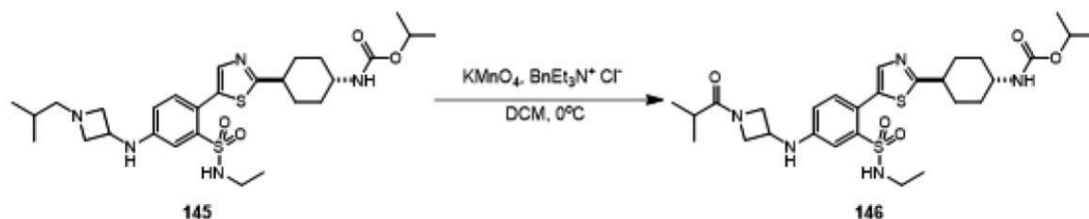


DCE (2 mL) 中のイソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-(アゼチジン-3-イルアミノ)-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (89 mg、159 μ mol、1.0 当量、HCl 塩) の溶液へ、AcOH (1 mg、16 μ mol、0.1 当量)、2-メチルプロパナール (11.50 mg、159 μ mol、1.0 当量)、NaBH(OAc) $_3$ (101 mg、478 μ mol、3.0 当量) を、0°C で添加した。この混合物を、25°C で 2 h 撹拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮した。残渣を、分取-HPLC (中性条件; カラム: Waters Xbridge BEH C18、100 $\times$ 30 mm $\times$ 10 μ m; 移動相: [水 (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 45% - 75%、10 分間) により精製し、イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(1-イソブチルアゼチジン-3-イル) アミノ] フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (80 mg、138 μ mol、収率 86.8%) を黄色固形物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ = 7.62 (s, 1H), 7.33-7.22 (m, 2H), 6.86-6.71 (m, 1H), 4.80 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.77-4.65 (m, 1H), 4.55 (br d, J = 7.1 Hz, 1H)

), 4.44 (br s, 1H), 4.25 (br s, 1H), 3.99 (br d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 3.51-3.35 (m, 1H), 3.24-3.09 (m, 2H), 3.06-2.92 (m, 1H), 2.82 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.22 (br d, $J=11.9\text{Hz}$, 2H), 2.06 (br d, $J=10.4\text{Hz}$, 2H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.78-1.59 (m, 2H), 1.49-1.31 (m, 2H), 1.22 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 6H), 1.02 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H), 0.99 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。ESI $[M+H]=578.2$ 。

【0620】

d) イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[1-(2-メチルプロパノイル)アゼチジン-3-イル]アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物146) の合成
【化243】



DCM (2 mL) 中のイソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[1-(2-メチルプロパノイル)アゼチジン-3-イル]アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (30 mg、52 μmol 、1.0 当量) の溶液へ、 KMnO_4 (25 mg、156 μmol 、3.0 当量) 及びベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (35 mg、156 μmol 、3 当量) を添加した。この混合物を、 0°C で 0.5 h 撹拌した。反応を、飽和 Na_2SO_3 水溶液 20 mL によりクエンチし、DCM 20 mL (10 mL $\times$ 2) により抽出した。一緒にした有機層を、 Na_2SO_4 により乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、分取-HPLC (TFA 条件; カラム: Phenomenex Luna C18、150 $\times$ 30 mm $\times$ 5 μm ; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 45% - 75%、10 分間) により精製し、イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[1-(2-メチルプロパノイル)アゼチジン-3-イル]アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (6.1 mg、9.6 μmol 、収率 18%、純度 92.8%) を淡黄色固形物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ = 7.64 (s, 1H), 7.24 (dd, $J=2.9, 5.3\text{Hz}$, 2H), 6.76 (dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.83-4.75 (m, 1H), 4.70-4.59 (m, 1H), 4.42-4.29 (m, 2H), 4.10-3.96 (m, 1H), 3.88-3.73 (m, 1H), 3.51-3.35 (m, 1H), 2.99 (br t, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 2.85 (q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.57 (td, $J=6.6, 13.5\text{Hz}$, 1H), 2.22 (br d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 2.06 (br d, $J=10.8\text{Hz}$, 2H), 1.76-1.60 (m, 2H), 1.47-1.33 (m, 2H), 1.22 (br d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H), 1.08 (dd, $J=5.1, 6.6\text{Hz}$, 6H), 1.01 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。ESI $[M+H]=592.1$ 。

【0621】

実施例 121: イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[1-(2-メチルプロパノイル)アゼチジン-3-イル]アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物147) の調製

10

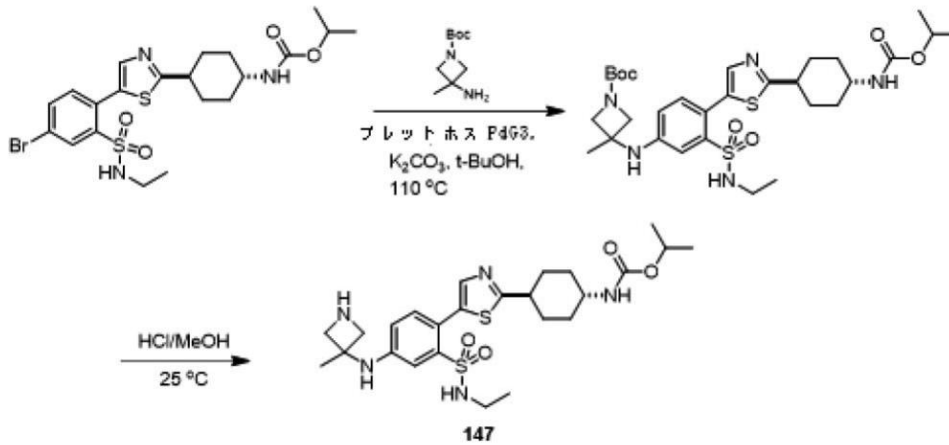
20

30

40

50

【化 2 4 4】

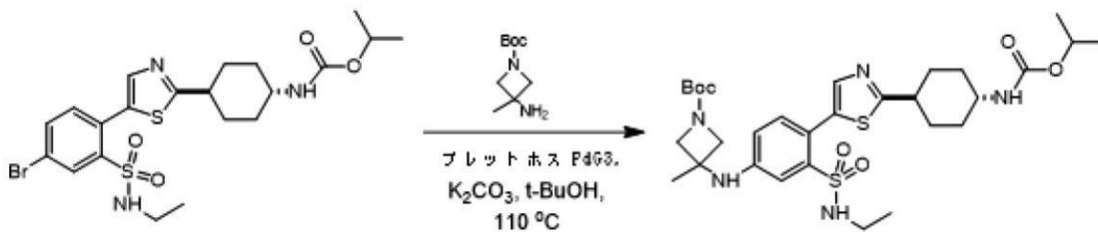


10

【0 6 2 2】

a) *tert*-ブチル *trans*-3-[3-(エチルスルファモイル)-4-[2-[4-(イソプロポキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]チアゾール-5-イル]アニリノ]-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシラートの合成

【化 2 4 5】



20

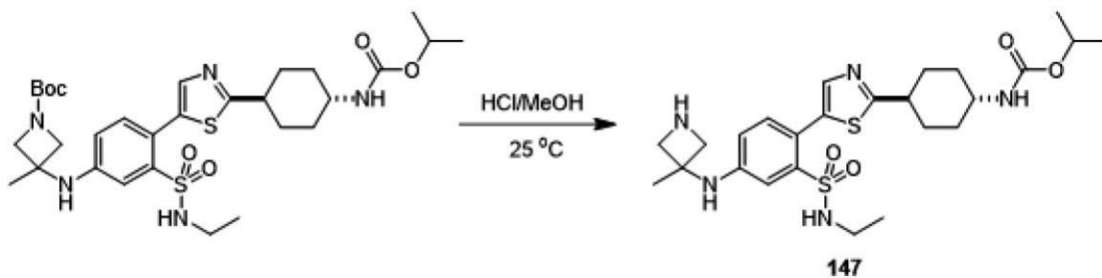
イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-ブromo-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート及び3-アミノ-3-メチルアゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルから、全般的な方法 F を使用した。ESI [M+H]=636.2。

30

【0 6 2 3】

b) イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(3-メチルアゼチジン-3-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 147) の合成

【化 2 4 6】



40

HCl/MeOH (2 mL、4 M) 中の *tert*-ブチル *trans*-3-[3-(エチルスルファモイル)-4-[2-[4-(イソプロポキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]チアゾール-5-イル]アニリノ]-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシラート (150 mg、236 μ mol、1 当量) の溶液を、25 °C で 2 h 攪拌した。

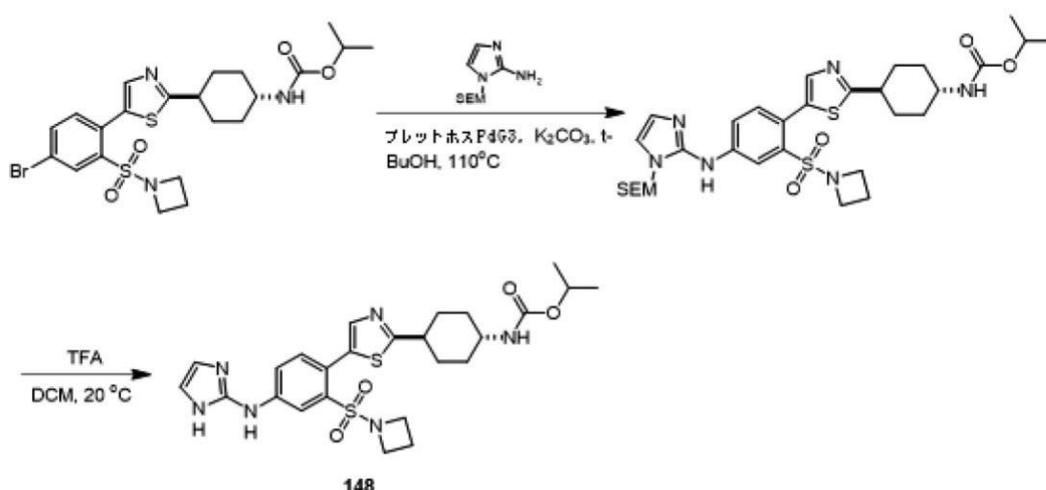
50

反応物を濃縮した。残渣を、分取-HPLC (TFA条件; カラム: Phenomenex luna C18、250×50mm×10μm; 移動相: [水(0.1% TFA) - ACN]; B%: 15% - 45%、10分間) により精製し、イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(3-メチルアゼチジン-3-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (6.7mg、10μmol、収率4.3%、純度99.4%、TFA) を淡黄色固形物として得た。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=7.70-7.66 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.71 (dd, J=2.4, 8.3Hz, 1H), 4.85 (br s, 1H), 4.25-4.14 (m, 4H), 3.47 (ddd, J=4.1, 7.7, 11.5Hz, 1H), 3.04 (br t, J=12.0Hz, 1H), 2.86 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.25 (br d, J=12.3Hz, 2H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 5H), 1.43 (dq, J=3.0, 12.5Hz, 2H), 1.28-1.20 (m, 6H), 1.03 (t, J=7.2Hz, 3H)。ESI [M+H]=536.2。

【0624】

実施例122: イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(アゼチジン-1-イルスルホニル)-4-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物148) の調製

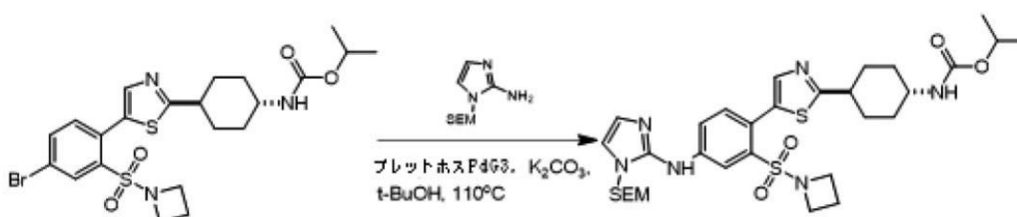
【化247】



【0625】

a) イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(アゼチジン-1-イルスルホニル)-4-[1-(2-トリメチルシリルエトキシ)メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメートの合成

【化248】



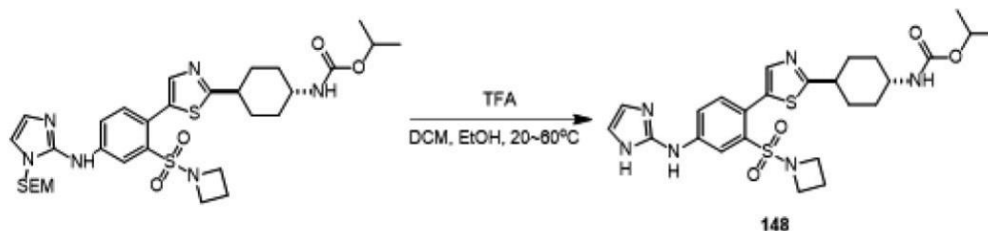
イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(アゼチジン-1-イルスルホニル)-4-ブromo-フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート及び1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-ア

ミンから、全般的方法Fを使用した。ESI [M+H]=675.3。

【0626】

b) イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(アゼチジン-1-イルスルホニル)-4-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物148) の合成

【化249】

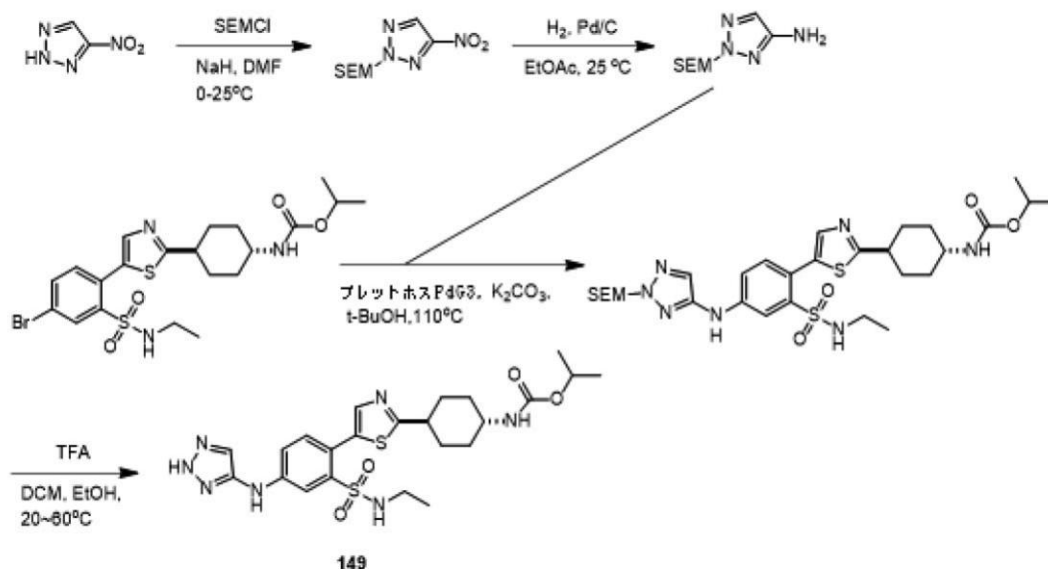


イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(アゼチジン-1-イルスルホニル)-4-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメートから、全般的方法Iを使用した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=7.89 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62-7.48 (m, 2H), 7.11 (s, 2H), 4.84-4.76 (m, 1H), 3.68 (t, J=7.7Hz, 4H), 3.54-3.38 (m, 1H), 3.04 (tt, J=3.5, 12.1Hz, 1H), 2.27-2.17 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 2H), 2.07 (br d, J=10.8Hz, 2H), 1.70 (dq, J=2.9, 12.8 Hz, 2H), 1.41 (dq, J=3.1, 12.6Hz, 2H), 1.22 (br d, J=6.2Hz, 6H)。ESI [M+H]=545.2。

【0627】

実施例123: イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-(2H-トリアゾール-4-イルアミノ)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物149) の調製

【化250】



【0628】

a) トリメチル-[2-[(4-ニトロトリアゾール-2-イル)メトキシ]エチル]シランの合成

10

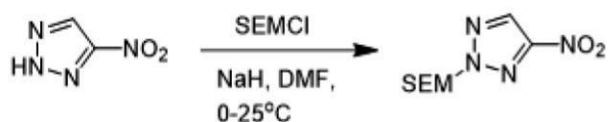
20

30

40

50

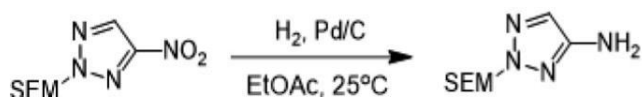
【化 2 5 1】



THF (20 mL) 中の 4-ニトロ-2H-トリアゾール (1 g、8.7 mmol、1 当量) の溶液へ、SEM-Cl (1.75 g、10.5 mmol、1.2 当量) 及び NaH (385 mg、9.6 mmol、油中 60%、1.1 当量) を 0℃ で添加した。この混合物を、25℃ で 12 h 攪拌した。反応混合物を、飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) により 0℃ でクエンチし、その後酢酸エチル (60 mL) (20 mL × 3) により抽出した。一緒にした有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を生じ、これを MPLC (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル = 50 : 1 ~ 10 : 1) により精製し、トリメチル- [2- [(4-ニトロトリアゾール-2-イル) メトキシ] エチル] シラン (0.76 g、3.1 mmol、収率 35%) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.30-8.21 (m, 1H), 5.67-5.56 (m, 2H), 3.79-3.68 (m, 2H), 1.01-0.92 (m, 2H), 0.05 -0.05 (m, 9H)。

【0 6 2 9】

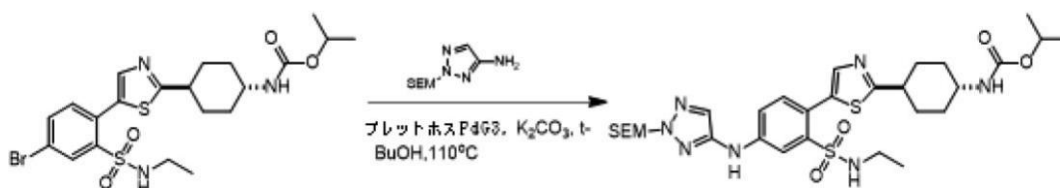
b) 2- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) トリアゾール-4-アミンの合成
【化 2 5 2】



酢酸エチル (20 mL) 中のトリメチル- [2- [(4-ニトロトリアゾール-2-イル) メトキシ] エチル] シラン (0.76 g、3.1 mmol、1 当量) の溶液へ、Pd/C (0.05 g、純度 10%) を添加した。この混合物を、H₂ (15 psi) 下、25℃ で 12 h 攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を生じ、これを、分取- HPLC (中性条件；カラム：Welch Xtimate C18、150 × 30 mm × 5 μm；移動相：[水 (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]；B%：20% - 50%、8 分間) により精製し、2- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) トリアゾール-4-アミン (0.3 g、1.4 mmol、収率 45%) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.17-7.03 (m, 1H), 5.55-5.43 (m, 2H), 3.86-3.73 (m, 2H), 3.68-3.54 (m, 2H), 1.00-0.82 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。ESI [M+H] = 215.1。

【0 6 3 0】

c) イソプロピル trans-N- [4- [5- [2- (エチルスルファモイル) - 4- [[2- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) トリアゾール-4-イル] アミノ] フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメートの合成
【化 2 5 3】



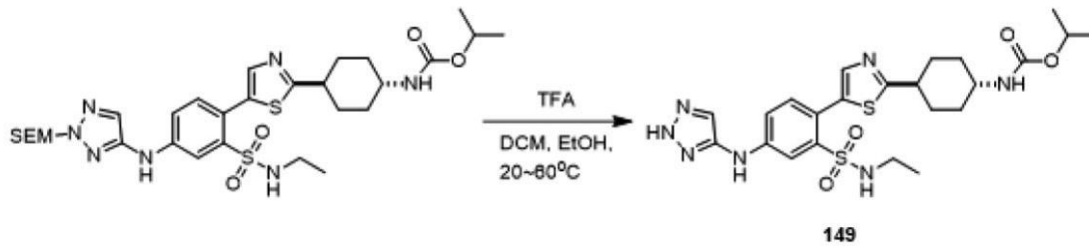
イソプロピル trans-N- [4- [5- [4-ブromo-2- (エチルスルファモイル) フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート及び 2- (2-

トリメチルシリルエトキシメチル) トリアゾール-4-アミンから、全般的方法Fを使用した。ESI [M+H]=664.3。

【0631】

d) イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-(2H-トリアゾール-4-イルアミノ)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物149) の合成

