

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6458041号  
(P6458041)

(45) 発行日 平成31年1月23日 (2019. 1. 23)

(24) 登録日 平成30年12月28日 (2018. 12. 28)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 279/02 (2006. 01)

C O 7 D 279/02

C O 7 D 417/10 (2006. 01)

C O 7 D 417/10 C S P

A 6 1 K 31/541 (2006. 01)

A 6 1 K 31/541

A 6 1 P 19/02 (2006. 01)

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 17/06 (2006. 01)

A 6 1 P 17/06

請求項の数 21 (全 155 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-545888 (P2016-545888)  
 (86) (22) 出願日 平成27年1月9日 (2015. 1. 9)  
 (65) 公表番号 特表2017-503808 (P2017-503808A)  
 (43) 公表日 平成29年2月2日 (2017. 2. 2)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/050292  
 (87) 国際公開番号 W02015/104354  
 (87) 国際公開日 平成27年7月16日 (2015. 7. 16)  
 審査請求日 平成30年1月4日 (2018. 1. 4)  
 (31) 優先権主張番号 61/925, 845  
 (32) 優先日 平成26年1月10日 (2014. 1. 10)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 62/091, 861  
 (32) 優先日 平成26年12月15日 (2014. 12. 15)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 591003013  
 エフ・ホフマン・ラ ロシュ アーゲー  
 F. HOFFMANN-LA ROCH  
 E AKTIENGESELLSCHAFT  
 スイス・シーエイチー４０７０バーゼル・  
 グレンツアーヘルストラツセ１２４  
 (74) 代理人 110001508  
 特許業務法人 津国  
 (72) 発明者 ボーディル・ヴァン・ニール, モニク  
 イギリス国、エセックス シーエム１９  
 ５ティーアール、ハーロウ、フレックス・  
 メドウ、スパイア・グリーン・センター  
 ８／９、シー／オー・アルジェンタ・ディ  
 スカバリー・リミテッド

最終頁に続く

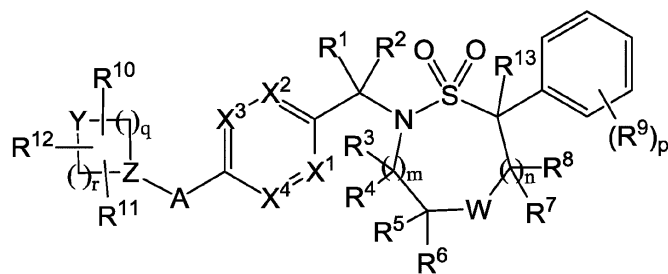
(54) 【発明の名称】 ROR c モジュレーターとしてのアリアルスルタム誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

[ 式中、

m は、0 又は 1 であり；

n は、0 又は 1 であり；

p は、0 ~ 3 であり；

q は、0、1 又は 2 であり；

r は、1 ~ 3 であり；

A は：

20

結合；

- (C R<sub>j</sub> R<sub>k</sub>)<sub>t</sub> - ；
  - C (O) - (C R<sub>j</sub> R<sub>k</sub>)<sub>t</sub> - ；
  - (C R<sub>j</sub> R<sub>k</sub>)<sub>t</sub> - C (O) - ；
  - N R<sup>a</sup> - (C R<sub>j</sub> R<sub>k</sub>)<sub>t</sub> - ；
  - (C R<sub>j</sub> R<sub>k</sub>)<sub>t</sub> - N R<sup>a</sup> - ；
  - C (O) N R<sup>a</sup> - (C R<sub>j</sub> R<sub>k</sub>)<sub>t</sub> - ；
  - (C R<sub>j</sub> R<sub>k</sub>)<sub>t</sub> - N R<sup>a</sup> C (O) - ；
  - O - (C R<sub>j</sub> R<sub>k</sub>)<sub>t</sub> - ；
  - (C R<sub>j</sub> R<sub>k</sub>)<sub>t</sub> - O - ；
  - S - (C R<sub>j</sub> R<sub>k</sub>)<sub>t</sub> - ；
  - (C R<sub>j</sub> R<sub>k</sub>)<sub>t</sub> - S - ；
  - S O<sub>2</sub> - (C R<sub>j</sub> R<sub>k</sub>)<sub>t</sub> - ；
  - (C R<sub>j</sub> R<sub>k</sub>)<sub>t</sub> - S O<sub>2</sub> - であり；
- tは、0 ~ 4 であり；

Wは；

- C R<sup>b</sup> R<sup>c</sup> - ；
- O - ；
- S - ；
- S O<sub>2</sub> - ；又は
- N R<sup>d</sup> - であり；

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup> 及び X<sup>4</sup> のうち 1 つは N であり、そして、他のものは C R<sup>e</sup> であるか；

又は X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup> 及び X<sup>4</sup> のうち 2 つは N であり、そして、他のものは C R<sup>e</sup> であるか；

又は X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup> 及び X<sup>4</sup> のうち 3 つは N であり、そして、他のものは C R<sup>e</sup> であるか；

又は X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup> 及び X<sup>4</sup> の各々は、C R<sup>e</sup> であり；

Yは；

- O - ；
- S - ；
- S O<sub>2</sub> - ；
- C R<sup>f</sup> R<sup>g</sup> - ；又は
- N R<sup>h</sup> - であり；

Zは；C R<sup>m</sup> であり；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> 及び R<sup>8</sup> は、各々独立して；

水素；又は非置換であっても若しくは八口で 1 回以上置換されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキルであるか；

又は R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> は、これらが連結している原子と一緒になって、エチレン基を形成してもよいか；

又は R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> は、これらが連結している原子と一緒になって、場合により - O - 、 - N R<sup>a</sup> - 又は - S - から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含んでもよく、かつ場合により R<sup>i</sup> で 1 回以上置換されていてもよい、3、4、5、6 又は 7 員の飽和又は部分飽和環を形成してもよいか；

又は R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> は、これらが連結している原子と一緒になって、場合により - O - 、 - N R<sup>a</sup> - 又は - S - から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含んでもよく、かつ場合により R<sup>i</sup> で 1 回以上置換されていてもよい、3、4、5、6 又は 7 員の飽和又は部分飽和環を形成してもよいか；

又は R<sup>7</sup> 及び R<sup>8</sup> は、これらが連結している原子と一緒になって、場合により - O - 、 - N R<sup>a</sup> - 又は - S - から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含んでもよく、かつ場合

10

20

30

40

50

により  $R^i$  で 1 回以上置換されていてもよい、3、4、5、6 又は 7 員の飽和又は部分飽和環を形成してもよいか；

又は  $R^3$  及び  $R^4$  のうちの 1 つは、 $R^5$  及び  $R^6$  のうちの 1 つならびにこれらが連結している原子と一緒になって、場合により - O - 、 - NR<sup>a</sup> - 又は - S - から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含んでもよく、かつ場合により  $R^i$  で 1 回以上置換されていてもよい、3、4、5、6 又は 7 員の飽和又は部分飽和環を形成してもよいか；

又は  $R^5$  及び  $R^6$  のうちの 1 つは、 $R^7$  及び  $R^8$  のうちの 1 つならびにこれらが連結している原子と一緒になって、場合により - O - 、 - NR<sup>a</sup> - 又は - S - から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含んでもよく、かつ場合により  $R^i$  で 1 回以上置換されていてもよい、3、4、5、6 又は 7 員の飽和又は部分飽和環を形成してもよく；

10

各  $R^9$  は、独立して：

$C_{1-6}$  アルキル；

ハロ；

$C_{1-6}$  アルコキシ；又は

シアノであり；

ここで、 $C_{1-6}$  アルキル部分は、非置換であっても又はハロで 1 回以上置換されていてもよく；

$R^{10}$  は：

水素；

カルボキシ；

20

$C_{1-6}$  アルキル - カルボニル；

$C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニル；

オキソ；

ヒドロキシ；

アミノカルボニル；

N -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；

N, N - ジ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；

シアノ；

ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキル；

N -  $C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；

30

N - ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；

N -  $C_{1-6}$  アルコキシ - アミノカルボニル；

ハロ；或いは

非置換であっても又はハロ若しくはオキソで 1 回以上置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルであり；

$R^{11}$  は：

水素；

ハロ；

カルボキシ；

40

$C_{1-6}$  アルキル - カルボニル；

$C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニル；

オキソ；

ヒドロキシ；

アミノカルボニル；

N -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；

N, N - ジ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；

$C_{1-6}$  アルキル - スルホニルアミノ；

$C_{1-6}$  アルキル - スルホニルアミノ -  $C_{1-6}$  アルキル；

シアノ；

ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキル；

50

N - C<sub>1-6</sub> アルコキシ - C<sub>1-6</sub> アルキル - アミノカルボニル ;

N - ヒドロキシ - C<sub>1-6</sub> アルキル - アミノカルボニル ;

N - C<sub>1-6</sub> アルコキシ - アミノカルボニル ; 或いは

非置換であっても又はハロ若しくはオキソで 1 回以上置換されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル であるか ;

又は R<sup>10</sup> 及び R<sup>11</sup> は、これらが連結している原子と一緒になって、場合により - O - 、 - NR<sup>a</sup> - 又は - S - から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含んでもよく、かつ場合により R<sup>i</sup> で 1 回以上置換されていてもよい、3、4、5、6 又は 7 員の飽和又は部分飽和環を形成してもよいか ;

又は R<sup>10</sup> 及び R<sup>11</sup> は、これらが連結している原子と一緒になって、二重結合を形成してもよく ;

R<sup>12</sup> は :

水素 ;

ハロ ;

カルボキシ ;

C<sub>1-6</sub> アルキル - カルボニル ;

C<sub>1-6</sub> アルコキシ - カルボニル ;

オキソ ;

ヒドロキシ ;

アミノカルボニル ;

N - C<sub>1-6</sub> アルキル - アミノカルボニル ;

N, N - ジ - C<sub>1-6</sub> アルキル - アミノカルボニル ;

シアノ ;

ヒドロキシ - C<sub>1-6</sub> アルキル ;

N - C<sub>1-6</sub> アルコキシ - C<sub>1-6</sub> アルキル - アミノカルボニル ;

N - ヒドロキシ - C<sub>1-6</sub> アルキル - アミノカルボニル ;

N - C<sub>1-6</sub> アルコキシ - アミノカルボニル ; 或いは

非置換であっても又はハロ若しくはオキソで 1 回以上置換されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル であり ;

R<sup>13</sup> は :

水素 ; 又は

非置換であっても若しくはハロで 1 回以上置換されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル であり ;

R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup> 及び R<sup>d</sup> は、各々独立して :

水素 ; 又は

非置換であっても若しくはハロで 1 回以上置換されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル であるか ;

又は R<sup>b</sup> 及び R<sup>c</sup> は、これらが連結している原子と一緒になって、場合により - O - 、 - NR<sup>a</sup> - 又は - S - から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含んでもよく、かつ場合により R<sup>i</sup> で 1 回以上置換されていてもよい、3、4、5、6 又は 7 員の飽和又は部分飽和環を形成してもよいか ;

又は R<sup>b</sup> 及び R<sup>c</sup> のうちの 1 つは、R<sup>7</sup> 及び R<sup>8</sup> のうちの 1 つならびにこれらが連結している原子と一緒になって、場合により - O - 、 - NR<sup>a</sup> - 又は - S - から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含んでもよく、かつ場合により R<sup>i</sup> で 1 回以上置換されていてもよい、3、4、5、6 又は 7 員の飽和又は部分飽和環を形成してもよいか ;

又は R<sup>b</sup> 及び R<sup>c</sup> のうちの 1 つは、R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> のうちの 1 つならびにこれらが連結している原子と一緒になって、場合により - O - 、 - NR<sup>a</sup> - 又は - S - から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含んでもよく、かつ場合により R<sup>i</sup> で 1 回以上置換されていてもよい、3、4、5、6 又は 7 員の飽和又は部分飽和環を形成してもよく ;

各 R<sup>e</sup> は、独立して :

10

20

30

40

50

水素；

C<sub>1</sub> - 6 アルキル；

ハロ；

C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ；又は

シアノであり；

ここで、C<sub>1</sub> - 6 アルキル部分は、非置換であっても又はハロ、ヒドロキシ若しくは C<sub>1</sub> - 6 アルコキシで 1 回以上置換されていてもよく；

R<sup>f</sup> は：

水素；

ハロ；

C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ；或いは

非置換であっても又はハロ、ヒドロキシ若しくは C<sub>1</sub> - 6 アルコキシで 1 回以上置換されていてもよい C<sub>1</sub> - 6 アルキル であり；

R<sup>g</sup> は：

水素；

C<sub>1</sub> - 6 アルキル；

C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル；

C<sub>3</sub> - 6 シクロアルケニル；

C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル - C<sub>1</sub> - 6 アルキル；

ハロ；

C<sub>1</sub> - 6 アルキル - カルボニル；

C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル - カルボニル；

C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - カルボニル；

シアノ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - カルボニル；

ヒドロキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - カルボニル；

C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - カルボニル；

カルボキシ；

N - シアノ - アミノカルボニル；

N - シアノ - N - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - アミノカルボニル；

N - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - アセトイミドアミジル；

N, N' - ジ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - アセトイミドアミジル；

N' - シアノ - N - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - アセトイミドアミジル；

N' - ヒドロキシ - アセトイミドアミジル；

N' - C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ - アセトイミドアミジル；

N' - ヒドロキシ - N - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - アセトイミドアミジル；

N' - C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ - N - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - アセトイミドアミジル；

2 - ニトロ - 1 - N - C<sub>1</sub> - 6 アルキルアミノ - ビニル；

ホルミル；

C<sub>1</sub> - 6 アルキル - スルホニル；

C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル - スルホニル；

C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - スルホニル；

C<sub>1</sub> - 6 アルキル - スルホニル - C<sub>1</sub> - 6 アルキル；

アミノカルボニル；

カルボニルアミノ；

N - ヒドロキシ - アミノカルボニル；

N - C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ - アミノカルボニル；

N - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - アミノカルボニル；

アミノカルボニル - C<sub>1</sub> - 6 アルキル；

N - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - アミノカルボニル - C<sub>1</sub> - 6 アルキル；

N, N - ジ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - アミノカルボニル - C<sub>1</sub> - 6 アルキル；

10

20

30

40

50

$C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニル ;  
 $N$  - ヒドロキシ -  $N$  -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル ;  
 $N$  -  $C_{1-6}$  アルコキシ -  $N$  -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル ;  
 $N, N$  - ジ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル ;  
 アミノスルホニル ;  
 $N$  -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノスルホニル ;  
 $N, N$  - ジ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノスルホニル ;  
 シアノ ;  
 $C_{1-6}$  アルコキシ ;  
 $C_{1-6}$  アルキル - スルホニルアミノ ;  
 $N$  -  $C_{1-6}$  アルキル - スルホニルアミノカルボニル ;  
 $N$  - ( $C_{1-6}$  アルキル - スルホニル) -  $N$  -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル ;  
 $N$  - ( $C_{1-6}$  アルキル - スルホニル) - アミノ -  $C_{1-6}$  アルキル ; アミノ ;  
 $N$  -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノ ;  
 $N, N$  - ジ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノ ;  
 ハロ -  $C_{1-6}$  アルキル ;  
 フェニル ;  
 ヘテロシクリル ;  
 ヘテロアリール ;  
 $C_{1-6}$  アルキル - カルボニルアミノ ;  
 カルボニルアミノ ; 又は  
 ヒドロキシであり ;  
 ここで、 $C_{1-6}$  アルキル部分は、非置換であっても又はハロで 1 回以上置換されていてもよく ; そして  
 フェニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルケニル及び  $C_{3-6}$  シクロアルキル -  $C_{1-6}$  アルキル部分は、非置換であっても又は  $R^i$  で 1 回以上置換されていてもよい ;  
 又は  $R^f$  及び  $R^g$  は、一緒になって、オキソを形成してもよい ;  
 又は  $R^f$  及び  $R^g$  は、これらが連結している原子と一緒に、場合により - O - 、  
 -  $NR^a$  - 又は - S - から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含んでもよく、かつ場合  
 により  $R^i$  で 1 回以上置換されていてもよい、4、5、6 又は 7 員の飽和又は部分飽和環  
 を形成してもよく ;  
 $R^h$  は :  
 水素 ;  
 $C_{1-6}$  アルキル ;  
 $C_{3-6}$  シクロアルキル ;  
 $C_{3-6}$  シクロアルケニル ;  
 $C_{3-6}$  シクロアルキル -  $C_{1-6}$  アルキル ;  
 $C_{1-6}$  アルキル - カルボニル ;  
 $C_{3-6}$  シクロアルキル - カルボニル ;  
 $C_{3-6}$  シクロアルキル -  $C_{1-6}$  アルキル - カルボニル ;  
 シアノ -  $C_{1-6}$  アルキル - カルボニル ;  
 ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキル - カルボニル ;  
 $C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルキル - カルボニル ;  
 $N$  - シアノ - アミノカルボニル ;  
 $N$  - シアノ -  $N$  -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル ;  
 $N$  -  $C_{1-6}$  アルキル - アセトイミドアミジル ;  
 $N, N'$  - ジ -  $C_{1-6}$  アルキル - アセトイミドアミジル ;  
 $N'$  - シアノ -  $N$  -  $C_{1-6}$  アルキル - アセトイミドアミジル ;  
 $N'$  - ヒドロキシ - アセトイミドアミジル ;

10

20

30

40

50

$N' - C_{1-6}$  アルコキシ - アセトイミドアミジル ;  
 $N' -$  ヒドロキシ -  $N - C_{1-6}$  アルキル - アセトイミドアミジル ;  
 $N' - C_{1-6}$  アルコキシ -  $N - C_{1-6}$  アルキル - アセトイミドアミジル ;  
 $2 -$  ニトロ -  $1 - N - C_{1-6}$  アルキルアミノ - ビニル ;  
 ホルミル ;  
 $C_{1-6}$  アルキル - スルホニル ;  
 $C_{3-6}$  シクロアルキル - スルホニル ;  
 $C_{3-6}$  シクロアルキル -  $C_{1-6}$  アルキル - スルホニル ;  
 $C_{1-6}$  アルキル - スルホニル -  $C_{1-6}$  アルキル ;  
 アミノカルボニル ; 10  
 $N -$  ヒドロキシ - アミノカルボニル ;  
 $N - C_{1-6}$  アルコキシ - アミノカルボニル ;  
 $N - C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル ;  
 $N -$  ヒドロキシ -  $N - C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル ;  
 $N - C_{1-6}$  アルコキシ -  $N - C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル ;  
 $N, N -$  ジ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル ;  
 アミノスルホニル ;  
 $N - C_{1-6}$  アルキル - アミノスルホニル ;  
 $N, N -$  ジ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノスルホニル ; 20  
 シアノ ;  
 $C_{1-6}$  アルキル - スルホニルアミノ ;  
 $C_{1-6}$  アルキル - スルホニルアミノ -  $C_{1-6}$  アルキル ;  
 $N - (C_{1-6}$  アルキル - スルホニル) アミノカルボニル ;  
 $N - (C_{1-6}$  アルキル - スルホニル) -  $N - C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル ;  
 $N - (C_{1-6}$  アルキル - スルホニル) - アミノ -  $C_{1-6}$  アルキル ;  
 アミノカルボニル -  $C_{1-6}$  アルキル ;  
 $N - C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル -  $C_{1-6}$  アルキル ;  
 $N, N -$  ジ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル -  $C_{1-6}$  アルキル ;  
 $C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニル ;  
 フェニル ; 30  
 ヘテロシクリル ; 又は  
 ヘテロアリールであり ;  
 ここで、 $C_{1-6}$  アルキル部分は、非置換であっても又はハロで 1 回以上置換されていてもよく ; そして  
 フェニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルケニル及び  $C_{3-6}$  シクロアルキル -  $C_{1-6}$  アルキル部分は、非置換であっても又は  $R^i$  で 1 回以上置換されていてもよい ;  
 又は  $R^h$  と  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  のうちの 1 つとは、これらが連結している原子と一緒にあって、場合により - O - 、 -  $NR^a$  - 又は - S - から選択される 1 又は 2 個の追加のヘテロ原子を含んでもよく、かつ場合により  $R^i$  で 1 回以上置換されていてもよい、4、5、6 又は 7 員の芳香族、部分飽和又は不飽和環を形成してもよい ; 40  
 又は  $R^f$  及び  $R^g$  のうちの 1 つと  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  のうちの 1 つとは、これらが連結している原子と一緒にあって、場合により - O - 、 -  $NR^a$  - 又は - S - から選択される追加のヘテロ原子を含んでもよく、かつ場合により  $R^i$  で 1 回以上置換されていてもよい、3、4、5、6 又は 7 員の芳香族、部分飽和又は不飽和環を形成してもよく ;  
 $R^i$  は :  
 $C_{1-6}$  アルキル ;  
 ハロ -  $C_{1-6}$  アルキル ;  
 $C_{3-6}$  シクロアルキル ;  
 ハロ ; 50

オキシ；  
 ヒドロキシ；  
 アセチル；  
 $C_{1-6}$  アルキル - カルボニル；  
 アミノ - カルボニル；  
 ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキル；  
 シアノ；  
 シアノ -  $C_{1-6}$  アルキル；  
 $C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルキル；  
 カルボキシ；又は  
 $C_{1-6}$  アルコキシであり；  
 $R^j$  及び  $R^k$  は、各々独立して：  
 水素；又は  
非置換であっても若しくはハロで 1 回以上置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルであり  
 ；そして  
 $R^m$  は： $C_{1-6}$  アルキル；  
 ヒドロキシ；  
 ハロ；  
 ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキル；  
 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル -  $C_{1-6}$  アルキル；  
 シアノ；  
 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル - アミノ；  
 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル - アミノ；  
 シアノ -  $C_{1-6}$  アルキル；  
 シアノ -  $C_{2-6}$  アルケニル；  
 アミノ -  $C_{1-6}$  アルキル；  
 $C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルキル；  
 $C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルキル；  
 ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルコキシ；  
 ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルキル；  
 ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノ；  
 $C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノ；  
 N - ヒドロキシ - カルボキシアミジニル；  
 $C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニル -  $C_{2-6}$  アルケニル；  
 アミノ；  
 N -  $C_{1-6}$  アルキルアミノ；  
 N, N - ジ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノ；  
 -  $(CHR^t)_u - C(O) - NR^p R^q$ ；  
 -  $(CHR^s)_u - O - (CHR^s)_v - C(O) - NR^p R^q$ ；  
 -  $(CHR^s)_u - NR^n - (CHR^s)_v - C(O) - NR^p R^q$ ；  
 -  $(CHR^t)_u - C(O) - R^u$ ；  
 -  $(CHR^s)_u - O - (CHR^s)_v - C(O) - R^u$ ；又は  
 -  $(CHR^s)_u - NR^n - (CHR^s)_v - C(O) - R^u$  であり；  
 $u$  は、0 ~ 2 であり；  
 $v$  は、0 ~ 2 であり；  
 各  $R^n$  は、独立して：  
 水素；又は  
 $C_{1-6}$  アルキルであり；  
 $R^p$  は：  
 水素；又は

10

20

30

40

50



C<sub>1 - 6</sub> アルキルであり；

R<sup>q</sup> は：

水素；

C<sub>1 - 6</sub> アルキル；

ヒドロキシ - C<sub>1 - 6</sub> アルキル；

N - (C<sub>1 - 6</sub> アルキルカルボニル) - アミノ - C<sub>1 - 6</sub> アルキル；

C<sub>1 - 6</sub> アルキルスルホニル - C<sub>1 - 6</sub> アルキル；

アミノ - C<sub>1 - 6</sub> アルキル；

N - C<sub>1 - 6</sub> アルキルアミノ - C<sub>1 - 6</sub> アルキル；

N, N - ジ - C<sub>1 - 6</sub> アルキルアミノ - C<sub>1 - 6</sub> アルキル；

N, N - ジ - C<sub>1 - 6</sub> アルキルアミノカルボニル - C<sub>1 - 6</sub> アルキル；

シアノ - C<sub>1 - 6</sub> アルキル；

カルボキシ - C<sub>1 - 6</sub> アルキル；

アミノカルボニル - C<sub>1 - 6</sub> アルキル；

N - C<sub>1 - 6</sub> アルキルアミノカルボニル - C<sub>1 - 6</sub> アルキル；

N, N - ジ - C<sub>1 - 6</sub> アルキルアミノカルボニル - C<sub>1 - 6</sub> アルキル；

C<sub>1 - 6</sub> アルキルスルホニル - C<sub>1 - 6</sub> アルキル；又は

C<sub>1 - 6</sub> アルコキシ - C<sub>1 - 6</sub> アルキルであり；

各 R<sup>s</sup> は、独立して：

水素；又は

C<sub>1 - 6</sub> アルキルであり；

各 R<sup>t</sup> は、独立して：

水素；

C<sub>1 - 6</sub> アルキル；

ハロ；又は

ヒドロキシであり；そして

R<sup>u</sup> は：C<sub>1 - 6</sub> アルキル；

C<sub>1 - 6</sub> アルコキシ；

ヒドロキシ；又は

ヒドロキシ - C<sub>1 - 6</sub> アルキルである ]

で表される化合物 (以下：

N - (1 - シアノ - シクロブチル) - 4 - ((3S) - メチル - 1, 1 - ジオキソ - 6 - フェニル - [1, 2] チアジナン - 2 - イルメチル) - ベンズアミド；

((3S) - メチル - 2 - [4 - (3 - メチル - オキサタン - 3 - イルメトキシ) - ベンジル] - 6 - フェニル - [1, 2] チアジナン 1, 1 - ジオキシド；及び

カルバミン酸 1 - アセチル - 4 - [3 - フルオロ - 4 - ((3S, 6R) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキソ - 6 - フェニル - [1, 2] チアジナン - 2 - イルメチル) - フェニル] - ピペリジン - 4 - イルエステル

を除く)、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 2】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup> 及び R<sup>c</sup> が、水素である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 3】

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup> 及び X<sup>4</sup> が、CR<sup>e</sup> である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 4】

p が、0 である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 5】

m が、1 である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容

10

20

30

40

50

し得る塩。

【請求項 6】

$n$  が、0 である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 7】

$A$  が：結合；又は  $-(CR_j R_k)_t-O-$  である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 8】

$W$  が、 $-CR^b R^c-$  である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

10

【請求項 9】

$Y$  が、 $-O-$ 、 $-CR^f R^g-$  又は  $-NR^h-$  である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 10】

$R^9$  が、ハロである、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 11】

$R^{10}$  が：水素；ハロ；或いは非置換であっても又はハロ若しくはオキソで 1 回以上置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

20

【請求項 12】

$R^{11}$  が：水素；ハロ；又は  $C_{1-6}$  アルキルである、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 13】

$R^{12}$  が：水素；又は  $C_{1-6}$  アルキルである、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 14】

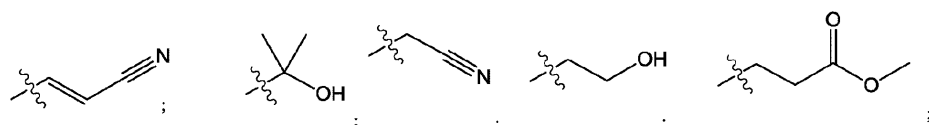
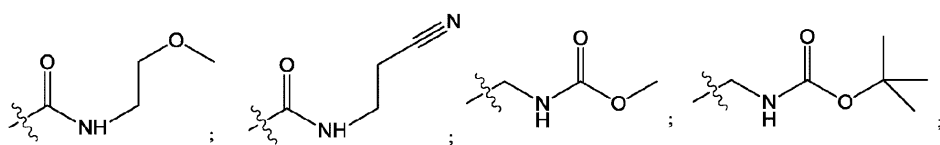
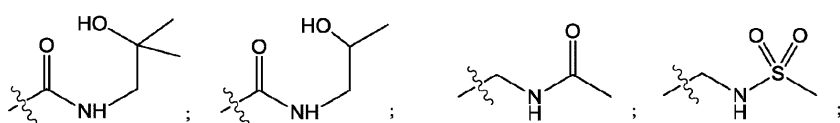
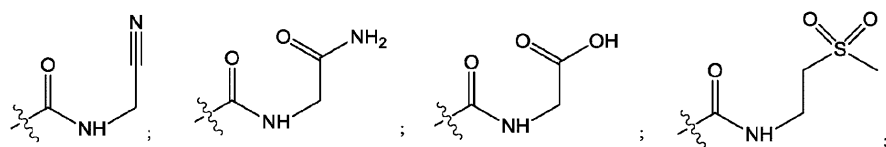
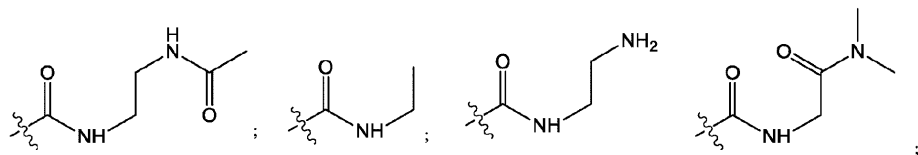
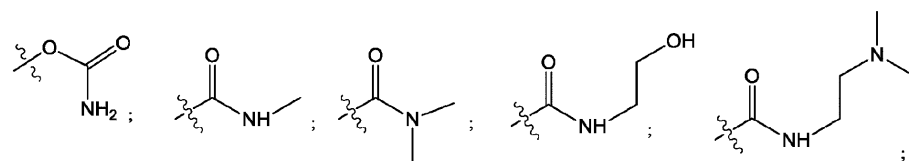
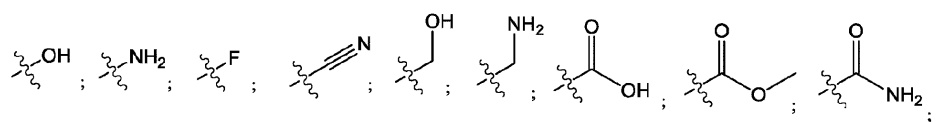
各  $R^e$  が、独立して：水素；又はハロである、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 15】

$R^m$  が、以下：

30

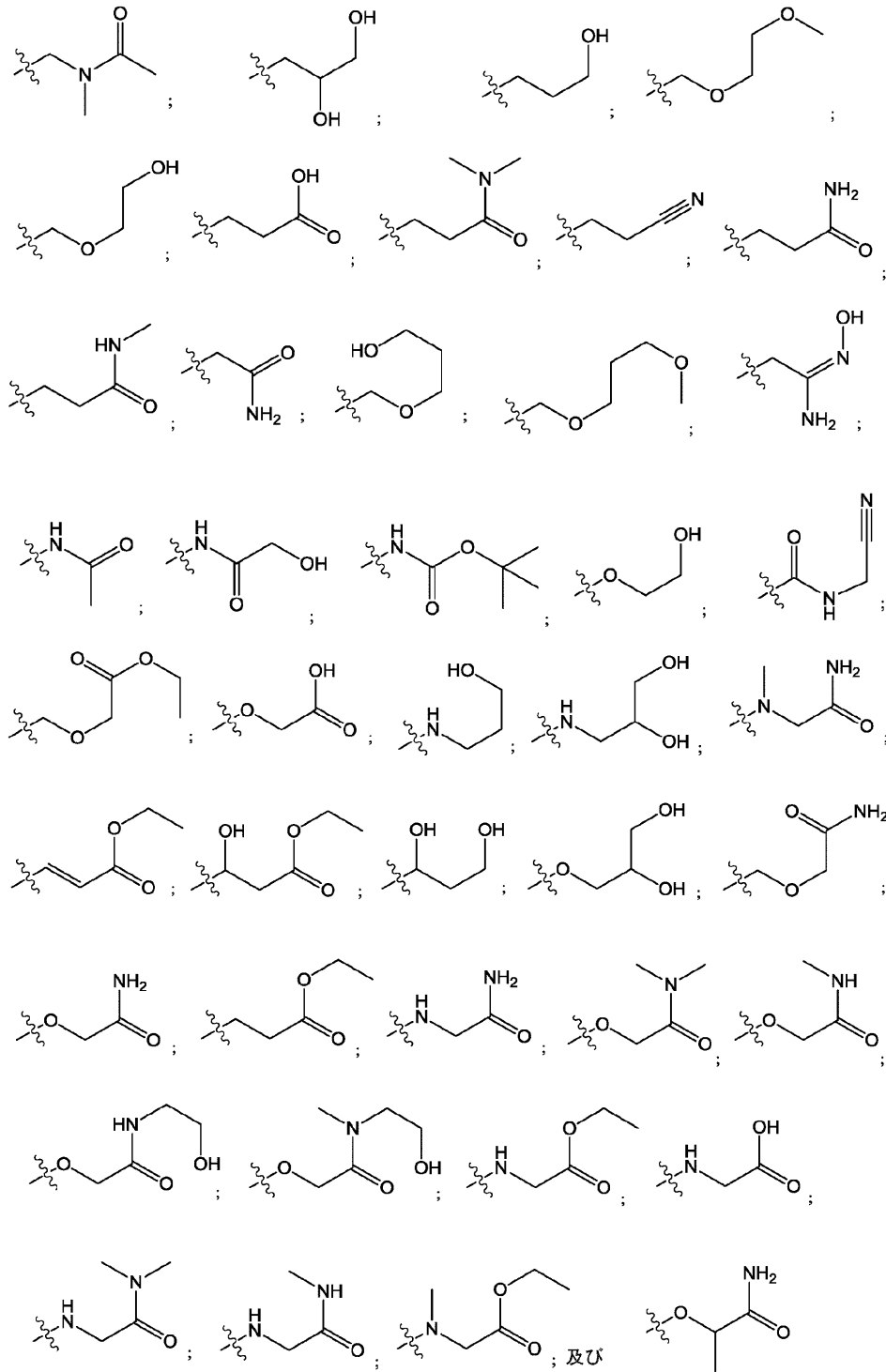
## 【化 2】



10

20

30



10

20

30

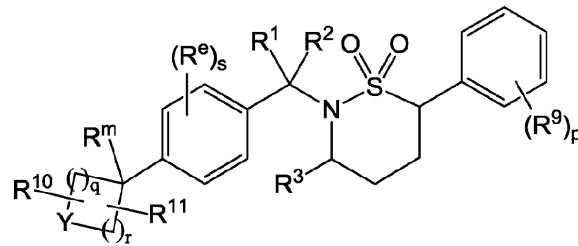
40

からなる群より選択される、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 16】

式 I I :