【化254】



10

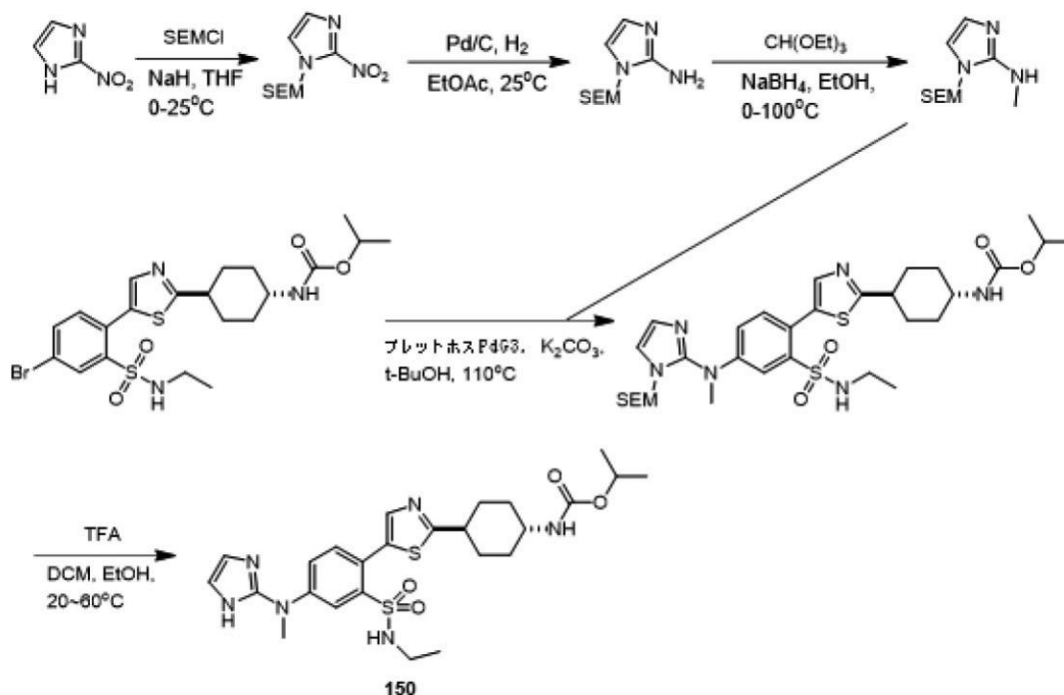
イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[2-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)トリアゾール-4-イル]アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメートから、全般的方法Iを使用した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.15-8.03 (m, 1H), 7.80-7.71 (m, 1H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 4.80-4.71 (m, 1H), 3.54-3.42 (m, 1H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.33-2.23 (m, 2H), 2.16-2.03 (m, 2H), 1.81-1.66 (m, 2H), 1.52-1.36 (m, 2H), 1.34-1.20 (m, 6H), 1.12-1.05 (m, 3H)。ESI [M+H]=534.2。

20

【0632】

実施例124: イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[1H-イミダゾール-2-イル(メチル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物150) の調製

【化255】



30

40

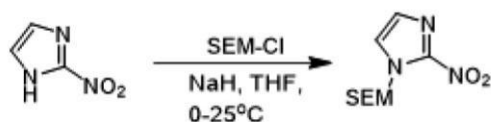
【0633】

a) トリメチル-[2-[(2-ニトロイミダゾール-1-イル)メトキシ]エチル]

50

シランの合成

【化 2 5 6】

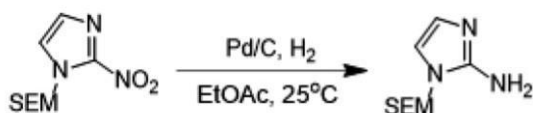


THF (150 mL) 中の 2-ニトロ-1H-イミダゾール (9 g、79.5 mmol、1 当量)、NaH (9.55 g、238.7 mmol、純度 60%、3 当量) の混合物を、脱気し、N₂により 3 回掃流し、次に混合物を、N₂大気下、0℃で 30 分間攪拌し、その後混合物に、2-(クロロメトキシ)エチルトリメチルシラン (15.92 g、95.5 mmol、16.9 mL、1.2 当量) を 0℃で添加した。この混合物を、25℃で 2 h 攪拌した。反応混合物を、飽和 NH₄Cl 水溶液 50 mL に 0℃で注ぐことによりクエンチし、その後 H₂O (50 mL) により希釈し、酢酸エチル 450 mL (150 mL × 3) により抽出した。一緒にした有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を生じ、これをカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1 ~ 2 : 1) により精製し、トリメチル-[2-[(2-ニトロイミダゾール-1-イル)メトキシ]エチル]シラン (13 g、53.4 mmol、収率 67%) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.34 (d, J = 0.88 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 0.88 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.59-3.72 (m, 2H), 0.87-1.04 (m, 2H), 0.04-0.02 (m, 9H)。

【0 6 3 4】

b) 1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イミダゾール-2-アミンの合成

【化 2 5 7】

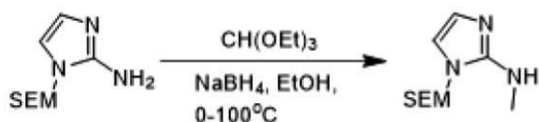


酢酸エチル (20 mL) 中のトリメチル-[2-[(2-ニトロイミダゾール-1-イル)メトキシ]エチル]シラン (4 g、16.44 mmol、1 当量)、Pd/C (200 mg、純度 10%) の混合物を脱気し、N₂により 3 回掃流し、その後この混合物を、H₂大気下、25℃で 3 h 攪拌した。反応物を濾過し、濾液を、減圧下で濃縮し、残渣を生じ、これを分取-HPLC (カラム：Welch Xtimate C18、250 × 50 mm × 10 μm；移動相：[水 (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]；B%：20% - 50%、23 分間) により精製し、1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イミダゾール-2-アミン (3.1 g、14.5 mmol、収率 88%) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 6.67 (d, J = 1.63 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 1.75 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.46-3.61 (m, 2H), 0.84-0.96 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。ESI [M+H] = 214.2。

【0 6 3 5】

c) N-メチル-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イミダゾール-2-アミンの合成

【化 2 5 8】



10

20

30

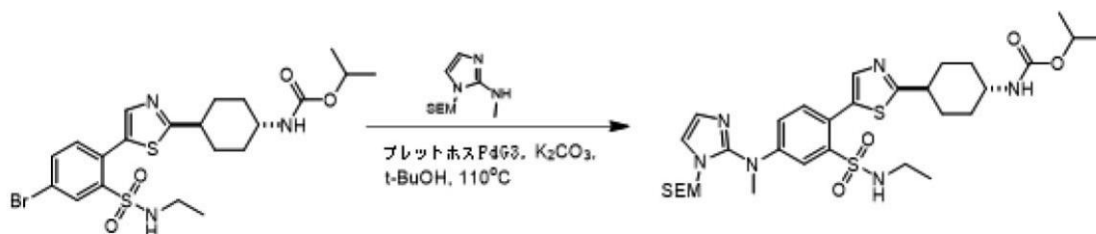
40

50

ジエトキシメトキシエタン (20 mL) 中の 1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル) イミダゾール-2-アミン (2 g, 9.3 mmol, 1 当量) の溶液を、100℃で 3 h 撹拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮した。残渣を、EtOH (20 mL) 中に溶解し、NaBH₄ (1.06 g, 28.1 mmol, 3 当量) を、この溶液へ 0℃で少量ずつ添加し、80℃で 2 h 撹拌した。反応混合物を、H₂O (10 mL) により 30℃でクエンチし、反応混合物を減圧下で濃縮し、溶媒を除去し、その後混合物を、H₂O (20 mL) で希釈し、酢酸エチル 90 mL (30 mL×3) により抽出した。一緒にした有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を生じ、これを分取-HPLC (カラム: Agela DuraShell C18、250×25 mm×10 μm; 移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 5% - 33%, 22 分間) により精製し、N-メチル-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル) イミダゾール-2-アミン (470 mg, 2.0 mmol, 収率 22%) を淡黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ=6.69 (d, J=1.71 Hz, 1H), 6.44-6.57 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.52-3.63 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 0.88-0.95 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。ESI [M+H]=228.0。

【0636】

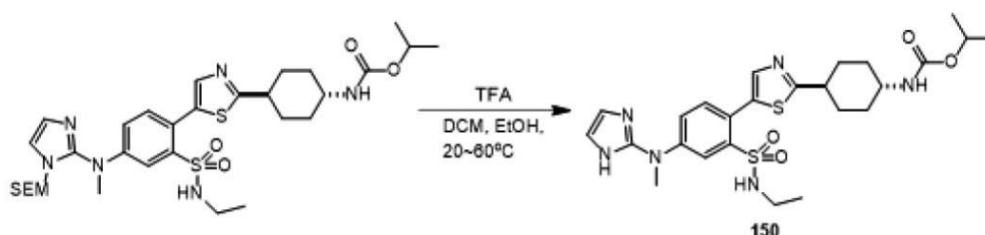
d) イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[メチル-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル) イミダゾール-2-イル] アミノ] フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメートの合成
【化259】



イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-ブromo-2-(エチルスルファモイル) フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート及び N-メチル-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル) イミダゾール-2-アミンから、全般的方法 F を使用した。ESI [M+H]=677.3。

【0637】

e) イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[1H-イミダゾール-2-イル (メチル) アミノ] フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート (化合物 150) の合成
【化260】

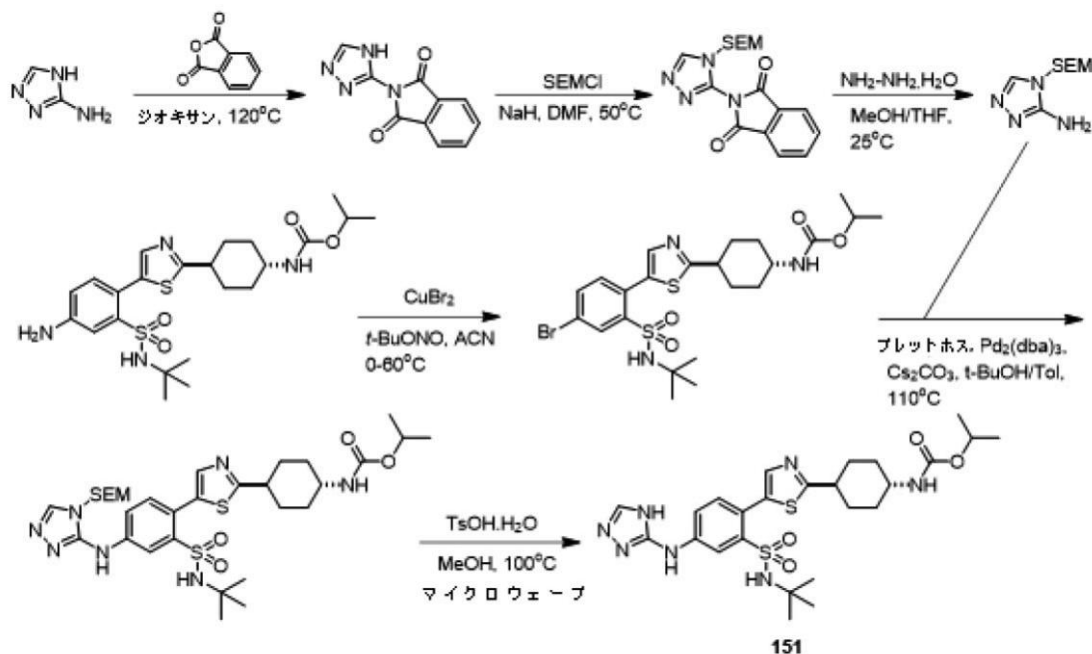


イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[メチル-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル) イミダゾール-2-イル] アミノ] フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメートから、全般的方法 I を使用した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ=8.11 (d, J=2.25 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.65-7.76 (m, 2H), 7.06 (s, 2H), 4.75 (br s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.

48 (tt, $J=11.58, 3.99\text{Hz}$, 1H), 3.05 (tt, $J=12.05, 3.52\text{Hz}$, 1H), 2.90 (q, $J=7.25\text{Hz}$, 2H), 2.22-2.34 (m, 2H), 2.02-2.15 (m, 2H), 1.73 (qd, $J=12.84, 3.00\text{Hz}$, 2H), 1.37-1.53 (m, 2H), 1.25 (br d, $J=6.25\text{Hz}$, 6H), 1.00-1.08 (m, 3H)。ESI $[M+H]=547.2$ 。

【0638】

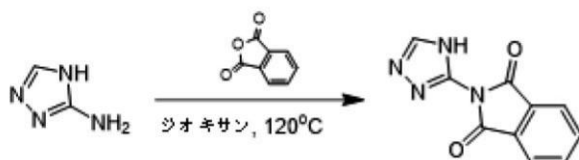
実施例125：イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(tert-ブチルスルファモイル)-4-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルアミノ)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物151) の調製
【化261】



【0639】

a) 2-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)イソインドリン-1, 3-ジオンの合成

【化262】

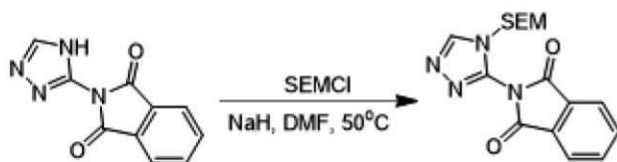


ジオキサン (200 mL) 中の 1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-アミン (8.4 g、99.9 mmol、1 当量) 及びイソベンゾフラン-1, 3-ジオン (14.80 g、99.9 mmol、1 当量) の混合物を、N₂大気下、 120°C で 10 h 撹拌した。この混合物を、 25°C に冷却し、その後濾過し、2-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)イソインドリン-1, 3-ジオン (14 g、65.3 mmol、収率 65.4%) を白色固形物として得た。ESI $[M-H]=212.9$ 。

【0640】

b) 2-[4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]イソインドリン-1, 3-ジオンの合成

【化 2 6 3】

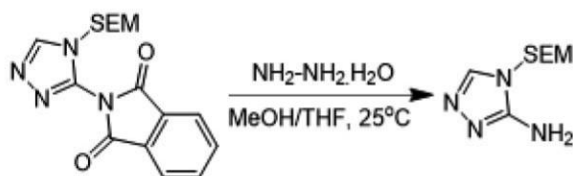


2-(クロロメトキシ)エチルトリメチルシラン (5.84 g、35.0 mmol、1.5 当量)、2-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン (5 g、23.3 mmol、1 当量) の混合物へ、DMF (50 mL) 中の NaH (1.40 g、35.0 mmol、油中 60%、1.5 当量) を添加し、次にこの混合物を、N₂ 大気下、50℃で 5 h 撹拌した。反応混合物を、H₂O (20 mL) によりクエンチし、酢酸エチル 180 mL (60 mL × 3) により抽出した。一緒にした有機層を、飽和 NaCl 水溶液 100 mL (20 mL × 5) により洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、2-[4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]イソインドリン-1,3-ジオン (9 g、粗) を黄色油状物として得た。ESI [M+H]=345.2。

【0641】

c) 4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-1,2,4-トリアゾール-3-アミンの合成

【化 2 6 4】



THF (40 mL) 及び MeOH (40 mL) 中の 2-[4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]イソインドリン-1,3-ジオン (8 g、23.2 mmol、1 当量) の溶液へ、NH₂-NH₂·H₂O (1.74 g、34.8 mmol、純度 98%、1.5 当量) を添加し、次にこの混合物を、N₂ 大気下、25℃で 10 h 撹拌した。混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 1 ~ 0 : 1) により精製し、4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-1,2,4-トリアゾール-3-アミン (2 g、9.3 mmol、収率 40%) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 8.11-8.25 (m, 1H), 5.25 (br s, 2H), 3.51-3.69 (m, 2H), 0.81-1.00 (m, 2H), -0.10-0.10 (m, 9H)。ESI [M+H]=215.1。

【0642】

d) イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-ブromo-2-(tert-ブチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメートの合成

10

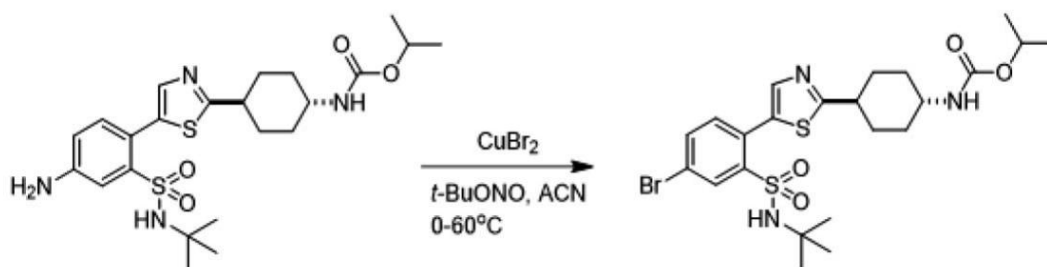
20

30

40

50

【化 2 6 5】



10

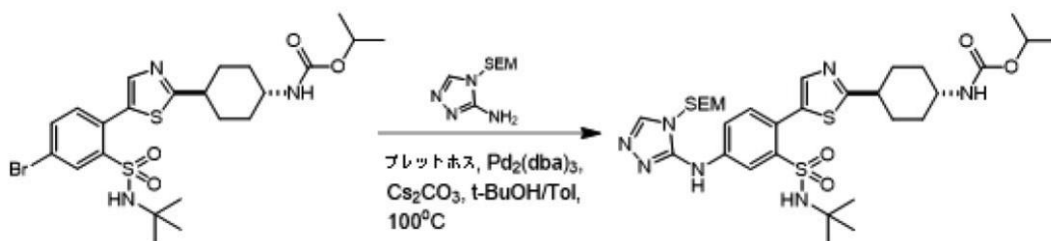
イソプロピル (trans-4-(5-(4-アミノ-2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメートから、全般的方法Lを使用した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.26 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.83-7.76 (m, 2H), 7.41 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.85-4.78 (m, 1H), 3.52-3.39 (m, 1H), 3.03 (tt, J=3.6, 12.0Hz, 1H), 2.28-2.18 (m, 2H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.70 (dq, J=2.6, 12.9Hz, 2H), 1.46-1.34 (m, 2H), 1.22 (br d, J=6.2Hz, 6H), 1.09 (s, 9H)。

【0 6 4 3】

e) イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(tert-ブチルスルファモイル)-4-[4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメートの合成

20

【化 2 6 6】



30

t-BuOH (1.5mL) 及びトルエン (1.5mL) 中のイソプロピル trans-N-[4-[5-[4-ブromo-2-(tert-ブチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (150mg、268.5 μmol、1当量)、4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-1,2,4-トリアゾール-3-アミン (86mg、402.8 μmol、1.5当量)、Cs₂CO₃ (175mg、537.1 μmol、2当量)、Brett-Hos (14mg、26.8 μmol、0.1当量) 及び Pd₂(dba)₃ (24mg、26.8 μmol、0.1当量) の混合物を、Ar大気下、100°Cで12h攪拌した。反応混合物を濃縮し、分取-TLC (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=1:1) により精製し、イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(tert-ブチルスルファモイル)-4-[4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (205mg、粗) を黄色固形物として得た。ESI [M+H]=692.3。

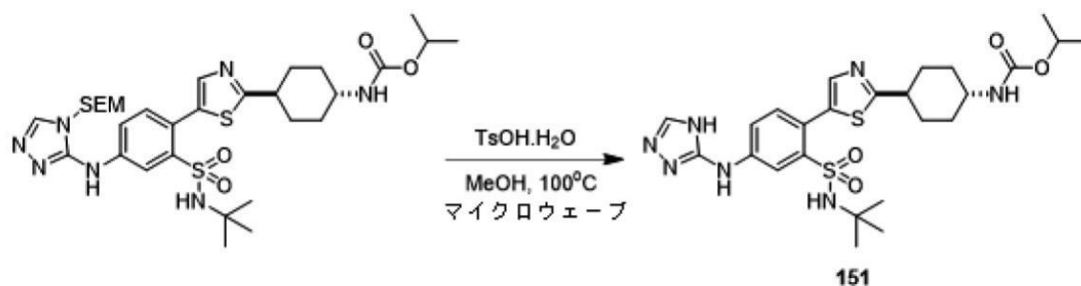
40

【0 6 4 4】

f) イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(tert-ブチルスルファモイル)-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルアミノ)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物151) の合成