## 【化 3】



III

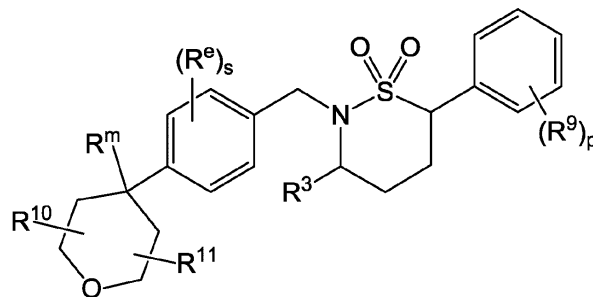
10

で表される、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

## 【請求項 17】

式 VII :

## 【化 4】



VII

20

で表される、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

## 【請求項 18】

以下：

(a) 薬学的に許容し得る担体；及び

(b) 請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を含む組成物。

30

## 【請求項 19】

関節炎、喘息、COPD、乾癬、ループス（紅斑性狼瘡）、シェーグレン症候群、過敏性腸疾患、特発性肺線維症又は筋硬化症を処置するための、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

## 【請求項 20】

関節炎、喘息、COPD、乾癬、ループス（紅斑性狼瘡）、シェーグレン症候群、過敏性腸疾患、特発性肺線維症又は筋硬化症を処置するための、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を含む組成物。

40

## 【請求項 21】

関節炎、喘息、COPD、乾癬、ループス（紅斑性狼瘡）、シェーグレン症候群、過敏性腸疾患、特発性肺線維症又は筋硬化症を処置するための医薬を調製するための、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、レチノイド受容体関連オーファン受容体 RORc (ROR) の機能を調節する化合物、及び自己免疫疾患の処置のためのかかる化合物の使用に関する。

## 【背景技術】

50

## 【 0 0 0 2 】

Tヘルパー17細胞（Th17）は、自己免疫疾患（例えば、関節リウマチ、炎症性腸疾患、乾癬、乾癬性関節炎、及び脊椎関節炎（spondyloarthritis））の発病に関与するインターロイキン（IL）-17分泌CD4+T細胞である。レチノイン酸関連オーファン受容体（ROR 又はRORc）は、Th17細胞の分化に必須の転写因子として認識されている。RORcは、ROR（RORa）及びROR（RORb）を含む核ホルモン受容体サブファミリーのオーファンメンバーである。RORcは、DNAにモノマーとして結合することにより、遺伝子の転写を制御する。RORcの選択的調節は、Th17細胞に関連する自己免疫疾患の発見及び発展への経路として提案された。

## 【 0 0 0 3 】

10

したがって、関節リウマチ、骨関節炎、乾癬性関節炎、過敏性腸疾患、喘息、COPD、乾癬、ループス、シェーグレン症候群、特発性肺線維症、筋硬化症及び脊椎関節炎などの自己免疫疾患の処置における使用のための、RORcを阻害する化合物に対するニーズがある。

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

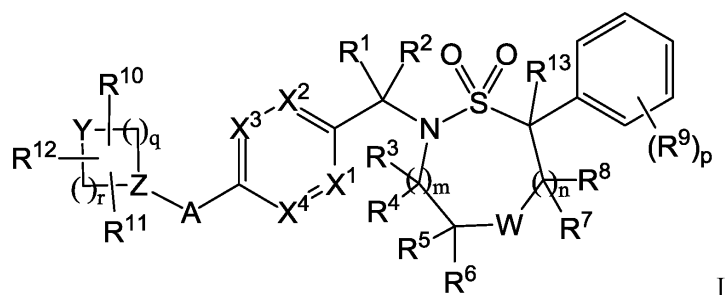
## 【 0 0 0 4 】

発明の概要

本発明は、式I：

## 【化1】

20



I

30

[ 式中：

- mは、0又は1であり；
- nは、0又は1であり；
- pは、0～3であり；
- qは、0、1又は2であり；
- rは、1～3であり；

Aは：

結合；

- (C R<sub>j</sub> R<sub>k</sub>)<sub>t</sub> - ；
- C (O) - (C R<sub>j</sub> R<sub>k</sub>)<sub>t</sub> - ；
- (C R<sub>j</sub> R<sub>k</sub>)<sub>t</sub> - C (O) - ；
- N R<sup>a</sup> - (C R<sub>j</sub> R<sub>k</sub>)<sub>t</sub> - ；
- (C R<sub>j</sub> R<sub>k</sub>)<sub>t</sub> - N R<sup>a</sup> - ；
- C (O) N R<sup>a</sup> - (C R<sub>j</sub> R<sub>k</sub>)<sub>t</sub> - ；
- (C R<sub>j</sub> R<sub>k</sub>)<sub>t</sub> - N R<sup>a</sup> C (O) - ；
- O - (C R<sub>j</sub> R<sub>k</sub>)<sub>t</sub> - ；
- (C R<sub>j</sub> R<sub>k</sub>)<sub>t</sub> - O - ；
- S - (C R<sub>j</sub> R<sub>k</sub>)<sub>t</sub> - ；
- (C R<sub>j</sub> R<sub>k</sub>)<sub>t</sub> - S - ；
- S O<sub>2</sub> - (C R<sub>j</sub> R<sub>k</sub>)<sub>t</sub> - ；

40

50

- $(CR_j R_k)_t - SO_2 -$  であり ; 又は  
 $t$  は、 $0 \sim 4$  であり ;  
 $W$  は :  
  - $CR^b R^c -$  ;
  - $O -$  ;
  - $S -$  ;
  - $SO_2 -$  ; 又は
  - $NR^d -$  であり ;  
 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$  及び  $X^4$  の 1 つは  $N$  であり、そして、他のものは  $CR^e$  であるか ;  
又は  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$  及び  $X^4$  の 2 つは  $N$  であり、そして、他のものは  $CR^e$  であるか ;  
又は  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$  及び  $X^4$  の 3 つは  $N$  であり、そして、他のものは  $CR^e$  であるか ;  
又は  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$  及び  $X^4$  の各々は、 $CR^e$  であり ;  
 $Y$  は :  
    - $O -$  ;
    - $S -$  ;
    - $SO_2 -$  ;
    - $CR^f R^g -$  ; 又は
    - $NR^h -$  であり ; $Z$  は :  $CR^m$  であり ;  
 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  及び  $R^8$  は、各々独立して :  
水素 ; 又は  $C_{1-6}$  アルキル (非置換であっても又は八口で 1 回以上置換されていてよい) であるか ;  
又は  $R^3$  及び  $R^4$  は、これらが連結している原子と一緒にあって、エチレン基を形成してもよく ;  
又は  $R^3$  及び  $R^4$  は、これらが連結している原子と一緒にあって、3、4、5、6 又は 7 員の飽和又は部分飽和環 (場合により  $-O-$ 、 $-NR^a-$  又は  $-S-$  から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含んでよく、かつ場合により  $R^i$  で 1 回以上置換されていてよい) を形成してもよく ;  
又は  $R^5$  及び  $R^6$  は、これらが連結している原子と一緒にあって、3、4、5、6 又は 7 員の飽和又は部分飽和環 (場合により  $-O-$ 、 $-NR^a-$  又は  $-S-$  から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含んでよく、かつ場合により  $R^i$  で 1 回以上置換されていてよい) を形成してもよく ;  
又は  $R^7$  及び  $R^8$  は、これらが連結している原子と一緒にあって、3、4、5、6 又は 7 員の飽和又は部分飽和環 (場合により  $-O-$ 、 $-NR^a-$  又は  $-S-$  から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含んでよく、かつ場合により  $R^i$  で 1 回以上置換されていてよい) を形成してもよく ;  
又は  $R^3$  及び  $R^4$  の 1 つは、 $R^5$  及び  $R^6$  の 1 つならびにこれらが連結している原子と一緒にあって、3、4、5、6 又は 7 員の飽和又は部分飽和環 (場合により  $-O-$ 、 $-NR^a-$  又は  $-S-$  から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含んでよく、かつ場合により  $R^i$  で 1 回以上置換されていてよい) を形成してもよく ;  
又は  $R^5$  及び  $R^6$  の 1 つは、 $R^7$  及び  $R^8$  の 1 つならびにこれらが連結している原子と一緒にあって、3、4、5、6 又は 7 員の飽和又は部分飽和環 (場合により  $-O-$ 、 $-NR^a-$  又は  $-S-$  から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含んでよく、かつ場合により  $R^i$  で 1 回以上置換されていてよい) を形成してもよく ;  
各  $R^9$  は、独立して :  
 $C_{1-6}$  アルキル ;  
八口 ;  
 $C_{1-6}$  アルコキシ ; 又は

10

20

30

40

50

シアノであり；

ここで、 $C_{1-6}$  アルキル部分は、非置換であっても又は八口で1回以上置換されていてもよく；

$R^{10}$  は：

水素；

カルボキシ；

$C_{1-6}$  アルキル - カルボニル；

$C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニル；

オキソ；

ヒドロキシ；

10

アミノカルボニル；

N -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；

N, N - ジ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；

シアノ；

ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキル；

N -  $C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；

N - ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；

N -  $C_{1-6}$  アルコキシ - アミノカルボニル；

八口；又は

$C_{1-6}$  アルキル（非置換であっても又は八口若しくはオキソで1回以上置換されていてもよい）であり；

20

$R^{11}$  は：

水素；

八口；

カルボキシ；

$C_{1-6}$  アルキル - カルボニル；

$C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニル；

オキソ；

ヒドロキシ；

アミノカルボニル；

30

N -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；

N, N - ジ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；

$C_{1-6}$  アルキル - スルホニルアミノ；

$C_{1-6}$  アルキル - スルホニルアミノ -  $C_{1-6}$  アルキル；

シアノ；

ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキル；

N -  $C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；

N - ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；

N -  $C_{1-6}$  アルコキシ - アミノカルボニル；又は

$C_{1-6}$  アルキル（非置換であっても又は八口若しくはオキソで1回以上置換されていてもよい）であるか；

40

又は  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、これらが連結している原子と一緒にあって、3、4、5、6又は7員の飽和又は部分飽和環（場合により - O -、- N R<sup>a</sup> - 又は - S - から選択される1又は2個のヘテロ原子を含んでよく、かつ場合により  $R^i$  で1回以上置換されていてもよい）を形成してもよく；

又は  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、これらが連結している原子と一緒にあって、二重結合を形成してもよく；

$R^{12}$  は：

水素；

八口；

50



カルボキシ；

$C_{1-6}$  アルキル - カルボニル；

$C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニル；

オキソ；

ヒドロキシ；

アミノカルボニル；

N -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；

N, N - ジ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；

シアノ；

ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキル；

10

N -  $C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；

N - ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；

N -  $C_{1-6}$  アルコキシ - アミノカルボニル；又は

$C_{1-6}$  アルキル（非置換であっても又はハロ若しくはオキソで1回以上置換されていてよい）であり；

$R^{1-3}$  は；

水素；又は

$C_{1-6}$  アルキル（非置換であっても又はハロで1回以上置換されていてよい）であり；

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$  及び  $R^d$  は、各々独立して；

20

水素；又は

$C_{1-6}$  アルキル（非置換であっても又はハロで1回以上置換されていてよい）であるか；

又は  $R^b$  及び  $R^c$  は、これらが連結している原子と一緒にあって、3、4、5、6又は7員の飽和又は部分飽和環（場合により - O -、- N  $R^a$  - 又は - S - から選択される1又は2個のヘテロ原子を含んでよく、かつ場合により  $R^i$  で1回以上置換されていてよい）を形成してもよく；

又は  $R^b$  及び  $R^c$  の1つは、 $R^7$  及び  $R^8$  の1つならびにこれらが連結している原子と一緒にあって、3、4、5、6又は7員の飽和又は部分飽和環（場合により - O -、- N  $R^a$  - 又は - S - から選択される1又は2個のヘテロ原子を含んでよく、かつ場合により  $R^i$  で1回以上置換されていてよい）を形成してもよく；

30

又は  $R^b$  及び  $R^c$  の1つは、 $R^5$  及び  $R^6$  の1つならびにこれらが連結している原子と一緒にあって、3、4、5、6又は7員の飽和又は部分飽和環（場合により - O -、- N  $R^a$  - 又は - S - から選択される1又は2個のヘテロ原子を含んでよく、かつ場合により  $R^i$  で1回以上置換されていてよい）を形成してもよく；

各  $R^e$  は、独立して；

水素；

$C_{1-6}$  アルキル；

ハロ；

$C_{1-6}$  アルコキシ；又は

40

シアノであり；

ここで、 $C_{1-6}$  アルキル部分は、非置換であっても又はハロ、ヒドロキシ若しくは  $C_{1-6}$  アルコキシで1回以上置換されていてよく；

$R^f$  は；

水素；

ハロ；

$C_{1-6}$  アルコキシ；又は

$C_{1-6}$  アルキル（非置換であっても又はハロ、ヒドロキシ若しくは  $C_{1-6}$  アルコキシで1回以上置換されていてよい）であり；

$R^g$  は；

50

水素；

C<sub>1</sub> - 6 アルキル；

C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル；

C<sub>3</sub> - 6 シクロアルケニル；

C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル - C<sub>1</sub> - 6 アルキル；

ハロ；

C<sub>1</sub> - 6 アルキル - カルボニル；

C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル - カルボニル；

C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - カルボニル；

シアノ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - カルボニル；

ヒドロキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - カルボニル；

C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - カルボニル；

カルボキシ；

N - シアノ - アミノカルボニル；

N - シアノ - N - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - アミノカルボニル；

N - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - アセトイミドアミジル；

N, N' - ジ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - アセトイミドアミジル；

N' - シアノ - N - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - アセトイミドアミジル；

N' - ヒドロキシ - アセトイミドアミジル；

N' - C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ - アセトイミドアミジル；

N' - ヒドロキシ - N - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - アセトイミドアミジル；

N' - C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ - N - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - アセトイミドアミジル；

2 - ニトロ - 1 - N - C<sub>1</sub> - 6 アルキルアミノ - ビニル；ホルミル；

C<sub>1</sub> - 6 アルキル - スルホニル；

C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル - スルホニル；

C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - スルホニル；

C<sub>1</sub> - 6 アルキル - スルホニル - C<sub>1</sub> - 6 アルキル；

アミノカルボニル；

カルボニルアミノ；

N - ヒドロキシ - アミノカルボニル；

N - C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ - アミノカルボニル；

N - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - アミノカルボニル；

アミノカルボニル - C<sub>1</sub> - 6 アルキル；

N - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - アミノカルボニル - C<sub>1</sub> - 6 アルキル；

N, N - ジ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - アミノカルボニル - C<sub>1</sub> - 6 アルキル；

C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ - カルボニル；

N - ヒドロキシ - N - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - アミノカルボニル；

N - C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ - N - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - アミノカルボニル；

N, N - ジ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - アミノカルボニル；

アミノスルホニル；

N - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - アミノスルホニル；

N, N - ジ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - アミノスルホニル；

シアノ；

C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ；

C<sub>1</sub> - 6 アルキル - スルホニルアミノ；

N - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - スルホニルアミノカルボニル；

N - (C<sub>1</sub> - 6 アルキル - スルホニル) - N - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - アミノカルボニル；

N - (C<sub>1</sub> - 6 アルキル - スルホニル) - アミノ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル；アミノ；

N - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - アミノ；

N, N - ジ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - アミノ；

10

20

30

40

50

ハロ - C<sub>1-6</sub> アルキル ;

フェニル ;

ヘテロシクリル ;

ヘテロアリール ;

C<sub>1-6</sub> アルキル - カルボニルアミノ ;

カルボニルアミノ ; 又は

ヒドロキシであり ;

ここで、C<sub>1-6</sub> アルキル部分は、非置換であっても又はハロで 1 回以上置換されていてもよく ; そして

フェニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、C<sub>3-6</sub> シクロアルキル、C<sub>3-6</sub> シクロアルケニル及び C<sub>3-6</sub> シクロアルキル - C<sub>1-6</sub> アルキル部分は、非置換であっても又は R<sup>i</sup> で 1 回以上置換されていてもよく ;

又は R<sup>f</sup> 及び R<sup>g</sup> は、一緒になって、オキソを形成してもよく ;

又は R<sup>f</sup> 及び R<sup>g</sup> は、これらが連結している原子と一緒に、4、5、6 又は 7 員の飽和又は部分飽和環 ( 場合により - O - 、 - NR<sup>a</sup> - 又は - S - から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含んでよく、かつ場合により R<sup>i</sup> で 1 回以上置換されていてもよい ) を形成してもよく ;

R<sup>h</sup> は :

水素 ;

C<sub>1-6</sub> アルキル ;

C<sub>3-6</sub> シクロアルキル ;

C<sub>3-6</sub> シクロアルケニル ;

C<sub>3-6</sub> シクロアルキル - C<sub>1-6</sub> アルキル ;

C<sub>1-6</sub> アルキル - カルボニル ;

C<sub>3-6</sub> シクロアルキル - カルボニル ;

C<sub>3-6</sub> シクロアルキル - C<sub>1-6</sub> アルキル - カルボニル ;

シアノ - C<sub>1-6</sub> アルキル - カルボニル ;

ヒドロキシ - C<sub>1-6</sub> アルキル - カルボニル ;

C<sub>1-6</sub> アルコキシ - C<sub>1-6</sub> アルキル - カルボニル ;

N - シアノ - アミノカルボニル ;

N - シアノ - N - C<sub>1-6</sub> アルキル - アミノカルボニル ;

N - C<sub>1-6</sub> アルキル - アセトイミドアミジル ;

N, N' - ジ - C<sub>1-6</sub> アルキル - アセトイミドアミジル ;

N' - シアノ - N - C<sub>1-6</sub> アルキル - アセトイミドアミジル ;

N' - ヒドロキシ - アセトイミドアミジル ;

N' - C<sub>1-6</sub> アルコキシ - アセトイミドアミジル ;

N' - ヒドロキシ - N - C<sub>1-6</sub> アルキル - アセトイミドアミジル ;

N' - C<sub>1-6</sub> アルコキシ - N - C<sub>1-6</sub> アルキル - アセトイミドアミジル ;

2 - ニトロ - 1 - N - C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ - ビニル ;

ホルミル ;

C<sub>1-6</sub> アルキル - スルホニル ;

C<sub>3-6</sub> シクロアルキル - スルホニル ;

C<sub>3-6</sub> シクロアルキル - C<sub>1-6</sub> アルキル - スルホニル ;

C<sub>1-6</sub> アルキル - スルホニル - C<sub>1-6</sub> アルキル ;

アミノカルボニル ;

N - ヒドロキシ - アミノカルボニル ;

N - C<sub>1-6</sub> アルコキシ - アミノカルボニル ;

N - C<sub>1-6</sub> アルキル - アミノカルボニル ;

N - ヒドロキシ - N - C<sub>1-6</sub> アルキル - アミノカルボニル ;

N - C<sub>1-6</sub> アルコキシ - N - C<sub>1-6</sub> アルキル - アミノカルボニル ;

10

20

30

40

50

N, N - ジ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - アミノカルボニル ;  
 アミノスルホニル ;  
 N - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - アミノスルホニル ;  
 N, N - ジ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - アミノスルホニル ;  
 シアノ ;

C<sub>1</sub> - 6 アルキル - スルホニルアミノ ;  
 C<sub>1</sub> - 6 アルキル - スルホニルアミノ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル ;  
 N - (C<sub>1</sub> - 6 アルキル - スルホニル) アミノカルボニル ;  
 N - (C<sub>1</sub> - 6 アルキル - スルホニル) - N - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - アミノカルボニル ;  
 N - (C<sub>1</sub> - 6 アルキル - スルホニル) - アミノ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル ;  
 アミノカルボニル - C<sub>1</sub> - 6 アルキル ;  
 N - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - アミノカルボニル - C<sub>1</sub> - 6 アルキル ;  
 N, N - ジ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - アミノカルボニル - C<sub>1</sub> - 6 アルキル ;  
 C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ - カルボニル ;  
 フェニル ;

ヘテロシクリル ; 又は  
 ヘテロアリールであり ;

ここで、C<sub>1</sub> - 6 アルキル部分は、非置換であっても又は八口で 1 回以上置換されていて  
 もよく ; そして

フェニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル、C<sub>3</sub> - 6 シクロ  
 アルケニル及び C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル - C<sub>1</sub> - 6 アルキル部分は、非置換であっても又  
 は R<sup>i</sup> で 1 回以上置換されていてよく ;

又は R<sup>h</sup> ならびに R<sup>10</sup> 及び R<sup>11</sup> の 1 つは、これらが連結している原子と一緒になっ  
 て、4、5、6 又は 7 員の芳香族、部分飽和又は不飽和環 (場合により - O -、- NR<sup>a</sup>  
 - 又は - S - から選択される 1 又は 2 個の追加のヘテロ原子を含んでよく、かつ場合によ  
 り R<sup>i</sup> - で 1 回以上置換されていてよい) を形成してもよく ;

又は R<sup>f</sup> 及び R<sup>g</sup> の 1 つならびに R<sup>10</sup> 及び R<sup>11</sup> の 1 つは、これらが連結している原  
 子と一緒になって、3、4、5、6 又は 7 員の芳香族、部分飽和又は不飽和環 (場合によ  
 り - O -、- NR<sup>a</sup> - 又は - S - から選択される追加のヘテロ原子を含んでよく、かつ場  
 合により R<sup>i</sup> で 1 回以上置換されていてよい) を形成してもよく ;

R<sup>i</sup> は :

C<sub>1</sub> - 6 アルキル ;  
 八口 - C<sub>1</sub> - 6 アルキル ;  
 C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル ;  
 八口 ;  
 オキソ ;  
 ヒドロキシ ;  
 アセチル ;

C<sub>1</sub> - 6 アルキル - カルボニル ;  
 アミノ - カルボニル ;  
 ヒドロキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル ;  
 シアノ ;

シアノ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル ;  
 C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル ;  
 カルボキシ ; 又は

C<sub>1</sub> - 6 アルコキシであり ;  
 R<sup>j</sup> 及び R<sup>k</sup> は、各々独立して :

水素 ; 又は

C<sub>1</sub> - 6 アルキル (非置換であっても又は八口で 1 回以上置換されていてよい) であり  
 ; そして

10

20

30

40

50

$R^m$  は： $C_{1-6}$  アルキル；  
 ヒドロキシ；  
 ハロ；  
 $C_{1-6}$  アルキル -  $C_{1-6}$  アルキル；  
 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル -  $C_{1-6}$  アルキル；  
 シアノ；  
 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル - アミノ -  
 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル - アミノ -  
 シアノ -  $C_{1-6}$  アルキル；  
 シアノ -  $C_{2-6}$  アルケニル；  
 アミノ -  $C_{1-6}$  アルキル；  
 $C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルキル；  
 $C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルキル；  
 ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルコキシ；  
 ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルキル；  
 ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノ；  
 $C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノ；  
 N - ヒドロキシ - カルボキシアミジニル；  
 $C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニル -  $C_{2-6}$  アルケニル；  
 アミノ；  
 N -  $C_{1-6}$  アルキルアミノ；  
 N, N - ジ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノ；  
 -  $(CHR^t)_u - C(O) - NR^p R^q$ ；  
 -  $(CHR^s)_u - O - (CHR^s)_v - C(O) - NR^p R^q$ ；  
 -  $(CHR^s)_u - NR^n - (CHR^s)_v - C(O) - NR^p R^q$ ；  
 -  $(CHR^t)_u - C(O) - R^u$ ；  
 -  $(CHR^s)_u - O - (CHR^s)_v - C(O) - R^u$ ；又は  
 -  $(CHR^s)_u - NR^n - (CHR^s)_v - C(O) - R^u$ であり；  
 $u$  は、0 ~ 2 であり；  
 $v$  は、0 ~ 2 であり；  
 各  $R^n$  は、独立して：  
 水素；又は  
 $C_{1-6}$  アルキルであり；  
 $R^p$  は：  
 水素；又は  
 $C_{1-6}$  アルキルであり；  
 $R^q$  は：  
 水素；  
 $C_{1-6}$  アルキル；  
 ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキル；  
 N - ( $C_{1-6}$  アルキルカルボニル) - アミノ -  $C_{1-6}$  アルキル；  
 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル -  $C_{1-6}$  アルキル；  
 アミノ -  $C_{1-6}$  アルキル；  
 N -  $C_{1-6}$  アルキルアミノ -  $C_{1-6}$  アルキル；  
 N, N - ジ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノ -  $C_{1-6}$  アルキル；  
 N, N - ジ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニル -  $C_{1-6}$  アルキル；  
 シアノ -  $C_{1-6}$  アルキル；  
 カルボキシ -  $C_{1-6}$  アルキル；  
 アミノカルボニル -  $C_{1-6}$  アルキル；  
 N -  $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニル -  $C_{1-6}$  アルキル；

N, N - ジ - C<sub>1</sub> - 6 アルキルアミノカルボニル - C<sub>1</sub> - 6 アルキル ;

C<sub>1</sub> - 6 アルキルスルホニル - C<sub>1</sub> - 6 アルキル ; 又は

C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキルであり ;

各 R<sup>s</sup> は、独立して :

水素 ; 又は

C<sub>1</sub> - 6 アルキルであり ;

各 R<sup>t</sup> は、独立して :

水素 ;

C<sub>1</sub> - 6 アルキル ;

ハロ ; 又は

ヒドロキシであり ; そして

R<sup>u</sup> は : C<sub>1</sub> - 6 アルキル ;

C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ ;

ヒドロキシ ; 又は

ヒドロキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキルである ]

で表される化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

#### 【 0 0 0 5 】

本発明はまた、本化合物を含む医薬組成物、本化合物を使用する方法、及び本化合物を調製する方法を提供する。

#### 【 0 0 0 6 】

本発明の化合物において、Z 基は、R<sup>m</sup> 置換基を有する四級炭素である。驚くべきことにかつ予想外に、本発明に従う Z 基における R<sup>m</sup> 基の導入は、Z 基において R<sup>m</sup> 置換基を有さない類似化合物と比較し、他の受容体サブタイプ ROR<sub>a</sub> 及び ROR<sub>b</sub> ( ROR<sub>a</sub> 及び ROR<sub>b</sub> ) により ROR<sub>c</sub> ( ROR<sub>c</sub> ) に対する改善された選択性を有する化合物を生じる。

#### 【 発明を実施するための形態 】

#### 【 0 0 0 7 】

発明の詳細な説明

定義

特に明記されない限り、明細書及び請求項を含む、本出願において用いられる以下の用語は、下記の定義を有する。本明細書及び添付の請求項において用いられるとおり、単数形「a」、「an」、及び「the」は、文脈が明確に指示しない限り、複数の指示対象を含むことに注意しなければならない。

#### 【 0 0 0 8 】

「アルキル」は、1 ~ 12 個の炭素原子を有する、単に、炭素及び水素原子からなる、1 価の直鎖又は分岐の飽和炭化水素部分を意味する。「低級アルキル」は、1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル基、すなわち、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルに言及する。アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、ペンチル、n - ヘキシル、オクチル、ドデシルなどを含むが、これらに限定されない。

#### 【 0 0 0 9 】

「アルケニル」は、少なくとも 1 個の 2 重結合を含有する、2 ~ 6 個の炭素原子の直鎖の 1 価の炭化水素ラジカル、又は 3 ~ 6 個の炭素原子の分岐の 1 価の炭化水素ラジカル ( 例えば、エテニル、プロベニルなど ) を意味する。

#### 【 0 0 1 0 】

「アルキニル」は、少なくとも 1 個の 3 重結合を含有する、2 ~ 6 個の炭素原子の直鎖の 1 価の炭化水素ラジカル、又は 3 ~ 6 個の炭素原子の分岐の 1 価の炭化水素ラジカル ( 例えば、エチニル、プロピニルなど ) を意味する。

#### 【 0 0 1 1 】

「アルキレン」は、1 ~ 6 個の炭素原子の直鎖の飽和の 2 価の炭化水素ラジカル、又は 3 ~ 6 個の炭素原子の分岐の飽和の 2 価の炭化水素ラジカル ( 例えば、メチレン、エチレ

10

20

30

40

50

ン、2,2-ジメチルエチレン、プロピレン、2-メチルプロピレン、ブチレン、ペンチレンなどを意味する。

【0012】

「アルコキシ」及び「アルキルオキシ」（これらは互換的に用いられ得る）は、式-O R（式中、Rは、本明細書に定義されるアルキル部分である）の部分の意味する。アルコキシ部分の例は、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシなどを含むが、これらに限定されない。

【0013】

「アルコキシアルキル」は、式 $R^a-O-R^b$ （式中、 $R^a$ はアルキルであり、 $R^b$ は、本明細書に定義されるアルキレンである）の部分の意味する。典型的なアルコキシアルキル基は、例えば、2-メトキシエチル、3-メトキシプロピル、1-メチル-2-メトキシエチル、1-(2-メトキシエチル)-3-メトキシプロピル、及び1-(2-メトキシエチル)-3-メトキシプロピルを含む。

10

【0014】

「アルコキシアルコキシ」は、式-O R-R'（式中、Rはアルキレンであり、R'は、本明細書に定義されるアルコキシである）の基を意味する。

【0015】

「アルキルカルボニル」は、式-C(O)-R（式中、Rは、本明細書に定義されるアルキルである）の部分の意味する。

【0016】

20

「アルコキシカルボニル」は、式-C(O)-R（式中、Rは、本明細書に定義されるアルコキシである）の基を意味する。

【0017】

「アルキルカルボニルアルキル」は、式-R-C(O)-R（式中、Rはアルキレンであり、R'は、本明細書に定義されるアルキルである）の基を意味する。

【0018】

「アルコキシアルキルカルボニル」は、式-C(O)-R-R'（式中、Rはアルキレンであり、R'は、本明細書に定義されるアルコキシである）の部分の意味する。

【0019】

「アルコキシカルボニルアルキル」は、式-R-C(O)-R（式中、Rはアルキレンであり、R'は、本明細書に定義されるアルコキシである）の基を意味する。

30

【0020】

「アルコキシカルボニルアルコキシ」は、式-O R-C(O)-R'（式中、Rはアルキレンであり、R'は、本明細書に定義されるアルコキシである）の基を意味する。

【0021】

「ヒドロキシカルボニルアルコキシ」は、式-O R-C(O)-OH（式中、Rは、本明細書に定義されるアルキレンである）の基を意味する。

【0022】

「アルキルアミノカルボニルアルコキシ」は、式-O R-C(O)-NHR'（式中、Rはアルキレンであり、R'は、本明細書に定義されるアルキルである）の基を意味する。

40

【0023】

「ジアルキルアミノカルボニルアルコキシ」は、式-O R-C(O)-NR'R''（式中、Rはアルキレンであり、R'及びR''は、本明細書に定義されるアルキルである）の基を意味する。

【0024】

「アルキルアミノアルコキシ」は、式-O R-NHR'（式中、Rはアルキレンであり、R'は、本明細書に定義されるアルキルである）の基を意味する。

【0025】

「ジアルキルアミノアルコキシ」は、式-O R-NR'R'（式中、Rはアルキレン

50

であり、 $R'$  及び  $R''$  は、本明細書に定義されるアルキルである)の基を意味する。

【0026】

「アルキルスルホニル」は、式 -  $SO_2 - R$  (式中、 $R$  は、本明細書に定義されるアルキルである)の部分の意味する。

【0027】

「アルキルスルホニルアルキル」は、式 -  $R' - SO_2 - R''$  (式中、 $R'$  は、アルキレンであり、 $R''$  は、本明細書に定義されるアルキルである)の部分の意味する。

【0028】

「アルキルスルホニルアルコキシ」は、式 -  $O - R - SO_2 - R'$  (式中、 $R$  は、アルキレンであり、 $R'$  は、本明細書に定義されるアルキルである)の基を意味する。