50

【化 2 6 7】

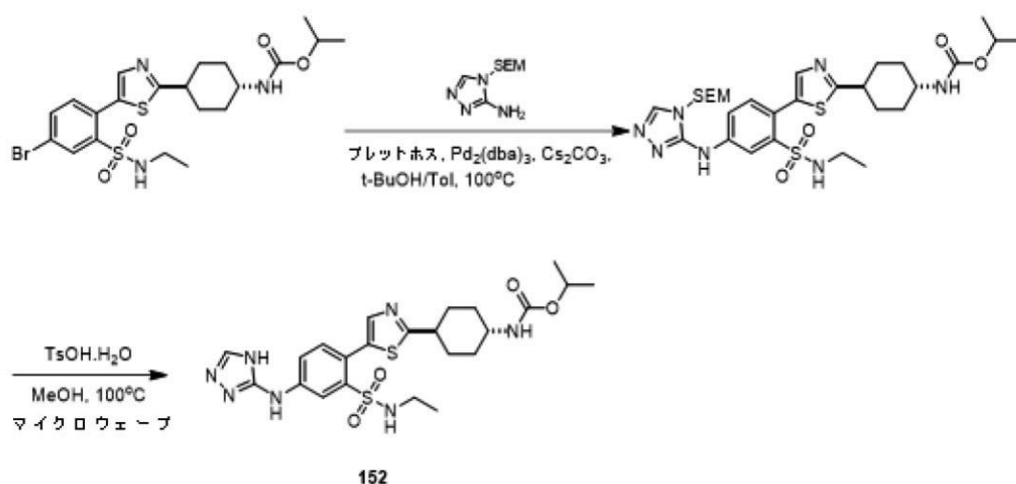


イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(tert-ブチルスルファモイル)-4-[4-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (80 mg、115.6 μmol、1 当量) 及び TsOH·H₂O (32 mg、173.4 μmol、1.5 当量) を、MeOH (3 mL) と共にマイクロウェーブチューブに入れた。密封したチューブを、マイクロウェーブで、100°C で 0.5 h 加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、分取-HPLC (TFA 条件; カラム: Nano-micro Kromasil C18、80×25 mm×3 μm; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 24%-58%、7 分間) により精製し、イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(tert-ブチルスルファモイル)-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルアミノ)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (7 mg、13.3 μmol、収率 12%、純度 100%) を淡黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ=9.74 (s, 1H), 8.40 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.30 (br s, 1H), 7.68 (dd, J=2.3, 8.5 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.30 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.00 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.72 (td, J=6.2, 12.5 Hz, 1H), 3.30 (td, J=3.6, 7.4 Hz, 1H), 2.87 (tt, J=3.4, 11.9 Hz, 1H), 2.11 (br d, J=11.7 Hz, 2H), 1.90 (br d, J=10.4 Hz, 2H), 1.55 (dq, J=2.6, 12.7 Hz, 2H), 1.37-1.25 (m, 2H), 1.14 (d, J=6.4 Hz, 6H), 1.07 (s, 9H)。ESI [M+H]=562.3。

【0645】

実施例 126: イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルアミノ)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 152) の調製

【化 2 6 8】

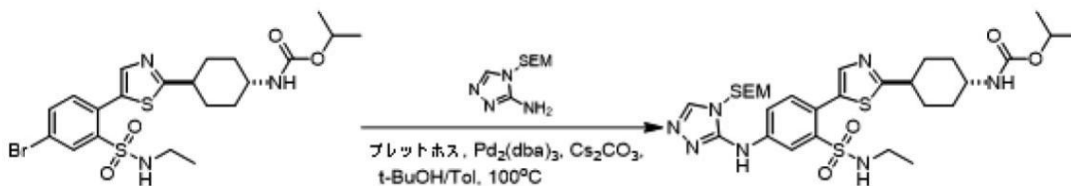


【0646】

a) イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-

4-[[4-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメートの合成

【化269】



10

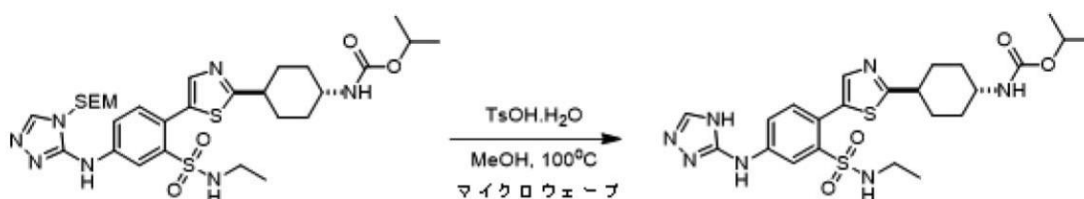
トルエン (2 mL) 及び $t\text{-BuOH}$ (2 mL) 中のイソプロピル trans-N- [4- [5- [4-ブromo-2- (エチルスルファモイル) フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート (0.13 g, 245.0 μmol 、1 当量)、4- (2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-1,2,4-トリアゾール-3-アミン (105 mg, 490.1 μmol 、2 当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22 mg, 24.5 μmol 、0.1 当量)、 Cs_2CO_3 (159 mg, 490.1 μmol 、2 当量) 及びジシクロヘキシル- [3,6-ジメトキシ-2- (2,4,6-トリイソプロピルフェニル) フェニル] ホスファン (13 mg, 24.5 μmol 、0.1 当量) の混合物を、 N_2 大気下、 100°C で 12 h 攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、残渣を生じ、これを分取-TLC (SiO_2 、石油エーテル：酢酸エチル = 0 : 1) により精製し、イソプロピル trans-N- [4- [5- [2- (エチルスルファモイル)-4- [[4- (2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル] アミノ] フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート (120 mg, 180.7 μmol 、収率 74%) を黄色固形物として得た。ESI $[\text{M}+\text{H}] = 664.3$ 。

20

【0647】

b) イソプロピル trans-N- [4- [5- [2- (エチルスルファモイル)-4- (4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルアミノ) フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート (化合物 152) の合成

【化270】



152

30

イソプロピル trans-N- [4- [5- [2- (エチルスルファモイル)-4- [[4- (2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル] アミノ] フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート (95 mg, 143.0 μmol 、1 当量) 及び $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (40 mg, 214.6 μmol 、1.5 当量) の混合物を、 MeOH (2 mL) と共に、マイクロウェーブチューブへ入れた。密封したチューブを、マイクロウェーブで、 100°C で 0.5 h 加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を生じ、これを分取-HPLC (TFA条件；カラム：Phenomenex Luna C18、 $100 \times 30 \text{ mm} \times 5 \mu\text{m}$ ；移動相：[水 (0.1% TFA) - ACN]；B%：15% - 50%、12 分間) により精製し、イソプロピル trans-N- [4- [5- [2- (エチルスルファモイル)-4- (4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルアミノ) フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート (38 mg, 72.9 μmol 、収率 51%) を黄色ゴム状物として得た。 $^1\text{H NMR}$

40

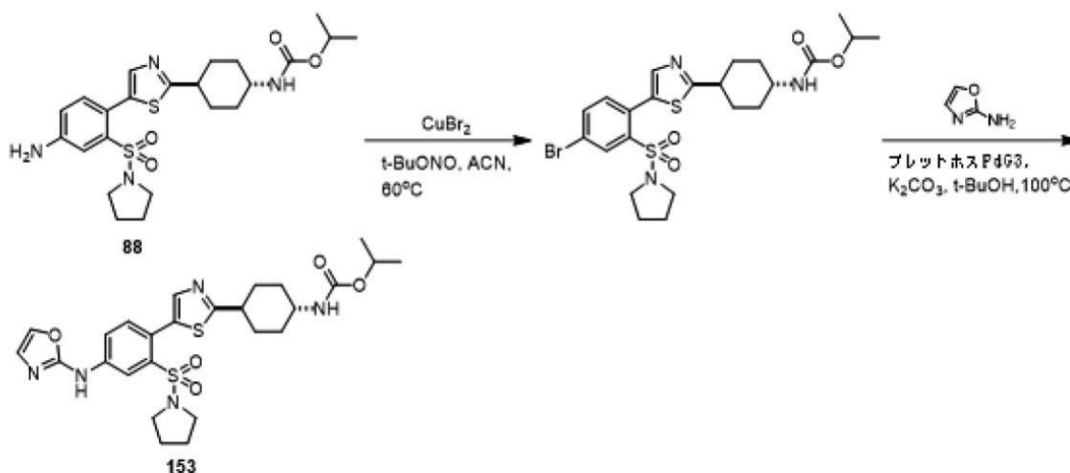
50

(400MHz, DMSO- d_6) δ =9.94-9.78 (m, 1H), 8.44-8.33 (m, 2H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.15-7.06 (m, 1H), 4.84 (td, J =6.2, 12.4Hz, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.04-2.90 (m, 3H), 2.27-2.19 (m, 2H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 2H), 1.50-1.36 (m, 2H), 1.26 (d, J =6.3Hz, 6H), 1.12-1.04 (m, 3H)。ESI $[M+H]$ =534.3。

【0648】

実施例127：イソプロピル *trans*-[4-[5-[4-(オキサゾール-2-イルアミノ)-2-ピロリジン-1-イルスルホニル-フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート(153)の調製

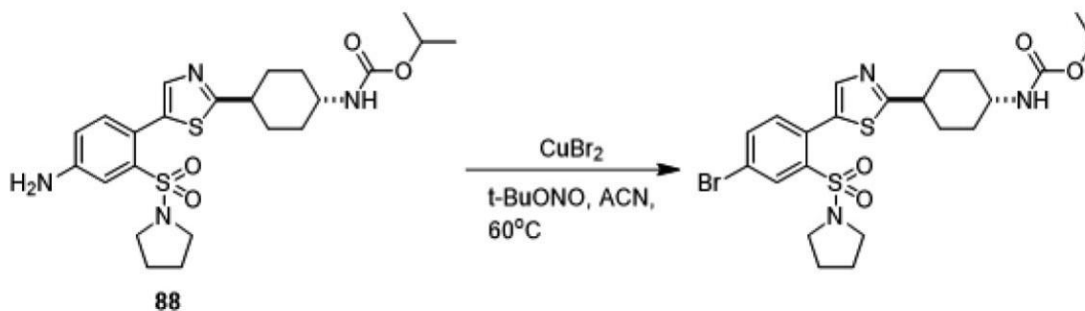
【化271】



【0649】

a) イソプロピル *trans*-N-[4-[5-(4-ブromo-2-ピロリジン-1-イルスルホニル-フェニル)チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメートの合成

【化272】

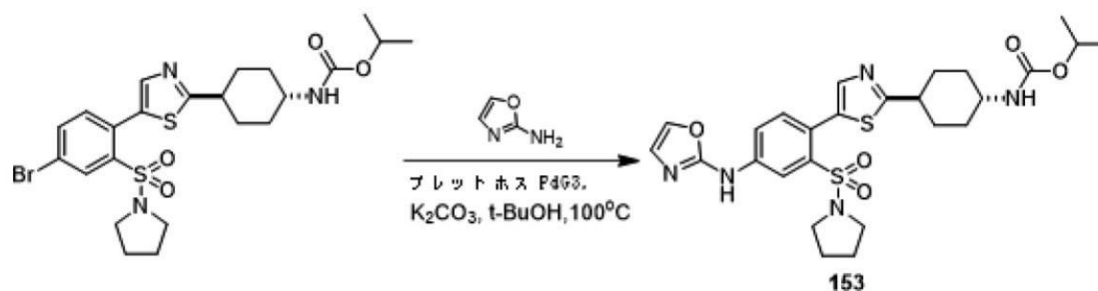


イソプロピル *trans*-N-[4-[5-(4-アミノ-2-ピロリジン-1-イルスルホニル-フェニル)チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメートから、全般的方法Lを使用した。 ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ =8.23 (d, J =2.00Hz, 1H), 7.86 (dd, J =8.19, 2.06Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.46 (d, J =8.13Hz, 1H), 4.80-4.86 (m, 1H), 3.47 (tt, J =11.44, 3.63Hz, 1H), 3.02-3.09 (m, 1H), 2.97 (br t, J =6.63Hz, 4H), 2.19-2.25 (m, 2H), 2.09 (br d, J =10.26Hz, 2H), 1.77-1.82 (m, 4H), 1.64-1.75 (m, 2H), 1.41-1.46 (m, 2H), 1.24 (br d, J =6.00Hz, 6H)。ESI $[M+H]$ =556.1/558.1。

【0650】

b) イソプロピル *trans*-[4-[5-[4-(オキサゾール-2-イルアミノ)-2-ピロリジン-1-イルスルホニル-フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘ

キシル] カルバメート (化合物 153) の合成
【化 273】



10

イソプロピル *trans*-N-[4-[5-(4-ブromo-2-ピロリジン-1-イルスルホニル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート及び2-アミノオキサゾールから、全般的方法Fを使用した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.27 (d, J=2.38Hz, 1H), 7.68 (dd, J=8.38, 2.38Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.41 (d, J=0.88Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.38Hz, 1H), 6.89 (d, J=0.75Hz, 1H), 4.72 (br s, 1H), 3.30-3.41 (m, 1H), 3.00 (s, 4H), 2.85-2.94 (m, 1H), 2.05-2.16 (m, 2H), 1.92-2.01 (m, 2H), 1.76 (dt, J=6.47, 3.46Hz, 4H), 1.59 (qd, J=12.86, 2.94Hz, 2H), 1.31 (qd, J=12.55, 3.13Hz, 2H), 1.13 (br d, J=6.13Hz, 6H)。ESI [M+H]⁺=560.1。

20

【0651】

実施例128：イソプロピル (trans-4-(5-(2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-4-(オキサゾール-2-イルアミノ)フェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート (化合物42) の調製

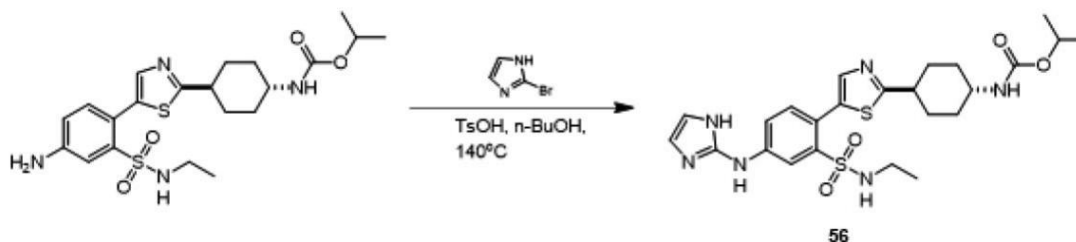
化合物153と同じプロトコルに従い及び同じ反応条件下で、化合物42を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.44 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.81 (dd, J=2.5, 8.4Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.52 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.00 (d, J=1.0Hz, 1H), 4.84-4.80 (m, 1H), 3.48 (tt, J=3.8, 11.7Hz, 1H), 3.02 (tt, J=3.5, 12.1Hz, 1H), 2.29-2.21 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.72 (dq, J=3.0, 12.9Hz, 2H), 1.49-1.38 (m, 2H), 1.25 (br d, J=6.1Hz, 6H), 1.16 (s, 9H)。ESI [M+H]⁺=562.2。

30

【0652】

実施例129：イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物56) の調製

【化 274】



40

イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-アミノ-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート及び2-ブromo-1H-イミダゾールから、全般的方法Kを使用した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=7.90 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.78-7.69 (m, 1H), 7.59-7.44 (m, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.85-4.76 (m, 1H), 3.52-3.38 (m, 1H), 3.02 (tt, J=3.4, 12.0Hz, 1H), 2.93-

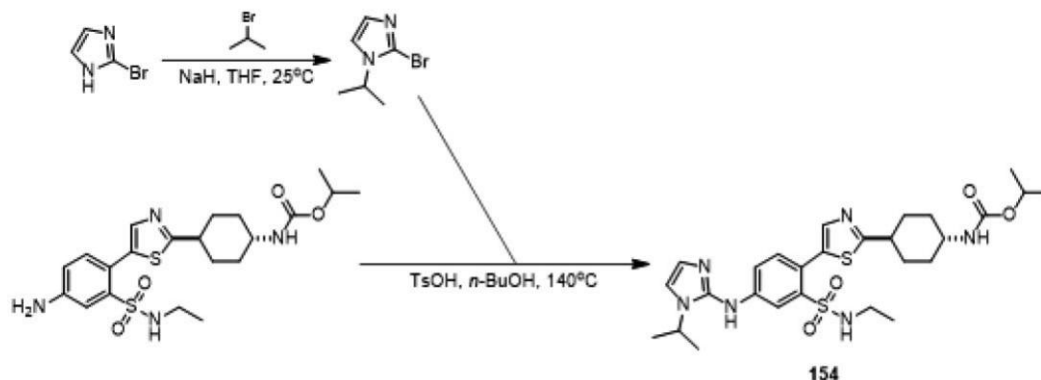
50

2.80 (m, 2H), 2.34-2.14 (m, 2H), 2.13-2.02 (m, 2H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.41 (dq, $J=3.1, 12.6\text{Hz}$, 2H), 1.22 (br d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H), 1.05-0.97 (m, 3H)。ESI $[M+H]=533.2$ 。

【0653】

実施例130：イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(1-イソプロピルイミダゾール-2-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート（化合物154）の調製

【化275】



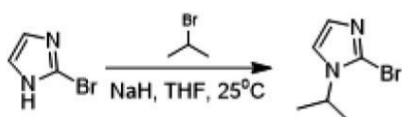
10

20

【0654】

a) 2-ブロモ-1-イソプロピル-イミダゾールの合成

【化276】



THF (3 mL) 中の2-ブロモ-1H-イミダゾール (300 mg、2 mmol、1当量)、NaH (245 mg、6 mmol、油中60%、3当量) の混合物へ、2-ブロモプロパン (753 mg、6 mmol、3当量) を添加した。この混合物を、 N_2 大気下、25°Cで6 h 攪拌した。反応混合物を、 H_2O (10 mL) によりクエンチし、EtOAc 60 mL (20 mL $\times$ 3) により抽出した。一緒にした有機層を、飽和NaCl水溶液 60 mL (12 mL $\times$ 5) により洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取-HP LC (カラム：Nano-micro Kromasil C18、100 $\times$ 30 mm $\times$ 5 μm ；移動相：[水 (0.1% TFA) - ACN]；B%：1% - 25%、10分間) により精製し、2-ブロモ-1-イソプロピル-イミダゾール (300 mg、2 mmol、収率78%) を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.36 (d, $J=1.76\text{Hz}$, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.59 (spt, $J=6.73\text{Hz}$, 1H), 1.50 (d, $J=6.62\text{Hz}$, 6H)。ESI $[M+H]=188.9/190.9$ 。

30

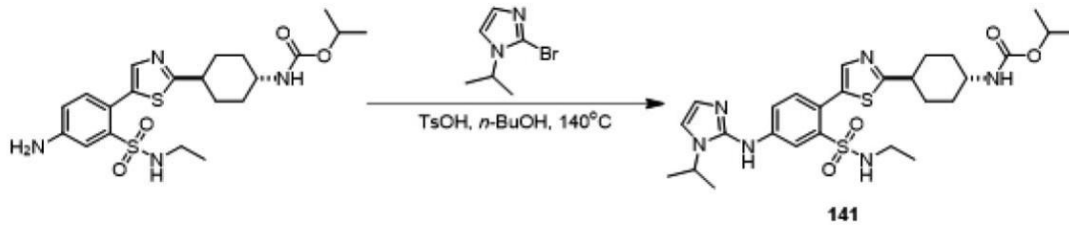
40

【0655】

b) イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(1-イソプロピルイミダゾール-2-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート（化合物154）の合成

50

【化 2 7 7】

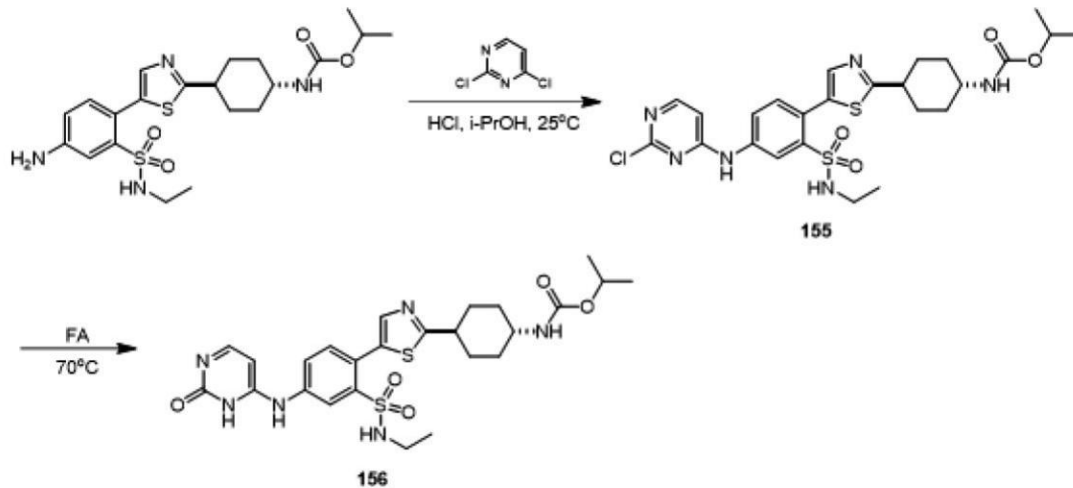


イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-アミノ-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート及び2-ブromo-1-イソプロピル-1H-イミダゾールから、全般的方法Kを使用した。¹H NMR (メタノール-*d*₄, 400MHz) δ =7.87 (d, 1H, *J*=2.4Hz), 7.7-7.8 (m, 1H), 7.5-7.6 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.23 (d, 1H, *J*=2.4Hz), 4.63 (quin, 1H, *J*=6.8Hz), 3.45 (br t, 1H, *J*=11.6Hz), 3.1-3.2 (m, 1H), 3.0-3.1 (m, 1H), 2.8-2.9 (m, 2H), 2.24 (br d, 2H, *J*=12.6Hz), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.6-1.8 (m, 2H), 1.55 (d, 6H, *J*=6.6Hz), 1.3-1.5 (m, 2H), 1.22 (br d, 6H, *J*=6.0Hz), 0.9-1.0 (m, 3H)。ESI [M+H]=575.2。

【0 6 5 6】

実施例 131：イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(2-ヒドロキシピリミジン-4-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 156) の合成

【化 2 7 8】



【0 6 5 7】

a) イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-[(2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ]-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 155) の合成

10

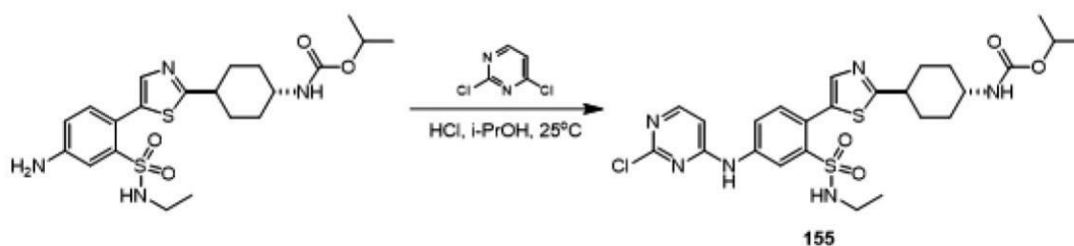
20

30

40

50

【化 2 7 9】



10

i-PrOH (2 mL) 中のイソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-アミノ-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (200 mg、429 μmol 、1.0 当量) の溶液へ、2,4-ジクロロピリミジン (127 mg、857 μmol 、2.0 当量) 及び HCl (12 M、1 滴) を添加し、この混合物を、25°C で 1 h 攪拌した。その後反応混合物を、減圧下で濃縮し、イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-[(2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ]-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (350 mg、粗) を黄色油状物として得た。この粗物質 40 mg を、分取-HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18、150 $\times$ 30 mm $\times$ 5 μm ; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 45% - 65%、10 分間) により精製し、純粋な化合物 CYT-2056 (2.93 mg、純度 86.4%) を灰色固形物として生じた。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ = 8.50 (d, J = 2.20 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 5.87 Hz, 1H), 7.90-8.00 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 6.80 (d, J = 5.99 Hz, 1H), 4.82-4.84 (m, 1H), 3.48 (ddd, J = 3.55, 7.83, 11.74 Hz, 1H), 3.03 (q, J = 7.30 Hz, 3H), 2.27 (br d, J = 12.23 Hz, 2H), 2.05-2.15 (m, 2H), 1.73 (dq, J = 3.12, 12.82 Hz, 2H), 1.44 (dq, J = 3.36, 12.53 Hz, 2H), 1.25 (br d, J = 6.11 Hz, 6H), 1.10 (t, J = 7.21 Hz, 3H)。ESI [M+H] = 579.2。

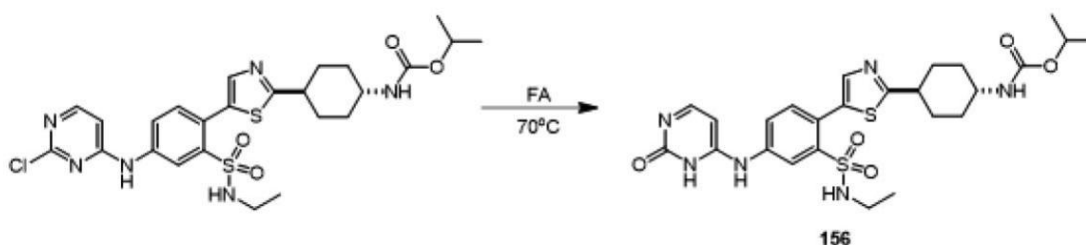
20

【0658】

b) イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(2-ヒドロキシピリミジン-4-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 156) の合成

30

【化 2 8 0】



40

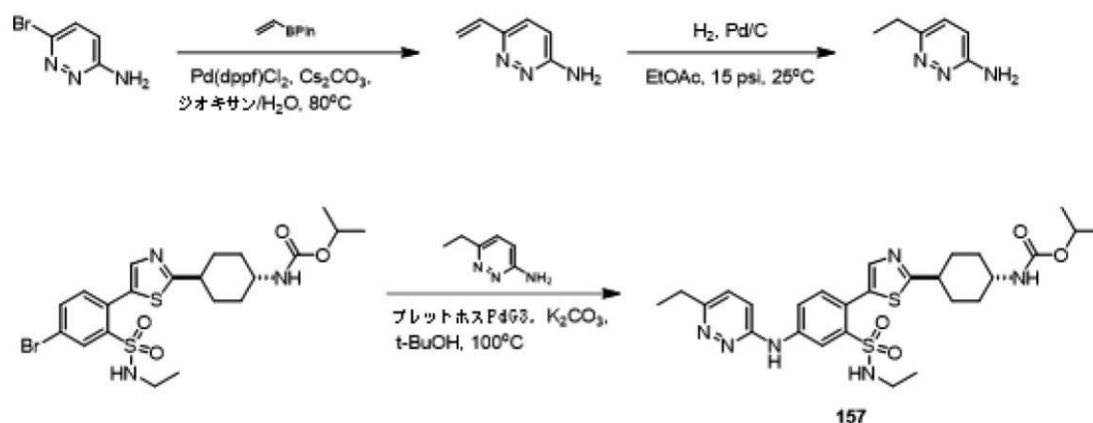
ギ酸 (2.5 mL) 中のイソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-[(2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ]-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (250 mg、432 μmol 、1.0 当量) の混合物を、70°C で 12 h 攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、その後分取-HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18、200 $\times$ 40 mm $\times$ 10 μm ; 移動相: [水 (0.2% FA) - ACN]; B%: 1% - 30%、8 分間) により精製し、イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(2-ヒドロキシピリミジン-4-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (7 mg、13 μmol 、収率 3%、純度 97%) を白色固

50

形物として得た。 ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ =8.82 (s, 1H), 7.94 (dd, J =2.14, 8.38Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 (d, J =7.09Hz, 1H), 7.48 (d, J =8.31Hz, 1H), 6.09 (d, J =7.09Hz, 1H), 4.76-4.83 (m, 1H), 3.42-3.55 (m, 1H), 2.93-3.08 (m, 3H), 2.26 (br d, J =12.23Hz, 2H), 2.10 (br d, J =10.39Hz, 2H), 1.65-1.79 (m, 2H), 1.37-1.51 (m, 2H), 1.25 (br d, J =6.11Hz, 6H), 1.13 (t, J =7.21Hz, 3H)。ESI $[M+H]=561.2$ 。

【0659】

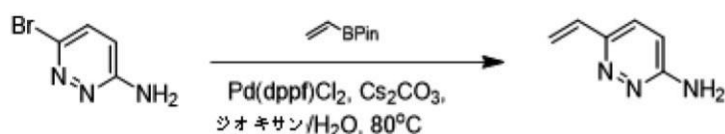
実施例132：イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-[(6-エチルピリダジン-3-イル) アミノ] -2-(エチルスルファモイル) フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート (化合物157) の調製
【化281】



【0660】

a) 6-ビニルピリダジン-3-アミンの合成

【化282】



ジオキサン (20 mL) / H_2O (10 mL) 中の4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (1.1 g、6.9 mmol、1.2当量)、6-ブロモピリダジン-3-アミン (1 g、5.8 mmol、1.0当量)、 Cs_2CO_3 (5.6 g、17.3 mmol、3.0当量) 及び $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (420 mg、57 μmol 、0.1当量) の混合物を、 N_2 大気下、80°Cで3 h 攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル：酢酸エチル=10：1～0：1) により精製し、6-ビニルピリダジン-3-アミン (0.3 g、2.5 mmol、収率43%) を淡黄色固形物として得た。ESI $[M+H]=122.0$ 。

【0661】

b) 6-エチルピリダジン-3-アミンの合成

10

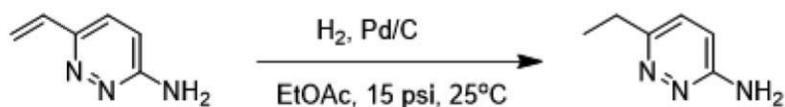
20

30

40

50

【化 2 8 3】

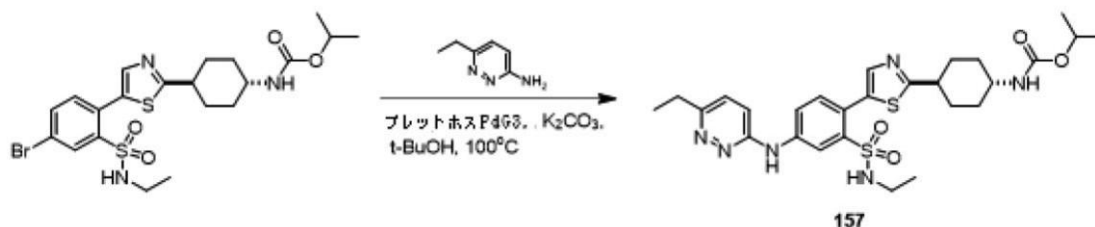


EtOAc (20 mL) 中の 6-ビニルピリダジン-3-アミン (0.3 g、2.5 mmol、1.0 当量) 及び AcOH (15 mg、248 μmol、0.1 当量) の溶液へ、Pd/C (100 mg、純度 10%) を N₂ 下で添加した。この懸濁液を、真空下で脱気し、H₂ により 3 回掃流し、その後 H₂ (15 psi) 下、25°C で 2 h 攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、その後、分取- HPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX C18、75 × 30 mm × 3 μm; 移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 1% - 15%、10 分間) により精製し、6-エチルピリダジン-3-アミン (220 mg、1.8 mmol、収率 72%) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 7.30-7.24 (m, 1H), 6.96-6.86 (m, 1H), 2.80-2.69 (m, 2H), 1.33-1.19 (m, 3H)。ESI [M+H]⁺ = 124.2。

【0662】

c) イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-[(6-エチルピリダジン-3-イル) アミノ] - 2-(エチルスルファモイル) フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート (化合物 157) の合成

【化 2 8 4】



イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-ブromo-2-(エチルスルファモイル) フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート及び 6-エチルピリダジン-3-アミンから、全般的な方法 F を使用した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 8.61-8.53 (m, 1H), 8.11-8.02 (m, 1H), 7.95-7.88 (m, 1H), 7.87-7.79 (m, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 4.86 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.53-3.41 (m, 1H), 3.12-3.00 (m, 3H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.32-2.19 (m, 2H), 2.15-1.94 (m, 2H), 1.78-1.57 (m, 2H), 1.53-1.37 (m, 5H), 1.29-1.18 (m, 6H), 1.09-0.92 (m, 3H)。ESI [M+H]⁺ = 573.2。

【0663】

実施例 133: イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-[(5-エチルピリダジン-3-イル) アミノ] - 2-(エチルスルファモイル) フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート (化合物 158) の合成

10

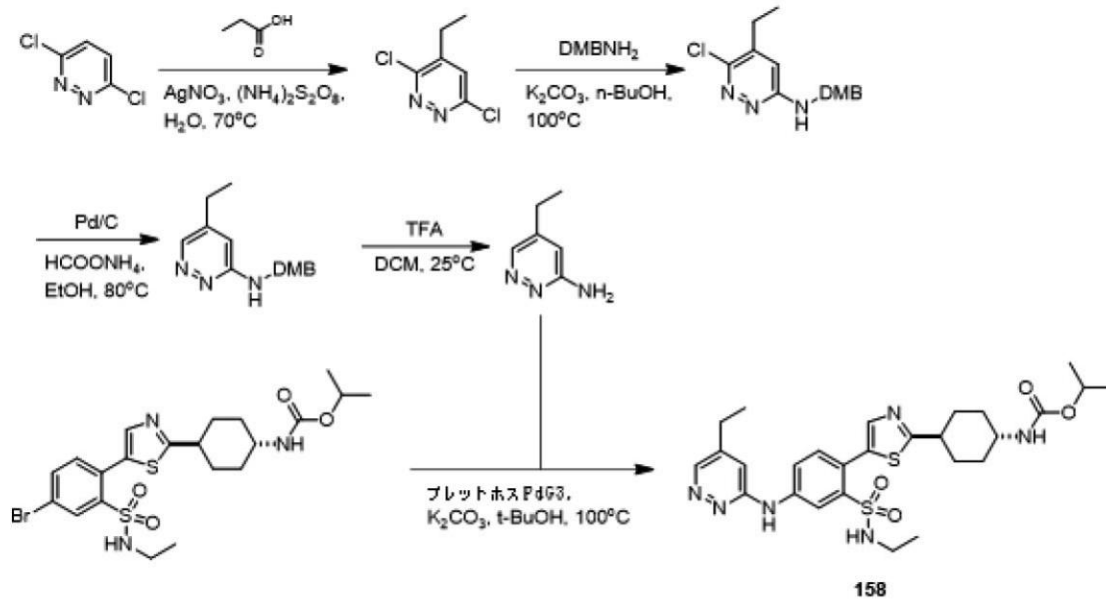
20

30

40

50

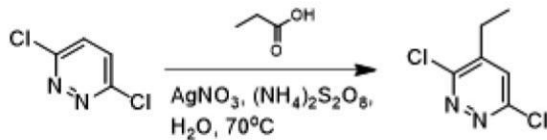
【化 2 8 5】



【0 6 6 4】

a) 3, 6-ジクロロ-4-エチル-ピリダジンの合成

【化 2 8 6】



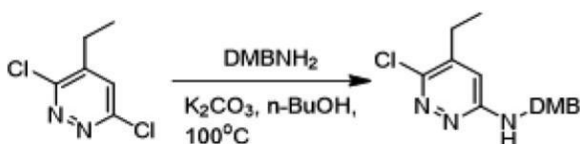
AgNO₃ (570 mg、3.4 mmol、0.1 当量)、プロピオン酸 (3.0 g、40.3 mmol、1.2 当量) 及び TFA (0.1 mL) を、その順番で、H₂O (50 mL) 中の 3, 6-ジクロロピリダジン (5.0 g、34.0 mmol、1.0 当量) の溶液へ添加した。この反応溶液を、70℃に加熱し、その後 (NH₄)₂S₂O₈ (15.3 g、68 mmol、2.0 当量) をゆっくり添加した。この反応物を、70℃で 12 h 攪拌し、その後ジクロロメタン (90 mL、30 mL × 3) により抽出した。一緒にした有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を生じた。この残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1 ~ 5 : 1) により精製し、3, 6-ジクロロ-4-エチル-ピリダジン (3.1 g、17.5 mmol、収率 52%) を黄色油状物として得、これを直接次工程で使用した。

30

【0 6 6 5】

b) 6-クロロ-N-[(2, 4-ジメトキシフェニル)メチル]-5-エチル-ピリダジン-3-アミンの合成

【化 2 8 7】



n-BuOH (50 mL) 中の 3, 6-ジクロロ-4-エチル-ピリダジン (3.1 g

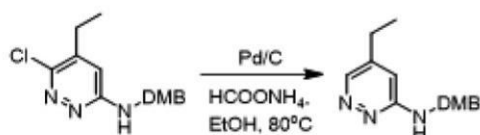
50

、17.5 mmol、1当量)の溶液へ、(2,4-ジメトキシフェニル)メタンアミン(4.4 g、26.3 mmol、1.5当量)及び K_2CO_3 (4.8 g、35.0 mmol、2.0当量)を添加した。この混合物を、100℃で12 h 攪拌し、その後減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル：酢酸エチル=3：1～1：1)により精製し、6-クロロ-N-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチル]-5-エチルピリダジン-3-アミン(700 mg、2 mmol、収率13%)を淡黄色油状物として得た。

【0666】

c) N-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチル]-5-エチルピリダジン-3-アミンの合成

【化288】

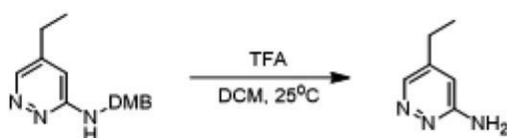


EtOH(40 mL)中の6-クロロ-N-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチル]-5-エチルピリダジン-3-アミン(600 mg、2.0 mmol、1.0当量)、Pd/C(10 mg、純度10%)、TEA(20 mg、195 μ mol、0.1当量)及び $HCOONH_4$ (3.7 g、58.5 mmol、30当量)の混合物を、 N_2 大気下、80℃で1 h 攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、溶媒を除去した。残渣を、 H_2O (10 mL)により希釈し、EtOAc(60 mL、20 mL×3)により抽出し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、N-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチル]-5-エチルピリダジン-3-アミン(700 mg、粗)を黄色油状物として得た。ESI $[M+H]=274.1$ 。

【0667】

d) 5-エチルピリダジン-3-アミンの合成

【化289】



DCM(6 mL)/TFA(2 mL)中のN-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチル]-5-エチルピリダジン-3-アミン(600 mg、2 mmol、1.0当量)の混合物を、25℃で1 h 攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、その後分取-HPLC(カラム：Phenomenex luna C18、250×50 mm×10 μ m；移動相：[水(0.1% TFA)-ACN]；B%：1%-20%、10分間)により精製し、5-エチルピリダジン-3-アミン(250 mg、2 mmol、収率92%)を白色固形物として得た。 ^1H NMR(400 MHz, メタノール- d_4) δ =8.34(d, J =1.4 Hz, 1H), 7.26(s, 1H), 2.77(q, J =7.4 Hz, 2H), 1.32(t, J =7.5 Hz, 3H)。ESI $[M+H]=124.0$ 。

【0668】

e) イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-[(5-エチルピリダジン-3-イル)アミノ]-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート(化合物158)の合成