10

【0029】

「アミノ」は、式 -  $NR R'$  (式中、 $R$  及び  $R'$  は、各々独立して、水素 (hydrogen) 又は本明細書に定義されるアルキルである)の部分の意味する。したがって、「アミノ」は、「アルキルアミノ」(ここで、 $R$  及び  $R'$  の一方がアルキルであり、他は水素である)及び「ジアルキルアミノ」(ここで、 $R$  及び  $R'$  は共にアルキルである)を含む。

【0030】

「アミノカルボニル」は、式 -  $C(O) - R$  (式中、 $R$  は、本明細書に定義されるアミノである)の基を意味する。

【0031】

「 $N$  - ヒドロキシ - アミノカルボニル」は、式 -  $C(O) - NR - OH$  (式中、 $R$  は、水素又は本明細書に定義されるアルキルである)の基を意味する。

20

【0032】

「 $N$  - アルコキシ - アミノカルボニル」は、式 -  $C(O) - NR - R'$  (式中、 $R$  は、水素又はアルキルであり、 $R'$  は、本明細書に定義されるアルコキシである)の基を意味する。

【0033】

「 $N$  - アルキル - アミノカルボニル」は、式 -  $C(O) - NH - R$  (式中、 $R$  は、本明細書に定義されるアルキルである)の基を意味する。

【0034】

「 $N$  - ヒドロキシ -  $N$  - アルキルアミノカルボニル」は、式 -  $C(O) - NR R'$  (式中、 $R$  は、本明細書に定義されるアルキルであり、 $R'$  は、ヒドロキシである)の基を意味する。

30

【0035】

「 $N$  - アルコキシ -  $N$  - アルキルアミノカルボニル」は、式 -  $C(O) - NR R'$  (式中、 $R$  は、アルキルであり、 $R'$  は、本明細書に定義されるアルコキシである)の基を意味する。

【0036】

「 $N, N$  - ジ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル」は、式 -  $C(O) - NR R'$  (式中、 $R$  及び  $R'$  は、本明細書に定義されるアルキルである)の基を意味する。

【0037】

「アミノスルホニル」は、式 -  $SO_2 - NH_2$  の基を意味する。

40

【0038】

「 $N$  - アルキルアミノスルホニル」は、式 -  $SO_2 - NHR$  (式中、 $R$  は、本明細書に定義されるアルキルである)の基を意味する。

【0039】

「 $N, N$  - ジアルキルアミノスルホニル」は、式 -  $SO_2 - NR R'$  (式中、 $R$  及び  $R'$  は、本明細書に定義されるアルキルである)の基を意味する。

【0040】

「アルキルスルホニルアミノ」は、式 -  $NR' - SO_2 - R$  (式中、 $R$  は、アルキルであり、 $R'$  は、水素又は本明細書に定義されるアルキルである)の基を意味する。

50



## 【 0 0 4 1 】

「N - (アルキルスルホニル) - アミノアルキル」は、式 -  $R - NH - SO_2 - R'$  (式中、Rは、アルキレンであり、R'は、本明細書に定義されるアルキルである)の基を意味する。

## 【 0 0 4 2 】

「N - (アルキルスルホニル) アミノカルボニル」は、式 -  $C(O) - NH - SO_2 - R$  (式中、Rは、本明細書に定義されるアルキルである)の基を意味する。

## 【 0 0 4 3 】

「N - (アルキルスルホニル) - N - アルキルアミノカルボニル」は、式 -  $C(O) - NR - SO_2 - R'$  (式中、R及びR'は、本明細書に定義されるアルキルである)の基を意味する。

10

## 【 0 0 4 4 】

「N - アルコキシアルキル - アミノカルボニル」は、式 -  $C(O) - NR - R' - OR''$  (式中、Rは、水素又はアルキルであり、R'は、アルキレンであり、R''は、本明細書に定義されるアルキルである)の基を意味する。

## 【 0 0 4 5 】

「N - ヒドロキシアルキル - アミノカルボニル」は、式 -  $C(O) - NR - R' - OH$  (式中、Rは、水素又はアルキルであり、R'は、本明細書に定義されるアルキレンである)の基を意味する。

## 【 0 0 4 6 】

20

「アルコキシアミノ」は、式 -  $NR - OR'$  (式中、Rは、水素又はアルキルであり、R'は、本明細書に定義されるアルキルである)の部分の意味する。

## 【 0 0 4 7 】

「アルキルスルファニル」は、式 -  $SR$  (式中、Rは、本明細書に定義されるアルキルである)の部分の意味する。

## 【 0 0 4 8 】

「アミノアルキル」は、基 -  $R - R'$  (式中、R'はアミノであり、Rは、本明細書に定義されるアルキレンである)を意味する。

## 【 0 0 4 9 】

「アミノアルキル」は、アミノメチル、アミノエチル、1 - アミノプロピル、2 - アミノプロピルなどを含む。「アミノアルキル」のアミノ部分は、アルキルで1回又は2回置換されて、それぞれ「アルキルアミノアルキル」及び「ジアルキルアミノアルキル」を提供し得る。「アルキルアミノアルキル」は、メチルアミノメチル、メチルアミノエチル、メチルアミノプロピル、エチルアミノエチルなどを含む。「ジアルキルアミノアルキル」は、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、ジメチルアミノプロピル、N - メチル - N - エチルアミノエチルなどを含む。

30

## 【 0 0 5 0 】

「アミノアルコキシ」は、基 -  $OR - R'$  (式中、R'はアミノであり、Rは、本明細書に定義されるアルキレンである)を意味する。

## 【 0 0 5 1 】

40

「アルキルスルホニルアミド」は、式 -  $NR'SO_2 - R$  (式中、Rはアルキルであり、R'は、水素又はアルキルである)の部分の意味する。

## 【 0 0 5 2 】

「アミノカルボニルオキシアルキル」又は「カルバミルアルキル」は、式 -  $R - O - C(O) - NR'R''$  (式中、Rはアルキレンであり、R'、R''は、それぞれ独立して、水素、又は本明細書に定義されるアルキルである)の基を意味する。

## 【 0 0 5 3 】

「アルキニルアルコキシ」は、式 -  $O - R - R'$  (式中、Rはアルキレンであり、R'は、本明細書に定義されるアルキニルである)の基を意味する。

## 【 0 0 5 4 】

50

「アリール」は、単、二、又は三環式芳香環からなる 1 価の環状芳香族炭化水素を意味する。アリール基は、本明細書に定義されるとおり場合により置換され得る。アリール部分の例は、フェニル、ナフチル、フェナントリル、フルオレニル、インデニル、ベンタレニル、アズレニル、オキシジフェニル、ピフェニル、メチレンジフェニル、アミノジフェニル、ジフェニルスルフィジル、ジフェニルスルホニル、ジフェニルイソプロピリデニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾフラニル、ベンゾジオキシリル、ベンゾピラニル、ベンゾオキサジニル、ベンゾオキサジノニル、ベンゾビペラジニル、ベンゾビペラジニル、ベンゾピロリジニル、ベンゾモルホリニル、メチレンジオキシフェニル、エチレンジオキシフェニルなど（これらは本明細書に定義されるとおり場合により置換されていてもよい）を含むが、これらに限定されない。

10

## 【0055】

「アリールアルキル」及び「アラルキル」は、互換的に使用してよく、基 -  $R^a R^b$ （式中、 $R^a$  は、アルキレン基であり、 $R^b$  は、本明細書に定義されるアリール基である）を意味し；例えば、フェニルアルキル、例えば、ベンジル、フェニルエチル、3 - (3 - クロロフェニル) - 2 - メチルペンチルなどがアリールアルキルの例である。

## 【0056】

「アリールスルホニル」は、式 -  $SO_2 - R$ （式中、 $R$  は、本明細書に定義されるアリールである）の基を意味する。

## 【0057】

「アリールオキシ」は、式 -  $O - R$ （式中、 $R$  は、本明細書に定義されるアリールである）の基を意味する。

20

## 【0058】

「アラルキルオキシ」は、式 -  $O - R - R''$ （式中、 $R$  はアルキレンであり、 $R'$  は、本明細書に定義されるアリールである）の基を意味する。

## 【0059】

「カルボキシ」又は「ヒドロキシカルボニル」（これらは互換的に用いられ得る）は、式 -  $C(O) - OH$  の基を意味する。

## 【0060】

「シアノアルキル」は、式 -  $R' - R''$ （式中、 $R'$  は、本明細書に定義されるアルキレンであり、 $R''$  は、シアノ又はニトリルである）の部分の意味する。

30

## 【0061】

「シクロアルキル」は、単又は二環式環からなる 1 価の飽和炭素環式部分を意味する。特定のシクロアルキルは、置換されていないか、又はアルキルで置換されている。シクロアルキルは、本明細書に定義されるとおり場合により置換され得る。特に定義されない限り、シクロアルキルは、1 個又は複数の置換基（ここで、それぞれの置換基は、独立して、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、又はジアルキルアミノである）で場合により置換されていてもよい。シクロアルキル部分の例は、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、シクロヘプチルなど（部分的に不飽和のその（シクロアルケニル）誘導体を含む）を含むが、これらに限定されない。

40

## 【0062】

「シクロアルケニル」は、少なくとも 1 つの二重結合又は不飽和を含む、本明細書に定義されるシクロアルキルを意味する。例示的なシクロアルケニルは、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロブテニルなどを含む。

## 【0063】

「シクロアルキルアルキル」は、式 -  $R' - R''$ （式中、 $R'$  は、アルキレンであり、 $R''$  は、本明細書に定義されるシクロアルキルである）の部分の意味する。

## 【0064】

「シクロアルキルアルコキシ」は、式 -  $O - R - R'$ （式中、 $R$  は、アルキレンであり、 $R'$  は、本明細書に定義されるシクロアルキルである）の基を意味する。

50

## 【0065】

「シクロアルキルカルボニル」は、式 - C ( O ) - R ( 式中、R は、本明細書に定義されるシクロアルキルである ) の部分を意味する。

## 【0066】

「C<sub>3</sub> - <sub>6</sub>シクロアルキル - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub>アルキル - カルボニル」は、式 - C ( O ) - R ( 式中、R は、本明細書に定義されるシクロアルキルアルキルである ) の部分を意味する。

## 【0067】

「シアノアルキルカルボニル」は、式 - C ( O ) - R - R ' ( 式中、R は、本明細書に定義されるアルキレンであり、R ' は、シアノ又はニトリルである ) の部分を意味する。

## 【0068】

「N - シアノ - アミノカルボニル」は、式 - C ( O ) - N H R ( 式中、R は、シアノ又はニトリルである ) の部分を意味する。

## 【0069】

「N - シアノ - N - アルキル - アミノカルボニル」は、式 - C ( O ) - N R R ' - R ( 式中、R ' は、本明細書に定義されるアルキルであり、R は、シアノ又はニトリルである ) の部分を意味する。

## 【0070】

「シクロアルキルスルホニル」は、式 - S O<sub>2</sub> - R ( 式中、R は、本明細書に定義されるシクロアルキルである ) の基を意味する。

## 【0071】

「シクロアルキルアルキルスルホニル」は、式 - S O<sub>2</sub> - R ( 式中、R は、本明細書に定義されるシクロアルキルアルキルである ) の基を意味する。

## 【0072】

「ホルミル」は、式 - C ( O ) - H の部分を意味する。

## 【0073】

「ヘテロアリール」は、ヘテロアリールラジカルの結合点は芳香環上であるとの理解の下、N、O、又はSから選択される1、2、又は3個の環のヘテロ原子、Cである残りの環原子を含有する少なくとも1個の芳香環を有する5 ~ 12個の環原子の単環式又は二環式ラジカルを意味する。ヘテロアリール環は、本明細書に定義されるとおり場合により置換されていてよい。ヘテロアリール部分の例は、場合により置換されているイミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラジニル、チエニル、ベンゾチエニル、チオフェニル、フラニル、ピラニル、ピリジル、ピロリル、ピラゾリル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾピラニル、インドリル、イソインドリル、トリアゾリル、トリアジニル、キノキサリニル、プリニル、キナゾリニル、キノリジニル、ナフチリジニル、プテリジニル、カルバゾリル、アゼピニル、ジアゼピニル、アクリジニルなど(それぞれが、本明細書に定義されるとおり場合により置換されていてよい)を含むが、これらに限定されない。

## 【0074】

「ヘテロアリールアルキル」又は「ヘテロアラルキル」は、式 - R - R ' ( 式中、R はアルキレンであり、R ' は、本明細書に定義されるヘテロアリールである ) の基を意味する。

## 【0075】

「ヘテロアリールスルホニル」は、式 - S O<sub>2</sub> - R ( 式中、R は、本明細書に定義されるヘテロアリールである ) の基を意味する。

## 【0076】

「ヘテロアリールオキシ」は、式 - O - R ( 式中、R は、本明細書に定義されるヘテロアリールである ) の基を意味する。

## 【0077】

「ヘテロアラルキルオキシ」は、式 - O - R - R' (式中、Rはアルキレンであり、R'は、本明細書に定義されるヘテロアリールである)の基を意味する。

【0078】

用語「ハロ」、「ハロゲン」、及び「ハロゲン化物」(これらは互換的に用いられ得る)は、置換基であるフルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードに言及する。

【0079】

「ハロアルキル」は、本明細書に定義されるアルキルを意味する(ここで、1個又は複数の水素が、同一又は異なるハロゲンで置換されている)。典型的なハロアルキルは、-CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>、ペルフルオロアルキル(例えば、-CF<sub>3</sub>)などを含む。

【0080】

「ハロアルコキシ」は、式 - OR (式中、Rは、本明細書に定義されるハロアルキル部分である)の部分の意味する。典型的なハロアルコキシは、ジフルオロメトキシである。

【0081】

「ヘテロシクロアミノ」は、飽和環(ここで、少なくとも1個の環原子は、N、NH、又はN-アルキルであり、残りの環原子は、アルキレン基を形成する)を意味する。

【0082】

「ヘテロシクリル」は、1、2、又は3又は4個のヘテロ原子(窒素、酸素、又は硫黄から選択される)を合体させた、1~3個の環からなる、1価の飽和部分を意味する。ヘテロシクリル環は、本明細書に定義されるとおり場合により置換されていてもよい。ヘテロシクリル部分の例は、場合により置換されているピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アゼピニル、ピロリジニル、アゼチジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニルなどを含むが、これらに限定されない。このようなヘテロシクリルは、本明細書に定義されるとおり場合により置換されていてもよい。

【0083】

「ヘテロシクリルアルキル」は、式 - R - R' (式中、Rはアルキレンであり、R'は、本明細書に定義されるヘテロシクリルである)の部分の意味する。

【0084】

「ヘテロシクリルオキシ」は、式 - OR (式中、Rは、本明細書に定義されるヘテロシクリルである)の部分の意味する。

【0085】

「ヘテロシクリルアルコキシ」は、式 - OR - R' (式中、Rはアルキレンであり、R'は、本明細書に定義されるヘテロシクリルである)の部分の意味する。

【0086】

「ヒドロキシアルコキシ」は、式 - OR (式中、Rは、本明細書に定義されるヒドロキシアルキルである)の部分の意味する。

【0087】

「ヒドロキシアルキルアミノ」は、式 - NR - R' (式中、Rは、水素又はアルキルであり、R'は、本明細書に定義されるヒドロキシアルキルである)の部分の意味する。

【0088】

「ヒドロキシアルキルアミノアルキル」は、式 - R - NR' - R'' (式中、Rはアルキレンであり、R'は、水素又はアルキルであり、R''は、本明細書に定義されるヒドロキシアルキルである)の部分の意味する。

【0089】

「ヒドロキシカルボニルアルキル」、又は「カルボキシアルキル」は、式 - R - (CO) - OH (式中、Rは、本明細書に定義されるアルキレンである)の基を意味する。

【0090】

「ヒドロキシカルボニルアルコキシ」は、式 - O - R - C(O) - OH (式中、Rは、本明細書に定義されるアルキレンである)の基を意味する。

10

20

30

40

50

## 【0091】

「ヒドロキシアルキルカルボニル」は、式 - C ( O ) - R - R ' ( 式中、R は、本明細書に定義されるアルキレンであり、R ' は、ヒドロキシである ) の部分を意味する。

## 【0092】

「ヒドロキシアルキルオキシカルボニルアルキル」、又は「ヒドロキシアルコキシカルボニルアルキル」は、式 - R - C ( O ) - O - R - O H ( 式中、それぞれの R はアルキレンであり、同一であるか、又は異なってもよい ) の基を意味する。

## 【0093】

「ヒドロキシアルキル」は、1 個又は複数 ( 例えば、1、2、又は 3 個 ) のヒドロキシ基で置換された ( 但し、同一の炭素原子は、1 個より多いヒドロキシ基を有さない )、本明細書に定義されるアルキル部分を意味する。代表的な例は、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシプロピル、3 - ヒドロキシプロピル、1 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 - メチルプロピル、2 - ヒドロキシブチル、3 - ヒドロキシブチル、4 - ヒドロキシブチル、2, 3 - ジヒドロキシプロピル、2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチルエチル、2, 3 - ジヒドロキシブチル、3, 4 - ジヒドロキシブチル、及び 2 - ( ヒドロキシメチル ) - 3 - ヒドロキシプロピルを含むが、これらに限定されない。

## 【0094】

「ヒドロキシシクロアルキル」は、本明細書に定義されるシクロアルキル部分を意味する ( 式中、シクロアルキルラジカル中の 1、2、又は 3 個の水素原子は、ヒドロキシ置換基で置換されている )。代表的な例は、2 -、3 -、又は 4 - ヒドロキシシクロヘキシルなどを含むが、これらに限定されない。

## 【0095】

「オキソ」は、式 = O ( すなわち、2 重結合を有する酸素 ) の基を意味する。したがって、例えば、1 - オキソ - エチル基は、アセチル基である。

## 【0096】

「アルコキシヒドロキシアルキル」、及び「ヒドロキシアルコキシアルキル」 ( これらは互換的に用いられ得る ) は、少なくとも 1 回ヒドロキシで置換され、少なくとも 1 回アルコキシで置換されている、本明細書に定義されるアルキルを意味する。

## 【0097】

したがって、「アルコキシヒドロキシアルキル」、及び「ヒドロキシアルコキシアルキル」は、例えば、2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロパン - 1 - イルなどを包含する。

## 【0098】

「尿素」又は「ウレイド」は、式 - N R ' - C ( O ) - N R " R " ' ( 式中、R '、R "、及び R " ' は、それぞれ独立して、水素、又はアルキルである ) の基を意味する。

## 【0099】

「カルバメート」は、式 - O - C ( O ) - N R ' R " ( 式中、R ' 及び R " は、それぞれ独立して、水素又はアルキルである ) の基を意味する。

## 【0100】

「カルボキシ」は、式 - O - C ( O ) - O H の基を意味する。

## 【0101】

「スルホンアミド」は、式 - S O <sub>2</sub> - N R ' R " ( 式中、R '、R "、及び R " ' は、それぞれ独立して、水素又はアルキルである ) の基を意味する。

## 【0102】

「場合により置換されている」は、「アリール」、「フェニル」、「ヘテロアリール」、「シクロアルキル」、又は「ヘテロシクリル」部分と関連して用いられるとき、かかる部分が置換されていなくてもよい ( すなわち、全原子価が水素原子により占められている )、又は本明細書において関連する特定の基で置換されていてもよいことを意味する。

## 【0103】

「脱離基」は、合成有機化学においてこれと通常関連する意味を有する基、すなわち、置換反応条件下で置換可能な原子又は基を意味する。脱離基の例は、ハロゲン、アルカン

10

20

30

40

50

- 又はアリーレンスルホニルオキシ、例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、チオメチル、ベンゼンスルホニルオキシ、トシルオキシ、及びチエニルオキシ)、ジハロホスフィノイルオキシ、場合により置換されているベンジルオキシ、イソプロピルオキシ、アシルオキシなどを含むが、これらに限定されない。

【0104】

「モジュレーター」は、標的と相互作用する分子を意味する。相互作用は、本明細書に定義されるとおり、アゴニスト、アンタゴニストなどを含むが、これらに限定されない。

【0105】

「場合の」又は「場合により」は、後に、所望の現象又は状況が生じる必要はなく、記載が、現象又は状況が生じる場合、及びそれが生じない場合を含むことを意味する。

10

【0106】

「疾患」及び「疾患状態」は、任意の疾患、状態、症状、障害、又は兆候を意味する。

【0107】

「不活性有機溶媒」又は「不活性溶媒」は、溶媒が、関連して記載された反応条件下で不活性であることを意味し、例えば、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N, N - ジメチルホルムアミド、クロロホルム、塩化メチレン、又はジクロロメタン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、アセトン、メチルエチルケトン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、tert - ブタノール、ジオキサン、ピリジンなどを含む。逆に特定されない限り、本発明の反応において用いられる溶媒は、不活性溶媒である。

20

【0108】

「薬学的に許容し得る」は、それが、一般的に安全であり、非毒性であり、生物学的にも、その他の面でも望ましくないことはない医薬組成物を調製する際に有用であることを意味し、獣医学的使用、ならびにヒトの医薬的使用に許容可能であるものを含む。

【0109】

化合物の「薬学的に許容し得る塩」は、本明細書に定義されるとおり、薬学的に許容し得て、かつ親化合物の所望の薬理活性を有する塩を意味する。

【0110】

薬学的に許容し得る塩へのすべての言及が、同一の酸付加塩の、本明細書に定義される溶媒付加形態(溶媒和物)又は結晶形態(多形)を含むことは、理解されるべきだ。

30

【0111】

「保護用基」又は「保護基」は、化学反応が、合成化学においてこれと通常関連する意味の別の保護されていない反応性部位で選択的に行われ得るように、多機能の化合物における1個の反応性部位を選択的にブロックする基を意味する。本発明のある種のプロセスは、反応物中に存在する反応性の窒素原子及び/又は酸素原子をブロックするための保護基に依存する。例えば、用語「アミノ保護基」及び「窒素保護基」は、本明細書において互換的に用いられ、合成手法中に不所望の反応に対して窒素原子を保護することを意図された有機基に言及する。典型的な窒素保護基は、トリフルオロアセチル、アセタミド、ベンジル(Bn)、ベンジルオキシカルボニル(カルボベンジルオキシ、CBZ)、p - メトキシベンジルオキシカルボニル、p - ニトロベンジルオキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル(BOC)などを含むが、これらに限定されない。当業者は、除去の容易さ、及び続く反応を妨げる能力について、どのように基を選択するかを知っているであろう。

40

【0112】

「溶媒和物」は、溶媒の化学量論量又は非化学量論量のいずれかを含有する溶媒付加形態を意味する。いくつかの化合物は、結晶性固形状態の固定モル比の溶媒分子をトラップし、これにより溶媒和物を形成する傾向を有する。溶媒が水であれば、形成される溶媒和物は水和物であり、溶媒がアルコールであるとき、形成される溶媒和物はアルコールである。水和物は、水の1個又は複数の分子の、物質の1個との組み合わせ(ここで、水は、その分子状態をH<sub>2</sub>Oとして保持し、かかる組み合わせが1種又は複数の水和物を形成

50

することを可能にする)により形成される。

【0113】

「関節炎」は、身体の関節に対して損傷を引き起こし、かかる関節の損傷と関連する疼痛を引き起こす疾患又は状態を意味する。関節炎は、関節リウマチ、骨関節炎、乾癬性関節炎、敗血症性関節炎、脊椎関節症、痛風性関節炎、全身性エリテマトーデス、及び若年性関節炎、骨関節炎、及び他の関節炎状態を含む。

【0114】

「呼吸障害」は、限定することなく、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、気管支けいれんなどに言及する。

【0115】

「対象」は、哺乳類及び非哺乳類を意味する。哺乳類は、ヒト；非ヒト霊長類(例えば、チンパンジー、及び他の類人猿及びサル種)；家畜(例えば、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、及びブタ)；家畜(例えば、ウサギ、イヌ、及びネコ)；げっ歯類(例えば、ラット、マウス、及びモルモット)を含む実験動物などを含むが、これらに限定されない哺乳類種の任意のメンバーを意味する。非哺乳類の例は、トリなどを含むが、これらに限定されない。用語「対象」は、特定の年齢又は性別を示さない。

【0116】

「治療上有効量」は、疾患状態を処置するために対象に投与されるとき、疾患状態のためかかる処置をもたらすのに十分である化合物の量を意味する。「治療上有効量」は、化合物、処置される疾患状態、処置される重要度又は疾患、対象の年齢及び関連する健康状態、投与の経路及び形態、主治医又は獣医の判断、及び他の因子に依存して、変動する。

【0117】

用語「上で定義されるもの」、及び「本明細書に定義されるもの」は、変化するものに言及するとき、変化するものの広義の定義、ならびにもしあれば特定の定義を参照することにより取り込む。

【0118】

疾患状態の「処置すること」又は「処置」は、とりわけ、疾患状態の阻害、すなわち、疾患状態又はその臨床症状の発症の阻止、及び/又は疾患状態の緩和、すなわち、疾患状態又はその臨床症状の一時的又は永続的退行を引き起こすことを含む。

【0119】

用語「処理すること」、「接触すること」、及び「反応させること」は、化学反応に言及するとき、所定及び/又は所望の生成物を生成するのに適当な条件下で2種以上の試薬を加えるか、又は混合することを意味する。所定及び/又は所望の生成物を生成する反応は、必ずしも、最初に加えられた2つの試薬の組み合わせから直接的に生じないこと、すなわち、所定及び/又は所望の生成物の形成を最終的に導く混合物において生成される1つ又は複数の中間体が存在することは、解されるべきである。

【0120】

命名法及び構造

一般的に、本出願において用いられる命名法及び化学名は、CambridgeSoft(登録商標)によるChembioOffice(商標)に基づく。構造中の炭素、酸素、硫黄、又は窒素原子上に現れる任意の原子価は、本明細書において、特に指定されない限り、水素原子の存在を示す。窒素含有ヘテロアリアル環が、窒素原子上の原子価で示され、変化するもの(例えば、 $R^a$ 、 $R^b$ 、又は $R^c$ )がヘテロアリアル環上に示される場合、かかる変化するものは、原子価窒素に結合するか、又は一緒になり得る。キラル中心が構造中に存在するが、特異的な立体化学がキラル中心について示されない場合、キラル中心と関連する両方のエナンチオマーが、構造により包含される。本明細書に示される構造が多数の互変異性型で存在し得る場合、かかる互変異性型すべてが、構造により包含される。構造中に表される原子は、本明細書において、すべての天然に存在するこのような原子のアイソトープを包含することが意図される。したがって、例えば、本明細書において表される水素原子は、ジウテリウム及びトリチウムを含むことが意味され、炭素原子は、 $C^{13}$ 及び $C^{14}$ ア

10

20

30

40

50

**【 0 1 2 1 】**

本発明は、式 I :

【化 2】



;

20

30

40

50



又は  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$  及び  $X^4$  の各々は、 $CR^e$  であり；

Y は：

- O - ；
- S - ；
- $SO_2$  - ；
- $CR^fR^g$  - ；又は
- $NR^h$  - であり；

Z は： $CR^m$  であり；

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  及び  $R^8$  は、各々独立して：

水素；又は  $C_{1-6}$  アルキル（非置換であっても又は八口で 1 回以上置換されていてよい）であるか；

10

又は  $R^3$  及び  $R^4$  は、これらが連結している原子と一緒にあって、エチレン基を形成してもよく；

又は  $R^3$  及び  $R^4$  は、これらが連結している原子と一緒にあって、3、4、5、6 又は 7 員の飽和又は部分飽和環（場合により - O -、-  $NR^a$  - 又は - S - から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含んでよく、かつ場合により  $R^i$  で 1 回以上置換されていてよい）を形成してもよく；

又は  $R^5$  及び  $R^6$  は、これらが連結している原子と一緒にあって、3、4、5、6 又は 7 員の飽和又は部分飽和環（場合により - O -、-  $NR^a$  - 又は - S - から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含んでよく、かつ場合により  $R^i$  で 1 回以上置換されていてよい）を形成してもよく；

20

又は  $R^7$  及び  $R^8$  は、これらが連結している原子と一緒にあって、3、4、5、6 又は 7 員の飽和又は部分飽和環（場合により - O -、-  $NR^a$  - 又は - S - から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含んでよく、かつ場合により  $R^i$  で 1 回以上置換されていてよい）を形成してもよく；

又は  $R^3$  及び  $R^4$  の 1 つは、 $R^5$  及び  $R^6$  の 1 つならびにこれらが連結している原子と一緒にあって、3、4、5、6 又は 7 員の飽和又は部分飽和環（場合により - O -、-  $NR^a$  - 又は - S - から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含んでよく、かつ場合により  $R^i$  で 1 回以上置換されていてよい）を形成してもよく；

又は  $R^5$  及び  $R^6$  の 1 つは、 $R^7$  及び  $R^8$  の 1 つならびにこれらが連結している原子と一緒にあって、3、4、5、6 又は 7 員の飽和又は部分飽和環（場合により - O -、-  $NR^a$  - 又は - S - から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含んでよく、かつ場合により  $R^i$  で 1 回以上置換されていてよい）を形成してもよく；

30

各  $R^9$  は、独立して：

$C_{1-6}$  アルキル；

八口；

$C_{1-6}$  アルコキシ；又は  
シアノであり；

ここで、 $C_{1-6}$  アルキル部分は、非置換であっても又は八口で 1 回以上置換されていてよく；

40

$R^{10}$  は：

水素；

カルボキシ；

$C_{1-6}$  アルキル - カルボニル；

$C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニル；

オキソ；

ヒドロキシ；

アミノカルボニル；

N -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；

N, N - ジ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；

50

シアノ；  
 ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキル；  
 N -  $C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；  
 N - ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；  
 N -  $C_{1-6}$  アルコキシ - アミノカルボニル；  
 ハロ；又は  
 $C_{1-6}$  アルキル（非置換であっても又はハロ若しくはオキソで1回以上置換されていて  
 もよい）であり；  
 $R^{11}$  は：

水素；  
 ハロ；  
 カルボキシ；  
 $C_{1-6}$  アルキル - カルボニル；  
 $C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニル；  
 オキソ；  
 ヒドロキシ；  
 アミノカルボニル；  
 N -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；  
 N, N - ジ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；  
 $C_{1-6}$  アルキル - スルホニルアミノ；  
 $C_{1-6}$  アルキル - スルホニルアミノ -  $C_{1-6}$  アルキル；  
 シアノ；  
 ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキル；  
 N -  $C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；  
 N - ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；  
 N -  $C_{1-6}$  アルコキシ - アミノカルボニル；又は  
 $C_{1-6}$  アルキル（非置換であっても又はハロ若しくはオキソで1回以上置換されていて  
 もよい）であるか；  
 又は  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、これらが連結している原子と一緒にあって、3、4、5、6  
 又は7員の飽和又は部分飽和環（場合により - O -、- N R<sup>a</sup> - 又は - S - から選択され  
 る1又は2個のヘテロ原子を含んでよく、かつ場合により  $R^i$  で1回以上置換されていて  
 よい）を形成してもよく；  
 又は  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、これらが連結している原子と一緒にあって、二重結合を形成  
 してもよく；  
 $R^{12}$  は：

水素；  
 ハロ；  
 カルボキシ；  
 $C_{1-6}$  アルキル - カルボニル；  
 $C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニル；  
 オキソ；  
 ヒドロキシ；  
 アミノカルボニル；  
 N -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；  
 N, N - ジ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；  
 シアノ；  
 ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキル；  
 N -  $C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；  
 N - ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；  
 N -  $C_{1-6}$  アルコキシ - アミノカルボニル；又は

10

20

30

40

50

C<sub>1</sub> - 6 アルキル (非置換であっても又はハロ若しくはオキソで 1 回以上置換されていてよい) であり ;

R<sup>1-3</sup> は :

水素 ; 又は

C<sub>1</sub> - 6 アルキル (非置換であっても又はハロで 1 回以上置換されていてよい) であり ;

R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup> 及び R<sup>d</sup> は、各々独立して :

水素 ; 又は

C<sub>1</sub> - 6 アルキル (非置換であっても又はハロで 1 回以上置換されていてよい) であるか ;

又は R<sup>b</sup> 及び R<sup>c</sup> は、これらが連結している原子と一緒にあって、3、4、5、6 又は 7 員の飽和又は部分飽和環 (場合により - O -、- N R<sup>a</sup> - 又は - S - から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含んでよく、かつ場合により R<sup>i</sup> で 1 回以上置換されていてよい) を形成してもよく ;

又は R<sup>b</sup> 及び R<sup>c</sup> の 1 つは、R<sup>7</sup> 及び R<sup>8</sup> の 1 つならびにこれらが連結している原子と一緒にあって、3、4、5、6 又は 7 員の飽和又は部分飽和環 (場合により - O -、- N R<sup>a</sup> - 又は - S - から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含んでよく、かつ場合により R<sup>i</sup> で 1 回以上置換されていてよい) を形成してもよく ;

又は R<sup>b</sup> 及び R<sup>c</sup> の 1 つは、R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> の 1 つならびにこれらが連結している原子と一緒にあって、3、4、5、6 又は 7 員の飽和又は部分飽和環 (場合により - O -、- N R<sup>a</sup> - 又は - S - から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含んでよく、かつ場合により R<sup>i</sup> で 1 回以上置換されていてよい) を形成してもよく ;