10

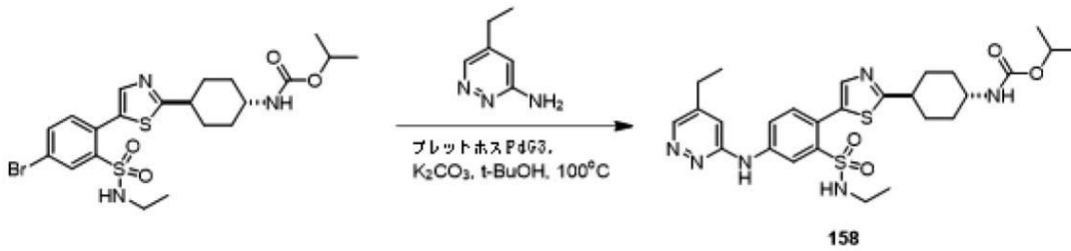
20

30

40

50

【化 2 9 0】

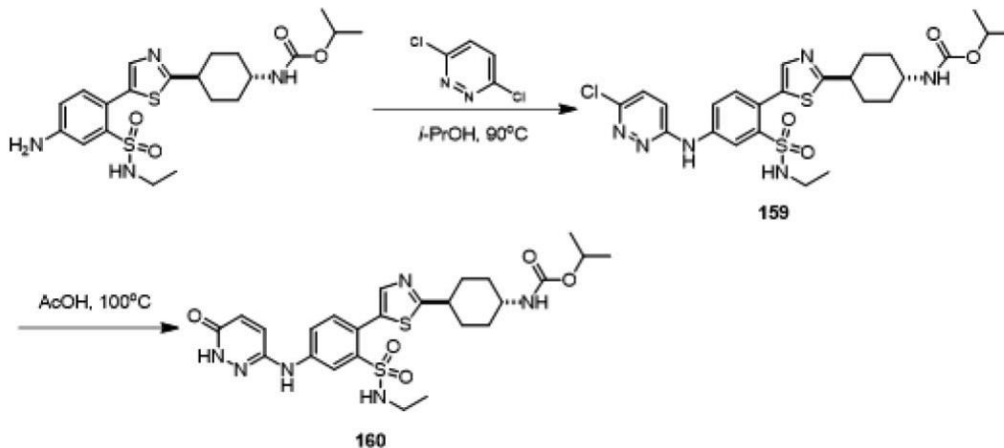


イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-ブromo-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート及び5-エチルピリダジンを3-アミンから、全般的方法Fを使用した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.94 (s, 1H), 8.52 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.95 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 3.48 (tt, J=4.0, 11.6Hz, 1H), 3.05 (tt, J=3.5, 12.0Hz, 1H), 2.97-2.83 (m, 4H), 2.27 (br d, J=12.3Hz, 2H), 2.10 (br d, J=10.3Hz, 2H), 1.73 (dq, J=3.0, 12.8Hz, 2H), 1.51-1.34 (m, 5H), 1.25 (br d, J=6.1Hz, 6H), 1.05 (t, J=7.2Hz, 3H)。ESI [M+H]=573.2。

【0 6 6 9】

実施例 134：イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(6-オキソ-1H-ピリダジン-3-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 160) の調製

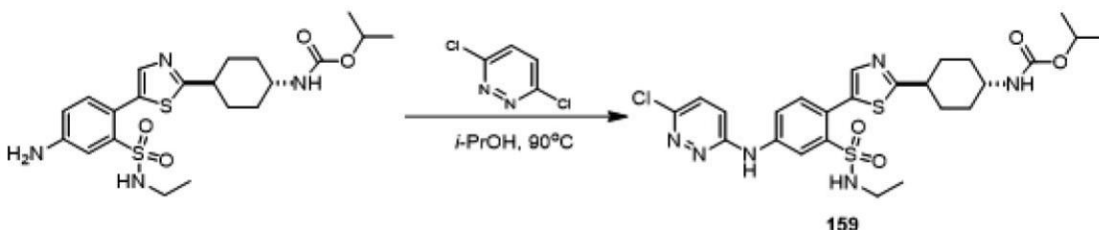
【化 2 9 1】



【0 6 7 0】

a) イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-[(6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ]-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 159) の合成

【化 2 9 2】

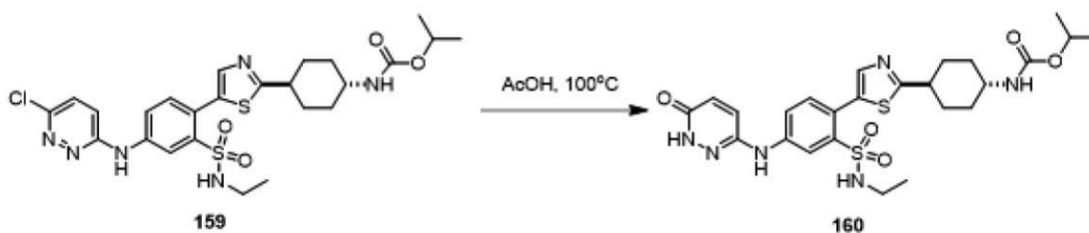


i-PrOH (5mL) 中のイソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-アミ

ノー 2 - (エチルスルファモイル) フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート (500 mg、1 mmol、1.0 当量)、3, 6-ジクロロピリダジン (160 mg、1 mmol、1.0 当量) の混合物を、90 °C で 12 h 攪拌した。この反応混合物を、減圧下で濃縮し、溶媒を除去した。残渣を、EtOAc (10 mL) により摩砕し、イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-[(6-クロロピリダジン-3-イル) アミノ]-2-(エチルスルファモイル) フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート (200 mg、345 μ mol、収率 32%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ = 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.04-7.94 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.82-4.77 (m, 1H), 3.45 (br t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.95 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.24 (br d, J = 13.5 Hz, 2H), 2.07 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.78-1.60 (m, 2H), 1.48-1.35 (m, 2H), 1.22 (br d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.13-0.99 (m, 3H)。ESI [M+H] = 579.2。

【0671】

b) イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(6-オキソ-1H-ピリダジン-3-イル) アミノ] フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート (化合物 160) の合成
【化293】



AcOH (1 mL) 中のイソプロピル trans-N-[4-[5-[4-[(6-クロロピリダジン-3-イル) アミノ]-2-(エチルスルファモイル) フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート (30 mg、52 μ mol、1 当量) の混合物を、100 °C で 2 h 攪拌し、その後減圧下で濃縮し、AcOH を除去した。残渣を、SFC (カラム: (s,s) WHELK-01 (250 mm $\times$ 30 mm、5 μ m); 移動相: [0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA]; B%: 50%-50%、分間) により、その後分取- HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18、150 $\times$ 30 mm $\times$ 5 μ m; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 30%-60%、10 分間) により精製し、イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(6-オキソ-1H-ピリダジン-3-イル) アミノ] フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート (1 mg、2 μ mol、収率 3%、純度 97%) を淡黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ = 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.83-4.73 (m, 1H), 3.45 (br t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.05-2.94 (m, 1H), 2.89 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.23 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 2.07 (br d, J = 10.6 Hz, 2H), 1.76-1.62 (m, 2H), 1.47-1.35 (m, 2H), 1.29-1.20 (m, 6H), 1.06-0.98 (m, 3H)。ESI [M+H] = 561.2。

【0672】

実施例 135: イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(5-メチルピリダジン-3-イル) アミノ] フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート (化合物 161) の調製

10

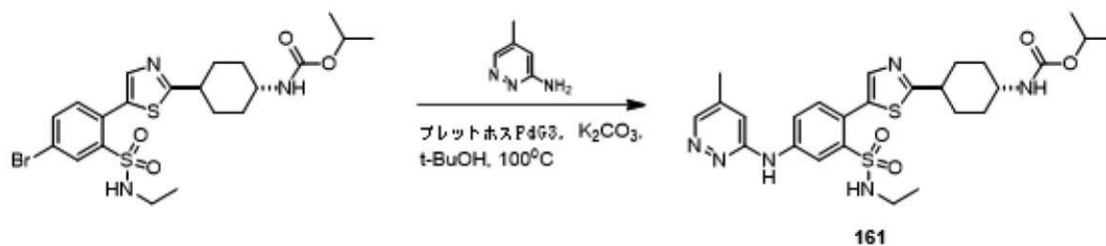
20

30

40

50

【化 2 9 4】



10

イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-ブromo-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート及び5-メチルピリダジン-3-アミンから、全般的方法Fを使用した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.86 (br s, 1H), 8.46 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.89 (dd, J=2.2, 8.4Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.59-7.49 (m, 2H), 4.84-4.78 (m, 1H), 3.45 (tt, J=3.9, 11.6Hz, 1H), 3.03 (tt, J=3.3, 12.0Hz, 1H), 2.89 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.29-2.19 (m, 2H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.70 (dq, J=3.0, 12.8Hz, 2H), 1.47-1.33 (m, 2H), 1.22 (br d, J=6.0Hz, 6H), 1.02 (t, J=7.3Hz, 3H)。ESI [M+H]=559.3。

【0 6 7 3】

実施例 136：イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(6-メチルピリダジン-3-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 162) の調製

20

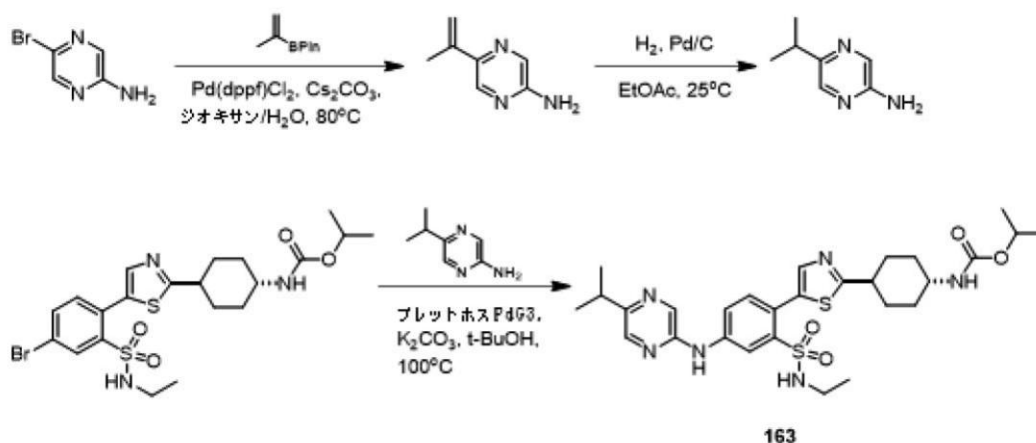
化合物 161 と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物 162 を調製した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=10.08 (br s, 1H), 8.40 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.00 (dd, J=2.3, 8.5Hz, 1H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.52-7.29 (m, 3H), 7.02 (br d, J=8.6Hz, 1H), 3.34-3.30 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 1H), 2.99-2.78 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.60-2.56 (m, 2H), 2.22-2.10 (m, 2H), 1.67-1.50 (m, 2H), 1.45-1.27 (m, 2H), 1.17 (d, J=6.3Hz, 6H), 0.97 (t, J=7.2Hz, 3H)。ESI [M+H]=559.2。

【0 6 7 4】

実施例 137：イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(5-イソプロピルピラジン-2-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 163) の調製

30

【化 2 9 5】



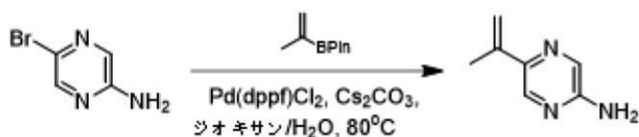
40

【0 6 7 5】

a) 5-イソプロペニルピラジン-2-アミンの合成

50

【化 2 9 6】

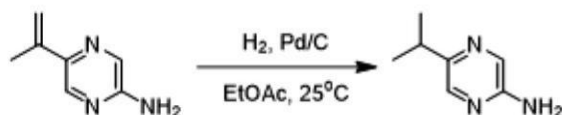


ジオキサン（20 mL）／H₂O（10 mL）中の5-ブロモピラジン-2-アミン（1.0 g、5.8 mmol、1.0 当量）、2-イソプロペニル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（1.3 g、7.5 mmol、1.3 当量）、Cs₂CO₃（5.6 g、17.2 mmol、3.0 当量）及びPd(dppf)Cl₂（421 mg、575 μmol、0.1 当量）の混合物を、N₂大気下、80℃で12 h 攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、溶媒を除去し、その後残渣を、H₂O（10 mL）により希釈し、EtOAc（90 mL、30 mL×3）により抽出した。一緒にした有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル＝10：1～5：1～1：1～0：1）により精製し、5-イソプロペニルピラジン-2-アミン（750 mg、収率97%）を白色固形物として得た。¹H NMR（400 MHz, メタノール-d₄）δ=8.06 (s, 1H), 7.90 (d, J=1.10 Hz, 1H), 5.63 (d, J=0.66 Hz, 1H), 5.00-5.13 (m, 1H), 2.11 (s, 3H)。ESI [M+H]=136.1。

【0 6 7 6】

b) 5-イソプロピルピラジン-2-アミンの合成

【化 2 9 7】

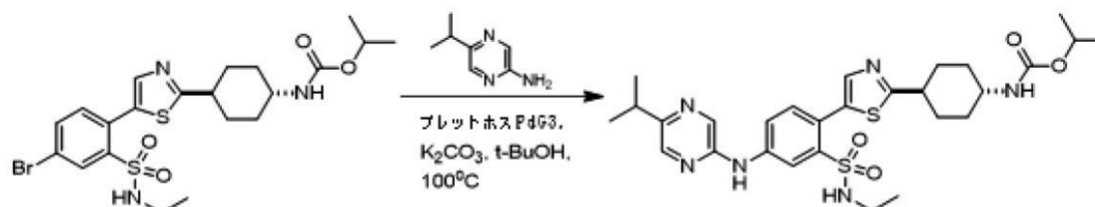


EtOAc（20 mL）中の5-イソプロペニルピラジン-2-アミン（490 mg、4 mmol、1.0 当量）の溶液へ、AcOH（22 mg、363 μmol、0.1 当量）及びPd/C（100 mg、純度10%）を添加した。この懸濁液を、真空下で脱気し、H₂により3回掃流した。この混合物を、H₂（15 psi）下、25℃で4 h 攪拌し、その後濾過し、減圧下で濃縮し、5-イソプロピルピラジン-2-アミン（500 mg、粗）を淡黄色油状物として得た。¹H NMR（400 MHz, メタノール-d₄）δ=7.87 (d, J=1.32 Hz, 1H), 7.78 (d, J=1.10 Hz, 1H), 2.91 (dt, J=13.89, 6.95 Hz, 1H), 1.23 (d, J=7.06 Hz, 6H)。ESI [M+H]=138.1。

【0 6 7 7】

c) イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(5-イソプロピルピラジン-2-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート（化合物163）の合成

【化 2 9 8】



163

10

20

30

40

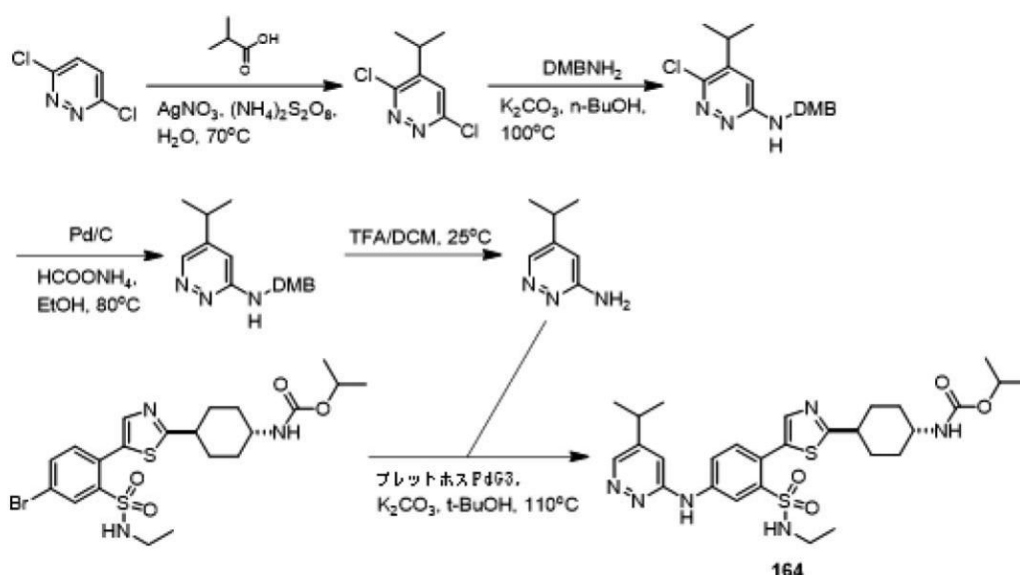
50

イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-ブromo-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート及び5-イソプロピルピラジン-2-アミンから、全般的な方法Fを使用した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.58 (d, J=2.38Hz, 1H), 8.16 (dd, J=8.88, 1.25Hz, 2H), 7.94 (dd, J=8.38, 2.38Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.38Hz, 1H), 4.78-4.86 (m, 1H), 3.43-3.52 (m, 1H), 3.00-3.10 (m, 2H), 2.97 (q, J=7.21Hz, 2H), 2.22-2.30 (m, 2H), 2.06-2.14 (m, 2H), 1.72 (qd, J=12.84, 3.00Hz, 2H), 1.43 (qd, J=12.57, 3.31Hz, 2H), 1.33 (d, J=6.88Hz, 6H), 1.25 (br d, J=6.13Hz, 6H), 1.09 (t, J=7.25 Hz, 3H)。ESI [M+H]=587.2。

【0678】

実施例138：イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(5-イソプロピルピリダジン-3-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート（化合物164）の調製

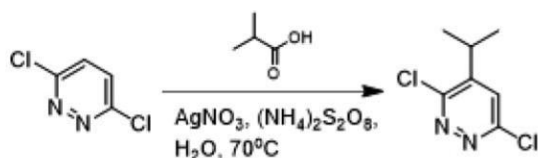
【化299】



【0679】

a) 3,6-ジクロロ-4-イソプロピルピリダジンの合成

【化300】



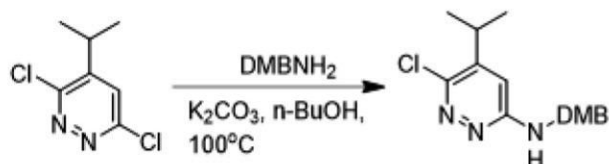
AgNO₃ (57 mg、336 μmol、0.1 当量)、2-メチルプロパン酸 (355 mg、4 mmol、1.2 当量) 及び TFA (0.1 mL) を、H₂O (5 mL) 中の 3,6-ジクロロピリダジン (500 mg、3 mmol、1.0 当量) の溶液へ添加した（順に）。この反応溶液を、70℃に加熱し、次に (NH₄)₂S₂O₈ (1.5 g、6.7 mmol、2.0 当量) をゆっくり添加した。反応液を、70℃で12 h 攪拌し、その後ジクロロメタン (90 mL、30 mL × 3) により抽出した。一緒にした有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、3,6-ジクロロ-4-イソプロピルピリダジン (650 mg、粗) を黄色油状物として得た。ESI [M+H]=191.0/193.0。

【0680】

b) 6-クロロ-N-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチル]-5-イソプロピル

ーピリダジンー３ーアミンの合成

【化３０１】

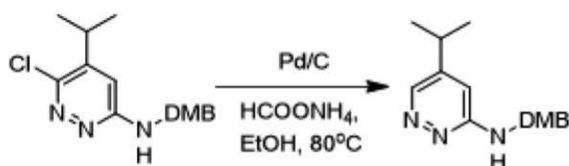


n-BuOH (30 mL) 中の (2, 4-ジメトキシフェニル) メタンアミン (853 mg、4.5 mmol、1.5 当量) 及び 3, 6-ジクロロ-4-イソプロピルピリダジン (650 mg、3 mmol、1.0 当量) の溶液へ、K₂CO₃ (1.4 g、10.2 mmol、3.0 当量) を添加し、この混合物を、100℃で12 h 攪拌した。反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル＝10：1～0：1) により精製し、6-クロロ-N-[(2, 4-ジメトキシフェニル) メチル]-5-イソプロピルピリダジン-3-アミン (320 mg、994 μmol、収率29%) を明黄色油状物として得、これを直接次工程で使用した。

【0681】

c) N-[(2, 4-ジメトキシフェニル) メチル]-5-イソプロピルピリダジン-3-アミンの合成

【化３０２】

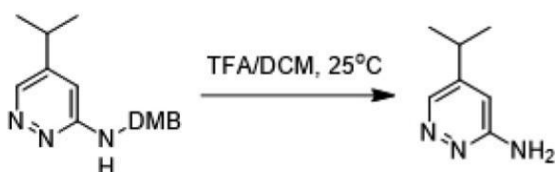


EtOH (10 mL) 中の 6-クロロ-N-[(2, 4-ジメトキシフェニル) メチル]-5-イソプロピルピリダジン-3-アミン (300 mg、932 μmol、1.0 当量) 及び Pd/C (300 mg、純度10%) の溶液へ、TEA (573 mg、6 mmol、6.0 当量) 及び HCOONH₄ (1.8 g、28.0 mmol、30.0 当量) を添加した。この混合物を、80℃で1 h 攪拌し、次に濾過し、濃縮した。残渣を、H₂O (10 mL) で希釈し、EtOAc (45 mL、15 mL×3) により抽出した。一緒にした有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、N-[(2, 4-ジメトキシフェニル) メチル]-5-イソプロピルピリダジン-3-アミン (250 mg、粗) を黄色油状物として得た。ESI [M+H]=287.9。

【0682】

d) 5-イソプロピルピリダジン-3-アミンの合成

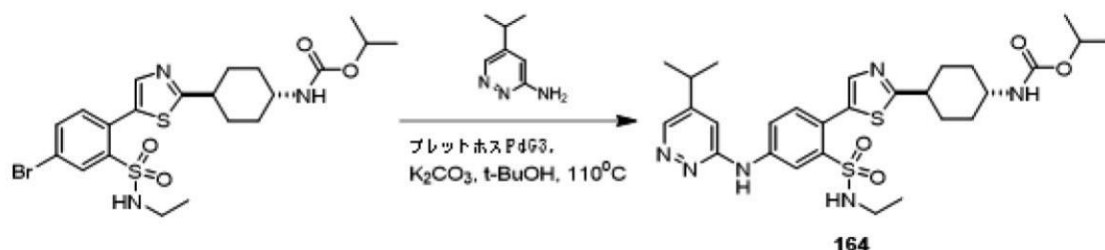
【化３０３】



DCM (20 mL) 及び TFA (7 mL) 中の N-[(2, 4-ジメトキシフェニル) メチル]-5-イソプロピルピリダジン-3-アミン (230 mg、800 μmol、1.0 当量) の溶液を、25℃で1 h 攪拌した。混合物を濃縮し、H₂O (20 mL) によ

り希釈し、EtOAc (60 mL、20 mL×3) により抽出した。一緒にした有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を生じた。この残渣を、分取-HPLC (カラム: Nano-micro Kromasil C18、100×40 mm×10 μm; 移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 1%-20%、8 分間) により精製し、5-イソプロピルピリダジン-3-アミン (30 mg、218 μmol、収率 27%) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ=8.42 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.04 (spt, J=6.9 Hz, 1H), 1.33 (d, J=6.8 Hz, 6H)。ESI [M+H]=138.0。【0683】

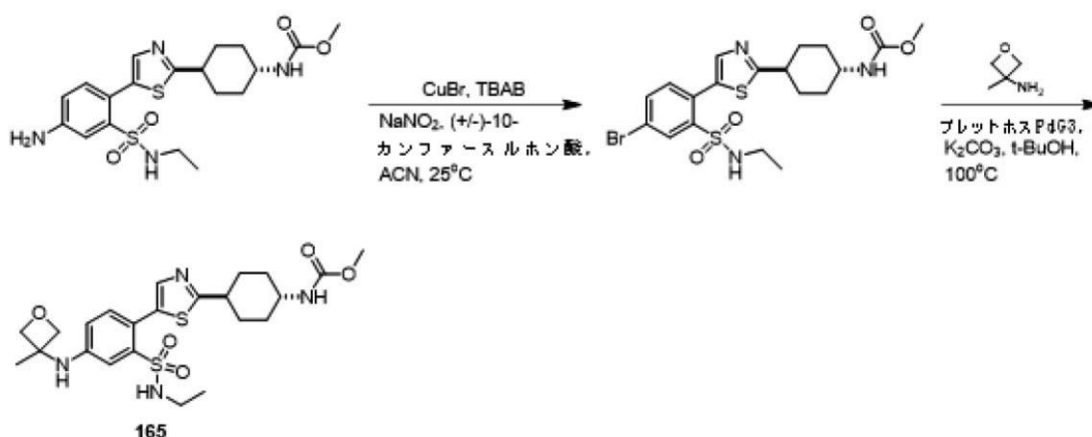
e) イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(5-イソプロピルピリダジン-3-イル) アミノ] フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート (化合物 164) の合成
【化304】



イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-ブromo-2-(エチルスルファモイル) フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート及び5-イソプロピルピリダジン-3-アミンから、全般的方法Fを使用した。¹H NMR (400 MHz, DM SO-d₆) δ=9.90 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.40 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.07 (dd, J=2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.39 (t, J=5.5 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.02 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 4.75 (td, J=6.2, 12.5 Hz, 1H), 3.32 (br s, 1H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.89-2.80 (m, 2H), 2.16 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 1.93 (br d, J=10.0 Hz, 2H), 1.67-1.53 (m, 2H), 1.42-1.29 (m, 2H), 1.26 (d, J=6.9 Hz, 6H), 1.18 (d, J=6.3 Hz, 6H), 0.99 (t, J=7.2 Hz, 3H)。ESI [M+H]=587.3。

【0684】

実施例 139: メチル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(3-メチル-オキサタン-3-イル) アミノ] フェニル] チアゾール-2-イル] シクロヘキシル] カルバメート (化合物 165) の調製
【化305】



【0685】

a) メチル *trans*-N-[4-[5-[4-ブromo-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメートの合成
【化306】



10

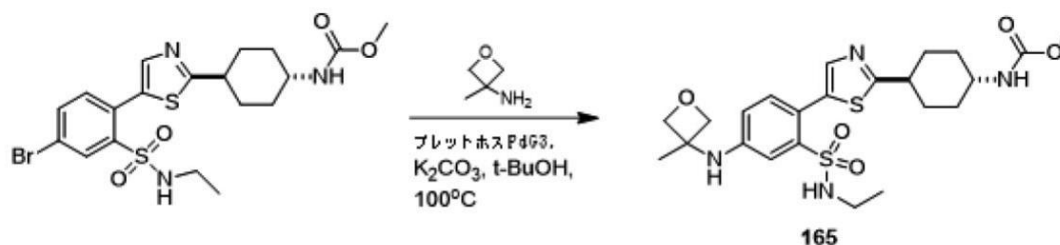
MeCN (50 mL) 中のメチル *trans*-N-[4-[5-[4-アミノ-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (2.5 g、5.7 mmol、1.0 当量) の溶液へ、CuBr (981 mg、7 mmol、1.2 当量)、[(1S, 4R)-7,7-ジメチル-2-オキソノルボルナン-1-イル]メタンスルホン酸 (4.0 g、17.1 mmol、3.0 当量)、TBAB (11.0 g、34.2 mmol、6.0 当量) 及び NaNO₂ (1.2 g、17.1 mmol、3 当量) を添加した。この反応混合物を、25°C で 1 h 攪拌し、その後飽和 Na₂CO₃ 水溶液 (50 mL) によりクエンチし、減圧下で濃縮し、MeCN を除去した。残渣を、H₂O (50 mL) で希釈し、EtOAc (300 mL、100 mL × 3) により抽出し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、逆相 HPLC (0.1% TFA 条件) により精製し、メチル *trans*-N-[4-[5-[4-ブromo-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (1.4 g、2.8 mmol、収率 48.9%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ=8.21 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.93-7.71 (m, 2H), 7.43 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.48 (br t, J=11.6 Hz, 1H), 3.04 (br s, 1H), 2.89 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.26 (br d, J=12.5 Hz, 2H), 2.09 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 1.72 (q, J=11.9 Hz, 2H), 1.51-1.37 (m, 2H), 1.04 (t, J=7.2 Hz, 3H)。ESI [M+H]=502.1/504.1。

20

【0686】

30

b) メチル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(3-メチルオキセタン-3-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 165) の合成
【化307】



40

メチル *trans*-N-[4-[5-[4-ブromo-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート及び 3-メチルオキセタン-3-アミンから、全般的な方法 F を使用した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ=7.60 (s, 1H), 7.20 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.60 (dd, J=2.5, 8.3 Hz, 1H), 4.79 (d, J=6.2 Hz, 2H), 4.59 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.50-3.39 (m, 1H), 3.03-2.92 (m, 1H), 2.85 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.21 (br d, J=12.8 Hz, 2H), 2.06 (br d, J=10.8 Hz, 2H), 1.74-1.60 (m, 5H), 1.40 (dq, J=3.1, 12.5 Hz, 2

50

H), 1.01 (t, J=7.3Hz, 3H)。ESI [M+H]=509.2。

【0687】

実施例140：メチル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物166) の調製

化合物165と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物166を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=7.71 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.47 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.00 (dd, J=2.5, 8.4Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.48 (ddd, J=4.0, 7.5, 11.5Hz, 1H), 3.10-2.99 (m, 1H), 2.88 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.25 (br d, J=13.0Hz, 2H), 2.09 (br d, J=10.5Hz, 2H), 1.78-1.65 (m, 2H), 1.50-1.37 (m, 2H), 1.03 (t, J=7.3Hz, 3H)。ESI [M+H]=505.2。

【0688】

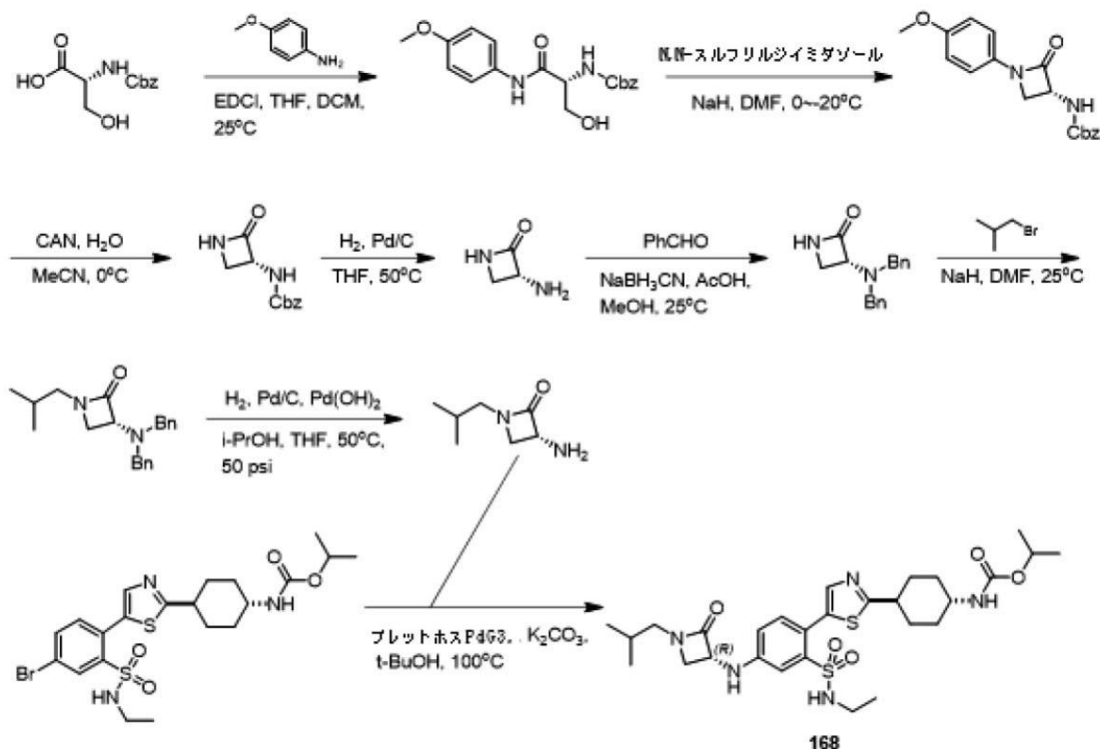
実施例141：メチル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(1H-ピラゾール-5-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物167) の調製

化合物165と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物167を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=8.00 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75-7.62 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 1H), 7.36 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.11 (br s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.56-3.42 (m, 1H), 3.13 (br t, J=11.8Hz, 1H), 2.95 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.27 (br d, J=12.3Hz, 2H), 2.10 (br d, J=10.8Hz, 2H), 1.82-1.65 (m, 2H), 1.54-1.36 (m, 2H), 1.07 (t, J=7.2Hz, 3H)。ESI [M+H]=505.2。

【0689】

実施例142：イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(3R)-1-イソブチル-2-オキソアゼチジン-3-イル]アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメートの調製

【化308】



【0690】

10

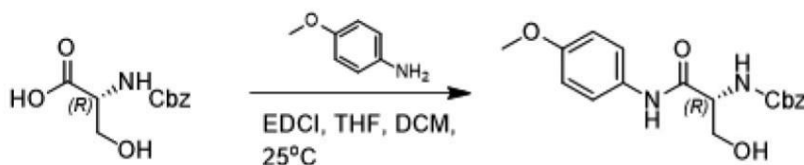
20

30

40

50

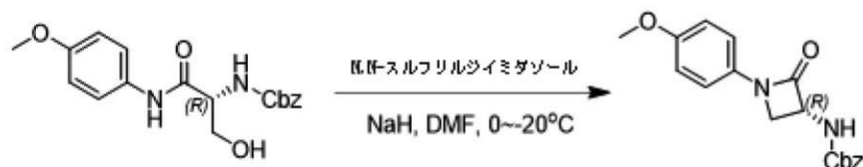
a) ベンジル N-[(1R)-1-(ヒドロキシメチル)-2-(4-メトキシアニリノ)-2-オキソ-エチル]カルバメートの合成
【化309】



THF (300 mL) 及び DCM (100 mL) 中の 4-メトキシアニリン (25.7 g、208.7 mmol、1.0 当量) の溶液へ、(2R)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシープロパン酸 (10.0 g、41.7 mmol、0.2 当量) 及び EDCI (8.0 g、41.7 mmol、0.2 当量) を、0°C で 30 分間かけて添加した。この混合物を、25°C で 12 h 攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1 ~ 0 : 1) により精製し、ベンジル N-[(1R)-1-(ヒドロキシメチル)-2-(4-メトキシアニリノ)-2-オキソ-エチル]カルバメート (8.0 g、23.2 mmol、収率 11%) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 6.73 (d, J = 1.1 Hz, 9H), 4.86-4.84 (m, 2H), 4.39-4.31 (m, 1H), 3.86 (br d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.80-3.75 (m, 3H)。ESI [M+H] = 345.0。

【0691】

b) ベンジル N-[(3R)-1-(4-メトキシフェニル)-2-オキソアゼチジン-3-イル]カルバメートの合成
【化310】



DMF (200 mL) 中のベンジル N-[(1R)-1-(ヒドロキシメチル)-2-(4-メトキシアニリノ)-2-オキソ-エチル]カルバメート (7.0 g、20.3 mmol、1.0 当量) の溶液へ、1-イミダゾール-1-イルスルホニルイミダゾール (6.0 g、30.5 mmol、1.5 当量) を、N₂ 大気下、0°C で添加した。生じる混合物を、0°C で更に 0.5 h 攪拌し、その後 -20°C に冷却した。激しく攪拌しながら、NaH (1.2 g、30.5 mmol、純度 60%、1.5 当量) を少量ずつ添加した。生じる懸濁液を、-20°C で更に 1 h 激しく攪拌した。この反応混合物を、水 (200 mL) によりクエンチした。収集した沈殿物を濾過し、追加の水 (100 mL) により洗浄し、その後減圧下で乾燥し、ベンジル N-[(3R)-1-(4-メトキシフェニル)-2-オキソアゼチジン-3-イル]カルバメート (4.5 g、13.8 mmol、収率 68%) を淡黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.32-7.08 (m, 7H), 6.83-6.72 (m, 2H), 5.70-5.60 (m, 1H), 5.10-5.01 (m, 2H), 4.96-4.87 (m, 1H), 3.89-3.78 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.53-3.43 (m, 1H)。ESI [M+H] = 327.1。

【0692】

c) ベンジル N-[(3R)-2-オキソアゼチジン-3-イル]カルバメートの合成

10

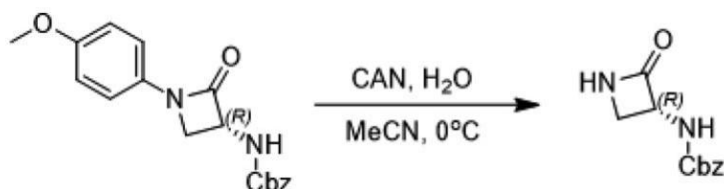
20

30

40

50

【化 3 1 1】

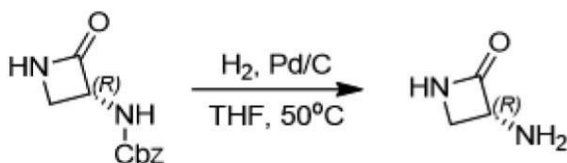


MeCN (110 mL) / H₂O (88 mL) 中のベンジル N-[(3R)-1-(4-
 -メトキシフェニル)-2-オキソアゼチジン-3-イル] カルバメート (2.3 g、
 7.1 mmol、1.0 当量) の溶液へ、CAN (11.6 g、21.0 mmol、3.
 0 当量) を 0℃ で添加した。反応混合物を、0℃ で 15 分間攪拌し、飽和 NaHCO₃ 水溶
 液 (110 mL) の 0℃ で添加によりクエンチした。この混合物を濾過し、濾液を、E
 tOAc (120 mL、40 mL × 3) により抽出した。一緒にした有機層を、Na₂SO
 4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取-HPLC (カラム：Phenom
 enex luna C18、250 × 50 mm × 10 μm；移動相：[水 (0.1% TFA) - AC
 N]；B%：10% - 40%、10 分間) により精製し、ベンジル N-[(3R)-2
 -オキソアゼチジン-3-イル] カルバメート (890 mg、4 mmol、収率 57%)
 を紫色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.45-7.33 (m, 5H), 6.08-
 5.93 (m, 1H), 5.68-5.52 (m, 1H), 5.25-5.08 (m, 2H), 4.97-4.82 (m, 1H), 3.76-
 3.57 (m, 1H), 3.46-3.34 (m, 1H)。ESI [M+H]=221.1。

【0 6 9 3】

d) (3R)-3-アミノアゼチジン-2-オンの合成

【化 3 1 2】

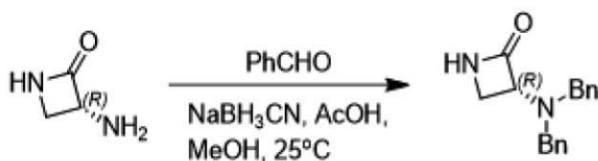


THF (50 mL) 中のベンジル N-[(3R)-2-オキソアゼチジン-3-イル]
] カルバメート (890 mg、4 mmol、1 当量) の溶液へ、Pd(OH)₂ (50 mg
 、純度 10%) 及び Pd/C (50 mg、純度 10%) を添加した。この懸濁液を、H₂ (
 50 psi) 下、50℃ で 4 h 攪拌し、その後濾過し、減圧下で濃縮し、(3R)-3-
 アミノアゼチジン-2-オン (500 mg、粗) を紫色油状物として得た。ESI [2M+H]=
 173.1。

【0 6 9 4】

e) (3R)-3-(ジベンジルアミノ)アゼチジン-2-オンの合成

【化 3 1 3】

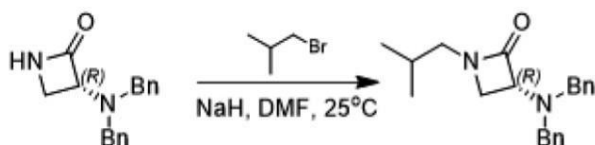


MeOH (20 mL) 中の (3R)-3-アミノアゼチジン-2-オン (500 mg、
 6 mmol、1.0 当量)、ベンズアルデヒド (555 mg、5 mmol、0.9 当量)
 の溶液へ、AcOH (34 mg、580 μmol、0.1 当量) 及び NaBH₃CN (1.