各 R<sup>e</sup> は、独立して :

水素 ;

C<sub>1</sub> - 6 アルキル ;

ハロ ;

C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ ; 又は

シアノであり ;

ここで、C<sub>1</sub> - 6 アルキル部分は、非置換であっても又はハロ、ヒドロキシ若しくは C<sub>1</sub> - 6 アルコキシで 1 回以上置換されていてよく ;

R<sup>f</sup> は :

水素 ;

ハロ ;

C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ ; 又は

C<sub>1</sub> - 6 アルキル (非置換であっても又はハロ、ヒドロキシ若しくは C<sub>1</sub> - 6 アルコキシで 1 回以上置換されていてよい) であり ;

R<sup>g</sup> は :

水素 ;

C<sub>1</sub> - 6 アルキル ;

C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル ;

C<sub>3</sub> - 6 シクロアルケニル ;

C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル - C<sub>1</sub> - 6 アルキル ;

ハロ ;

C<sub>1</sub> - 6 アルキル - カルボニル ;

C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル - カルボニル ;

C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - カルボニル ;

シアノ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - カルボニル ;

ヒドロキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - カルボニル ;

C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - カルボニル ;

カルボキシ ;

10

20

30

40

50

N - シアノ - アミノカルボニル ;  
 N - シアノ - N - C<sub>1-6</sub> アルキル - アミノカルボニル ;  
 N - C<sub>1-6</sub> アルキル - アセトイミドアミジル ;  
 N, N' - ジ - C<sub>1-6</sub> アルキル - アセトイミドアミジル ;  
 N' - シアノ - N - C<sub>1-6</sub> アルキル - アセトイミドアミジル ;  
 N' - ヒドロキシ - アセトイミドアミジル ;  
 N' - C<sub>1-6</sub> アルコキシ - アセトイミドアミジル ;  
 N' - ヒドロキシ - N - C<sub>1-6</sub> アルキル - アセトイミドアミジル ;  
 N' - C<sub>1-6</sub> アルコキシ - N - C<sub>1-6</sub> アルキル - アセトイミドアミジル ;  
 2 - ニトロ - 1 - N - C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ - ビニル ; ホルミル ;  
 C<sub>1-6</sub> アルキル - スルホニル ;  
 C<sub>3-6</sub> シクロアルキル - スルホニル ;  
 C<sub>3-6</sub> シクロアルキル - C<sub>1-6</sub> アルキル - スルホニル ;  
 C<sub>1-6</sub> アルキル - スルホニル - C<sub>1-6</sub> アルキル ;  
 アミノカルボニル ;  
 カルボニルアミノ ;  
 N - ヒドロキシ - アミノカルボニル ;  
 N - C<sub>1-6</sub> アルコキシ - アミノカルボニル ;  
 N - C<sub>1-6</sub> アルキル - アミノカルボニル ;  
 アミノカルボニル - C<sub>1-6</sub> アルキル ;  
 N - C<sub>1-6</sub> アルキル - アミノカルボニル - C<sub>1-6</sub> アルキル ;  
 N, N - ジ - C<sub>1-6</sub> アルキル - アミノカルボニル - C<sub>1-6</sub> アルキル ;  
 C<sub>1-6</sub> アルコキシ - カルボニル ;  
 N - ヒドロキシ - N - C<sub>1-6</sub> アルキル - アミノカルボニル ;  
 N - C<sub>1-6</sub> アルコキシ - N - C<sub>1-6</sub> アルキル - アミノカルボニル ;  
 N, N - ジ - C<sub>1-6</sub> アルキル - アミノカルボニル ;  
 アミノスルホニル ;  
 N - C<sub>1-6</sub> アルキル - アミノスルホニル ;  
 N, N - ジ - C<sub>1-6</sub> アルキル - アミノスルホニル ;  
 シアノ ;  
 C<sub>1-6</sub> アルコキシ ;  
 C<sub>1-6</sub> アルキル - スルホニルアミノ ;  
 N - C<sub>1-6</sub> アルキル - スルホニルアミノカルボニル ;  
 N - (C<sub>1-6</sub> アルキル - スルホニル) - N - C<sub>1-6</sub> アルキル - アミノカルボニル ;  
 N - (C<sub>1-6</sub> アルキル - スルホニル) - アミノ - C<sub>1-6</sub> アルキル ; アミノ ;  
 N - C<sub>1-6</sub> アルキル - アミノ ;  
 N, N - ジ - C<sub>1-6</sub> アルキル - アミノ ;  
 ハロ - C<sub>1-6</sub> アルキル ;  
 フェニル ;  
 ヘテロシクリル ;  
 ヘテロアリール ;  
 C<sub>1-6</sub> アルキル - カルボニルアミノ ;  
 カルボニルアミノ ; 又は  
 ヒドロキシであり ;  
 ここで、C<sub>1-6</sub> アルキル部分は、非置換であっても又はハロで 1 回以上置換されていてもよく ; そして  
 フェニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、C<sub>3-6</sub> シクロアルキル、C<sub>3-6</sub> シクロアルケニル及び C<sub>3-6</sub> シクロアルキル - C<sub>1-6</sub> アルキル部分は、非置換であっても又は R<sup>i</sup> で 1 回以上置換されていてもよく ;  
 又は R<sup>f</sup> 及び R<sup>g</sup> は、一緒になって、オキソを形成してもよく ;

10

20

30

40

50

又は  $R^f$  及び  $R^g$  は、これらが連結している原子と一緒にあって、4、5、6又は7員の飽和又は部分飽和環（場合により - O -、-  $NR^a$  - 又は - S - から選択される1又は2個のヘテロ原子を含んでよく、かつ場合により  $R^i$  で1回以上置換されていてよい）を形成してもよく；

$R^h$  は：

水素；

$C_{1-6}$  アルキル；

$C_{3-6}$  シクロアルキル；

$C_{3-6}$  シクロアルケニル；

$C_{3-6}$  シクロアルキル -  $C_{1-6}$  アルキル；

10

$C_{1-6}$  アルキル - カルボニル；

$C_{3-6}$  シクロアルキル - カルボニル；

$C_{3-6}$  シクロアルキル -  $C_{1-6}$  アルキル - カルボニル；

シアノ -  $C_{1-6}$  アルキル - カルボニル；

ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキル - カルボニル；

$C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルキル - カルボニル；

N - シアノ - アミノカルボニル；

N - シアノ - N -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；

N -  $C_{1-6}$  アルキル - アセトイミドアミジル；

20

N, N' - ジ -  $C_{1-6}$  アルキル - アセトイミドアミジル；

N' - シアノ - N -  $C_{1-6}$  アルキル - アセトイミドアミジル；

N' - ヒドロキシ - アセトイミドアミジル；

N' -  $C_{1-6}$  アルコキシ - アセトイミドアミジル；

N' - ヒドロキシ - N -  $C_{1-6}$  アルキル - アセトイミドアミジル；

N' -  $C_{1-6}$  アルコキシ - N -  $C_{1-6}$  アルキル - アセトイミドアミジル；

2 - ニトロ - 1 - N -  $C_{1-6}$  アルキルアミノ - ビニル；

ホルミル；

$C_{1-6}$  アルキル - スルホニル；

$C_{3-6}$  シクロアルキル - スルホニル；

$C_{3-6}$  シクロアルキル -  $C_{1-6}$  アルキル - スルホニル；

30

$C_{1-6}$  アルキル - スルホニル -  $C_{1-6}$  アルキル；

アミノカルボニル；

N - ヒドロキシ - アミノカルボニル；

N -  $C_{1-6}$  アルコキシ - アミノカルボニル；

N -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；

N - ヒドロキシ - N -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；

N -  $C_{1-6}$  アルコキシ - N -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；

N, N - ジ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；

アミノスルホニル；

N -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノスルホニル；

40

N, N - ジ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノスルホニル；

シアノ；

$C_{1-6}$  アルキル - スルホニルアミノ；

$C_{1-6}$  アルキル - スルホニルアミノ -  $C_{1-6}$  アルキル；

N - ( $C_{1-6}$  アルキル - スルホニル) アミノカルボニル；

N - ( $C_{1-6}$  アルキル - スルホニル) - N -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；

N - ( $C_{1-6}$  アルキル - スルホニル) - アミノ -  $C_{1-6}$  アルキル；

アミノカルボニル -  $C_{1-6}$  アルキル；

N -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル -  $C_{1-6}$  アルキル；

N, N - ジ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル -  $C_{1-6}$  アルキル；

50

C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ - カルボニル ;  
 フェニル ;  
 ヘテロシクリル ; 又は  
 ヘテロアリールであり ;  
 ここで、C<sub>1</sub> - 6 アルキル部分は、非置換であっても又はハロで 1 回以上置換されていてもよく ; そして

フェニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル、C<sub>3</sub> - 6 シクロアルケニル及び C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル - C<sub>1</sub> - 6 アルキル部分は、非置換であっても又は R<sup>i</sup> で 1 回以上置換されていてもよく ;

又は R<sup>h</sup> ならびに R<sup>1 0</sup> 及び R<sup>1 1</sup> の 1 つは、これらが連結している原子と一緒にあって、4、5、6 又は 7 員の芳香族、部分飽和又は不飽和環 (場合により - O -、- NR<sup>a</sup> - 又は - S - から選択される 1 又は 2 個の追加のヘテロ原子を含んでよく、かつ場合により R<sup>i</sup> - で 1 回以上置換されていてもよい) を形成してもよく ;

又は R<sup>f</sup> 及び R<sup>g</sup> の 1 つならびに R<sup>1 0</sup> 及び R<sup>1 1</sup> の 1 つは、これらが連結している原子と一緒にあって、3、4、5、6 又は 7 員の芳香族、部分飽和又は不飽和環 (場合により - O -、- NR<sup>a</sup> - 又は - S - から選択される追加のヘテロ原子を含んでよく、かつ場合により R<sup>i</sup> で 1 回以上置換されていてもよい) を形成してもよく ;

R<sup>i</sup> は :

C<sub>1</sub> - 6 アルキル ;  
 ハロ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル ;  
 C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル ;  
 ハロ ;  
 オキソ ;  
 ヒドロキシ ;  
 アセチル ;

C<sub>1</sub> - 6 アルキル - カルボニル ;  
 アミノ - カルボニル ;  
 ヒドロキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル ;  
 シアノ ;  
 シアノ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル ;  
 C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル ;  
 カルボキシ ; 又は  
 C<sub>1</sub> - 6 アルコキシであり ;  
 R<sup>j</sup> 及び R<sup>k</sup> は、各々独立して :

水素 ; 又は  
 C<sub>1</sub> - 6 アルキル (非置換であっても又はハロで 1 回以上置換されていてもよい) であり ;  
 ; そして

R<sup>m</sup> は : C<sub>1</sub> - 6 アルキル ;  
 ヒドロキシ ;  
 ハロ ;  
 ヒドロキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル ;  
 C<sub>1</sub> - 6 アルキルスルホニル - C<sub>1</sub> - 6 アルキル ;  
 シアノ ;  
 C<sub>1</sub> - 6 アルキルスルホニル - アミノ -  
 C<sub>1</sub> - 6 アルキルスルフィニル - アミノ -  
 シアノ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル ;  
 シアノ - C<sub>2</sub> - 6 アルケニル ;  
 アミノ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル ;  
 C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル ;  
 C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル ;

10

20

30

40

50

ヒドロキシ - C<sub>1 - 6</sub> アルコキシ ;  
 ヒドロキシ - C<sub>1 - 6</sub> アルコキシ - C<sub>1 - 6</sub> アルキル ;  
 ヒドロキシ - C<sub>1 - 6</sub> アルキル - アミノ ;  
 C<sub>1 - 6</sub> アルコキシ - C<sub>1 - 6</sub> アルキル - アミノ ;  
 N - ヒドロキシ - カルボキシアミジニル ;  
 C<sub>1 - 6</sub> アルコキシ - カルボニル - C<sub>2 - 6</sub> アルケニル ;  
 アミノ ;  
 N - C<sub>1 - 6</sub> アルキルアミノ ;  
 N, N - ジ - C<sub>1 - 6</sub> アルキルアミノ ;  
 - (CHR<sup>t</sup>)<sub>u</sub> - C(O) - NR<sup>p</sup>R<sup>q</sup> ; 10  
 - (CHR<sup>s</sup>)<sub>u</sub> - O - (CHR<sup>s</sup>)<sub>v</sub> - C(O) - NR<sup>p</sup>R<sup>q</sup> ;  
 - (CHR<sup>s</sup>)<sub>u</sub> - NR<sup>n</sup> - (CHR<sup>s</sup>)<sub>v</sub> - C(O) - NR<sup>p</sup>R<sup>q</sup> ;  
 - (CHR<sup>t</sup>)<sub>u</sub> - C(O) - R<sup>u</sup> ;  
 - (CHR<sup>s</sup>)<sub>u</sub> - O - (CHR<sup>s</sup>)<sub>v</sub> - C(O) - R<sup>u</sup> ; 又は  
 - (CHR<sup>s</sup>)<sub>u</sub> - NR<sup>n</sup> - (CHR<sup>s</sup>)<sub>v</sub> - C(O) - R<sup>u</sup> であり ;  
 u は、0 ~ 2 であり ;  
 v は、0 ~ 2 であり ;  
 各 R<sup>n</sup> は、独立して :  
 水素 ; 又は  
 C<sub>1 - 6</sub> アルキルであり ; 20  
 R<sup>p</sup> は :  
 水素 ; 又は  
 C<sub>1 - 6</sub> アルキルであり ;  
 R<sup>q</sup> は :  
 水素 ;  
 C<sub>1 - 6</sub> アルキル ;  
 ヒドロキシ - C<sub>1 - 6</sub> アルキル ;  
 N - (C<sub>1 - 6</sub> アルキルカルボニル) - アミノ - C<sub>1 - 6</sub> アルキル ;  
 C<sub>1 - 6</sub> アルキルスルホニル - C<sub>1 - 6</sub> アルキル ;  
 アミノ - C<sub>1 - 6</sub> アルキル ; 30  
 N - C<sub>1 - 6</sub> アルキルアミノ - C<sub>1 - 6</sub> アルキル ;  
 N, N - ジ - C<sub>1 - 6</sub> アルキルアミノ - C<sub>1 - 6</sub> アルキル ;  
 N, N - ジ - C<sub>1 - 6</sub> アルキルアミノカルボニル - C<sub>1 - 6</sub> アルキル ;  
 シアノ - C<sub>1 - 6</sub> アルキル ;  
 カルボキシ - C<sub>1 - 6</sub> アルキル ;  
 アミノカルボニル - C<sub>1 - 6</sub> アルキル ;  
 N - C<sub>1 - 6</sub> アルキルアミノカルボニル - C<sub>1 - 6</sub> アルキル ;  
 N, N - ジ - C<sub>1 - 6</sub> アルキルアミノカルボニル - C<sub>1 - 6</sub> アルキル ;  
 C<sub>1 - 6</sub> アルキルスルホニル - C<sub>1 - 6</sub> アルキル ; 又は  
 C<sub>1 - 6</sub> アルコキシ - C<sub>1 - 6</sub> アルキルであり ; 40  
 各 R<sup>s</sup> は、独立して :  
 水素 ; 又は  
 C<sub>1 - 6</sub> アルキルであり ;  
 各 R<sup>t</sup> は、独立して :  
 水素 ;  
 C<sub>1 - 6</sub> アルキル ;  
 八口 ; 又は  
 ヒドロキシであり ; そして  
 R<sup>u</sup> は : C<sub>1 - 6</sub> アルキル ;  
 C<sub>1 - 6</sub> アルコキシ ; 50

ヒドロキシ；又は

ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキルである]

で表される化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0122】

式 I の特定の実施態様において、m は、0 である。

【0123】

式 I の特定の実施態様において、m は、1 である。

【0124】

式 I の特定の実施態様において、n は、0 である。

【0125】

式 I の特定の実施態様において、n は、1 である。

【0126】

式 I の特定の実施態様において、p は、0 ~ 2 である。

【0127】

式 I の特定の実施態様において、p は、0 又は 1 である。

【0128】

式 I の特定の実施態様において、p は、0 である。

【0129】

式 I の特定の実施態様において、p は、1 である。

【0130】

式 I の特定の実施態様において、p は、2 である。

【0131】

式 I の特定の実施態様において、p は、3 である。

【0132】

式 I の特定の実施態様において、q は、0 である。

【0133】

式 I の特定の実施態様において、q は、1 である。

【0134】

式 I の特定の実施態様において、q は、2 である。

【0135】

式 I の特定の実施態様において、r は、1 である。

【0136】

式 I の特定の実施態様において、r は、2 である。

【0137】

式 I の特定の実施態様において、r は、3 である。

【0138】

式 I の特定の実施態様において、t は、0 ~ 3 である。

【0139】

式 I の特定の実施態様において、t は、0 である。

【0140】

式 I の特定の実施態様において、t は、1 である。

【0141】

式 I の特定の実施態様において、t は、2 である。

【0142】

式 I の特定の実施態様において、t は、3 である。

【0143】

式 I の特定の実施態様において、A は：結合；-  $CH_2$  -；-  $C(O)$  -；-  $NR^a$  -；-  $O$  -；-  $S$  -；又は -  $SO_2$  - である。

【0144】

式 I の特定の実施態様において、A は：結合；-  $(CR_j R_k)_t$  -；-  $C(O)$  - (

10

20

30

40

50



$\text{C R}_j \text{R}_k)_t - ; - (\text{C R}_j \text{R}_k)_t - \text{C}(\text{O}) - ; - (\text{C R}_j \text{R}_k)_t - \text{N R}^a - ;$   
 $- \text{C}(\text{O}) \text{N R}^a - (\text{C R}_j \text{R}_k)_t - ; - (\text{C R}_j \text{R}_k)_t - \text{N R}^a \text{C}(\text{O}) - ; - (\text{C R}_j \text{R}_k)_t - \text{O} - ; - (\text{C R}_j \text{R}_k)_t - \text{S} - ; - \text{又は} - (\text{C R}_j \text{R}_k)_t - \text{S O}_2 - \text{である。}$

【0145】

式Ⅰの特定の実施態様において、Aは：結合； $- \text{C}(\text{O}) - (\text{C R}_j \text{R}_k)_t - ; - (\text{C R}_j \text{R}_k)_t - \text{C}(\text{O}) - ; - (\text{C R}_j \text{R}_k)_t - \text{N R}^a - ; - \text{C}(\text{O}) \text{N R}^a - (\text{C R}_j \text{R}_k)_t - ; (\text{C R}_j \text{R}_k)_t - \text{N R}^a \text{C}(\text{O}) - ; \text{又は} - (\text{C R}_j \text{R}_k)_t - \text{O} - \text{である。}$

【0146】

式Ⅰの特定の実施態様において、Aは：結合； $- \text{N R}^a - ; - \text{O} - ; \text{又は} - \text{S} - \text{である。}$

10

【0147】

式Ⅰの特定の実施態様において、Aは：結合； $- \text{N R}^a - ; \text{又は} - \text{O} - \text{である。}$

【0148】

式Ⅰの特定の実施態様において、Aは：結合；又は $- (\text{C R}_j \text{R}_k)_t - \text{O} - \text{である。}$

【0149】

式Ⅰの特定の実施態様において、Aは、結合である。

【0150】

式Ⅰの特定の実施態様において、Aは、 $- \text{C H}_2 - \text{である。}$

20

【0151】

式Ⅰの特定の実施態様において、Aは、 $- \text{C}(\text{O}) - \text{である。}$

【0152】

式Ⅰの特定の実施態様において、Aは、 $- \text{N R}^a - \text{である。}$

【0153】

式Ⅰの特定の実施態様において、Aは、 $- \text{O} - \text{である。}$

【0154】

式Ⅰの特定の実施態様において、Aは、 $- \text{S} - \text{である。}$

【0155】

式Ⅰの特定の実施態様において、Aは、 $- \text{S O}_2 - \text{である。}$

30

【0156】

式Ⅰの特定の実施態様において、Aは、 $- \text{C}(\text{O}) \text{N R}^a - (\text{C H}_2)_t \text{である。}$

【0157】

式Ⅰの特定の実施態様において、Aは、 $- (\text{C H}_2)_t - \text{N R}^a \text{C}(\text{O}) - \text{である。}$

【0158】

式Ⅰの特定の実施態様において、Aは、 $- (\text{C R}_j \text{R}_k)_t - \text{である。}$

【0159】

式Ⅰの特定の実施態様において、Aは、 $- \text{C R}_j \text{R}_k - \text{である。}$

【0160】

式Ⅰの特定の実施態様において、Aは、 $- \text{C}(\text{O}) - (\text{C R}_j \text{R}_k)_t - \text{である。}$

40

【0161】

式Ⅰの特定の実施態様において、Aは、 $- (\text{C R}_j \text{R}_k)_t - \text{C}(\text{O}) - \text{である。}$

【0162】

式Ⅰの特定の実施態様において、Aは、 $- \text{N R}^a - (\text{C R}_j \text{R}_k)_t - \text{である。}$

【0163】

式Ⅰの特定の実施態様において、Aは、 $- (\text{C R}_j \text{R}_k)_t - \text{N R}^a - \text{である。}$

【0164】

式Ⅰの特定の実施態様において、Aは、 $- \text{C}(\text{O}) \text{N R}^a - (\text{C R}_j \text{R}_k)_t - \text{である。}$

【0165】

50

- 式 I の特定の実施態様において、A は、 $(C R_j R_k)_t - N R^a C(O) -$  である。
- 【0166】  
式 I の特定の実施態様において、A は、 $-O - (C R_j R_k)_t -$  である。
- 【0167】  
式 I の特定の実施態様において、A は、 $-(C R_j R_k)_t - O -$  である。
- 【0168】  
式 I の特定の実施態様において、A は、 $-S - (C R_j R_k)_t -$  である。
- 【0169】  
式 I の特定の実施態様において、A は、 $-(C R_j R_k)_t - S -$  である。
- 【0170】  
式 I の特定の実施態様において、A は、 $-SO_2 - (C R_j R_k)_t -$  である。
- 【0171】  
式 I の特定の実施態様において、A は、 $-(C R_j R_k)_t - SO_2 -$  である。
- 【0172】  
式 I の特定の実施態様において、A は、 $-(CH_2)_2 - O -$  である。
- 【0173】  
式 I の特定の実施態様において、A は、 $-(CH_2) - O -$  である。
- 【0174】  
式 I の特定の実施態様において、A は、 $-O - (CH_2)_2 -$  である。
- 【0175】  
式 I の特定の実施態様において、A は、 $-O - (CH_2) -$  である。
- 【0176】  
式 I の特定の実施態様において、A は、 $-(CH_2)_2 - C(O) -$  である。
- 【0177】  
式 I の特定の実施態様において、A は、 $-(CH_2) - C(O) -$  である。
- 【0178】  
式 I の特定の実施態様において、A は、 $-C(O) - (CH_2)_2 -$  である。
- 【0179】  
式 I の特定の実施態様において、A は、 $-C(O) - (CH_2) -$  である。
- 【0180】  
式 I の特定の実施態様において、A は、 $-C(O) - NH -$  である。
- 【0181】  
式 I の特定の実施態様において、A は、 $-CH_2 - C(O) - NH -$  である。
- 【0182】  
式 I の特定の実施態様において、A は、 $-NH -$  である。
- 【0183】  
式 I の特定の実施態様において、A は、 $-(CH_2)_2 - NH -$  である。
- 【0184】  
式 I の特定の実施態様において、A は、 $-CH_2 - NH -$  である。
- 【0185】  
式 I の特定の実施態様において、A は、 $-NH - (CH_2)_2 -$  である。
- 【0186】  
式 I の特定の実施態様において、A は、 $-NH - CH_2 -$  である。
- 【0187】  
式 I の特定の実施態様において、A は、 $-NH - C(O) -$  である。
- 【0188】  
式 I の特定の実施態様において、t は、0 ~ 3 である。
- 【0189】  
式 I の特定の実施態様において、t は、1 ~ 3 である。
- 【0190】

10

20

30

40

50

式 I の特定の実施態様において、 $t$  は、 $0 \sim 2$  である。

【0191】

式 I の特定の実施態様において、 $t$  は、 $0$  である。

【0192】

式 I の特定の実施態様において、 $t$  は、 $1$  である。

【0193】

式 I の特定の実施態様において、 $t$  は、 $2$  である。

【0194】

式 I の特定の実施態様において、 $t$  は、 $3$  である。

【0195】

式 I の特定の実施態様において、 $t$  は、 $4$  である。

【0196】

式 I の特定の実施態様において、 $W$  は、 $-CR^bR^c-$  又は  $-O-$  である。

【0197】

式 I の特定の実施態様において、 $W$  は、 $-CR^bR^c-$  である。

【0198】

式 I の特定の実施態様において、 $W$  は、 $-O-$  である。

【0199】

式 I の特定の実施態様において、 $W$  は、 $-NR^d-$  である。

【0200】

式 I の特定の実施態様において、 $W$  は、 $-S-$  である。

【0201】

式 I の特定の実施態様において、 $W$  は、 $-SO_2-$  である。

【0202】

式 I の特定の実施態様において、 $W$  は、 $-CH_2-$  である。

【0203】

式 I の特定の実施態様において、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$  及び  $X^4$  の 1 つ又は 2 つは  $N$  であり、そして、他のものは  $CR^e$  である。

【0204】

式 I の特定の実施態様において、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$  及び  $X^4$  の 3 つは  $CR^e$  であり、そして、他のものは  $N$  である。

【0205】

式 I の特定の実施態様において、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$  及び  $X^4$  は、 $CR^e$  である。

【0206】

式 I の特定の実施態様において、 $X^1$  は  $N$  であり、そして、 $X^2$ 、 $X^3$  及び  $X^4$  は  $CR^e$  である。

【0207】

式 I の特定の実施態様において、 $X^2$  は  $N$  であり、そして、 $X^1$ 、 $X^3$  及び  $X^4$  は  $CR^e$  である。

【0208】

式 I の特定の実施態様において、 $X^1$  及び  $X^4$  は  $N$  であり、そして、 $X^2$  及び  $X^3$  は  $CR^a$  である。

【0209】

式 I の特定の実施態様において、 $X^2$  及び  $X^3$  は  $N$  であり、そして、 $X^1$  及び  $X^4$  は  $CR^e$  である。

【0210】

式 I の特定の実施態様において、 $X^1$  及び  $X^2$  は  $N$  であり、そして、 $X^3$  及び  $X^4$  は  $CR^e$  である。

【0211】

式 I の特定の実施態様において、 $Y$  は、 $-O-$ 、 $-CR^fR^g-$  又は  $-NR^h-$  である

10

20

30

40

50

。

【 0 2 1 2 】

式 I の特定の実施態様において、Y は、 $-CR^fR^g-$  又は  $-NR^h-$  である。

【 0 2 1 3 】

式 I の特定の実施態様において、Y は、 $-O-$  である。

【 0 2 1 4 】

式 I の特定の実施態様において、Y は、 $-S-$  である。

【 0 2 1 5 】

式 I の特定の実施態様において、Y は、 $-SO_2-$  である。

【 0 2 1 6 】

式 I の特定の実施態様において、Y は、 $-CR^fR^g-$  である。

【 0 2 1 7 】

式 I の特定の実施態様において、Y は、 $-NR^h-$  である。

【 0 2 1 8 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^1$  は、水素である。

【 0 2 1 9 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^1$  は、 $C_{1-6}$  アルキルである。

【 0 2 2 0 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^2$  は、水素である。

【 0 2 2 1 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^2$  は、 $C_{1-6}$  アルキルである。

【 0 2 2 2 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^3$  は、水素である。

【 0 2 2 3 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^3$  は、 $C_{1-6}$  アルキルである。

【 0 2 2 4 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^3$  は、ハロ -  $C_{1-6}$  アルキルである。

【 0 2 2 5 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^3$  は、ジフルオロメチルである。

【 0 2 2 6 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^3$  は、トリフルオロメチルである。

【 0 2 2 7 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^4$  は、水素である。

【 0 2 2 8 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^4$  は、 $C_{1-6}$  アルキルである。

【 0 2 2 9 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^5$  は、水素である。

【 0 2 3 0 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^5$  は、 $C_{1-6}$  アルキルである。

【 0 2 3 1 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^6$  は、水素である。

【 0 2 3 2 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^6$  は、 $C_{1-6}$  アルキルである。

【 0 2 3 3 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^7$  は、水素である。

【 0 2 3 4 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^7$  は、 $C_{1-6}$  アルキルである。

【 0 2 3 5 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、水素である。

【 0 2 3 6 】

10

20

30

40

50

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、 $C_{1-6}$  アルキルである。

【0237】

式 I の特定の実施態様において、 $R^3$  及び  $R^4$  は、これらが連結している原子と一緒に  
なって、3、4、5、6 又は 7 員の飽和又は部分飽和環（場合により -O-、-NR<sup>a</sup>-  
又は -S- から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含んでよく、かつ場合により  $R^i$  で  
1 回以上置換されていてよい）を形成する。

【0238】

式 I の特定の実施態様において、 $R^3$  及び  $R^4$  は、これらが連結している原子と一緒に  
なって、3、4 又は 5 員飽和環を形成する。

【0239】

式 I の特定の実施態様において、 $R^5$  及び  $R^6$  は、これらが連結している原子と一緒に  
なって、3、4、5、6 又は 7 員の飽和又は部分飽和環（場合により -O-、-NR<sup>a</sup>-  
又は -S- から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含んでよく、かつ場合により  $R^i$  で  
1 回以上置換されていてよい）を形成する。

【0240】

式 I の特定の実施態様において、 $R^5$  及び  $R^6$  は、これらが連結している原子と一緒に  
なって、3、4 又は 5 員飽和環を形成する。

【0241】

式 I の特定の実施態様において、 $R^7$  及び  $R^8$  は、これらが連結している原子と一緒に  
なって、3、4、5、6 又は 7 員の飽和又は部分飽和環（場合により -O-、-NR<sup>a</sup>-  
又は -S- から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含んでよく、かつ場合により  $R^i$  で  
1 回以上置換されていてよい）を形成する。

【0242】

式 I の特定の実施態様において、 $R^7$  及び  $R^8$  は、これらが連結している原子と一緒に  
なって、3、4 又は 5 員飽和環を形成する。

【0243】

式 I の特定の実施態様において、 $R^3$  及び  $R^4$  の 1 つは、 $R^5$  及び  $R^6$  の 1 つならびに  
これらが連結している原子と一緒に、3、4、5、6 又は 7 員環（場合により -O-  
、-NR<sup>a</sup>- 又は -S- から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含んでよく、かつ場  
合により  $R^i$  で 1 回以上置換されていてよい）を形成する。

【0244】

式 I の特定の実施態様において、 $R^5$  及び  $R^6$  の 1 つは、 $R^7$  及び  $R^8$  の 1 つならびに  
これらが連結している原子と一緒に、3、4、5、6 又は 7 員の飽和又は部分飽和  
環（場合により -O-、-NR<sup>a</sup>- 又は -S- から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を  
含んでよく、かつ場合により  $R^i$  で 1 回以上置換されていてよい）を形成する。

【0245】

式 I の特定の実施態様において、各  $R^9$  は、独立して： $C_{1-6}$  アルキル；ハロ；又は  
ハロ -  $C_{1-6}$  アルキルである。

【0246】

式 I の特定の実施態様において、 $R^9$  は、 $C_{1-6}$  アルキルである。

【0247】

式 I の特定の実施態様において、 $R^9$  は、ハロである。

【0248】

式 I の特定の実施態様において、 $R^9$  は、 $C_{1-6}$  アルコキシである。

【0249】

式 I の特定の実施態様において、 $R^9$  は、シアノである。

【0250】

式 I の特定の実施態様において、 $R^9$  は、ハロ -  $C_{1-6}$  アルキルである。

【0251】

式 I の特定の実施態様において、各  $R^9$  は、独立して：フルオロ；クロロ；又はトリフ

10

20

30

40

50

ルオロメチルである。

【 0 2 5 2 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{10}$  は：水素；ハロ；又は  $C_{1-6}$  アルキル（非置換であっても又はハロ若しくはオキソで 1 回以上置換されていてもよい）である。

【 0 2 5 3 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{10}$  は：水素又は  $C_{1-6}$  アルキルである。

【 0 2 5 4 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{10}$  は、水素である。

【 0 2 5 5 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{10}$  は、 $C_{1-6}$  アルキルである。

10

【 0 2 5 6 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{10}$  は、メチルである。

【 0 2 5 7 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{10}$  は、ハロである。

【 0 2 5 8 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{10}$  は、カルボキシである。

【 0 2 5 9 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{10}$  は、 $C_{1-6}$  アルキル - カルボニルである。

【 0 2 6 0 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{10}$  は、 $C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニルである。

20

式 I の特定の実施態様において、 $R^{10}$  は、オキソである。

【 0 2 6 1 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{10}$  は、ヒドロキシである。

【 0 2 6 2 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{10}$  は、アミノカルボニルである。

【 0 2 6 3 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{10}$  は、 $N - C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニルである。

【 0 2 6 4 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{10}$  は、 $N, N - ジ - C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニルである。