1 g、17.4 mmol、3 当量) を添加した。この混合物を、25℃で12 h 攪拌し、その後 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 mL) によりクエンチした。この混合物を減圧下で濃縮し、その後、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1 ~ 1 : 1) により精製し、(3R)-3-(ジベンジルアミノ)アゼチジン-2オン (620 mg、粗) を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.44-7.29 (m, 10H), 6.58-6.42 (m, 1H), 4.44-4.31 (m, 2H), 4.26 (br d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.11 (br d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.28 (br d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.11-3.04 (m, 1H)。ESI $[\text{M}+\text{H}]$ = 267.1。

【0695】

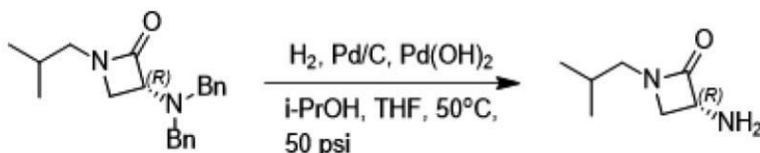
f) (R)-3-(ジベンジルアミノ)-1-イソブチルアゼチジン-2-オンの合成
【化314】



DMF (2 mL) 中の (3R)-3-(ジベンジルアミノ)アゼチジン-2-オン (600 mg、2 mmol、1 当量) の溶液へ、NaH (135 mg、3 mmol、油中 60%、1.5 当量) 及び 1-ブロモ-2-メチルプロパン (926 mg、7 mmol、3 当量) を添加した。この混合物を、25℃で1 h 攪拌し、その後0℃で NH_4Cl (10 mL) によりクエンチした。この混合物を、 H_2O (20 mL) により希釈し、EtOAc (60 mL、20 mL $\times$ 3) により抽出した。一緒にした有機層を、ブライン (30 mL) により洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取-HPLC (カラム：Nano-micro Kromasil C18、100 $\times$ 4.0 mm $\times$ 10 μm ；移動相：[水 (0.1% TFA) - ACN]；B%：40% - 67%、8 分間) により精製し、(R)-3-(ジベンジルアミノ)-1-イソブチルアゼチジン-2-オン (220 mg、682 μmol 、収率 30%) を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.53-7.23 (m, 10H), 4.54-4.37 (m, 2H), 4.34-4.21 (m, 1H), 4.13 (br d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.99-2.87 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 1H), 0.90-0.76 (m, 6H)。ESI $[\text{M}+\text{H}]$ = 323.1。

【0696】

g) (3R)-3-アミノ-1-イソブチルアゼチジン-2-オンの合成
【化315】



THF (50 mL) 及び i-PrOH (50 mL) 中の (R)-3-(ジベンジルアミノ)-1-イソブチルアゼチジン-2-オン (220 mg、682 μmol 、1 当量) の溶液へ、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20 mg、10%) 及び Pd/C (20 mg、10%) を添加した。この懸濁液を、 H_2 (50 psi) 下、50℃で12 h 攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、(3R)-3-アミノ-1-イソブチルアゼチジン-2-オン (210 mg、粗) を黒色ゴム状物として得た。ESI $[\text{2M}+\text{H}]$ = 285.2。

【0697】

h) イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[[(3R)-1-イソブチル-2-オキソアゼチジン-3-イル]アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物168) の合成

10

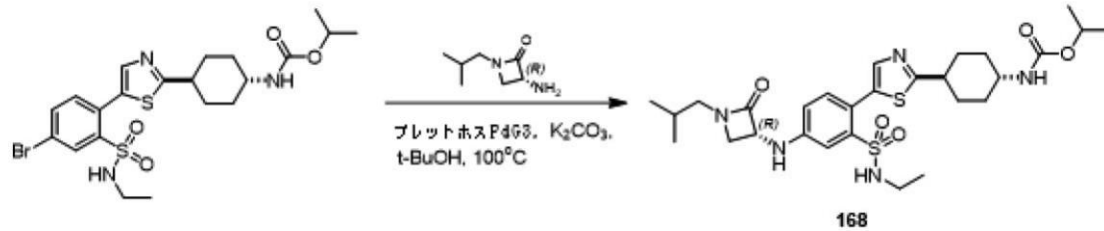
20

30

40

50

【化 3 1 6】



イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-ブromo-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート及び(3R)-3-アミノ-1-イソブチル-アゼチジン-2-オンから、全般的方法Fを使用した。¹H NMR (400MHz, メタノール-*d*₄) δ=7.75-7.63 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.33-7.23 (m, 1H), 6.98-6.87 (m, 1H), 4.91-4.87 (m, 1H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.53-3.42 (m, 1H), 3.38-3.36 (m, 1H), 3.29 (dd, J=2.0, 5.7Hz, 1H), 3.18-3.08 (m, 2H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.94-2.83 (m, 2H), 2.25 (br d, J=12.5Hz, 2H), 2.14-2.05 (m, 2H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.79-1.60 (m, 2H), 1.49-1.36 (m, 2H), 1.25 (br d, J=6.1Hz, 6H), 1.04 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.99 (dd, J=3.8, 6.7Hz, 6H)。ESI [M+H]=592.2。

【0698】

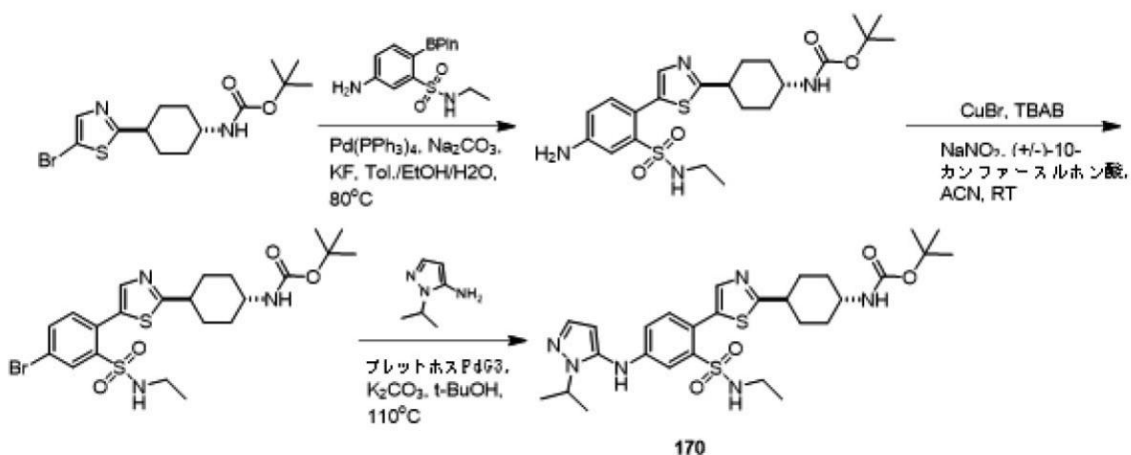
実施例143：イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[[(3S)-1-イソブチル-2-オキソアゼチジン-3-イル]アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート(化合物169)の調製

化合物168と同じプロトコールに従い及び同じ反応条件下で、化合物169を調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-*d*₄) δ=7.66 (s, 1H), 7.39 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.93 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 4.81 (br s, 1H), 3.79 (t, J=5.2Hz, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.37 (br s, 1H), 3.29 (dd, J=2.0, 5.6Hz, 1H), 3.18-3.07 (m, 2H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.89 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.25 (br d, J=12.3Hz, 2H), 2.09 (br d, J=10.3Hz, 2H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.76-1.63 (m, 2H), 1.48-1.37 (m, 2H), 1.25 (br d, J=6.0Hz, 6H), 1.08-0.96 (m, 9H)。ESI [M+H]=592.3。

【0699】

実施例144：tert-ブチル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(2-イソプロピルピラゾール-3-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート(化合物170)の調製

【化 3 1 7】



10

20

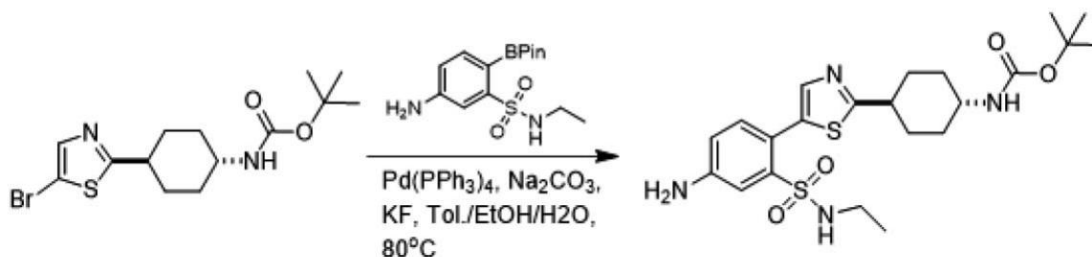
30

40

50

【0700】

a) *tert*-ブチル *trans*-N-[4-[5-[4-アミノ-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメートの合成【化318】



10

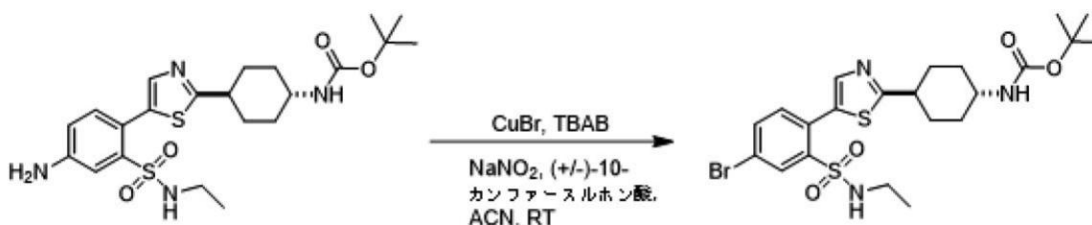
トルエン (30 mL)、EtOH (30 mL) 及び H₂O (10 mL) 中の 5-アミノ-N-エチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (2.8 g、8.5 mmol、1.4 当量)、*tert*-ブチル *trans*-N-[4-(5-プロモチアゾール-2-イル)シクロヘキシル]カルバメート (2.2 g、6.1 mmol、1 当量)、KF (530 mg、9 mmol、1.5 当量)、Na₂CO₃ (1.9 g、18.3 mmol、3 当量) 及び Pd(PPh₃)₄ (703 mg、609 μmol、0.1 当量) の混合物を、N₂ 大気下、80 °C で 2 h 撹拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、その後 H₂O (20 mL) で希釈し、EtOAc (90 mL、30 mL × 3) により抽出し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を生じ、これを逆相 HPLC (0.1% TFA 条件) により精製し、*tert*-ブチル *trans*-N-[4-[5-[4-アミノ-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (2.9 g、6.0 mmol、収率 99%) を茶色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 7.64 (s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.56 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.46-3.39 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.02 (tt, J = 3.5, 12.1 Hz, 1H), 2.19 (br d, J = 13.5 Hz, 2H), 2.05 (br d, J = 10.1 Hz, 2H), 1.66 (dt, J = 10.1, 12.9 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.45-1.34 (m, 3H), 1.23-0.89 (m, 2H)。ESI [M+H] = 481.2。

20

30

【0701】

b) *tert*-ブチル *trans*-N-[4-[5-[4-プロモ-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメートの合成【化319】



40

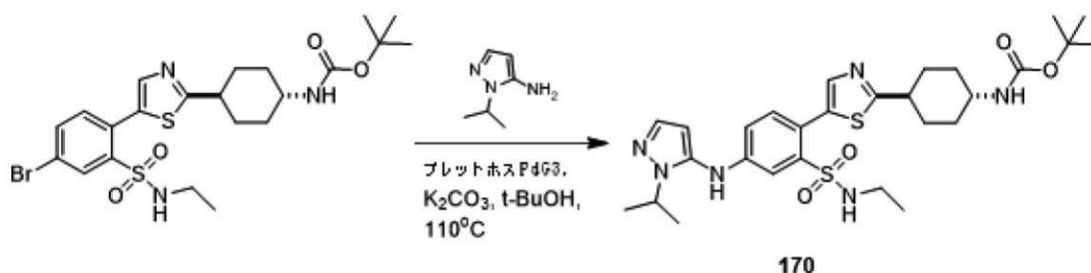
MeCN (30 mL) 中の *tert*-ブチル *trans*-N-[4-[5-[4-アミノ-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (1.0 g、2.1 mmol、1.0 当量) の溶液へ、TBAB (4.0 g、12.5 mmol、6.0 当量)、CuBr (358 mg、2.5 mmol、1.2 当量)、[(1S,4R)-7,7-ジメチル-2-オキソノルボルナン-1-イル]メタンスルホン酸 (1.5 g、6.0 mmol、3.0 当量) 及び NaNO₂ (430 mg、6 mmol、3 当量) を添加した。この混合物を、25 °C で 1 h 撹拌し、その後飽和 N

50

a_2CO_3 水溶液 (20 mL) によりクエンチした。混合物を濃縮し、 H_2O (20 mL) で希釈し、 EtOAc (150 mL、50 mL $\times$ 3) により抽出し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を生じ、これをカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル：酢酸エチル = 3 : 1 ~ 1 : 1) により精製し、*tert*-ブチル *trans*-N-[4-[5-[4-ブromo-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (500 mg、918 μmol 、収率 44%) を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ = 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.39 (br t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.99 (tt, J = 3.5, 12.0 Hz, 1H), 2.85 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.23 (br d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.75-1.58 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.41-1.32 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。ESI [$\text{M}+\text{H}$] = 544.0/546.0。

【0702】

c) *tert*-ブチル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(2-イソプロピルピラゾール-3-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物170) の合成
【化320】



tert-ブチル *trans*-N-[4-[5-[4-ブromo-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート及び3-アミノ-2-イソプロピルピラゾールから、全般的方法Fを使用した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ = 7.77 (s, 1H), 7.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 2.5, 8.4 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.63 (spt, J = 6.6 Hz, 1H), 3.42 (br t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.12-3.01 (m, 1H), 2.87 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.26 (br d, J = 12.9 Hz, 2H), 2.08 (br d, J = 10.5 Hz, 2H), 1.79-1.65 (m, 2H), 1.48-1.44 (m, 15H), 1.44-1.35 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。ESI [$\text{M}+\text{H}$] = 589.3。

【0703】

実施例145：イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(6-イソプロピルピリミジン-4-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物171) の調製

10

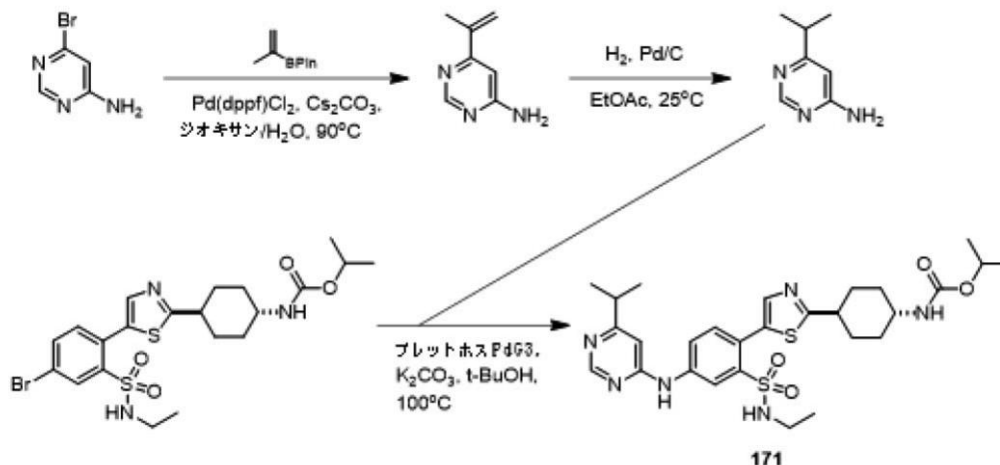
20

30

40

50

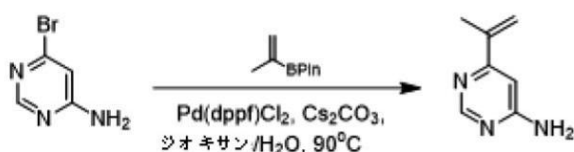
【化 3 2 1】



【 0 7 0 4】

a) 6-イソプロペニルピリミジン-4-アミンの合成

【化 3 2 2】

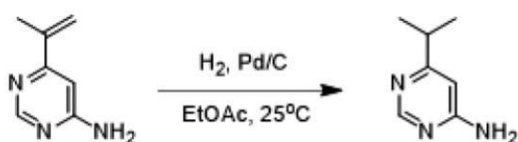


H₂O (15 mL) / ジオキサン (30 mL) 中の 2-イソプロペニル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (1.2 g、7.1 mmol、1.3 当量)、6-ブロモピリミジン-4-アミン (950 mg、5 mmol、1 当量)、Cs₂CO₃ (5.3 g、16.4 mmol、3 当量) 及び Pd(dppf)Cl₂ (399 mg、546 μmol、0.1 当量) の混合物を、N₂ 大気下、90℃で 12 h 撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、溶媒を除去した。残渣を、H₂O (20 mL) により希釈し、EtOAc (60 mL、20 mL × 3) により抽出した。一緒にした有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を生じ、これをカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 0 ~ 0 : 1) により精製し、6-イソプロペニルピリミジン-4-アミン (330 mg、2 mmol、収率 45%) を淡黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 8.19 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H)。ESI [M + H] = 136.0。

【 0 7 0 5】

b) 6-イソプロピルピリミジン-4-アミンの合成

【化 3 2 3】



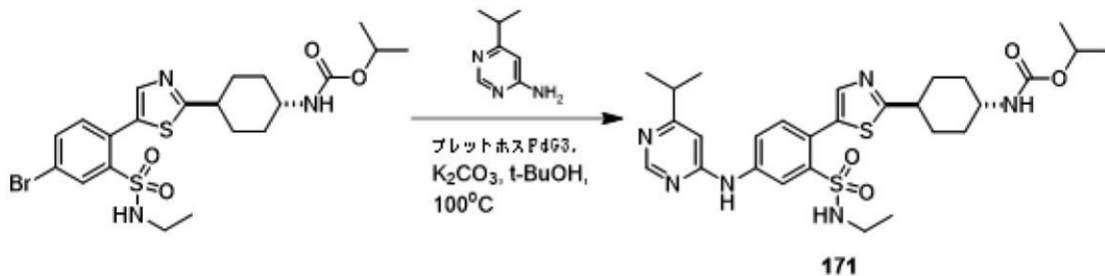
EtOAc (20 mL) 中の 6-イソプロペニルピリミジン-4-アミン (330 mg、2 mmol、1 当量) の溶液へ、Pd/C (50 mg、純度 10%) を添加し、この懸

濁液を、 H_2 (15 p s i) 下、 $25^\circ C$ で2 h 攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、6-イソプロピルピリミジン-4-アミン (320 mg、2 mmol、収率96%) を白色固形物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ =8.15 (d, J =0.8 Hz, 1H), 6.31 (d, J =0.6 Hz, 1H), 2.67 (td, J =6.9, 13.9 Hz, 1H), 1.13 (d, J =7.0 Hz, 6H)。ESI $[M+H]=138.0$ 。

【0706】

c) イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(6-イソプロピルピリミジン-4-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物171) の合成

【化324】

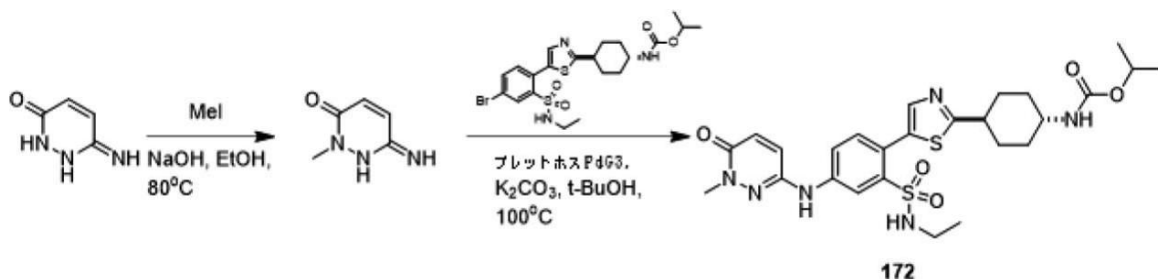


イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[4-ブromo-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート及び6-イソプロピルピリミジン-4-アミンから、全般的方法Fを使用した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ =8.82 (s, 1H), 8.52 (d, J =2.2 Hz, 1H), 7.97 (dd, J =2.2, 8.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (d, J =8.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.83-4.77 (m, 1H), 3.50-3.39 (m, 1H), 3.12-2.96 (m, 2H), 2.89 (q, J =7.2 Hz, 2H), 2.31-2.16 (m, 2H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.76-1.63 (m, 2H), 1.38 (d, J =6.8 Hz, 8H), 1.22 (br d, J =6.2 Hz, 6H), 1.02 (t, J =7.3 Hz, 3H)。ESI $[M+H]=587.3$ 。

【0707】

実施例146: イソプロピル *trans*-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(1-メチル-6-オキソ-ピリダジン-3-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物172) の調製