30

【 0 2 6 5 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{10}$  は、シアノである。

【 0 2 6 6 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{10}$  は、ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキルである。

【 0 2 6 7 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{10}$  は、 $N - C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニルである。

【 0 2 6 8 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{10}$  は、 $N - ヒドロキシ - C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニルである。

40

【 0 2 6 9 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{10}$  は、 $N - C_{1-6}$  アルコキシ - アミノカルボニルである。

【 0 2 7 0 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{11}$  は：水素；ハロ；オキソ；ヒドロキシ；又は  $C_{1-6}$  アルキル（非置換であっても又はハロ；若しくはオキソで 1 回以上置換されていてもよい）である。

【 0 2 7 1 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{11}$  は：水素；ハロ；カルボキシ； $C_{1-6}$  アルキ

50

ル - カルボニル ;  $C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニル ; オキソ ; ヒドロキシ ; アミノカルボニル ;  $N - C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル ;  $N, N - ジ - C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル ; 又は  $C_{1-6}$  アルキル ( 非置換であっても又はハロ若しくはオキソで 1 回以上置換されていてもよい ) である。

【 0 2 7 2 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{11}$  は : 水素 ; ハロ ; 又は  $C_{1-6}$  アルキルである。

【 0 2 7 3 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{11}$  は : 水素 ;  $C_{1-6}$  アルキル ; 又はハロである。

10

【 0 2 7 4 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{11}$  は : 水素 ; 又は  $C_{1-6}$  アルキルである。

【 0 2 7 5 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{11}$  は、水素である。

【 0 2 7 6 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{11}$  は、 $C_{1-6}$  アルキルである。

【 0 2 7 7 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{101}$  は、メチルである。

【 0 2 7 8 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{11}$  は、ハロである。

20

【 0 2 7 9 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{11}$  は、オキソである。

【 0 2 8 0 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{11}$  は、 $C_{1-6}$  アルキル - スルホニルアミノである。

【 0 2 8 1 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{11}$  は、 $C_{1-6}$  アルキル - スルホニルアミノ -  $C_{1-6}$  アルキルである。

【 0 2 8 2 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{11}$  は、シアノである。

30

【 0 2 8 3 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{11}$  は、ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキルである。

【 0 2 8 4 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{11}$  は、 $N - C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニルである。

【 0 2 8 5 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{11}$  は、 $N - ヒドロキシ - C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニルである。

【 0 2 8 6 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{11}$  は、 $N - C_{1-6}$  アルコキシ - アミノカルボニルである。

40

【 0 2 8 7 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{12}$  は : 水素 ; 又は  $C_{1-6}$  アルキルである。

【 0 2 8 8 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{12}$  は、水素である。

【 0 2 8 9 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{12}$  は、ハロである。

【 0 2 9 0 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{12}$  は、カルボキシである。

【 0 2 9 1 】

50

式 I の特定の実施態様において、 $R^{1\ 2}$  は、 $C_{1\ -\ 6}$  アルキル - カルボニルである。

【0292】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{1\ 2}$  は、 $C_{1\ -\ 6}$  アルコキシ - カルボニルである。

【0293】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{1\ 2}$  は、オキソである。

【0294】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{1\ 2}$  は、ヒドロキシである。

【0295】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{1\ 2}$  は、アミノカルボニルである。

【0296】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{1\ 2}$  は、 $N - C_{1\ -\ 6}$  アルキル - アミノカルボニルである。

10

【0297】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{1\ 2}$  は、 $N, N - ジ - C_{1\ -\ 6}$  アルキル - アミノカルボニルである。

【0298】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{1\ 2}$  は、シアノである。

【0299】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{1\ 2}$  は、ヒドロキシ -  $C_{1\ -\ 6}$  アルキルである。

【0300】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{1\ 2}$  は、 $N - C_{1\ -\ 6}$  アルコキシ -  $C_{1\ -\ 6}$  アルキル - アミノカルボニルである。

20

【0301】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{1\ 2}$  は、 $N - ヒドロキシ - C_{1\ -\ 6}$  アルキル - アミノカルボニルである。

【0302】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{1\ 2}$  は、 $N - C_{1\ -\ 6}$  アルコキシ - アミノカルボニルである。

【0303】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{1\ 2}$  は、 $C_{1\ -\ 6}$  アルキルである。

30

【0304】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{1\ 2}$  は、メチルである。

【0305】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{1\ 0}$  及び  $R^{1\ 1}$  は、これらが連結している原子と一緒に、3、4、5、6 又は 7 員の飽和又は部分飽和環（場合により - O -、- N R<sup>a</sup> - 又は - S - から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含んでよく、かつ場合により  $R^i$  で 1 回以上置換されていてよい）を形成する。

【0306】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{1\ 0}$  及び  $R^{1\ 1}$  は、これらが連結している原子と一緒に、4、5、6 又は 7 員環を形成する。

40

【0307】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{1\ 0}$  及び  $R^{1\ 1}$  は、これらが連結している原子と一緒に、二重結合を形成する。

【0308】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{1\ 3}$  は、水素である。

【0309】

式 I の特定の実施態様において、 $R^{1\ 3}$  は、 $C_{1\ -\ 6}$  アルキルである。

【0310】

式 I の特定の実施態様において、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$  及び  $R^d$  は、各々独立して：水素；又は  $C_{1\ -\ 6}$  アルキルである。

50



## 【 0 3 1 1 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^a$  は、水素である。

## 【 0 3 1 2 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^a$  は、 $C_{1-6}$  アルキルである。

## 【 0 3 1 3 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^b$  は、水素である。

## 【 0 3 1 4 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^b$  は、 $C_{1-6}$  アルキルである。

## 【 0 3 1 5 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^c$  は、水素である。

10

## 【 0 3 1 6 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^c$  は、 $C_{1-6}$  アルキルである。

## 【 0 3 1 7 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^b$  及び  $R^c$  は、これらが連結している原子と一緒に  
なって、3、4、5、6 又は 7 員の飽和又は部分飽和環（場合により - O -、- N R<sup>a</sup> -  
又は - S - から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含んでよく、かつ場合により  $R^i$  で  
1 回以上置換されていてよい）を形成する。

## 【 0 3 1 8 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^b$  及び  $R^c$  の 1 つは、 $R^7$  及び  $R^8$  の 1 つならびに  
これらが連結している原子と一緒に、3、4、5、6 又は 7 員の飽和又は部分飽和  
環（場合により - O -、- N R<sup>a</sup> - 又は - S - から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を  
含んでよく、かつ場合により  $R^i$  で 1 回以上置換されていてよい）を形成する。

20

## 【 0 3 1 9 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^b$  及び  $R^c$  の 1 つは、 $R^5$  及び  $R^6$  の 1 つならびに  
これらが連結している原子と一緒に、3、4、5、6 又は 7 員の飽和又は部分飽和  
環（場合により - O -、- N R<sup>a</sup> - 又は - S - から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を  
含んでよく、かつ場合により  $R^i$  で 1 回以上置換されていてよい）を形成する。

## 【 0 3 2 0 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^d$  は、水素である。

## 【 0 3 2 1 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^d$  は、 $C_{1-6}$  アルキルである。

30

## 【 0 3 2 2 】

式 I の特定の実施態様において、各  $R^e$  は、独立して：水素； $C_{1-6}$  アルキル；ハロ  
；又はハロ -  $C_{1-6}$  アルキルである。

## 【 0 3 2 3 】

式 I の特定の実施態様において、各  $R^e$  は、独立して：水素； $C_{1-6}$  アルキル；又は  
ハロである。

## 【 0 3 2 4 】

式 I の特定の実施態様において、各  $R^e$  は、独立して：水素；又はハロである。

## 【 0 3 2 5 】

式 I の特定の実施態様において、各  $R^e$  は、独立して：水素；又はフルオロである。

40

## 【 0 3 2 6 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^e$  は、水素である。

## 【 0 3 2 7 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^e$  は、 $C_{1-6}$  アルキルである。

## 【 0 3 2 8 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^e$  は、ハロである。

## 【 0 3 2 9 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^e$  は、 $C_{1-6}$  アルコキシである。

## 【 0 3 3 0 】

50

式 I の特定の実施態様において、 $R^e$  は、シアノである。

【0331】

式 I の特定の実施態様において、 $R^e$  は、ハロ -  $C_{1-6}$  アルキルである。

【0332】

式 I の特定の実施態様において、各  $R^f$  は、独立して：水素；又は  $C_{1-6}$  アルキルである。

【0333】

式 I の特定の実施態様において、 $R^f$  は、水素である。

【0334】

式 I の特定の実施態様において、 $R^f$  は、 $C_{1-6}$  アルキルである。

10

【0335】

式 I の特定の実施態様において、 $R^f$  は、ハロである。

【0336】

式 I の特定の実施態様において、 $R^f$  は、 $C_{1-6}$  アルコキシである。

【0337】

式 I の特定の実施態様において、 $R^g$  は： $C_{1-6}$  アルキル； $C_{3-6}$  シクロアルキル； $C_{3-6}$  シクロアルケニル； $C_{3-6}$  シクロアルキル -  $C_{1-6}$  アルキル；ハロ； $C_{1-6}$  アルキル - カルボニル； $C_{3-6}$  シクロアルキル - カルボニル； $C_{3-6}$  シクロアルキル -  $C_{1-6}$  アルキル - カルボニル；シアノ -  $C_{1-6}$  アルキル - カルボニル；ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキル - カルボニル； $C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルキル - カルボニル；カルボキシ；N - シアノ - アミノカルボニル；N - シアノ - N -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；N -  $C_{1-6}$  アルキル - アセトイミドアミジル；N, N' - ジ -  $C_{1-6}$  アルキル - アセトイミドアミジル；N' - シアノ - N -  $C_{1-6}$  アルキル - アセトイミドアミジル；N' - ヒドロキシ - アセトイミドアミジル；N' -  $C_{1-6}$  アルコキシ - アセトイミドアミジル；N' - ヒドロキシ - N -  $C_{1-6}$  アルキル - アセトイミドアミジル；N' -  $C_{1-6}$  アルコキシ - N -  $C_{1-6}$  アルキル - アセトイミドアミジル；2 - ニトロ - 1 - N -  $C_{1-6}$  アルキルアミノ - ビニル；ホルミル； $C_{1-6}$  アルキル - スルホニル； $C_{3-6}$  シクロアルキル - スルホニル； $C_{3-6}$  シクロアルキル -  $C_{1-6}$  アルキル - スルホニル； $C_{1-6}$  アルキル - スルホニル -  $C_{1-6}$  アルキル；アミノカルボニル；N - ヒドロキシ - アミノカルボニル；N -  $C_{1-6}$  アルコキシ - アミノカルボニル；N -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；N - ヒドロキシ - N -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；N -  $C_{1-6}$  アルコキシ - N -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；N, N - ジ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；アミノスルホニル；N -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノスルホニル；N, N - ジ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノスルホニル；シアノ； $C_{1-6}$  アルコキシ； $C_{1-6}$  アルキル - スルホニルアミノ；N -  $C_{1-6}$  アルキル - スルホニルアミノカルボニル；N - ( $C_{1-6}$  アルキル - スルホニル) - N -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；N - ( $C_{1-6}$  アルキル - スルホニル) - アミノ -  $C_{1-6}$  アルキル；アミノ；N -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノ；N, N - ジ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノ；ハロ -  $C_{1-6}$  アルキル；ヘテロシクリル；ヘテロアリール；又はヒドロキシルであり；ここで、 $C_{1-6}$  アルキル部分は、非置換であっても又はハロで 1 回以上置換されていてもよく；そして、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルケニル及び  $C_{3-6}$  シクロアルキル -  $C_{1-6}$  アルキル部分は、非置換であっても又は  $R^i$  で 1 回以上置換されていてもよい。

20

30

40

【0338】

式 I の特定の実施態様において、 $R^g$  は：水素； $C_{1-6}$  アルキル； $C_{3-6}$  シクロアルキル； $C_{3-6}$  シクロアルキル -  $C_{1-6}$  アルキル；ハロ； $C_{1-6}$  アルキル - カルボニル； $C_{3-6}$  シクロアルキル - カルボニル； $C_{3-6}$  シクロアルキル -  $C_{1-6}$  アルキル - カルボニル； $C_{1-6}$  アルキル - スルホニル； $C_{3-6}$  シクロアルキル - スルホニル； $C_{3-6}$  シクロアルキル -  $C_{1-6}$  アルキル - スルホニル；アミノカルボニル；N -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル；N, N - ジ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル

50

；アミノスルホニル；N - C<sub>1-6</sub> アルキル - アミノスルホニル；N, N - ジ - C<sub>1-6</sub> アルキル - アミノスルホニル；シアノ；C<sub>1-6</sub> アルコキシ；C<sub>1-6</sub> アルキル - スルホニルアミノ；アミノ；N - C<sub>1-6</sub> アルキル - アミノ；N, N - ジ - C<sub>1-6</sub> アルキル - アミノ；ハロ - C<sub>1-6</sub> アルキル；又はヒドロキシルであり；ここで、C<sub>1-6</sub> アルキル部分は、非置換であっても又はハロで1回以上置換されていてもよく；そして、C<sub>3-6</sub> シクロアルキル及びC<sub>3-6</sub> シクロアルキル - C<sub>1-6</sub> アルキル部分は、非置換であっても又はR<sup>i</sup>で1回以上置換されていてもよい。

【0339】

式Iの特定の実施態様において、R<sup>g</sup>は：水素；C<sub>1-6</sub> アルキル；ハロ；カルボニルアミノ；C<sub>1-6</sub> アルコキシ；ヘテロアリール；C<sub>1-6</sub> アルキル - カルボニルアミノ；カルボニルアミノ；又はヒドロキシルである。

10

【0340】

式Iの特定の実施態様において、R<sup>g</sup>は、水素である。

【0341】

式Iの特定の実施態様において、R<sup>g</sup>は、C<sub>1-6</sub> アルキルである。

【0342】

式Iの特定の実施態様において、R<sup>g</sup>は、C<sub>3-6</sub> シクロアルキル（非置換であっても又はR<sup>i</sup>で1回以上置換されていてもよい）である。

【0343】

式Iの特定の実施態様において、R<sup>g</sup>は、C<sub>3-6</sub> シクロアルキル - C<sub>1-6</sub> アルキル（非置換であっても又はR<sup>i</sup>で1回以上置換されていてもよい）である。

20

【0344】

式Iの特定の実施態様において、R<sup>g</sup>は、ハロである。

【0345】

式Iの特定の実施態様において、R<sup>g</sup>は、C<sub>1-6</sub> アルキル - カルボニルである。

【0346】

式Iの特定の実施態様において、R<sup>g</sup>は、C<sub>3-6</sub> シクロアルキル - カルボニルであり、ここで、C<sub>3-6</sub> シクロアルキル部分は、非置換であっても又はR<sup>i</sup>で1回以上置換されていてもよい。

【0347】

式Iの特定の実施態様において、R<sup>g</sup>は、C<sub>3-6</sub> シクロアルキル - C<sub>1-6</sub> アルキル - カルボニルであり、ここで、C<sub>3-6</sub> シクロアルキル - C<sub>1-6</sub> アルキル部分は、非置換であっても又はR<sup>i</sup>で1回以上置換されていてもよい。

30

【0348】

式Iの特定の実施態様において、R<sup>g</sup>は、C<sub>1-6</sub> アルキル - スルホニルである。

【0349】

式Iの特定の実施態様において、R<sup>g</sup>は、C<sub>3-6</sub> シクロアルキル - スルホニルである。

【0350】

式Iの特定の実施態様において、R<sup>g</sup>は、C<sub>3-6</sub> シクロアルキル - C<sub>1-6</sub> アルキル - スルホニルである。

40

【0351】

式Iの特定の実施態様において、R<sup>g</sup>は、アミノカルボニルである。

【0352】

式Iの特定の実施態様において、R<sup>g</sup>は、N - C<sub>1-6</sub> アルキル - アミノカルボニルである。

【0353】

式Iの特定の実施態様において、R<sup>g</sup>は、N, N - ジ - C<sub>1-6</sub> アルキル - アミノカルボニルである。

【0354】

50

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、アミノスルホニルである。

【0355】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、 $N - C_{1-6}$  アルキル - アミノスルホニルである。

【0356】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、 $N, N - ジ - C_{1-6}$  アルキル - アミノスルホニルである。

【0357】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、シアノである。

【0358】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、 $C_{1-6}$  アルコキシである。

【0359】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、 $C_{1-6}$  アルキル - スルホニルアミノである。

【0360】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、アミノである。

【0361】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、 $N - C_{1-6}$  アルキル - アミノである。

【0362】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、 $N, N - ジ - C_{1-6}$  アルキル - アミノである。

【0363】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、ハロ -  $C_{1-6}$  アルキルである。

【0364】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、ヒドロキシである。

【0365】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、 $C_{3-6}$  シクロアルケニル（非置換であっても又は  $R^i$  で 1 回以上置換されていてもよい）である。

【0366】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、シアノ -  $C_{1-6}$  アルキル - カルボニルである。

【0367】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキル - カルボニルである。

【0368】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、 $C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルキル - カルボニルである。

【0369】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、カルボキシである。

【0370】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、 $N - シアノ - アミノカルボニル$ である。

【0371】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、 $N - シアノ - N - C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニルである。

【0372】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、 $N - C_{1-6}$  アルキル - アセトイミドアミジルである。

【0373】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、 $N, N' - ジ - C_{1-6}$  アルキル - アセトイミドアミジルである。

10

20

30

40

50

## 【 0 3 7 4 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、 $N'$  - シアノ -  $N$  -  $C_{1-6}$  アルキル - アセトイミドアミジルである。

## 【 0 3 7 5 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、 $N'$  - ヒドロキシ - アセトイミドアミジルである。

## 【 0 3 7 6 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、 $N'$  -  $C_{1-6}$  アルコキシ - アセトイミドアミジルである。

## 【 0 3 7 7 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、 $N'$  - ヒドロキシ -  $N$  -  $C_{1-6}$  アルキル - アセトイミドアミド； $N'$  -  $C_{1-6}$  アルコキシ -  $N$  -  $C_{1-6}$  アルキル - アセトイミドアミジルである。

## 【 0 3 7 8 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、2 - ニトロ - 1 -  $N$  -  $C_{1-6}$  アルキルアミノ - ビニルである。

## 【 0 3 7 9 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、 $C_{1-6}$  アルキル - スルホニル -  $C_{1-6}$  アルキルである。

## 【 0 3 8 0 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、 $N$  - ヒドロキシ - アミノカルボニルである。

## 【 0 3 8 1 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、 $N$  -  $C_{1-6}$  アルコキシ - アミノカルボニルである。

## 【 0 3 8 2 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、 $N$  - ヒドロキシ -  $N$  -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニルである。

## 【 0 3 8 3 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、 $N$  -  $C_{1-6}$  アルコキシ -  $N$  -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニルである。

## 【 0 3 8 4 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、 $N$  -  $C_{1-6}$  アルキル - スルホニルアミノカルボニルである。

## 【 0 3 8 5 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、 $N$  - ( $C_{1-6}$  アルキル - スルホニル) -  $N$  -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニルである。

## 【 0 3 8 6 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、アミノカルボニル -  $C_{1-6}$  アルキルである。

## 【 0 3 8 7 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、 $N$  -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル -  $C_{1-6}$  アルキルである。

## 【 0 3 8 8 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、 $N$  ,  $N$  - ジ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニル -  $C_{1-6}$  アルキルである。

## 【 0 3 8 9 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、 $C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニルである。

## 【 0 3 9 0 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、カルボニルアミノである。

## 【 0 3 9 1 】

10

20

30

40

50

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、ヘテロシクリル（非置換であっても又は  $R^i$  で 1 回以上置換されていてもよい）である。

【0392】

$R^8$  がヘテロシクリルである式 I の実施態様において、そのようなヘテロシクリルは、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼピニル又はピペラジニルであってよく、その各々は、非置換であっても又は  $R^i$  で 1 回以上置換されていてもよい。

【0393】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、ヘテロアリアル（非置換であっても又は  $R^i$  で 1 回以上置換されていてもよい）である。

10

【0394】

$R^8$  がヘテロアリアルである式 I の実施態様において、そのようなヘテロアリアルは、プリジニル、プリミジニル、トリアジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル又はテトラゾリルであってよく、その各々は、非置換であっても又は  $R^i$  で 1 回以上置換されていてもよい。

【0395】

$R^8$  がヘテロアリアルである式 I の実施態様において、そのようなヘテロアリアルは、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル又はテトラゾリルであってよく、その各々は、非置換であっても又は  $R^i$  で 1 回以上置換されていてもよい。

20

【0396】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、トリアゾリルである。

【0397】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、[ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 4 - イルである。

【0398】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、[ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イルである。

【0399】

30

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、4 - メチル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イルである。

【0400】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、[ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イルである。

【0401】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、[ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イルである。

【0402】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、[ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - イルである。

40

【0403】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、4 - メチル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イルである。

【0404】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、ピラゾリルである。

【0405】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、ピラゾール - 3 - イルである。

【0406】

式 I の特定の実施態様において、 $R^8$  は、ピラゾール - 1 - イルである。

50

## 【 0 4 0 7 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^g$  は、ピラゾール - 4 - イルである。

## 【 0 4 0 8 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^g$  は、イミダゾリルである。

## 【 0 4 0 9 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^g$  は、イミダゾール - 1 - イルである。

## 【 0 4 1 0 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^g$  は、1 - メチル - イミダゾール - 2 - イルである。

## 【 0 4 1 1 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^g$  は、イソオキサゾリルである。

10

## 【 0 4 1 2 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^g$  は、3 - ヒドロキシイソオキサゾール - 5 - イルである。

## 【 0 4 1 3 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^g$  は、オキシジアゾリル (oxdiazolyl) である。

## 【 0 4 1 4 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^g$  は、[ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イルである。

## 【 0 4 1 5 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^g$  は、[ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 3 - イルである。

20

## 【 0 4 1 6 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^g$  は、[ 1 , 2 , 3 ] オキサジアゾール - 2 - イルである。

## 【 0 4 1 7 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^g$  は、[ 1 , 2 , 3 ] オキサジアゾール - 2 - オン - 5 - イルである。

## 【 0 4 1 8 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^g$  は、テトラゾリルである。

30

## 【 0 4 1 9 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^g$  は、テトラゾール - 5 - イルである。

## 【 0 4 2 0 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^g$  は、テトラゾール - 1 - イルである。

## 【 0 4 2 1 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^g$  は、テトラゾール - 2 - イルである。

## 【 0 4 2 2 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^g$  は、ピラゾリルである。

## 【 0 4 2 3 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^g$  は、ピリダジニルである。

40

## 【 0 4 2 4 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^g$  は、トリアジニルである。

## 【 0 4 2 5 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^f$  及び  $R^g$  は、これらが連結している原子と一緒にあって、3、4、5、6 又は 7 員の飽和又は部分飽和環を形成する。

## 【 0 4 2 6 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^f$  及び  $R^g$  は、これらが連結している原子と一緒にあって、3 員環を形成する。

## 【 0 4 2 7 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^f$  及び  $R^g$  は、これらが連結している原子と一緒に

50

なって、4員環を形成する。

【0428】

式Iの特定の実施態様において、 $R^f$  及び  $R^g$  は、これらが連結している原子と一緒になって、5員環を形成する。

【0429】

式Iの特定の実施態様において、 $R^f$  及び  $R^g$  は、これらが連結している原子と一緒になって、6員環を形成する。

【0430】

式Iの特定の実施態様において、 $R^f$  及び  $R^g$  は、これらが連結している原子と一緒になって、7員環を形成する。

10

【0431】

式Iの特定の実施態様において、 $R^f$  及び  $R^g$  は、これらが連結している原子と一緒になって、オキソを形成する。

【0432】

式Iの特定の実施態様において、 $R^h$  は：水素； $C_{1-6}$  アルキル； $C_{3-6}$  シクロアルキル； $C_{3-6}$  シクロアルケニル； $C_{3-6}$  シクロアルキル- $C_{1-6}$  アルキル； $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル； $C_{3-6}$  シクロアルキル-カルボニル； $C_{3-6}$  シクロアルキル- $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル；シアノ- $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル；ヒドロキシ- $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル； $C_{1-6}$  アルコキシ- $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル；N-シアノ-アミノカルボニル；N-シアノ-N- $C_{1-6}$  アルキル-アミノカルボニル；N- $C_{1-6}$  アルキル-アセトイミドアミジル；N, N'-ジ- $C_{1-6}$  アルキル-アセトイミドアミジル；N'-シアノ-N- $C_{1-6}$  アルキル-アセトイミドアミジル；N'-ヒドロキシ-アセトイミドアミジル；N'- $C_{1-6}$  アルコキシ-アセトイミドアミジル；N'-ヒドロキシ-N- $C_{1-6}$  アルキル-アセトイミドアミジル；N'- $C_{1-6}$  アルコキシ-N- $C_{1-6}$  アルキル-アセトイミドアミジル；2-ニトロ-1-N- $C_{1-6}$  アルキルアミノ-ピニル；ホルミル； $C_{1-6}$  アルキル-スルホニル； $C_{3-6}$  シクロアルキル-スルホニル； $C_{3-6}$  シクロアルキル- $C_{1-6}$  アルキル-スルホニル； $C_{1-6}$  アルキル-スルホニル- $C_{1-6}$  アルキル；アミノカルボニル；N-ヒドロキシ-アミノカルボニル；N- $C_{1-6}$  アルコキシ-アミノカルボニル；N- $C_{1-6}$  アルキル-アミノカルボニル；N-ヒドロキシ-N- $C_{1-6}$  アルキル-アミノカルボニル；N- $C_{1-6}$  アルコキシ-N- $C_{1-6}$  アルキル-アミノカルボニル；N, N-ジ- $C_{1-6}$  アルキル-アミノカルボニル；アミノスルホニル；N- $C_{1-6}$  アルキル-アミノスルホニル；N, N-ジ- $C_{1-6}$  アルキル-アミノスルホニル；シアノ； $C_{1-6}$  アルキル-スルホニルアミノ； $C_{1-6}$  アルキル-スルホニルアミノ- $C_{1-6}$  アルキル；N-( $C_{1-6}$  アルキル-スルホニル)アミノカルボニル；N-( $C_{1-6}$  アルキル-スルホニル)-N- $C_{1-6}$  アルキル-アミノカルボニル；N-( $C_{1-6}$  アルキル-スルホニル)-アミノ- $C_{1-6}$  アルキル；ハロ- $C_{1-6}$  アルキル；ヘテロシクリル；又はヘテロアリールであり；ここで、 $C_{1-6}$  アルキル部分は、非置換であっても又はハロで1回以上置換されていてもよく；そして、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルケニル及び $C_{3-6}$  シクロアルキル- $C_{1-6}$  アルキル部分は、非置換であっても又は $R^i$  で1回以上置換されていてもよい。

20

30

40

【0433】

式Iの特定の実施態様において、 $R^h$  は：水素； $C_{1-6}$  アルキル； $C_{3-6}$  シクロアルキル； $C_{3-6}$  シクロアルキル- $C_{1-6}$  アルキル； $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル； $C_{3-6}$  シクロアルキル-カルボニル； $C_{3-6}$  シクロアルキル- $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル； $C_{1-6}$  アルキル-スルホニル； $C_{3-6}$  シクロアルキル-スルホニル； $C_{3-6}$  シクロアルキル- $C_{1-6}$  アルキル-スルホニル；アミノカルボニル；N- $C_{1-6}$  アルキル-アミノカルボニル；N, N-ジ- $C_{1-6}$  アルキル-アミノカルボニル；アミノスルホニル；N- $C_{1-6}$  アルキル-アミノスルホニル；又はN, N-ジ- $C_{1-6}$  アルキル-アミノスルホニルであり；ここで、 $C_{1-6}$  アルキル部分は、非置換であっても

50



又はハロで1回以上置換されていてもよく；そして、 $C_{3-6}$ シクロアルキル及び $C_{3-6}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキル部分は、非置換であっても又は $R^i$ で1回以上置換されていてもよい。

【0434】

式Iの特定の実施態様において、 $R^h$ は： $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル； $C_{3-6}$ シクロアルキル-カルボニル； $C_{3-6}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル； $C_{1-6}$ アルキル-スルホニル； $C_{3-6}$ シクロアルキル-スルホニル； $C_{3-6}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキル-スルホニル；アミノカルボニル；N- $C_{1-6}$ アルキル-アミノカルボニル；又はN，N-ジ- $C_{1-6}$ アルキル-アミノカルボニル；アミノスルホニル；N- $C_{1-6}$ アルキル-アミノスルホニル；又はN，N-ジ- $C_{1-6}$ アルキル-アミノスルホニルであり；ここで、 $C_{3-6}$ シクロアルキル及び $C_{3-6}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキル部分は各々、非置換であっても又は $R^i$ で1回以上置換されていてもよい。

10

【0435】

式Iの特定の実施態様において、 $R^h$ は： $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル； $C_{3-6}$ シクロアルキル-カルボニル； $C_{3-6}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル； $C_{1-6}$ アルキル-スルホニル； $C_{3-6}$ シクロアルキル-スルホニル；又は $C_{3-6}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキル-スルホニルであり；ここで、 $C_{3-6}$ シクロアルキル及び $C_{3-6}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキル部分は各々、非置換であっても又は $R^i$ で1回以上置換されていてもよい。

20

【0436】

式Iの特定の実施態様において、 $R^h$ は： $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル； $C_{3-6}$ シクロアルキル-カルボニル；又は $C_{3-6}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルであり；ここで、 $C_{3-6}$ シクロアルキル及び $C_{3-6}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキル部分は各々、非置換であっても又は $R^i$ で1回以上置換されていてもよい。

【0437】

式Iの特定の実施態様において、 $R^h$ は、水素である。

【0438】

式Iの特定の実施態様において、 $R^h$ は、 $C_{1-6}$ アルキルである。

【0439】

式Iの特定の実施態様において、 $R^h$ は、 $C_{3-6}$ シクロアルキル（非置換であっても又は $R^i$ で1回以上置換されていてもよい）である。

30

【0440】

式Iの特定の実施態様において、 $R^h$ は、 $C_{3-6}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキルである。

【0441】

式Iの特定の実施態様において、 $R^h$ は、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルである。

【0442】

式Iの特定の実施態様において、 $R^h$ は、 $C_{3-6}$ シクロアルキル-カルボニルである。

40

【0443】

式Iの特定の実施態様において、 $R^h$ は、 $C_{3-6}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルである。

【0444】

式Iの特定の実施態様において、 $R^h$ は、 $C_{1-6}$ アルキル-スルホニルである。

【0445】

式Iの特定の実施態様において、 $R^h$ は、 $C_{3-6}$ シクロアルキル-スルホニルである。

【0446】

式Iの特定の実施態様において、 $R^h$ は、 $C_{3-6}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキル

50

- スルホニルである。

【 0 4 4 7 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^h$  は、アミノカルボニルである。

【 0 4 4 8 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^h$  は、 $N - C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニルである。

【 0 4 4 9 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^h$  は、 $N$  ,  $N$  - ジ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニルである。

【 0 4 5 0 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^h$  は、アミノスルホニルである。

【 0 4 5 1 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^h$  は、 $N - C_{1-6}$  アルキル - アミノスルホニルである。

【 0 4 5 2 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^h$  は、 $N$  ,  $N$  - ジ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノスルホニルである。

【 0 4 5 3 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^h$  は、 $C_{3-6}$  シクロアルケニルである。

【 0 4 5 4 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^h$  は、シアノ -  $C_{1-6}$  アルキル - カルボニルである。

【 0 4 5 5 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^h$  は、ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキル - カルボニルである。

【 0 4 5 6 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^h$  は、 $C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルキル - カルボニルである。

【 0 4 5 7 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^h$  は、 $N$  - シアノ - アミノカルボニルである。

【 0 4 5 8 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^h$  は、 $N$  - シアノ -  $N - C_{1-6}$  アルキル - アミノカルボニルである。

【 0 4 5 9 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^h$  は、 $N - C_{1-6}$  アルキル - アセトイミドアミジルである。

【 0 4 6 0 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^h$  は、 $N$  ,  $N'$  - ジ -  $C_{1-6}$  アルキル - アセトイミドアミジルである。

【 0 4 6 1 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^h$  は、 $N'$  - シアノ -  $N - C_{1-6}$  アルキル - アセトイミドアミジルである。

【 0 4 6 2 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^h$  は、 $N'$  - ヒドロキシ - アセトイミドアミジルである。

【 0 4 6 3 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^h$  は、 $N'$  -  $C_{1-6}$  アルコキシ - アセトイミドアミジルである。

【 0 4 6 4 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^h$  は、 $N'$  - ヒドロキシ -  $N - C_{1-6}$  アルキル -

10

20

30

40

50

アセトイミドアミジルである。

【0465】

式Ⅰの特定の実施態様において、 $R^h$ は、 $N' - C_{1-6}$ アルコキシ -  $N - C_{1-6}$ アルキル - アセトイミドアミジルである。

【0466】

式Ⅰの特定の実施態様において、 $R^h$ は、2 - ニトロ - 1 -  $N - C_{1-6}$ アルキルアミノ - ビニルである。

【0467】

式Ⅰの特定の実施態様において、 $R^h$ は、 $C_{1-6}$ アルキル - スルホニル -  $C_{1-6}$ アルキルである。

10

【0468】

式Ⅰの特定の実施態様において、 $R^h$ は、 $N$  - ヒドロキシ - アミノカルボニルである。

【0469】

式Ⅰの特定の実施態様において、 $R^h$ は、 $N - C_{1-6}$ アルコキシ - アミノカルボニルである。

【0470】

式Ⅰの特定の実施態様において、 $R^h$ は、 $N$  - ヒドロキシ -  $N - C_{1-6}$ アルキル - アミノカルボニルである。

【0471】

式Ⅰの特定の実施態様において、 $R^h$ は、 $N - C_{1-6}$ アルコキシ -  $N - C_{1-6}$ アルキル - アミノカルボニルである。

20

【0472】

式Ⅰの特定の実施態様において、 $R^h$ は、 $C_{1-6}$ アルキル - スルホニルアミノ -  $C_{1-6}$ アルキルである。

【0473】

式Ⅰの特定の実施態様において、 $R^h$ は、 $N - (C_{1-6}$ アルキル - スルホニル)アミノカルボニルである。

【0474】

式Ⅰの特定の実施態様において、 $R^h$ は、 $N - (C_{1-6}$ アルキル - スルホニル) -  $N - C_{1-6}$ アルキル - アミノカルボニルである。

30

【0475】

式Ⅰの特定の実施態様において、 $R^h$ は、アミノカルボニル -  $C_{1-6}$ アルキルである。

【0476】

式Ⅰの特定の実施態様において、 $R^h$ は、 $N - C_{1-6}$ アルキル - アミノカルボニル -  $C_{1-6}$ アルキルである。

【0477】

式Ⅰの特定の実施態様において、 $R^h$ は、 $N, N$  - ジ -  $C_{1-6}$ アルキル - アミノカルボニル -  $C_{1-6}$ アルキルである。

【0478】

式Ⅰの特定の実施態様において、 $R^h$ は、 $C_{1-6}$ アルコキシ - カルボニルである。

40

【0479】

式Ⅰの特定の実施態様において、 $R^h$ は、ヘテロシクリル（非置換であっても又は $R^i$ で1回以上置換されていてもよい）である。

【0480】

式Ⅰの特定の実施態様において、 $R^h$ は、ヘテロアリール（非置換であっても又は $R^i$ で1回以上置換されていてもよい）である。

【0481】

$R^h$ がヘテロアリールである式Ⅰの実施態様において、そのようなヘテロアリールは、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル（pyrolyl）、イミダゾリル、ピラゾリル、トリア

50

ゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル又はテトラゾリルであってよく、その各々は、非置換であっても又は  $R^i$  で 1 回以上置換されていてもよい。

【0482】

$R^h$  がヘテロアリアルである式 I の実施態様において、そのようなヘテロアリアルは、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル又はテトラゾリルであってよく、その各々は、非置換であっても又は  $R^i$  で 1 回以上置換されていてもよい。

【0483】

式 I の特定の实施態様において、 $R^h$  は、アセチルである。

10

【0484】

式 I の特定の实施態様において、 $R^h$  は、メタンスルホニルである。

【0485】

式 I の特定の实施態様において、 $R^h$  は、シクロプロピルカルボニルである。

【0486】

式 I の特定の实施態様において、 $R^h$  ならびに  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  の 1 つは、これらが連結している原子と一緒にあって、4、5、6 又は 7 員の芳香族、部分飽和又は不飽和環を形成する。

【0487】

式 I の特定の实施態様において、 $R^h$  ならびに  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  の 1 つは、これらが連結している原子と一緒にあって、4 員環を形成する。

20

【0488】

式 I の特定の实施態様において、 $R^h$  ならびに  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  の 1 つは、これらが連結している原子と一緒にあって、5 員環を形成する。

【0489】

式 I の特定の实施態様において、 $R^h$  ならびに  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  の 1 つは、これらが連結している原子と一緒にあって、6 員環を形成する。

【0490】

式 I の特定の实施態様において、 $R^h$  ならびに  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  の 1 つは、これらが連結している原子と一緒にあって、7 員環を形成する。

30

【0491】

式 I の特定の实施態様において、 $R^f$  及び  $R^g$  の 1 つならびに  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  の 1 つは、これらが連結している原子と一緒にあって、4、5、6 又は 7 員の芳香族、部分飽和又は不飽和環を形成する。

【0492】

式 I の特定の实施態様において、 $R^f$  及び  $R^g$  の 1 つならびに  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  の 1 つは、これらが連結している原子と一緒にあって、5 又は 6 員芳香族環を形成する。

【0493】

式 I の特定の实施態様において、 $R^f$  及び  $R^g$  の 1 つならびに  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  の 1 つは、これらが連結している原子と一緒にあって、5 員芳香族環を形成する。

40

【0494】

式 I の特定の实施態様において、 $R^f$  及び  $R^g$  の 1 つならびに  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  の 1 つは、これらが連結している原子と一緒にあって、6 員芳香族環を形成する。

【0495】

式 I の特定の实施態様において、 $R^f$  及び  $R^g$  の 1 つならびに  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  の 1 つは、これらが連結している原子と一緒にあって、5 又は 6 員飽和環を形成する。

【0496】

式 I の特定の实施態様において、 $R^f$  及び  $R^g$  の 1 つならびに  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  の 1 つは、これらが連結している原子と一緒にあって、5 員飽和環を形成する。

【0497】

50

式 I の特定の実施態様において、 $R^f$  及び  $R^g$  の 1 つならびに  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  の 1 つは、これらが連結している原子と一緒にあって、6 員飽和環を形成する。

【0498】

式 I の特定の実施態様において、 $R^f$  及び  $R^g$  の 1 つならびに  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  の 1 つは、これらが連結している原子と一緒にあって、4 員環を形成する。

【0499】

式 I の特定の実施態様において、 $R^f$  及び  $R^g$  の 1 つならびに  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  の 1 つは、これらが連結している原子と一緒にあって、5 員環を形成する。

【0500】

式 I の特定の実施態様において、 $R^f$  及び  $R^g$  の 1 つならびに  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  の 1 つは、これらが連結している原子と一緒にあって、6 員環を形成する。 10

【0501】

式 I の特定の実施態様において、 $R^f$  及び  $R^g$  の 1 つならびに  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  の 1 つは、これらが連結している原子と一緒にあって、7 員環を形成する。

【0502】

式 I の特定の実施態様において、 $R^i$  は： $C_{1-6}$  アルキル；ハロ；オキソ；ヒドロキシ；アセチル；又は  $C_{1-6}$  アルコキシである。

【0503】

式 I の特定の実施態様において、 $R^i$  は、 $C_{1-6}$  アルキル (alkyl) である。

【0504】

式 I の特定の実施態様において、 $R^i$  は、ハロである。 20

【0505】

式 I の特定の実施態様において、 $R^i$  は、 $C_{1-6}$  アルコキシである。

【0506】

式 I の特定の実施態様において、 $R^i$  は、ハロ -  $C_{1-6}$  アルキルである。

【0507】

式 I の特定の実施態様において、 $R^i$  は、オキソである。

【0508】

式 I の特定の実施態様において、 $R^i$  は、ヒドロキシである。

【0509】

式 I の特定の実施態様において、 $R^i$  は、アセチルである。 30

【0510】

式 I の特定の実施態様において、 $R^i$  は、 $C_{1-6}$  アルキル - カルボニルである。

【0511】

式 I の特定の実施態様において、 $R^i$  は、アミノ - カルボニルである。

【0512】

式 I の特定の実施態様において、 $R^i$  は、ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキルである。

【0513】

式 I の特定の実施態様において、 $R^i$  は、シアノである。

【0514】

式 I の特定の実施態様において、 $R^i$  は、ハロ -  $C_{1-6}$  アルキルである。 40

【0515】

式 I の特定の実施態様において、 $R^i$  は、 $C_{3-6}$  シクロアルキルである。

【0516】

式 I の特定の実施態様において、 $R^j$  及び  $R^k$  は、各々独立して：水素；又はメチルである。

【0517】

式 I の特定の実施態様において、 $R^j$  は、水素である。

【0518】

式 I の特定の実施態様において、 $R^k$  は、水素である。 50

## 【 0 5 1 9 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^m$  は： $C_{1-6}$  アルキル；ヒドロキシ；ハロ；ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキル； $C_{1-6}$  アルキルスルホニル -  $C_{1-6}$  アルキル；シアノ；アミノカルボニルオキシ； $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル；カルボキシ；アミノカルボニル；N -  $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニル；又は N , N - ジ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニルである。

## 【 0 5 2 0 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^m$  は、 $C_{1-6}$  アルキルである。

## 【 0 5 2 1 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^m$  は、ヒドロキシである。

10

## 【 0 5 2 2 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^m$  は、ハロである；

## 【 0 5 2 3 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^m$  は、アミノである。

## 【 0 5 2 4 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^m$  は、N -  $C_{1-6}$  アルキルアミノである。

## 【 0 5 2 5 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^m$  は、N , N - ジ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノである。

## 【 0 5 2 6 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^m$  は、ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキルである。

20

## 【 0 5 2 7 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^m$  は、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル -  $C_{1-6}$  アルキルである。

## 【 0 5 2 8 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^m$  は、シアノである。

## 【 0 5 2 9 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^m$  は、N - (  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル ) - アミノ -  $C_{1-6}$  アルキルである。

## 【 0 5 3 0 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^m$  は、シアノ -  $C_{1-6}$  アルキルである。

30

## 【 0 5 3 1 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^m$  は、シアノ -  $C_{2-6}$  アルケニルである。

## 【 0 5 3 2 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^m$  は、 $C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルキルである。

## 【 0 5 3 3 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^m$  は、 $C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルキルである。

## 【 0 5 3 4 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^m$  は、ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルコキシである。

40

## 【 0 5 3 5 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^m$  は、ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルキルである。

## 【 0 5 3 6 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^m$  は、N - ヒドロキシ - カルボキシアミジニルである。

## 【 0 5 3 7 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^m$  は、N - ( ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキル ) - アミノである。

50

## 【0538】

式 I の特定の実施態様において、 $R^m$  は、 $N - ( \text{ヒドロキシ} - C_{1-6} \text{アルキル} ) - N - C_{1-6} \text{アルキル} - \text{アミノ}$ である。

## 【0539】

式 I の特定の実施態様において、 $R^m$  は、 $N - ( C_{1-6} \text{アルコキシ} - C_{1-6} \text{アルキル} ) - \text{アミノ}$ である。

## 【0540】

式 I の特定の実施態様において、 $R^m$  は、 $N - ( C_{1-6} \text{アルコキシ} - C_{1-6} \text{アルキル} ) - N - C_{1-6} \text{アルキル} - \text{アミノ}$ である。

## 【0541】

式 I の特定の実施態様において、 $R^m$  は、カルボキシである。

10

## 【0542】

式 I の特定の実施態様において、 $R^m$  は、カルボキシ -  $C_{1-6}$  アルキルである。

## 【0543】

式 I の特定の実施態様において、 $R^m$  は、 $C_{1-6}$  アルキル - カルボニルである。

## 【0544】

式 I の特定の実施態様において、 $R^m$  は、 $C_{1-6}$  アルキル - カルボニル -  $C_{1-6}$  アルキルである。

## 【0545】

式 I の特定の実施態様において、 $R^m$  は、ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキル - アミノである。

20

## 【0546】

式 I の特定の実施態様において、 $R^m$  は、 $-(CHR^t)_u - C(O) - NR^p R^q$  である；

## 【0547】

式 I の特定の実施態様において、 $R^m$  は、 $-(CHR^s)_u - O - (CHR^s)_v - C(O) - NR^p R^q$  である；

## 【0548】

式 I の特定の実施態様において、 $R^m$  は、 $-(CHR^s)_u - NR^n - (CHR^s)_v - C(O) - NR^p R^q$  である；

30

## 【0549】

式 I の特定の実施態様において、 $R^m$  は、 $-(CHR^t)_u - C(O) - R^u$  である；

## 【0550】

式 I の特定の実施態様において、 $R^m$  は、 $-(CHR^s)_u - O - (CHR^s)_v - C(O) - R^u$  である；又は

## 【0551】

式 I の特定の実施態様において、 $R^m$  は、 $-(CHR^s)_u - NR^n - (CHR^s)_v - C(O) - R^u$  である；

## 【0552】

式 I の特定の実施態様において、 $u$  は、0 である。

40

## 【0553】

式 I の特定の実施態様において、 $u$  は、1 である。

## 【0554】

式 I の特定の実施態様において、 $u$  は、0 又は 1 である。

## 【0555】

式 I の特定の実施態様において、 $u$  は、2 である。

## 【0556】

式 I の特定の実施態様において、 $v$  は、0 である。

## 【0557】

式 I の特定の実施態様において、 $v$  は、1 である。

50

## 【 0 5 5 8 】

式 I の特定の実施態様において、 $v$  は、0 又は 1 である。

## 【 0 5 5 9 】

式 I の特定の実施態様において、 $v$  は、2 である。

## 【 0 5 6 0 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^n$  は、水素である。

## 【 0 5 6 1 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^n$  は、 $C_{1-6}$  アルキルである。

## 【 0 5 6 2 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^p$  は、水素である。

10

## 【 0 5 6 3 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^p$  は、 $C_{1-6}$  アルキルである。

## 【 0 5 6 4 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^q$  は、水素である。

## 【 0 5 6 5 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^q$  は、 $C_{1-6}$  アルキルである。

## 【 0 5 6 6 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^q$  は、ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキルである。

## 【 0 5 6 7 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^q$  は、N - ( $C_{1-6}$  アルキルカルボニルアミノ) -  $C_{1-6}$  アルキルである。

20

## 【 0 5 6 8 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^q$  は、アミノ -  $C_{1-6}$  アルキルである。

## 【 0 5 6 9 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^q$  は、N -  $C_{1-6}$  アルキルアミノ -  $C_{1-6}$  アルキルである。

## 【 0 5 7 0 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^q$  は、N , N - ジ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノ -  $C_{1-6}$  アルキルである。

## 【 0 5 7 1 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^q$  は、N , N - ジ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニル -  $C_{1-6}$  アルキルである。

30

## 【 0 5 7 2 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^q$  は、シアノ -  $C_{1-6}$  アルキルである。

## 【 0 5 7 3 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^q$  は、カルボキシ -  $C_{1-6}$  アルキルである。

## 【 0 5 7 4 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^q$  は、アミノカルボニル -  $C_{1-6}$  アルキルである。

## 【 0 5 7 5 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^q$  は、N -  $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニル -  $C_{1-6}$  アルキルである。

40

## 【 0 5 7 6 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^q$  は、N , N - ジ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニル -  $C_{1-6}$  アルキルである。

## 【 0 5 7 7 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^q$  は、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル -  $C_{1-6}$  アルキルである。

## 【 0 5 7 8 】

式 I の特定の実施態様において、 $R^q$  は、 $C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルキルであ

50



る。

【0579】

式 I の特定の実施態様において、 $R^s$  は、水素である。

【0580】

式 I の特定の実施態様において、 $R^s$  は、 $C_{1-6}$  アルキルである。

【0581】

式 I の特定の実施態様において、 $R^t$  は、水素である；

【0582】

式 I の特定の実施態様において、 $R^t$  は、 $C_{1-6}$  アルキルである。

【0583】

式 I の特定の実施態様において、 $R^t$  は、ハロである。

【0584】

式 I の特定の実施態様において、 $R^t$  は、ヒドロキシルである。

【0585】

式 I の特定の実施態様において、 $R^u$  は、 $C_{1-6}$  アルキルである。

【0586】

式 I の特定の実施態様において、 $R^u$  は、 $C_{1-6}$  アルコキシである。

【0587】

式 I の特定の実施態様において、 $R^u$  は、ヒドロキシルである。

【0588】

式 I の特定の実施態様において、 $R^u$  は、ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキルである。

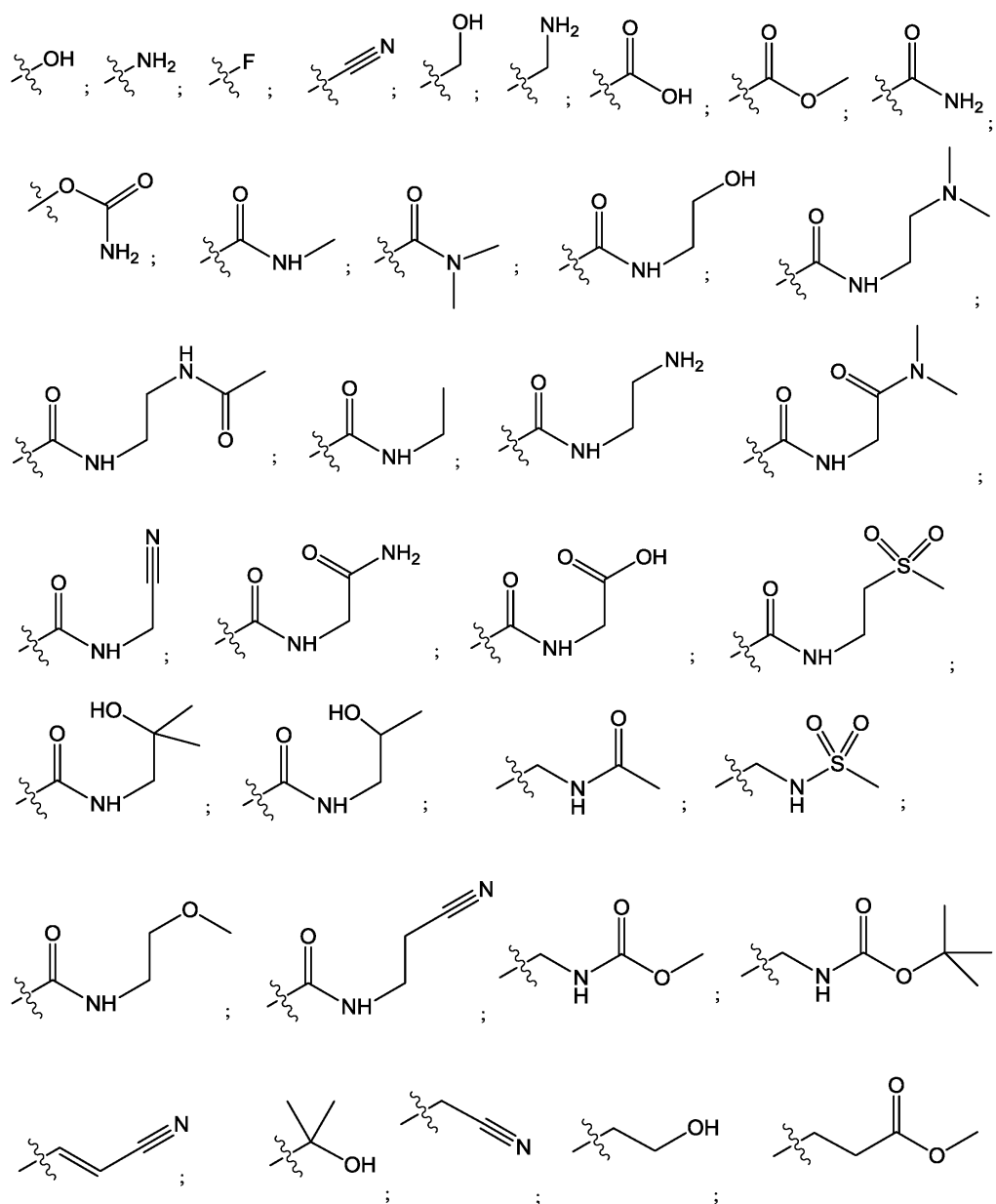
【0589】

式 I の特定の実施態様において、 $R^m$  は、以下から選択される：

10

20

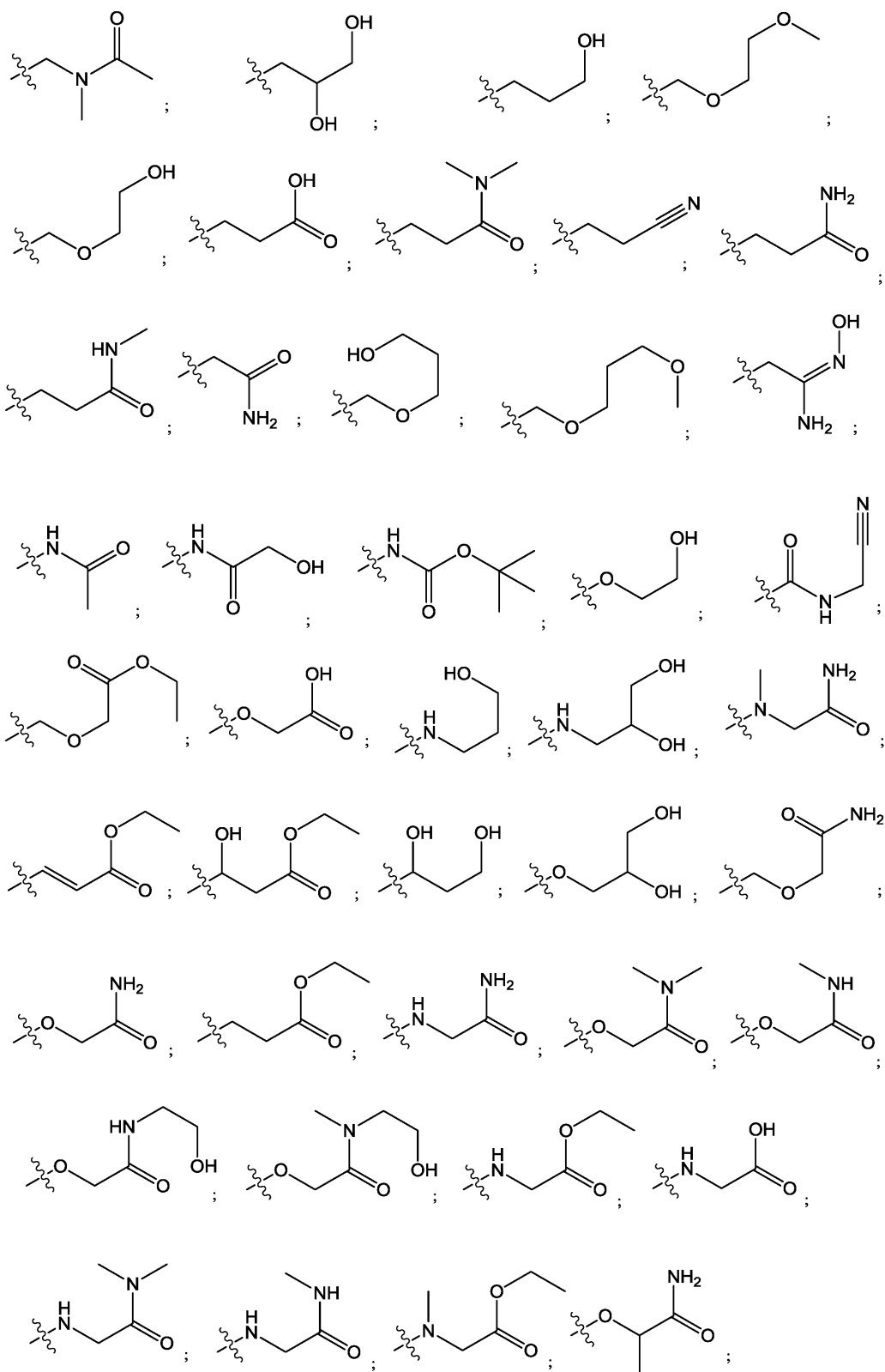
## 【化 3】



10

20

30



10

20

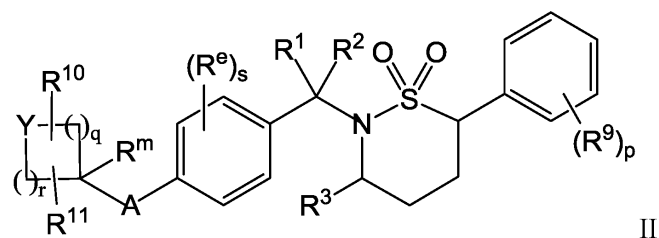
30

40

【 0 5 9 0 】

特定の実施態様において、対象の化合物は、式 I I :

## 【化 4】



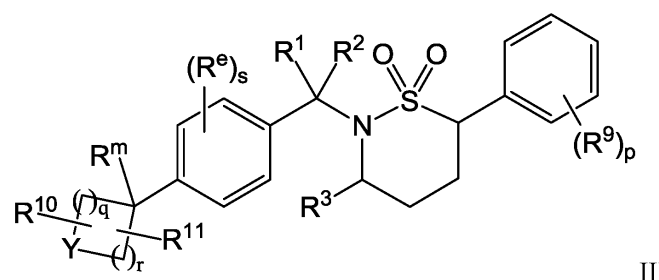
II

[ 式中、 $s$  は、 $0 \sim 3$  であり、そして、 $R^e$  は： $C_{1-6}$  アルキル； $C_{1-6}$  アルコキシ；ヒドロキシ；ハロ；ヒドロキシ- $C_{1-6}$  アルキル；又はシアノであり；そして、 $p$ 、 $q$ 、 $r$ 、 $A$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  及び  $R^m$  は、本明細書に定義するとおりである ] で表される化合物であり得る。

## 【 0 5 9 1 】

特定の実施態様において、対象の化合物は、式 III :

## 【化 5】



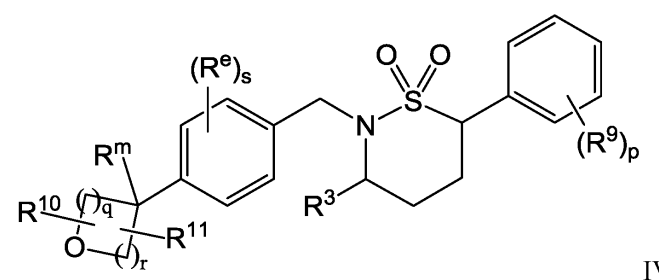
III

[ 式中、 $p$ 、 $q$ 、 $r$ 、 $s$ 、 $Y$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^e$  及び  $R^m$  は、本明細書に定義するとおりである ] で表される化合物であり得る。

## 【 0 5 9 2 】

特定の実施態様において、対象の化合物は、式 IV :

## 【化 6】



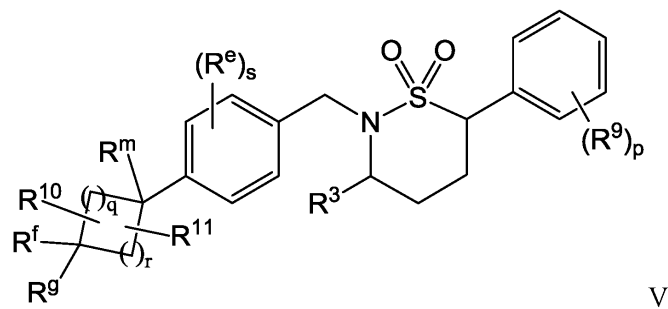
IV

[ 式中、 $p$ 、 $q$ 、 $r$ 、 $s$ 、 $R^3$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^e$  及び  $R^m$  は、本明細書に定義するとおりである ] で表される化合物であり得る。

## 【 0 5 9 3 】

特定の実施態様において、対象の化合物は、式 V :

## 【化 7】



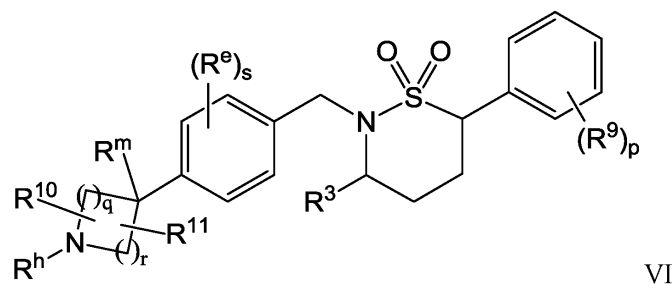
10

[ 式中、 $p$ 、 $q$ 、 $r$ 、 $s$ 、 $R^3$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$  及び  $R^m$  は、本明細書に定義するとおりである ] で表される化合物であり得る。

## 【 0 5 9 4 】

特定の実施態様において、対象の化合物は、式 V I :

## 【化 8】



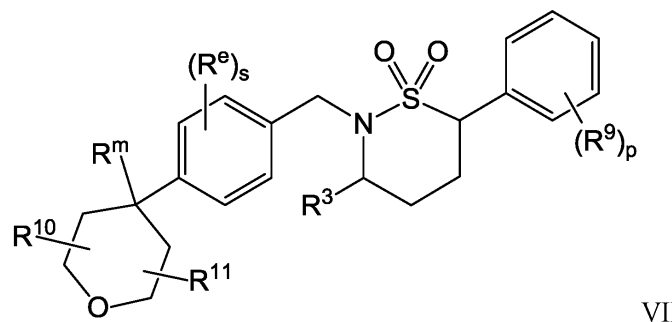
20

[ 式中、 $p$ 、 $q$ 、 $r$ 、 $s$ 、 $R^3$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^e$ 、 $R^h$  及び  $R^m$  は、本明細書に定義するとおりである ] で表される化合物であり得る。

## 【 0 5 9 5 】

特定の実施態様において、対象の化合物は、式 V I I :

## 【化 9】



30

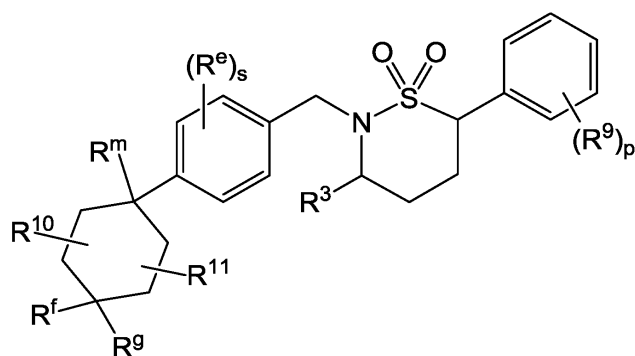
[ 式中、 $p$ 、 $q$ 、 $r$ 、 $s$ 、 $R^3$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^e$  及び  $R^m$  は、本明細書に定義するとおりである ] で表される化合物であり得る。

## 【 0 5 9 6 】

特定の実施態様において、対象の化合物は、式 V I I I :

40

【化 10】



VIII

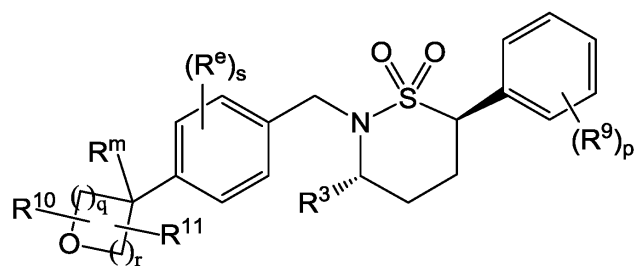
10

[ 式中、 $p$ 、 $q$ 、 $r$ 、 $s$ 、 $R^3$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$  及び  $R^m$  は、本明細書に定義するとおりである ] で表される化合物であり得る。

【 0597】

特定の実施態様において、対象の化合物は、式 IX :

【化 11】



IX

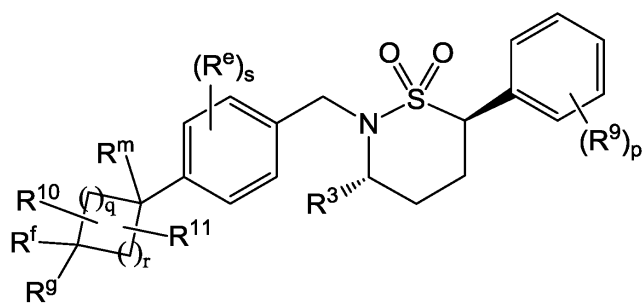
20

[ 式中、 $p$ 、 $q$ 、 $r$ 、 $s$ 、 $R^3$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^e$  及び  $R^m$  は、本明細書に定義するとおりである ] で表される化合物であり得る。

【 0598】

特定の実施態様において、対象の化合物は、式 X :

【化 12】



X

30

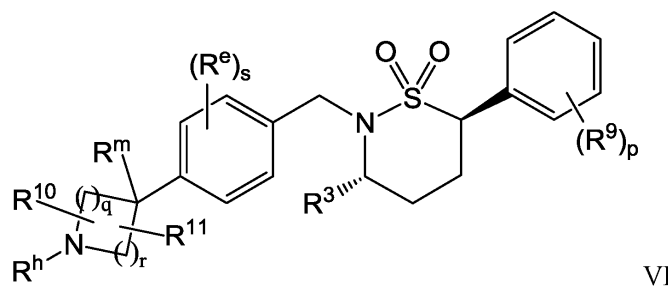
[ 式中、 $p$ 、 $q$ 、 $r$ 、 $s$ 、 $R^3$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$  及び  $R^m$  は、本明細書に定義するとおりである ] で表される化合物であり得る。

【 0599】

特定の実施態様において、対象の化合物は、式 XI :