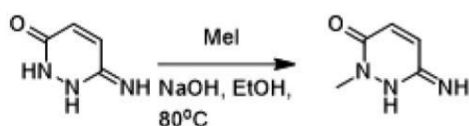
【化325】



【0708】

a) 6-イミノ-2-メチル-1H-ピリダジン-3-オンの合成

【化326】



10

20

30

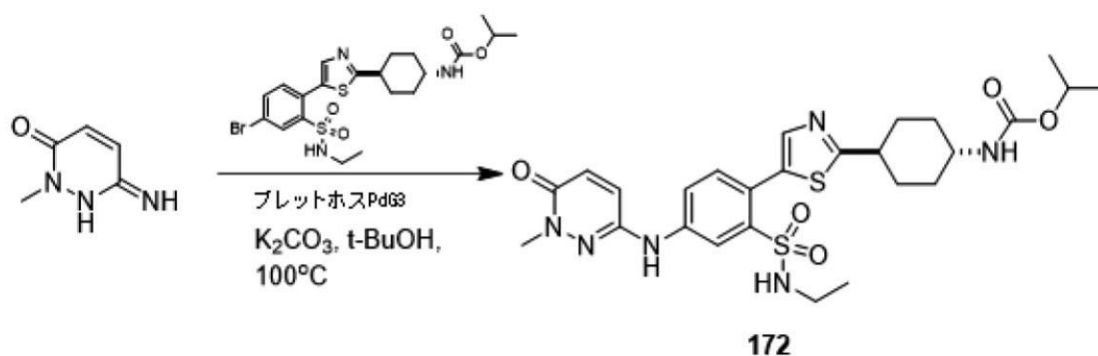
40

50

EtOH (5 mL) 中の 6-イミノ-1,2-ジヒドロピリダジン-3-オン (250 mg、2 mmol、1 当量) の溶液へ、NaOH (180 mg、5 mmol、2 当量) 及び MeI (351 mg、2 mmol、1 当量) を添加した。この混合物を、80℃で 2 h 攪拌し、その後 NH₃・H₂O (0.1 mL) により 25℃でクエンチした。この混合物を、分取-TLC (SiO₂、ジクロロメタン：メタノール=8：1) により精製し、更に分取-HPLC (カラム：Waters Xbridge BEH C18、100×25 mm×5 μm；移動相：[水 (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]；B%：1%-12%、10 分間) により精製し、6-イミノ-2-メチル-1H-ピリダジン-3-オン (120 mg、959 μmol、収率 43%) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ=6.91 (d, J=9.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J=9.5 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.39 (s, 3H)。ESI [M+H]=251.1。

【0709】

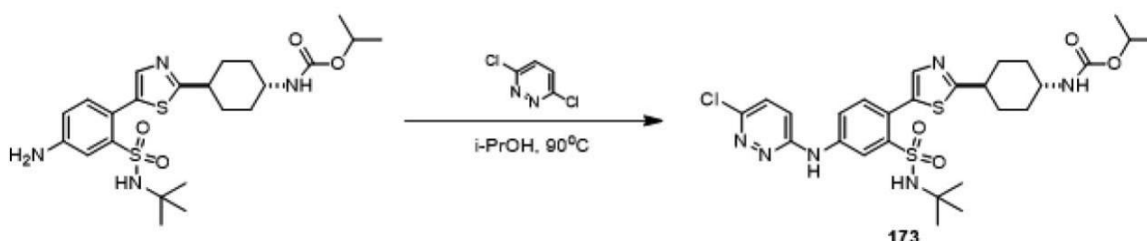
b) イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(エチルスルファモイル)-4-[(1-メチル-6-オキソ-ピリダジン-3-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 172) の合成
【化327】



イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-ブromo-2-(エチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート及び 6-イミノ-2-メチル-1H-ピリダジン-3-オンから、全般的方法 F を使用した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ=8.47 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J=9.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J=9.7 Hz, 1H), 4.82-4.77 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.54-3.38 (m, 1H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.95-2.84 (m, 2H), 2.30-2.18 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.77-1.62 (m, 2H), 1.49-1.34 (m, 2H), 1.22 (br d, J=6.2 Hz, 6H), 1.03 (t, J=7.2 Hz, 3H)。ESI [M+H]=575.3。

【0710】

実施例 147：イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(tert-ブチルスルファモイル)-4-[(6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 173) の調製
【化328】



10

20

30

40

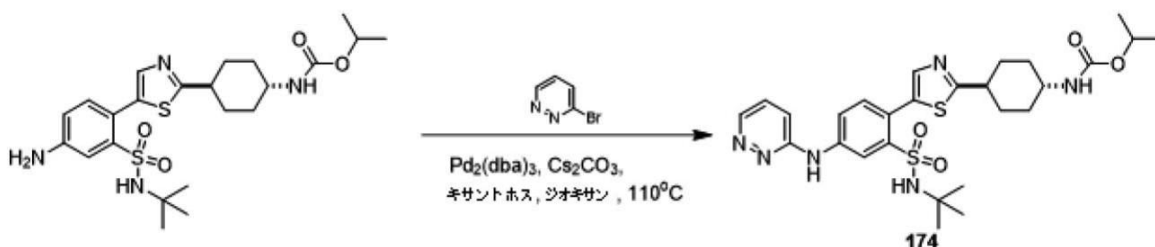
50

i-PrOH (2 mL) 中のイソプロピル trans-N-[4-[5-[4-アミノ-2-(tert-ブチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (20 mg、40 μ mol、1 当量) の溶液へ、3,6-ジクロロピリダジン (18 mg、121 μ mol、3 当量) を添加し、この混合物を、90 °C で 1 h 撹拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、分取-HP LC (カラム: Welch Xtimate C18、150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μ m; 移動相: [水 (0.04 % HCl) - ACN]; B %: 50 % - 80 %、10 分間) により精製し、イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(tert-ブチルスルファモイル)-4-[(6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ]フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (14 mg、23 μ mol、収率 57 %、純度 96 %) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 8.65-8.54 (m, 1H), 8.12-8.03 (m, 1H), 7.89-7.81 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.27-7.18 (m, 1H), 4.84-4.80 (m, 1H), 3.53-3.41 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 2H), 2.14-2.04 (m, 2H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.50-1.35 (m, 2H), 1.22 (br d, J=6.2 Hz, 6H), 1.17-1.15 (m, 9H)。ESI [M+H]=607.2/609.2。

【0711】

実施例 148: イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(tert-ブチルスルファモイル)-4-(ピリダジン-3-イルアミノ)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (化合物 174) の調製

【化 329】



ジオキサン (2 mL) 中の 3-ブロモピリダジン (13 mg、81 μ mol、2 当量)、イソプロピル trans-N-[4-[5-[4-アミノ-2-(tert-ブチルスルファモイル)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (20 mg、40 μ mol、1 当量)、Pd₂(dba)₃ (4 mg、4 μ mol、0.1 当量)、Cs₂CO₃ (40 mg、121 μ mol、3 当量) 及びキサントホス (2 mg、4 μ mol、0.1 当量) の混合物を、N₂ 大気下、110 °C で 12 h 撹拌した。この反応混合物を濃縮し、分取-HP LC (カラム: Nano-micro Kromasil C18、100 $\times$ 40 mm $\times$ 3 μ m; 移動相: [水 (0.1 % TFA) - ACN]; B %: 30 % - 60 %、8 分間) により精製し、イソプロピル trans-N-[4-[5-[2-(tert-ブチルスルファモイル)-4-(ピリダジン-3-イルアミノ)フェニル]チアゾール-2-イル]シクロヘキシル]カルバメート (4 mg、6 μ mol、収率 15 %、純度 100 %) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 8.89 (br d, J=4.50 Hz, 1H), 8.61 (d, J=2.13 Hz, 1H), 8.00 (dd, J=8.38, 2.00 Hz, 1H), 7.90 (br dd, J=9.07, 4.82 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (br d, J=9.13 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.38 Hz, 1H), 4.78 (br s, 1H), 3.44-3.52 (m, 1H), 3.05 (ddd, J=11.94, 8.69, 3.50 Hz, 1H), 2.26 (br d, J=11.88 Hz, 2H), 2.10 (br d, J=10.13 Hz, 2H), 1.67-1.79 (m, 2H), 1.38-1.49 (m, 2H), 1.25 (br d, J=6.00 Hz, 6H), 1.13 (s, 9H)。ESI [M+H]=573.2。

【0712】

実施例 149: 化合物の一次スクリーニング

一次スクリーニングは、強力で且つ標的に対するの両方である化合物を確定するために、AIDとRAD51の間の合成致死性相互作用を利用した表現型スクリーンであった。

A I D 発現している細胞は、生存に関して R A D 5 1 に左右され；A I D 陽性細胞における R A D 5 1 の阻害は、細胞傷害性作用を生じる。そのような作用を基に、A I D 陽性細胞において強力であり且つ A I D 陰性細胞において有意に効力が低い化合物が、確定された。

【0713】

材料及び供給業者

実験に必要なプラスチック製品及び消耗品は、以下を含む：細胞培養培地；蒸発緩衝(Evaporation Buffer)培地；100%DMSO；96ウェルU底滅菌培養プレート；250mLボトル；1.5mL不透明で褐色のエピチューブ；エピチューブブラック；300mLリザーバー；25mLリザーバー；25mLセロロジカルピペットチップ；5mLセロロジカルピペットチップ；P1000ピペットチップ；及びP200ピペットチップ。

10

【0714】

この実験に必要な器具は、以下を含む：Viaflo 384液体ハンドラー；エッペンドルフセロロジカルピペット；エッペンドルフP1000ピペット；及び、エッペンドルフP200ピペット。

【0715】

ダウジ細胞培養物も、この実験に必要とされる。

【0716】

最後に、試験される化合物（例えば本出願の化合物）が、必要とされる。

20

【0717】

手順

全ての工程は、バイオセーフティキャビネットの内部の、無菌環境において行った。

【0718】

96ウェルU底プレートを、プレートの蓋の上面右角に、実験番号、プレート番号及びイニシャルを記載し準備した。滅菌300mLリザーバー、及び25mLセロロジカルピペットにより、蒸発緩衝培地を、25mLの増加量(increments)で、リザーバーへピペティングした。液体ハンドラーを使用し、蒸発緩衝培地150uLを、リザーバーから、96ウェルU底プレートのA列及びH列並びに1行及び12行にピペティングした。細胞培養物をカウントし、1mL当たりの細胞密度、及び培養物生存度を得た。細胞密度情報を使用し、エピチューブへ5mLセロロジカルピペットを用い、培養物から1,000,000個細胞を移した。培養物からの細胞密度情報を使用し、アッセイに必要とされる細胞の数及び培地の容積を計算し、96ウェルU底プレートの1つの利用可能な培養物ウェル当たり培地130uL中の1250個細胞を播種した。B列からF列までは、細胞（合計50ウェル）に使用し、残りのG列は空の培地対照とした。計算は、300mLリザーバーのデッドボリュームを考慮し、10mL過剰評価した。一旦培地容積を算出したならば、培地の適切な容積を、25mLセロロジカルピペットを使用し、25mLの増加量で、250mLボトルへピペティングした。この250mLボトルに、しっかり蓋をし、37℃の水浴中に2分間放置した。培養培地が温まる間に、新鮮培地10mLを、500mL培養培地ボトルから滅菌した25mLリザーバーへピペティングした。エッペンドルフマルチチャンネルピペットを使用し、培地130uLを、25mLリザーバーから、96ウェルU底プレートのG列へピペティングした。一旦培地の250mLボトルが温まったならば、必要な培養物の容積を、ボトルへピペティングし、25mLセロロジカルピペットにより、泡を作らないよう穏やかに混合し、次にボトルの内容物を、新たな300mLリザーバーへピペティングした。液体ハンドラーを使用し、培養物130uLを、300mLリザーバーから、96ウェルU底プレートのB列からF列にピペティングした。一旦培養物を添加したならば、化合物のマスタープレートが使用の準備できるまで、このプレートを37℃のインキュベーターに配置した。

30

40

【0719】

2個の96ウェルU底プレートを、プレートの蓋の上面右角に、マスタープレート名を記載することにより準備した。1つのDMSOマスター及び他の培地マスターをラベリン

50

グした。関心対象の化合物を、実験用フリーザーから入手し、蓋付きの25ウェル貯蔵ボックスに配置し、このボックスを横に配置した。これらの化合物は、解凍後、使用前に、ボルテックスした。自動マルチチャンネルピペットを使用し、100%DMSOの20 μ lを、DMSOマスタープレートのB3-B11からG3-G11までのウェルへピペッティングした。マスタープレート上の各化合物に関して、化合物50 μ lを、2列目の適切なウェルにピペッティングした（適切なウェルを決定するための参照プレートマップ）。2列目から20 μ lを吸引し、3列目と混合することから始めて、これを11列目に達するまで繰り返すことにより、連続希釈物を調製した。液体ハンドラーを使用し、ダウジ培地194 μ lを、培地マスタープレートのB2-B11からG2-G11までのウェルに分注した。液体ハンドラーを使用し、DMSOマスタープレートから6 μ lを吸引し、培地マスタープレートへ分注し、100 μ lを2回混合した(mixing 100 μ l twice)。

10

【0720】

その後マスタープレートからの化合物を、この培養プレートへ添加した。培養プレートを、インキュベーターから取り出し、バイオセーフティキャビネットの内部に設定した。液体ハンドラーを使用し、マスタープレートのウェルB2-B11からG2-G11まで20 μ lを吸引し、培養プレートのウェルB2-B11からG2-G11までに分注した。このセットを、各培養プレートで続けた。一旦培養プレートが、それらの化合物の希釈物20 μ lを受け取ったならば、実験7日目にそれらを測定するまで、これらをインキュベーターに戻した。

20

【0721】

細胞死は、実験7日目に、Cell-Titer Glo及びPromegaプレートリーダーを用いて測定した。

【0722】

細胞死亡率(%)及びEC₅₀値を、化合物処理したウェルの細胞生存度を、非処理ウェルと比較することにより、計算した。同じ行の各ウェルから、培地ウェル値を減算し、次にその値を、DMSO処理した細胞の値で除算することにより、規準化されたRLU値を得た。次に死滅率(%)を、規準化されたRLU値を、1から減算し、100倍することにより計算した。その後平均の規準化した死滅値及び平均誤差を、計算した。次にこの死滅値を、対応する標準誤差と共にPrismへインプットした。Prismにおいて、非線形回帰曲線を、片対数スケールを使用し、データポイントによりプロットし、並びにEC₅₀値を計算した。ダウジ細胞株において良好な効能を示した化合物に関して、WI-38細胞(AID陰性)を用いて、このアッセイを繰り返した。

30

【0723】

上記のように測定した本出願の化合物の生物活性を、下記に列挙した。

40

50

【表 2 - 1】

表2

化合物番号	AID+(ダウジ)における細胞活性	
1	D	
2	D	
3	B	
4	B	
5	C	
6	C	
7	C	
8	B	10
9	C	
10	B	
11	C	
12	D	
13	B	
14	C	
15	C	
16	C	
17	C	
18	C	
19	D	
20	C	20
21	C	
22	C	
23	B	
24	B	
25	C	
26	C	
27	C	
28	D	
29	C	
30	D	
31	C	
32	D	
33	B	
34	C	30
36	C	
38	A	
40	A	
41	B	
42	A	
44	C	
45	C	
46	C	
48	C	
49	B	
50	B	
51	B	
52	B	40

【表 2 - 2】

化合物番号	AID+ (ダウジ) における細胞活性	
54	C	
56	A	
58	B	
59	B	
60	A	
66	C	
67	C	
68	B	
69	A	10
70	B	
71	C	
72	C	
73	C	
74	B	
75	C	
76	C	
77	C	
78	C	
79	A	
80	B	
81	B	
82	B	20
83	B	
84	B	
85	B	
86	B	
87	B	
88	B	
89	B	
90	B	
91	B	
92	B	
93	C	
94	A	
95	B	
96	D	30
97	A	
98	A	
99	B	
100	B	
101	C	
102	C	
103	B	
104	B	
105	A	
106	A	
107	A	
108	A	
109	B	40

【表 2 - 3】

化合物番号	AID+ (ダウジ) における細胞活性	
110	B	
111	B	
112	A	
113	A	
114	B	
115	A	
116	A	
117	B	
118	B	10
119	A	
120	A	
121	A	
122	A	
123	A	
124	A	
125	A	
126	A	
127	B	
128	A	
129	A	
130	B	
131	A	20
132	B	
133	C	
134	B	
135	B	
136	A	
137	A	
138	B	
139	A	
140	B	
141	C	
142	C	
143	A	
144	B	
145	B	30
146	A	
147	C	
148	A	
149	A	
150	B	
151	A	
152	A	
153	A	
154	A	
155	B	
156	B	
157	A	40
158	B	

【表 2 - 4】

化合物番号	AID+(ダウジ)における細胞活性
159	A
160	B
161	A
162	A
163	B
164	B
165	C
166	C
167	B
168	B
169	A
170	B
171	B
172	B
173	B
174	B

EC₅₀ : A : $\leq 0.1 \mu\text{M}$ 、B : $0.1 \mu\text{M} - 1 \mu\text{M}$ 、C : $1 \mu\text{M} - 10 \mu\text{M}$ 、D : $> 10 \mu\text{M}$

【0724】

同等物

本開示の1又は複数の実施態様の詳細は、付随する先の説明において示されている。本明細書に記載された方法及び材料に類似した又は同等の任意の方法及び材料が、本開示の実践又は試験において使用され得るが、好ましい方法及び材料が、ここで説明されている。本開示のその他の特徴、目的、及び利点は、この説明から、及び請求項から明らかであろう。本明細書及び添付された請求項において、別に文脈が明確に指摘しない限り、単数形は、複数の言及を含む。別に規定されない限り、本明細書において使用される全ての技術用語及び科学用語は、本開示が属する分野の業者により通常理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に引用された全ての特許及び刊行物は、引用により組み込まれている。

【0725】

前述の説明は、単に例証を目的として提示されており、並びに開示された正確な形に本開示を限定することを意図せず、しかしこれは本明細書に添付された請求項による。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/437 (2006.01)	A 6 1 K	31/437	
A 6 1 K	31/4439 (2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/454 (2006.01)	A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/497 (2006.01)	A 6 1 K	31/497	
A 6 1 K	31/501 (2006.01)	A 6 1 K	31/501	
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/541 (2006.01)	A 6 1 K	31/541	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
C 0 7 D	277/30 (2006.01)	C 0 7 D	277/30	
C 0 7 D	277/62 (2006.01)	C 0 7 D	277/62	
C 0 7 D	417/10 (2006.01)	C 0 7 D	417/10	
C 0 7 D	417/12 (2006.01)	C 0 7 D	417/12	
C 0 7 D	417/14 (2006.01)	C 0 7 D	417/14	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 6 C

(74)代理人 100138210

弁理士 池田 達則

(74)代理人 100196977

弁理士 上原 路子

(72)発明者 ジーンーマーク ラピア

アメリカ合衆国, ニューハンプシャー 0 3 0 7 6, ペラム, アレクサンドラ ドライブ 1

(72)発明者 ケイシー キャメロン マコーマス

アメリカ合衆国, ペンシルベニア 1 9 4 6 0, フェニックスビル, スプリングビュー レーン 4 7 0

(72)発明者 ジョーセフ バッカ

アメリカ合衆国, ペンシルベニア 1 8 9 6 9, テルフォード, インディアン クリーク ロード 7 3 3

審査官 藤代 亮

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 9 / 0 1 4 3 1 5 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 1 6 / 1 4 0 9 7 1 (WO, A 1)

特表 2 0 1 4 - 5 0 6 5 8 5 (JP, A)

国際公開第 2 0 1 6 / 1 9 6 9 5 5 (WO, A 1)

特表 2 0 1 5 - 5 2 1 1 9 3 (JP, A)

特開 2 0 1 7 - 1 0 0 9 4 9 (JP, A)

特表 2 0 2 0 - 5 3 3 3 2 9 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 7 7 / 2 8

A 6 1 K 3 1 / 4 2 6

A 6 1 K 3 1 / 4 2 7

A 6 1 K 3 1 / 4 2 8

A 6 1 K 3 1 / 4 3 3

A 6 1 K 3 1 / 4 3 7

A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 9

A 6 1 K 3 1 / 4 5 4

A 6 1 K 3 1 / 4 9 6

A 6 1 K 3 1 / 4 9 7

A 6 1 K 3 1 / 5 0 1
A 6 1 K 3 1 / 5 0 6
A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7
A 6 1 K 3 1 / 5 4 1
A 6 1 P 2 5 / 2 8
A 6 1 P 3 5 / 0 0
A 6 1 P 3 5 / 0 2
A 6 1 P 3 7 / 0 2
A 6 1 P 3 7 / 0 6
C 0 7 D 2 7 7 / 3 0
C 0 7 D 2 7 7 / 6 2
C 0 7 D 4 1 7 / 1 0
C 0 7 D 4 1 7 / 1 2
C 0 7 D 4 1 7 / 1 4
C 0 7 D 4 7 1 / 0 4
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)