40

## 【化 1 3】



VI

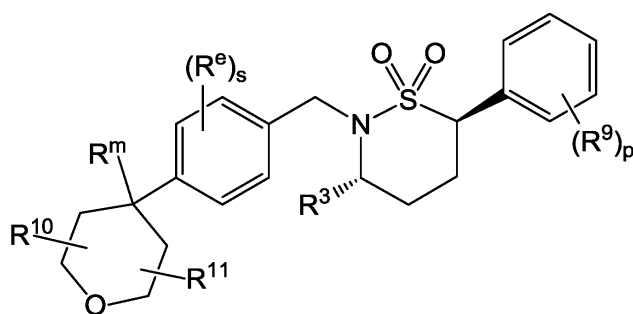
10

[ 式中、 $p$ 、 $q$ 、 $r$ 、 $s$ 、 $R^3$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^e$ 、 $R^h$  及び  $R^m$  は、本明細書に定義するとおりである ] で表される化合物であり得る。

## 【 0 6 0 0】

特定の実施態様において、対象の化合物は、式 X I I :

## 【化 1 4】



XII

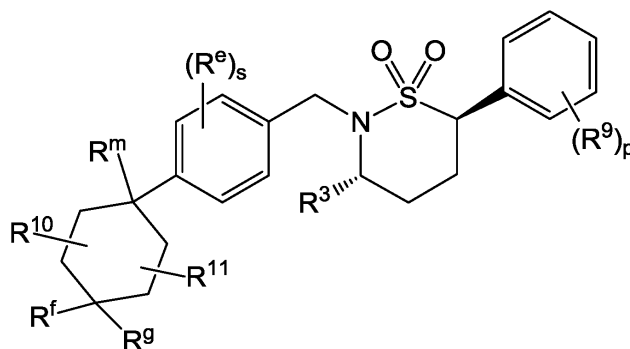
20

[ 式中、 $p$ 、 $q$ 、 $r$ 、 $s$ 、 $R^3$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^e$  及び  $R^m$  は、本明細書に定義するとおりである ] で表される化合物であり得る。

## 【 0 6 0 1】

特定の実施態様において、対象の化合物は、式 X I I I :

## 【化 1 5】



XIII

40

[ 式中、 $p$ 、 $q$ 、 $r$ 、 $s$ 、 $R^3$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$  及び  $R^m$  は、本明細書に定義するとおりである ] で表される化合物であり得る。

## 【 0 6 0 2】

## 方法

本発明はまた、 $RORc$  受容体によって媒介される又はそれに関連する疾患又は病態を処置するための方法であって、それを必要とする被験体に有効量の本発明の化合物を投与することを含む方法を提供する。

## 【 0 6 0 3】

疾患は、関節リウマチ又は骨関節炎などの関節炎であり得る。

50

## 【0604】

疾患は、喘息又はCOPDであり得る。

## 【0605】

疾患は、乾癬、ループス、シェーグレン症候群、過敏性腸疾患又は特発性肺線維症であり得る。

## 【0606】

疾患は、筋硬化症であり得る。

## 【0607】

本発明の方法に係る代表化合物を以下の実験例に示す。

## 【0608】

合成

本発明の化合物は、以下に示され、記載される具体的合成反応スキームにおいて示される様々な方法により作成され得る。

## 【0609】

これらの化合物を調製する際に用いられる出発材料及び試薬は、一般に、市販の供給源（例えば、Aldrich Chemical Co.）から入手されるか、又は当業者に既知の方法により、参考文献（例えば、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, Volumes 1-5 and Supplementals;及びOrganic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-40）に説明される手法に従い、調製される。以下の合成反応スキームは、いくつかの方法（これにより、本発明の化合物が合成され得る）の単なる具体例であり、種々の改変は、これらの合成反応スキームに対して成され得、本出願に含まれる開示に対する当業者に示唆されるだろう。

## 【0610】

合成反応スキームの出発材料及び中間体は、所望なら、濾過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィーなどを含むがこれらに限定されない通常の技術を用いて、単離され、精製される。このような材料は、物理定数、及びスペクトルデータを含む、通常の手段を用いて特徴付けることができる。

## 【0611】

逆に特定されない限り、本明細書に記載される反応は、不活性雰囲気下、大気圧で、約 - 78 ～ 約 150 の反応温度範囲（例えば、約 0 ～ 約 125 ）、又は通常、およそ室温（周囲温度）（例えば、約 20 ）で行われ得る。

## 【0612】

以下のスキームAは、式Iの特定の化合物を調製するために有用な1つの合成手順を説明しており、式中、LGは、ハロ、スルホナートなどの脱離基であり、そして、m、n、p、q、A、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、Y、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>b</sup>及びR<sup>c</sup>は、本明細書に定義するとおりである。

## 【0613】

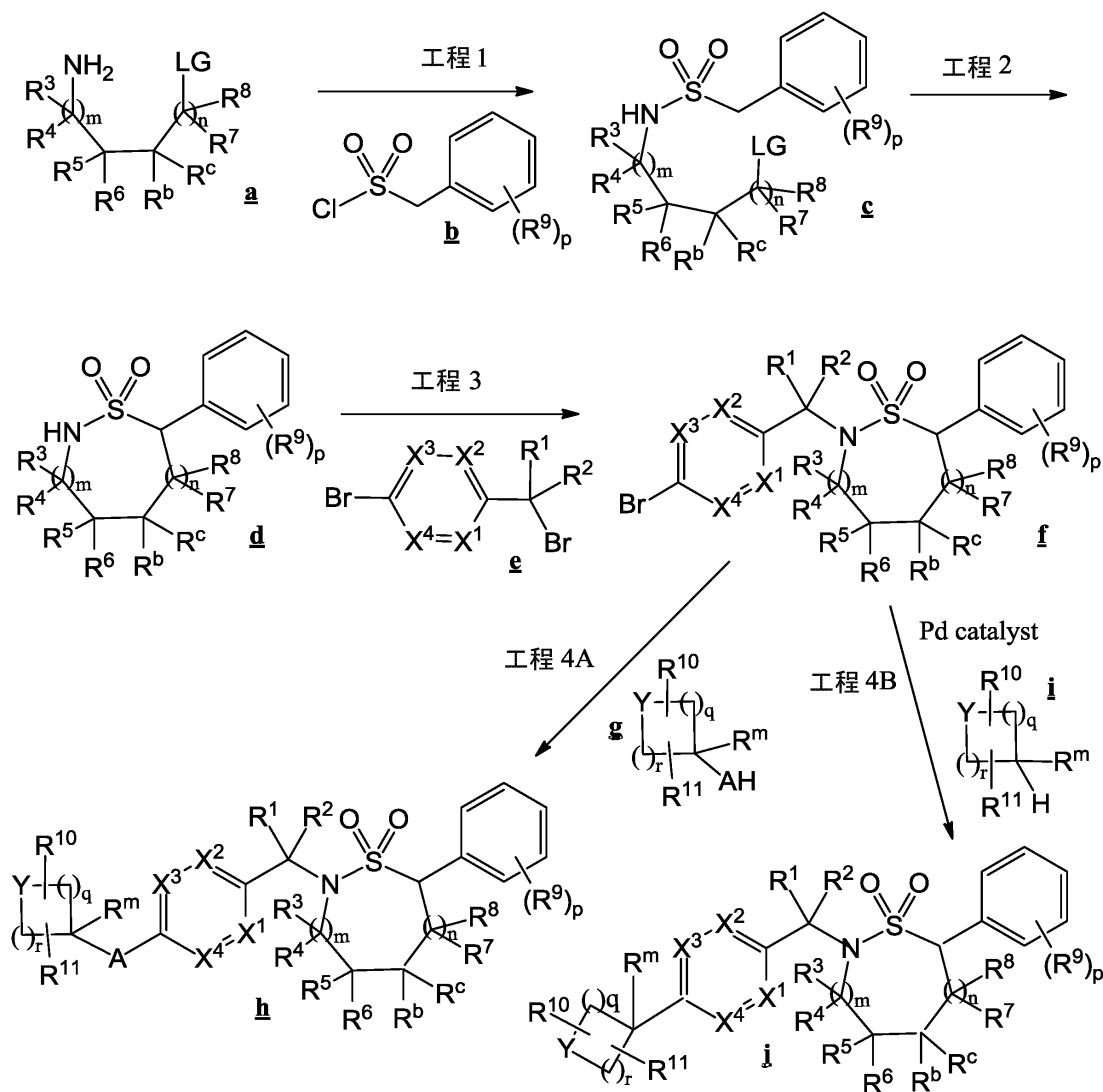
10

20

30



## 【化 1 6】



スキーム A

## 【 0 6 1 4 】

スキーム A の工程 1 では、アルキルアミン a をベンジルスルホニルクロリド b と反応させて、スルホンアミド化合物 c を形成する。工程 1 の反応は、THF 又は塩化メチレンなどの極性非プロトン性溶媒中、第三級アミン塩基又は弱塩基（炭酸カリウムなど）の存在下で行われ得る。化合物 a の脱離基は、特定の実施態様において、プロモであり得る。同様に、化合物 b のクロロ基は、特定の実施態様において、他のハロ又は脱離基に置き換わっている。

## 【 0 6 1 5 】

環化反応が工程 2 において行われ、チアジナン化合物 d を与える。環化は、無水条件下、極性非プロトン性溶媒を使用して、アルキルリチウム試薬などの強塩基の存在下で達成され得る。

## 【 0 6 1 6 】

工程 3 では、チアジナン化合物 c をハロゲン化アリアルキル (aryalkyl halide) 化合物 e と反応させて、アラルキルチアジナン f を生成する。工程 3 の反応は、無水極性非プロトン性溶媒条件下、水素化ナトリウムなどの強塩基の存在下で行われ得る。化合物 e のプロモ基は、当技術分野において使用される他の好適な脱離基に置き換わっている。

## 【 0 6 1 7 】

チアジナン化合物 f を工程 4 A において試薬 g で処理して、本発明に係る式 I の化合物

10

20

30

40

50

であるスルタム化合物 h を提供し得る。A が酸素であり、よって試薬 g が環状アルコールであるような実施態様において、工程 4 A の反応は、炭酸セシウム又は同様の塩基の存在下で疎水性溶媒と共に銅触媒を利用してもよい。

【 0 6 1 8 】

代替的に、工程 4 B を行ってもよく、ここでは、チアジナン化合物 f が、化合物 i とのアルキル反応を受けて、本発明に係る式 I の化合物であるスルタム化合物 j を与える。その工程の反応は、ブッフバルト (Buchwald) 反応条件下で好適なパラジウム触媒を利用してもよい。

【 0 6 1 9 】

以下のスキーム B は、式 I の特定の化合物を調製するために有用な別の合成手順を示しており、式中、TBS は、トリ - (tert - ブチル) - シリルであり、そして、m、n、p、q、A、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、Y、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>9</sup> 及び R<sup>10</sup> は、本明細書に定義するとおりである。

【 0 6 2 0 】

## 10



30

## 40

【 0 6 2 2 】

【 0 6 2 3 】

50

非プロトン性溶媒条件下、アミン塩基の存在下で行われ得る。

【0624】

工程4では、スキームAに関して上述したような方法で、オキサチアゼパン化合物pをハロゲン化アリアルキル化合物eと反応させて、アラルキルオキサチアゼパン化合物qを生成する。

【0625】

次に、工程5A又は5Bが、スキームAに関して上述したような方法で、オキサチアゼパン化合物qと試薬g及びiとの反応によって行われ、本発明に係る式Iの化合物であるスルタム化合物r及びsをそれぞれ与え得る。

【0626】

スキームA及びスキームBの手順に対する多くの変形が可能であり、これらは当業者によって示唆されるであろう。本発明の化合物を製造するための具体的な詳細を以下の実施例に記載する。

【0627】

投与及び医薬組成物

本発明は、少なくとも1種の本発明の化合物、又は個々の異性体、異性体のラセミ若しくは非ラセミ混合物、又はその薬学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物を、少なくとも1種の薬学的に許容し得る担体と場合により他の治療及び/又は予防成分と一緒に含む、医薬組成物を含む。

【0628】

一般に、本発明の化合物は、類似の有用性を果たす薬剤に対して許容される投与様式のいずれかによって、治療有効量で投与されるだろう。好適な用量範囲は、処置されるべき疾患の重篤度、被験体の年齢及び相対的な健康状態、使用される化合物の効力、投与の経路及び形態、投与が目的とする適応症、ならびに担当する医師の選好及び経験などの数多くの要因に応じて、典型的には、1日当たり1～500mg、例えば、1日当たり1～100mg、最も好ましくは、1日当たり1～30mgである。そのような疾患を処置する当業者であれば、必要以上に試験を行うことなくかつ個人的な知識及び本出願の開示に照らして、所与の疾患に対する本発明の化合物の治療有効量を確定することが可能であろう。

【0629】

本発明の化合物は、経口（口腔及び舌下を含む）、経腸、経鼻、局所、経肺、経膈若しくは非経口（筋肉内、動脈内、髄腔内、皮下及び静脈内を含む）投与に好適なものを含む医薬製剤として、又は吸入若しくは通気による投与に好適な形態で投与され得る。特定の投与様式は、一般に、苦痛の程度に従って調整することができる簡便な1日用量レジメンを使用した経口である。

【0630】

本発明の化合物（1種又は複数）は、1種以上の慣用の佐剤、担体又は希釈剤と一緒に、医薬組成物及び単位剤形の形態にされ得る。医薬組成物及び単位剤形は、慣用の成分を慣用の割合で、追加の活性化合物若しくは成分と共に又はそれ無しで含み得、単位剤形は、用いられる1日用量の意図される範囲に見合った任意の好適な有効量の活性成分を含有し得る。医薬組成物は、固形（錠剤又は充填カプセル剤など）、半固形、粉末、持続性放出製剤として、又は液体（液剤、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤又は経口使用の充填カプセル剤など）として；又は経腸若しくは経膈投与用の坐剤の形態で；又は非経口使用の注射用滅菌液剤の形態で用いられ得る。したがって、活性成分を1錠当たり約1ミリグラム、又はより広範には、約0.01～約100ミリグラム含有する製剤が、好適な代表的単位剤形である。

【0631】

本発明の化合物は、多種多様な経口投与剤形で製剤化され得る。医薬組成物及び剤形は、活性成分として、本発明の化合物（1種又は複数）又はその薬学的に許容し得る塩を含み得る。薬学的に許容し得る担体は、固体又は液体のいずれかであり得る。固体形態の製剤は、粉末剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤及び分散性顆粒剤を含む。固体

10

20

30

40

50

担体は、希釈剤、風味剤、可溶化剤、滑沢剤、懸濁剤、結合剤、保存剤、錠剤崩解剤又はカプセル化材料としても作用し得る１種以上の物質であり得る。粉末剤では、担体は、一般に、微粉化した活性成分との混合物である微粉化固体である。錠剤では、活性成分は、一般に、必要な結合能力を有する担体と好適な割合で混合され、所望の形状及び大きさに成形される。粉末剤及び錠剤は、活性化合物を約１～約７０％含有し得る。好適な担体は、限定されないが、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、乳糖、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点口ウ、カカオ脂などを含む。用語「製剤」は、活性化合物と担体としてのカプセル化材料との製剤を含むことを意図しており、これは、活性成分（担体を伴う又は伴わない）がそれと結合する担体で取り囲まれているカプセル剤を提供する。同様に、カシェ剤及びトローチ剤も含まれる。錠剤、粉末剤、カプセル剤、丸剤、カシェ剤及びトローチ剤は、経口投与に好適な固体形態であり得る。

10

#### 【０６３２】

経口投与に好適な他の形態は、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤、水性液剤、水性懸濁剤を含む液体形態の製剤、又は使用直前に液体形態の製剤に変換されることが意図されている固体形態の製剤を含む。乳剤は、溶液中、例えば、プロピレングリコール水溶液中に調製され得るか、又は例えばレシチン、ソルビタンモノオレアート若しくはアカシアなどの乳化剤を含有し得る。水性液剤は、活性成分を水に溶解し、好適な着色剤、風味剤、安定剤及び増粘剤を加えることによって調製され得る。水性懸濁剤は、微粉化した活性成分を、粘性材料、例えば、天然又は合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及び他の周知の懸濁剤と共に水に分散させることによって調製され得る。固体形態の製剤は、液剤、懸濁剤及び乳剤を含み、活性成分に加えて、着色剤、風味剤、安定剤、緩衝剤、人工及び天然甘味料、分散剤、増粘剤、可溶化剤などを含有し得る。

20

#### 【０６３３】

本発明の化合物は、非経口投与（例えば、注射、例としては、ボーラス注射又は持続注入による）用に製剤化され得、単位剤形でアンプル剤、充填済注射器、小容量注入容器中に又は保存剤を添加した多用量容器で提示され得る。組成物は、油性又は水性溶剤中の懸濁液、溶液又は乳液、例えば、水性ポリエチレングリコール中の溶液のような形態をとり得る。油性又は非水性の担体、希釈剤、溶媒又は溶剤の例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油（例えば、オリーブ油）及び注射用有機エステル類（例えば、オレイン酸エチル）を含み、保存剤、湿潤剤、乳化剤又は懸濁剤、安定剤及び／又は分散剤などの配合剤を含有し得る。代替的に、活性成分は、滅菌固体の無菌分離によって、又は好適な溶剤（例えば、無菌のパイロジェンフリー水）を用いて使用前に構成するための溶液からの凍結乾燥によって得られる、粉末形態であり得る。

30

#### 【０６３４】

本発明の化合物は、軟膏剤、クリーム剤若しくはローション剤として又は経皮パッチ剤として、表皮への局所投与用に製剤化され得る。例えば、軟膏剤及びクリーム剤は、好適な増粘剤及び／又はゲル化剤を添加して、水性又は油性基剤を用いて製剤化され得る。ローション剤は、水性又は油性基剤を用いて製剤化され得、また、一般に、１種以上の乳化剤、安定剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤又は着色剤も含有する。口腔内の局所投与に好適な製剤は、風味付けした基剤、通常、スクロース及びアカシア又はトラガカント中に活性剤を含むトローチ剤；ゼラチン及びグリセリン又はスクロース及びアカシアなどの不活性基剤中に活性成分を含むパステル剤；ならびに好適な液体担体中に活性成分を含む洗口剤を含む。

40

#### 【０６３５】

本発明の化合物は、坐剤として投与するために製剤化され得る。脂肪酸グリセリドの混合物又はカカオ脂などの低融点口ウを、最初に溶融して、活性成分を例えば攪拌によって均質に分散させる。次いで、溶融した均質な混合物を、簡便な大きさの成型型に注ぎ入れ、冷却させ、凝固させる。

50

## 【0636】

本発明の化合物は、経膈投与用に製剤化され得る。活性成分に加えて、そのような担体を含むペッサリー剤、タンポン剤、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、フォーム剤又はスプレー剤が当技術分野において適切であることが公知である。

## 【0637】

対象の化合物は、経鼻投与用に製剤化され得る。液剤又は懸濁剤は、慣用の手段によって、例えば、滴瓶、ピペット又はスプレーを用いて直接鼻腔に適用される。製剤は、単回投与又は多回投与形態で提供され得る。滴瓶又はピペットの後者の場合、患者が適切な所定の容量の液剤又は懸濁剤を投与することによって、これが達成され得る。スプレーの場合、例えば、計量噴霧スプレーポンプを用いてこれが達成され得る。

10

## 【0638】

本発明の化合物は、特に気道への、鼻内投与を含むエアゾール投与用に製剤化され得る。本化合物は、一般に、例えば、ほぼ5ミクロン以下の小さい粒径を有する。そのような粒径は、当技術分野で公知の手段によって、例えば、微粉碎によって得られ得る。活性成分は、クロロフルオロカーボン(CFC)、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン若しくはジクロロテトラフルオロエタン、又は二酸化炭素又は他の適切なガスなどの好適な噴射剤と共に加圧パックで提供される。また、エアゾールは、簡便には、レシチンなどの界面活性剤を含むし得る。薬物の用量は、計量弁によって制御され得る。代替的に、活性成分は、乾燥粉末の形態で、例えば、乳糖、デンプン、デンプン誘導体(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)及びポリビニルピロリジン(PVP)などの好適な粉末基剤中の化合物の粉末混合物で提供され得る。粉末担体は、鼻腔内でゲルを形成する。粉末組成物は、例えば、カプセル若しくはカートリッジ(例えば、ゼラチンの)中の単位剤形で、又はプリスターパック(そこから吸入器によって粉末剤が投与され得る)で提示され得る。

20

## 【0639】

所望であれば、製剤は、活性成分の持続又は制御放出投与に適合する腸溶性コーティングを用いて調製され得る。例えば、本発明の化合物は、経皮又は皮下薬物送達デバイス中に製剤化され得る。これらの送達システムは、化合物の持続放出が必要である場合及び患者の処置レジメンに対するコンプライアンスが重要である場合に有利である。経皮送達システム中の化合物は、多くの場合、皮膚付着固体支持体に付着される。目的の化合物はまた、浸透向上剤、例えば、アゾン(Azone)(1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン)と組み合わせられ得る。持続放出送達システムは、手術又は注射によって皮下層に皮下的に挿入される。皮下インプラントは、脂質可溶膜(例えば、シリコーンゴム)又は生物分解性ポリマー(例えば、ポリ酢酸)中に化合物を封入する。

30

## 【0640】

医薬製剤は、単位剤形であり得る。そのような形態では、製剤は、適切な量の活性成分を含む単位用量に細分化される。単位剤形は、パッケージ製剤であり得、そのパッケージは、パッケージ化された錠剤、カプセル剤及びバイアル又はアンプル中の粉末剤のような、分割量の製剤を含む。また、単位剤形は、それ自体カプセル剤、錠剤、カシェ剤又はトローチ剤であり得るか、又はパッケージ化された形態中の適切な数のこれらのいずれかであり得る。

40

## 【0641】

他の好適な医薬担体及びそれらの製剤は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, edited by E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19th edition, Easton, Pennsylvania に記載されている。本発明の化合物を含む代表的な医薬製剤を以下に記載する。

## 【0642】

有用性

本発明の化合物は、一般に、免疫障害の処置に有用である。本化合物は、関節リウマチ、骨関節炎、乾癬性関節炎、敗血症性関節炎、脊椎関節炎、痛風性関節炎、全身性エリテ

50

マトーデス及び若年性関節炎、骨関節炎、及び他の関節炎病態を含む関節炎の処置に使用され得る。

【 0 6 4 3 】

本化合物は、呼吸器障害、例えば、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息、気管支痙攣などの処置に使用され得る。

【 0 6 4 4 】

本化合物は、消化器障害（「GI障害」）、例えば、過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）、胆石症及び他の胆管障害、腎臓痛、下痢優性IBS、GI膨満に伴う疼痛などの処置に使用され得る。

【 0 6 4 5 】

本化合物は、炎症性疼痛；関節痛、術後疼痛；内臓痛；歯痛；月経前疼痛；中枢性疼痛；火傷による疼痛；片頭痛又は群発頭痛；神経損傷；神経炎；神経痛；中毒；虚血性傷害；間質性膀胱炎；癌疼痛；ウイルス、寄生虫若しくは細菌感染症；外傷後損傷；又は過敏性腸症候群に伴う疼痛などの疼痛病態の処置に使用され得る。

【実施例】

【 0 6 4 6 】

以下の調製及び実施例は、当業者が本発明をより明確に理解しかつ実施できるようにするために示される。これらは、本発明の範囲を制限するものではなく、単に本発明の例示及び代表例として考慮されるべきである。

【 0 6 4 7 】

特に明記しない限り、融点（すなわち、MP）を含む温度はすべて、摂氏温度（ ）である。表示及び／又は所望の生成物を生成する反応が、必ずしも最初に添加した2種の試薬の組み合わせから直接生じるとは限らず、すなわち、最終的に表示及び／又は所望の生成物の生成に至る混合物で生成される、1種以上の中間体が存在し得ることを理解すべきである。以下の略語が調製及び実施例において使用され得る。

【 0 6 4 8 】

略語のリスト

AcOH 酢酸

AIBN 2, 2' - アゾビス（2 - メチルプロピオニトリル）

Atm. 気圧

(BOC)<sub>2</sub>O 二炭酸ジ - tert - ブチル

DCM ジクロロメタン / 塩化メチレン

DIAD ジイソプロピルアゾジカルボキシラート

DIEA ジイソプロピルエチルアミン

DMAp 4 - ジメチルアミノピリジン

DME 1, 2 - ジメトキシエタン

DMF N, N - ジメチルホルムアミド

DMSO ジメチルスルホキシド

DPPF 1, 1' - ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン

Et<sub>2</sub>O ジエチルエーテル

EtOH エタノール / エチルアルコール

EtOAc 酢酸エチル

HATU 2 - (1H - 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートメタンアミニウム

HBTU O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート

HOBT 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール

HPLC 高圧液体クロマトグラフィー

RP HPLC 逆相高圧液体クロマトグラフィー

i - PrOH イソプロパノール / イソプロピルアルコール

10

20

30

40

50

LCMS 液体クロマトグラフ/質量分光法

MDAP 質量指向型自動精製 (Mass directed auto purification)

MeOH メタノール/メチルアルコール

MW マイクロ波

NBS N-ブロモスクシンイミド

NMP 1-メチル-2-ピロリジノン

PSI ポンド毎平方インチ

r. t. 室温

TBDMs tert-ブチルジメチルシリル

TFA トリフルオロ酢酸

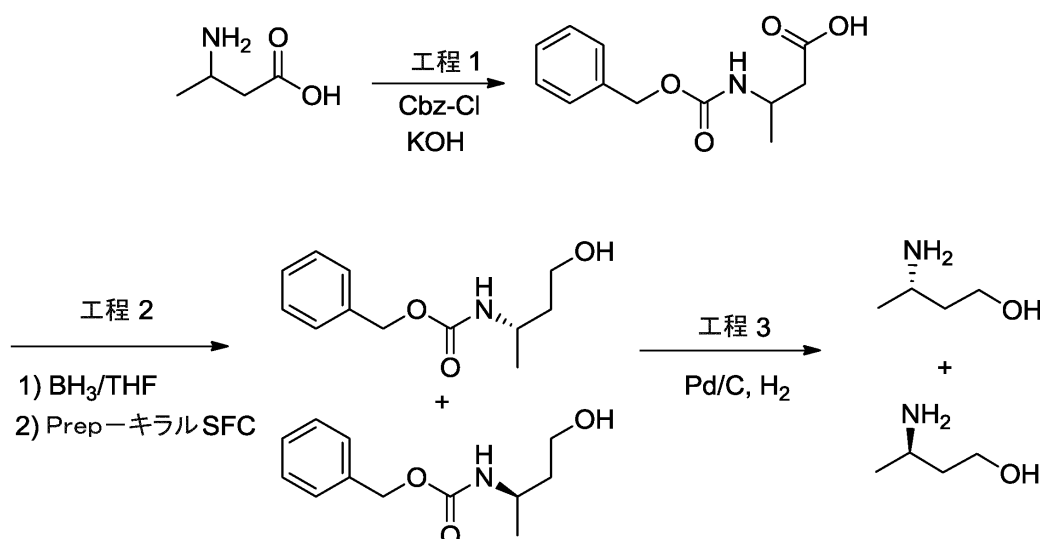
THF テトラヒドロフラン

TLC 薄層クロマトグラフィー

【0649】

調製1及び2: (3R)-3-アミノブタン-1-オール及び(3S)-3-アミノブタン-1-オール

【化18】



【0650】

工程1: 3-[[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]ブタン酸

2000mLの四口丸底フラスコ中に、水(1000mL)中の3-アミノブタン酸(100g、969.75mmol、1.00当量)の溶液を入れ、続いて水酸化カリウム(136g、2.42mol、2.50当量)をいくつかのバッチで加えた。これに、クロロギ酸ベンジル(247g、1.45mol、1.50当量)を加え、0~5で攪拌しながら滴下した。得られた溶液を25で5時間攪拌した。反応の進行をLCMSによりモニターした。得られた溶液をジクロロメタンで抽出し、水層を合わせた。水相のpH値を、塩化水素(2mol/L)で3に調整した。沈殿物を濾過により回収し、乾燥させて、白色の固体として3-[[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]ブタン酸102g(44%)を与えた。

【0651】

工程2: ベンジル N-[(2S)-4-ヒドロキシブタン-2-イル]カルバマート及びベンジル N-[(2R)-4-ヒドロキシブタン-2-イル]カルバマート

窒素の不活性雰囲気下でパージ及び維持した2000mLの三口丸底フラスコ中に、THF(300mL)中の3-[[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]ブタン酸(102g、429.92mmol、1.00当量)の溶液を入れ、続いて0~5で攪拌しながら $\text{BH}_3/\text{THF}$ (1N)(645mL、1.50当量)を滴下した。得られた溶液を40で2時間攪拌し、メタノール200mLの添加によりクエンチし、真空下で濃縮した。残留物を



、酢酸エチル：石油エーテル（１：２）で溶離するシリカゲルカラム上で精製した。粗生成物（７０ｇ）を、以下の条件（（pre p - S F C）：カラム、Phenomenex Lux 5u Cellulose-4、2 . 1 2 \* 2 5 , 5um；移動相、C O <sub>2</sub>（８５％）、エタノール（１５％）；検出器、U V 2 5 4nm）で P r e p - S F Cにより精製した。これが、オフホワイトの固体としてベンジル N - [（２ R）- 4 - ヒドロキシブタン - 2 - イル]カルバマート 3 0 g（3 1 . 5 %）及びオフホワイトの固体としてベンジル N - [（２ S）- 4 - ヒドロキシブタン - 2 - イル]カルバマート 3 0 g（3 1 . 5 %）をもたらした。

#### 【 0 6 5 2 】

工程 3： （３ R）- 3 - アミノブタン - 1 - オール及び（３ S）- 3 - アミノブタン - 1 - オール

10

1 0 0 0 mL の丸底フラスコ中に、メタノール（5 0 0 mL）中のベンジル N - [（２ S）- 4 - ヒドロキシブタン - 2 - イル]カルバマート（3 0 g、1 3 4 . 4 mmol、1 . 0 0 当量）及びパラジウム炭素（3 g、0 . 1 0 当量）の溶液を入れた。得られた溶液を、水素雰囲気下、2 5 で 1 2 時間撹拌した。固体を濾過し、濾液を真空下で濃縮して、（３ S）- 3 - アミノブタン - 1 - オール 1 1 . 7 g（9 2 %）を油状物として与えた。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO, ppm): 4.48 (3H, s), 3.47 (2H, s), 2.96 (1H, s), 1.47-1.41 (2H, q), 1.02-0.99 (3H, d); L C M S (ESI)、m/z, 90 [M+H]<sup>+</sup>; 測定値 [ ]<sub>D</sub><sup>20.2</sup>+11.6 5° (EtOH中 C=1.22g/100mL)、文献値 [ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>+16.3° (EtOH中 c=4.5) (J. Org. Chem. 1996, 61, 2293-2304.)。

#### 【 0 6 5 3 】

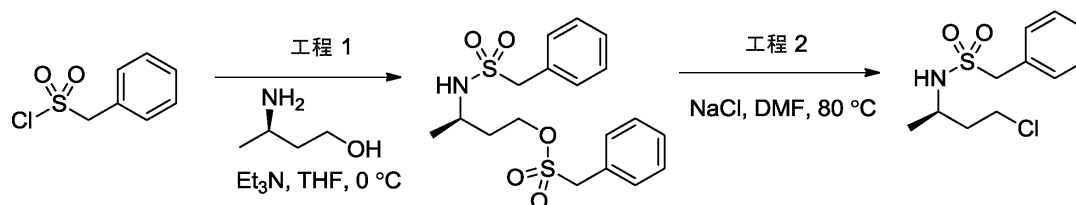
20

上記手順を用いて、（３ R）- 3 - アミノブタン - 1 - オール 1 2 . 0 g 1 2 g（9 4 %）を油状物として単離した。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO, ppm): 4.48 (3H, s), 3.47 (2H, s), 2.96 (1H, s), 1.47-1.41 (2H, q), 1.02-0.99 (3H, d); L C M S (ESI)、m/z、90 [M+H]<sup>+</sup>; 測定値 [ ]<sub>D</sub><sup>20.2</sup>-11.1° (EtOH中 C=0.32g/100mL)、文献値 [ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>-25° (EtOH中c=1.25) (Tetrahedron: Asymmetry 1999, 10, 2213-2224.)。

#### 【 0 6 5 4 】

調製 3： （R）- N -（4 - クロロブタン - 2 - イル）- 1 - フェニルメタンスルホンアミド

#### 【 化 1 9 】



30

#### 【 0 6 5 5 】

工程 1： （R）- 3 -（フェニルメチルスルホンアミド）ブチルフェニルメタンスルホナート

0 で、テトラヒドロフラン（3 7 mL）中の（３ R）- 3 - アミノブタン - 1 - オール（1 . 0 g、1 1 . 2 mmol）及びトリエチルアミン（3 . 3 mL、2 3 . 6 mmol）の溶液に、フェニルメタンスルホニルクロリド（4 . 4 9 g、2 3 . 6 mmol）をゆっくり加え、反応物を室温で 1 6 時間撹拌した。次に、M T B E（1 0 0 mL）を加え、E t <sub>3</sub> N・H C l 塩を濾過により除去した。次に、濾液を濃縮して、粗（R）- 3 -（フェニルメチルスルホンアミド）ブチルフェニルメタンスルホナートを与え、これを精製することなく使用した。L C M S (ESI)、m/z、398 [M+H]<sup>+</sup>。

40

#### 【 0 6 5 6 】

工程 2： （R）- N -（4 - クロロブタン - 2 - イル）- 1 - フェニルメタンスルホンアミド

粗（R）- 3 -（フェニルメチルスルホンアミド）ブチルフェニルメタンスルホナート（2 3 . 6 mmol）に、塩化ナトリウム（9 8 4 mg、1 6 . 8 mmol）及びジメチルホルムア

50

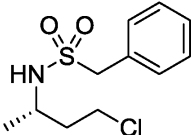
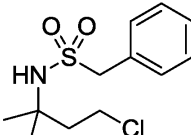
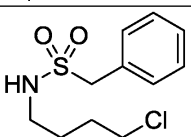
ミド (3.7 mL) を加え、反応物を 80 で 16 時間撹拌した。次に、反応物を EtOAc で希釈し、水 (×2) 及びブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン中の 0 ~ 50 % アセトン、216 nm) により精製して、(R)-N-(4-クロロブタン-2-イル)-1-フェニルメタンスルホンアミドを与えた (1.71 g、6.53 mmol、2 工程で収率 58 %)。LCMS (ESI), m/z, 261 [M+H]<sup>+</sup>。

【0657】

上記手順を用いて作成した更なる化合物を、表 1 に示す。

【表 1】

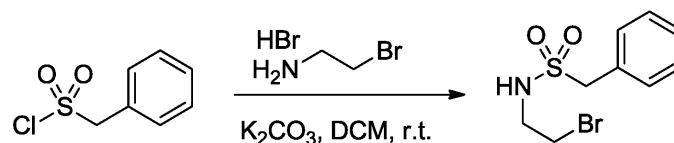
表 1

	構造	名称	LCMS (ESI)、 m/z、[M+H] <sup>+</sup>
4		(S)-N-(4-クロロブタン-2-イル)-1-フェニルメタンスルホンアミド	261
5		N-(4-クロロ-2-メチルブタン-2-イル)-1-フェニルメタンスルホンアミド	275
6		N-(4-クロロブチル)-1-フェニルメタンスルホンアミド	261

【0658】

調製 7: N-(2-ブロモエチル)(フェニル)メタンスルホンアミド

【化 20】

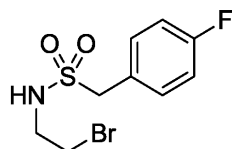


K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8.7 g、62 mmol) を、DCM (100 mL) 中のフェニルメタンスルホニルクロリド (6 g、31 mmol) と 2-ブロモエタンアミンヒドロブロミド (6.4 g、31 mmol) との混合物に 0 で加えた。そして得られた混合物を室温で 4 時間撹拌し、一晚静置した。反応が完了したら、水 (100 mL) を加え、DCM 相を分離した。水相を DCM で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗生成物を与え、これをカラムクロマトグラフィー (200 ~ 300 メッシュでのシリカゲル、石油エーテル中の EtOAc の 0 ~ 50 %) で分離して、化合物 N-(2-ブ

【0659】

調製 8 N-(2-ブロモエチル)(4-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド

## 【化 2 1】



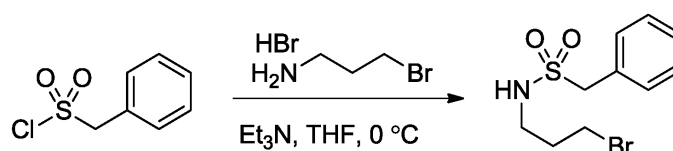
N - ( 2 - ブロモエチル ) ( 4 - フルオロフェニル ) メタンスルホンアミドもまた、上記手順を用いて作成したが、フェニルメタンスルホニルクロリドを 4 - フルオロ - フェニルメタンスルホニルクロリドに置き換えた。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.43-7.38 (m, 2H), 7.13-7.07 (m, 2H), 4.62 (br s, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.41-3.32 (m, 4H)。

10

## 【 0 6 6 0 】

調製 9 : N - ( 3 - ブロモプロピル ) ( フェニル ) メタンスルホンアミド

## 【化 2 2】



20

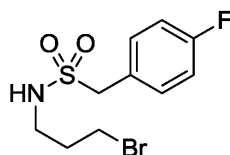
フェニルメタンスルホニルクロリド ( 2 . 1 9 g 、 1 0 mmol ) の溶液を、T H F ( 5 0 mL ) 中の 3 - ブロモプロパン - 1 - アミンヒドロブロミド ( 2 . 1 9 g 、 1 0 mmol ) 及び E t <sub>3</sub> N ( 2 . 0 2 g 、 2 0 mmol ) の懸濁液に 0 で加えた。混合物を 0 で 5 分間攪拌した。T L C にて反応の完了を確認した。固体を吸入により濾過し、濾液を濃縮して、化合物 N - ( 3 - ブロモプロピル ) ( フェニル ) メタンスルホンアミド ( 2 . 7 g 、 定量 ) を淡黄色の固体として与え、これを更に精製することなく次の工程で使用した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.40 (m, 5H), 4.48 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.41 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.16 (q, 2H), 2.01 (m, 2H)。L C M S (ESI)、m/z、314 及び 316 [M+Na]<sup>+</sup>、B r パターンが観察された。

## 【 0 6 6 1 】

30

調製 1 0 : N - ( 3 - ブロモプロピル ) ( 4 - フルオロフェニル ) メタンスルホンアミド

## 【化 2 3】



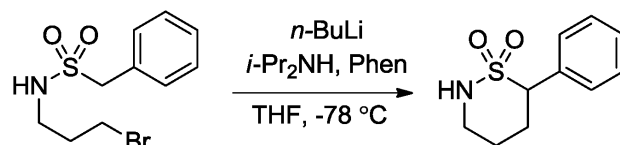
N - ( 3 - ブロモプロピル ) ( 4 - フルオロフェニル ) メタンスルホンアミドを、上記手順を用いて調製した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.42-7.37 (m, 2H), 7.13-7.07 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.46-3.42 (m, 2H), 3.20-3.16 (m, 2H), 2.05-2.00 (m, 2H)。

40

## 【 0 6 6 2 】

調製 1 1 : 6 - フェニル - 1 , 2 - チアジナン 1 , 1 - ジオキシド

## 【化 2 4】



- 78 で、テトラヒドロフラン (26 mL) 中の N - (3 - プロモプロピル) - 1 - フェニルメタンスルホンアミド (2.3 g、7.9 mmol)、ジイソプロピルアミン (0.28 mL、2.0 mmol) 及び 1, 10 - フェナントリン (3.6 mg、0.02 mmol) の溶液に、n - B u L i (6.8 mL、ヘキサン中 2.5 M) を滴下し、反応物を 16 時間撹拌した。次に、飽和 NH<sub>4</sub>Cl を加え、反応物を EtOAc で希釈し、水及びブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 50 % EtOAc / ヘプタン) により精製して、6 - フェニル - 1, 2 - チアジナン 1, 1 - ジオキシドを与えた (1.3 g、収率 80 %)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.40-7.35 (m, 5H), 6.98 (m, 1H), 4.12 (dd, 1H), 3.26-3.20 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.16-2.12 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 2H)。LCMS (ESI)、m/z、234 [M+Na]<sup>+</sup>。(参照: D. Askin, et al. Org. Lett. 2003, 4175.)

## 【0663】

上記手順を用いて作成した更なる化合物を、表 2 に示す。

## 【表 2】

表 2

	構造	名称	LCMS (ESI)、 m/z、[M+H] <sup>+</sup>
12		6-(4-フルオロフェニル)-1,2-チアジナン 1,1-ジオキシド	230
13		5-フェニルイソチアゾリジン 1,1- ジオキシド	198
14		5-(4-フルオロフェニル)イソチアゾリジン 1,1-ジオキシド	216
15		(3R)-3-メチル-6-フェニル-1,2-チアジナン 1,1-ジオキシド	226
16		(3S)-3-メチル-6-フェニル-1,2-チアジナン 1,1-ジオキシド	226
17		3,3-ジメチル-6-フェニル-1,2-チアジナン 1,1-ジオキシド	240
18		7-フェニル-1,2-チアゼパン 1,1-ジオキシド	226

10

20

30

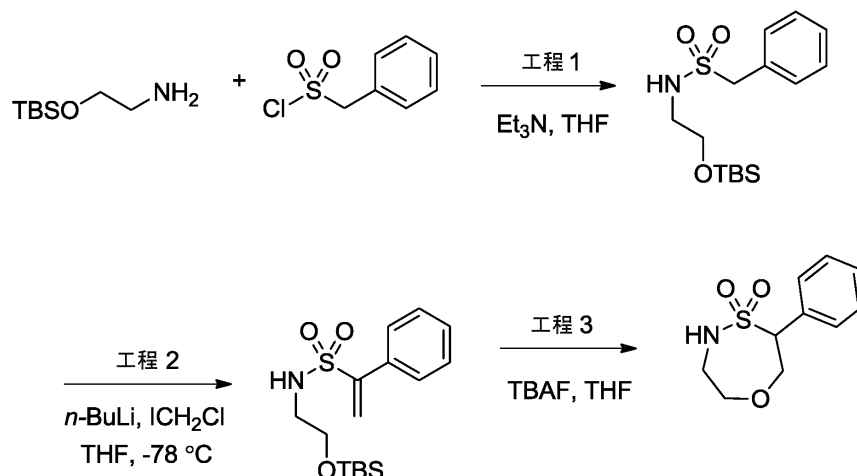
40

50

## 【 0 6 6 4 】

調製 19 : 3 - フェニル - 1 , 4 , 5 - オキサチアゼパン 4 , 4 - ジオキシド

## 【 化 2 5 】



## 【 0 6 6 5 】

工程 1 : N - ( 2 - ( ( tert-ブチルジメチルシリル ) オキシ ) エチル ) - 1 - フェニルメタンスルホンアミド

0 で、テトラヒドロフラン ( 2 2 2 mL ) 中の 2 - ( ( tert-ブチルジメチルシリル ) オキシ ) エタンアミン ( 1 1 . 7 g 、 6 6 . 6 mmol ) 及びトリエチルアミン ( 1 1 . 2 mL 、 7 9 . 9 mmol ) の溶液に、フェニルメタンスルホニルクロリド ( 1 2 . 7 g 、 6 6 . 6 mmol ) を少量ずつゆっくり加え、反応物を室温で 1 6 時間撹拌した。次に、MTBE を加え、 $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$  塩を濾過により除去した。次に、濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘプタン中の 0 ~ 3 0 % アセトン、2 1 6 nm ) により精製して、N - ( 2 - ( ( tert-ブチルジメチルシリル ) オキシ ) エチル ) - 1 - フェニルメタンスルホンアミドを与えた ( 1 7 . 8 g 、 収率 8 1 % ) 。 LCMS (ESI)、 $m/z$ 、330。[M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 6 6 6 】

工程 2 : N - ( 2 - ( ( tert-ブチルジメチルシリル ) オキシ ) エチル ) - 1 - フェニルエタンスルホンアミド

- 7 8 で、テトラヒドロフラン ( 3 3 4 mL ) 中の N - [ 2 - [ tert-ブチル ( ジメチル ) シリル ] オキシエチル ] - 1 - フェニル - メタンスルホンアミド ( 3 3 g 、 1 0 0 . 2 mmol ) の溶液に、カニユールを介して n - BuLi ( ヘキサン中 2 . 5 M ) ( 1 0 0 mL 、 2 5 0 mmol ) をゆっくりと加え、反応物を - 7 8 で 2 時間撹拌した。次に、クロロヨードメタン ( 8 . 3 mL 、 1 1 0 mmol ) をゆっくりと加え、反応物を - 7 8 で 1 時間撹拌し、次に室温に放温して、1 6 時間熟成させた。次に、反応物を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘプタン中の 0 ~ 6 0 % EtOAc ) により精製して、N - [ 2 - [ tert-ブチル ( ジメチル ) シリル ] オキシエチル ] - 1 - フェニル - エタンスルホンアミドを与えた ( 2 4 g 、 収率 7 0 % ) 。 LCMS (ESI)、 $m/z$ 、342。[M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 6 6 7 】

工程 3 : 3 - フェニル - 1 , 4 , 5 - オキサチアゼパン 4 , 4 - ジオキシド

0 で、テトラヒドロフラン ( 7 mL ) 中の N - ( 2 - ( ( tert-ブチルジメチルシリル ) オキシ ) エチル ) - 1 - フェニルエタンスルホンアミド ( 7 1 7 mg 、 2 . 1 mmol ) の溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム ( THF 中の 1 . 0 M ) ( 2 . 2 mL 、 2 . 2 mmol ) を滴下し、反応物を室温で 1 6 時間撹拌した。次に、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  を加え、生成物をジクロロメタン ( × 2 ) で抽出し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘプタン中の 0 ~ 1 0 0 % EtOAc ) により精製して、3 - フェニル - 1 , 4 , 5 - オキサチアゼパン 4 , 4 - ジオキシドを与えた ( 4 0 1 mg 、 収率 8 4 % ) ( 2 4 g 、 収率 7 0 % ) 。 LCMS (ESI)、 $m/z$ 、228。[M+H]<sup>+</sup>。( 参照 : P

10

20

30

40

50

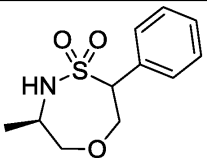
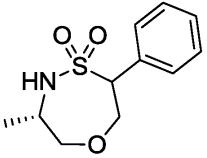
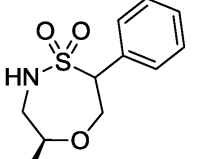
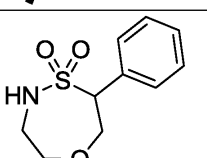
. Hansen, et al. Org. Lett. 2008, 2951)。

【 0 6 6 8 】

上記手順を用いて作成した更なる化合物を、表 3 に示す。

【 表 3 】

表 3

	構造	名称	LCMS (ESI)、 m/z、[M+H] <sup>+</sup>
20		(6R)-6-メチル-3-フェニル-1,4,5-オキサチア ゼパン 4,4-ジオキシド	242
21		(6S)-6-メチル-3-フェニル-1,4,5-オキサチア ゼパン 4,4-ジオキシド	242
22		(7S)-7-メチル-3-フェニル-1,4,5-オキサチア ゼパン 4,4-ジオキシド	242
23		(7R)-7-メチル-3-フェニル-1,4,5-オキサチア ゼパン 4,4-ジオキシド	242

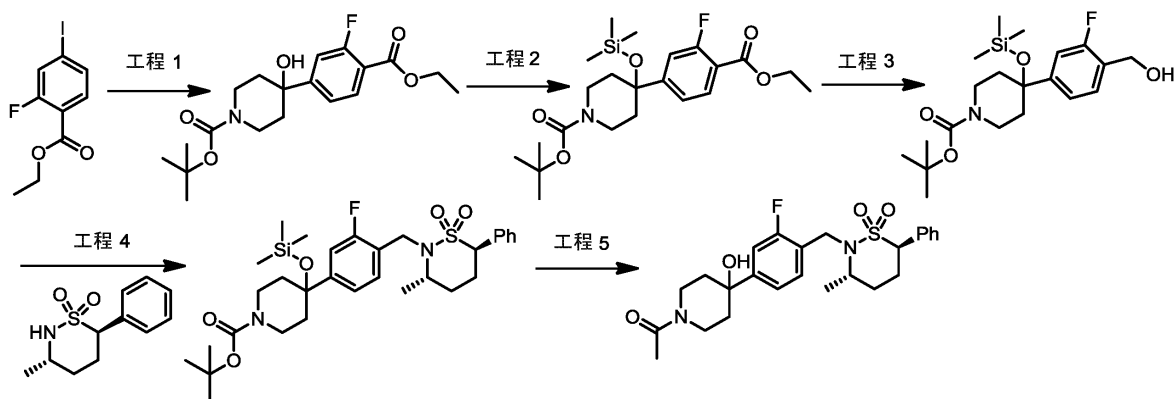
【 0 6 6 9 】

実施例 1： 1 - [ 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - { [ ( 3 S , 6 R ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル ] メチル } フェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ] エタノン

【 0 6 7 0 】

工程 1： 4 - ( 4 - エトキシカルボニル - 3 - フルオロ - フェニル ) - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【 化 2 6 】



エチル - 2 - フルオロ - 4 - ヨードベンゾアート ( 2 . 0 g 、 6 . 8 mmol ) を、無水 T H F ( 2 0 mL ) に溶解し、N<sub>2</sub> 下に置き、そして - 3 0 まで冷却した ( イソプロパノール / ドライアイス ) 。 イソプロピルマグネシウムクロリド ( T H F 中の 2 M 、 4 . 1 mL 、 8 . 2 mmol 、 1 . 2 当量 ) を加え、反応物を - 3 0 で 3 時間攪拌した。 4 - オキソ - ピ

ペリジン - 1 - カルボン酸 - tert - ブチルエステル ( 1 . 3 g、6 . 8 mmol ) を、無水 T H F ( 5 mL ) に溶解し、反応混合物に加え、これを - 3 0 で 3 0 分間、そして室温で 1 5 分間撹拌した。次に、内容物を、E t O A c と水の 1 : 1 混合物に注いだ。水層を E t O A c で抽出し、有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。シリカ上のクロマトグラフィー ( シクロヘキサン中の 2 ~ 4 0 % E t O A c ) による精製が、標記化合物を油状物として与えた ( 0 . 7 8 2 g、3 2 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 300MHz, CHCl<sub>3</sub>-d): 7.92 (1H, t, J = 7.77 Hz), 7.30 (1 H, m), 7.26 (1H, m), 4.39 (2 H, q, J = 7.13 Hz), 4.08 (2H, m), 3.21 (2H, m), 1.98 (2H, m), 1.66-1.70 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.42 (3H, t, J = 7.14 Hz)。

#### 【 0 6 7 1 】

工程 2 : 4 - ( 4 - エトキシカルボニル - 3 - フルオロ - フェニル ) - 4 - トリメチルシラニルオキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

工程 1 からの生成物 ( 0 . 7 8 2 g、2 . 1 4 mmol ) を、D M A ( 4 mL ) に溶解し、イミダゾール ( 0 . 3 7 g、5 . 4 mmol、2 . 5 当量 ) を加え、続いて T M S C l ( 0 . 5 2 mL、4 . 3 mmol、2 当量 ) を加えた。反応物を室温で 1 6 時間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ、水層を E t O A c で抽出した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。シリカ上のクロマトグラフィー ( シクロヘキサン中の 2 ~ 2 0 % E t O A c ) による精製が、標記化合物を無色の油状物として与えた ( 0 . 6 6 g、7 0 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 300MHz, CHCl<sub>3</sub>-d): 7.92 (1H, t, J = 7.90 Hz), 7.26 (2H, m), 4.40 (2H, q, J = 7.13 Hz), 3.99 (2H, br m), 3.20 (2H, br m), 1.78-1.91 (4 H, m), 1.47 (9H, s), 1.40 (3H, t, J = 7.13 Hz), -0.06 (9 H, s)。

#### 【 0 6 7 2 】

工程 3 : 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシメチル - フェニル ) - 4 - トリメチルシラニルオキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

工程 2 からの生成物 ( 1 . 0 5 g、2 . 4 mmol ) を、D C M ( 1 0 mL ) に溶解し、窒素下で 0 に冷却した。水素化ジイソブチルアルミニウム ( D C M 中の 1 M、6 mL ) を加え、反応物を 0 で 1 時間撹拌した。反応物を M e O H ( 1 mL ) でクエンチし、飽和酒石酸ナトリウムカリウム溶液 ( Rochelle 塩 ) に注いだ。生成物を E t O A c に抽出し、有機層を氷冷 0 . 5 M H C l、ブラインで洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。シリカ上のクロマトグラフィー ( シクロヘキサン中の 5 ~ 4 0 % E t O A c ) による精製が、標記化合物を無色の油状物として与えた ( 0 . 5 2 9 g、5 8 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d): 7.40 (1H, t, J = 7.85 Hz), 7.24 (1H, m), 7.11 (1 H, m), (4.76 (2 H, br s), 3.97 (2H, m), 3.21 (2H, t, J = 12.33 Hz), 1.78-1.92 (4 H, m), 1.83 (9H, s), -0.09 (9 H, s)。

#### 【 0 6 7 3 】

工程 4 : 4 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( ( 3 S , 6 R ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシ - 6 - フェニル - 1 \* 6 \* - [ 1 , 2 ] チアジナン - 2 - イルメチル ) - フェニル ] - 4 - トリメチルシラニルオキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

工程 3 からの生成物 ( 0 . 5 2 9 g、1 . 4 mmol ) を、無水 T H F ( 1 0 mL ) に溶解し、( 3 S , 6 R ) - 3 - メチル - 6 - フェニル - [ 1 , 2 ] チアジン - 1 , 1 - ジオキシド ( 0 . 3 0 6 g、1 . 4 mmol ) を加え、続いて N , N , N ' , N ' - テトラメチルアゾジカルボキサミド ( 0 . 3 6 1 g、2 . 1 mmol ( 1 . 5 当量 ) 及び n - ブチルホスフィン ( 0 . 7 mL、2 . 8 mmol、2 当量 ) を加えた。反応物を窒素下で 1 6 時間撹拌した。次に、内容物を E t O A c と水との混合物に注いだ。水層を E t O A c で抽出し、有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。シリカ上のクロマトグラフィー ( シクロヘキサン中の 2 ~ 4 0 % E t O A c ) による精製が、標記化合物を油状物として与えた ( 0 . 3 5 2 g、4 2 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d): 7.65 (1 H, t, J = 8.09 Hz), 7.31-7.50 (5 H, m), 7.21 (1H, dd, J = 7.89 , 1.60 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 11.98, 1.79 Hz), 4.49 (2H, dd, J = 39, 17 Hz), 4.2

3(1H, m), 3.98 (2H, dd,  $J = 12.84, 3.79$  Hz), 3.20 (2H, br s), 2.57-2.66 (1 H, m), 2.22 (1H, dd,  $J = 14.12, 3.70$  Hz), 1.79-1.87 (7H, m), 1.46 (9H, s), 1.11 (3H, d,  $J = 6.92$  Hz), -0.12 (9 H, s)。LCMS 保持時間 5.30 分、 $m/z$  627  $[M+23]^+$ 。

【0674】

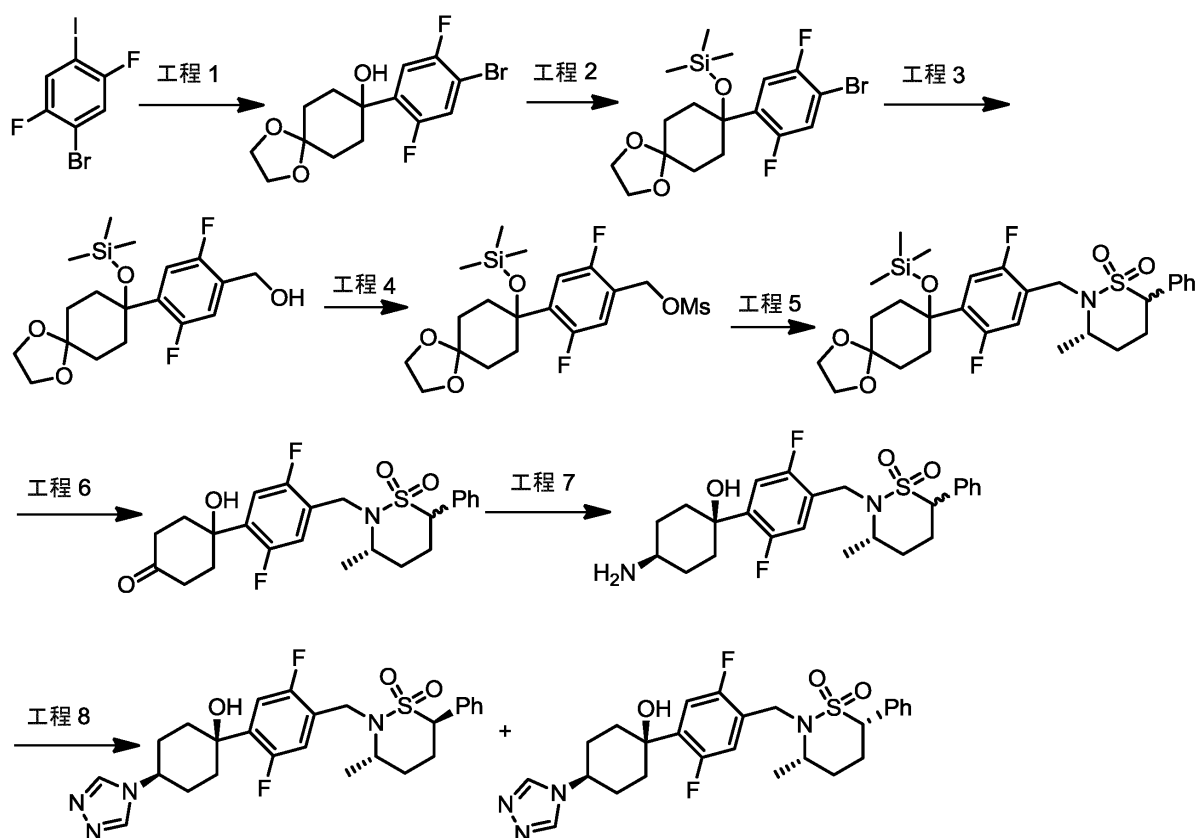
工程 5: 1 - [4 - (3 - フルオロ - 4 - {[(3S, 6R) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1, 2 - チアジナン - 2 - イル]メチル}フェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル]エタノン

工程 4 からの生成物 (0.225 g, 0.37 mmol) を、MeOH (10 mL) に懸濁し、HCl (4N ジオキサン、4 mL) を加え、反応物を室温で 2 時間撹拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、残留物を DCM (5 mL) に溶解し、窒素下で 0 に冷却し、トリエチルアミン (0.08 mL, 0.55 mmol) を加え、続いて塩化アセチル (0.03 mL, 0.48 mmol) を加えた。反応物を 0 で 0.5 時間撹拌し、次に DCM (30 mL) 及び  $K_2CO_3$  (2M, 10 mL) で希釈した。内容物を 10 分間撹拌し、相分離カートリッジに注いだ。水層を DCM で洗浄し、合わせた有機層を真空下で濃縮した。シリカ上のクロマトグラフィー (DCM 中の 0 ~ 6% MeOH) による精製が、標記化合物を白色の固体として与えた (0.114 g, 65%)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 7.23-7.48 (8 H, m), 5.22 (1H, s), 4.54 (2 H, m), 4.34 (2H, m), 4.13 (1H, dd,  $J = 11.96, 6.88$  Hz), 3.69 (1H, d,  $J = 13.22$  Hz), 3.41 (1H, t,  $J = 12.83$  Hz), 2.89 (1H, t,  $J = 12.46$  Hz), 2.43 (2H, dd,  $J = 14.64, 13.17$  Hz), 2.10 (2H, dd,  $J = 13.93, 3.80$  Hz), 2.02 (3H, s), 1.52-1.95 (4H, m), 1.09 (3H, d,  $J = 6.90$  Hz)。LCMS 4.16 分、 $m/z$  475  $[M+1]^+$ 。

【0675】

実施例 2: cis - 1 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - {[(3S, 6R) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1, 2 - チアジナン - 2 - イル]メチル}フェニル) - 4 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル)シクロヘキサノール (5a)

【化 27】



【0676】

工程 1: 8 - (4 - ブロモ - 2, 5 - ジフルオロ - フェニル) - 1, 4 - ジオキサ - ス

10

20

30

40

50



## ピロ[4.5]デカン-8-オール

4-ブromo-2,5-ジフルオロヨードベンゼン(0.77 g、2.4 mmol)を、無水THF(6 mL)に溶解し、-40 (イソプロパノール/ドライアイス)に冷却した。イソプロピルマグネシウムクロリド(THF中2M、1.4 mL、2.87 mmol)を加え、反応物を-40で1時間撹拌した。次に、反応混合物を-60に冷却し、次にTHF(2 mL)に溶解したシクロヘキサンジオンモノケタール(0.374 g、2.4 mmol)を加えた。反応物を-60で0.5時間、室温で更に0.5時間撹拌した。反応混合物を、1:1のNH<sub>4</sub>Cl(飽和)とEtOAcに注いだ。水層をEtOAcで抽出し、有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。シリカ上のクロマトグラフィー(シクロヘキサン中の7~60% EtOAc)による精製が、標記化合物を白色の固体として与えた(0.84 g、44%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CHCl<sub>3</sub>-d): 7.36 (1H, dd, J = 9.68, 6.87 Hz), 7.25 (1H, s), 3.98 (4H, s), 2.34 (2H, td, J = 13.60, 3.97 Hz), 2.04-2.07 (2H, m), 1.94 (2H, d, J = 3.22 Hz), 1.80 (2H, d, J = 13.71 Hz)。

## 【0677】

工程2: [8-(4-ブromo-2,5-ジフルオロ-フェニル)-1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカ-8-イルオキシ]-トリメチル-シラン

工程1からの生成物(0.32 g、0.91 mmol)を、DCM(20 mL)に溶解し、窒素下で0に冷却した。ルチジン(0.25 mL、2.2当量)を加え、続いてトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート(0.37 mL、2.2当量)を加えた。反応物を0で1時間撹拌し、室温まで放温し、EtOAc:水(2:1)を加えた。水層をEtOAcで抽出し、有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。シリカ上のクロマトグラフィー(シクロヘキサン中の2~20% EtOAc)による精製が、標記化合物を無色の油状物として与え、これを静置して結晶化させた(0.26 g、68%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CHCl<sub>3</sub>-d): 7.12-7.26 (2 H, m), 3.96 (4 H, m), 2.15 (1 H, m), 2.04-2.08 (5 H, m), 1.65 (2 H, d, J = 8.94 Hz), -0.03 (9 H, s)。

## 【0678】

工程3: [2,5-ジフルオロ-4-(8-トリメチルシラニルオキシ-1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-フェニル]-メタノール

工程2からの生成物(0.256 g、0.6 mmol)を、THF(10 mL)に溶解し、窒素下で-78に冷却した。nBuLi(2.5M溶液、1.7 mL、14.3 mmol)を加え、反応物を-78で0.5時間撹拌した。DMF(0.14 mL、1.7 mmol)を加え、反応物を更に0.5時間撹拌し、次に室温に温めた。内容物を飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液に注ぎ、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。得られた油状物をMeOH(20 mL)に溶解し、0に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム(0.040 g、1.1 mmol)を加え、反応物を20分間撹拌した。反応物を水(50 mL)でクエンチし、水層をEtOAcで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。シリカ上のクロマトグラフィー(シクロヘキサン中の5~60% EtOAc)による精製が、標記化合物を無色の油状物として与えた(0.165 g、55%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d): 7.04-7.15 (2 H, m), 4.73 (2 H, br s), 3.97 (4H, dd, J = 6.29, 3.82 Hz), 2.10-2.14 (6H, m), 1.65 (2H, m), -0.04 (9 H, s)。

## 【0679】

工程4: メタンスルホン酸 2,5-ジフルオロ-4-(8-トリメチルシラニルオキシ-1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-ベンジルエステル

工程3からの生成物(0.107 g、0.29 mmol)を、DCMに溶解し、0に冷却し、トリエチルアミン(0.06 mL、0.43 mmol)を加え、続いてメタンスルホンクロリド(0.03 mL、0.377 mmol)を加えた。反応物を0で0.5時間撹拌し、EtOAc及び水に注いだ。水層をEtOAcで抽出し、次に有機層を合わせ、ブラインで

洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。シリカ上のクロマトグラフィー（シクロヘキサン中の5～60%  $\text{EtOAc}$ ）による精製が、標記化合物を油状物として与えた（0.097 g、74%）。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CHCl}_3$ -d): 7.07-7.19 (2H, m), 5.24 (2H, br s), 3.97 (4H, dd,  $J = 6.69, 3.93$  Hz), 3.03 (3H, s), 2.00-2.19 (6H, m), 1.66 (2H, d,  $J = 8.03$  Hz), -0.04 (9 H, s)。

#### 【0680】

工程5: (3S, 6R) - 2 - [ 2, 5 - ジフルオロ - 4 - ( 8 - トリメチルシラニルオキシ - 1, 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イル ) - ベンジル ] - 3 - メチル - 6 - フェニル - [ 1, 2 ] チアジナン 1, 1 - ジオキシド

工程4からの生成物（0.9 g、2 mmol）を、DMA（15 mL）に溶解し、窒素下で0に冷却した。（3S, 6R）- 3 - メチル - 6 - フェニル - [ 1, 2 ] チアジン - 1, 1 - ジオキシド（0.585 g、2.6 mmol、1.3当量）を加え、続いて水素化ナトリウム（油中60%分散液、0.122 g、3.0 mmol、1.5当量）を加えた。反応物を0で15分間攪拌し、次に氷浴を取り除き、更に10分間攪拌した。反応物を氷/水（250 mL）に注ぎ、生成物を $\text{EtOAc}$ で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。残留物を $\text{EtOAc}$ 及びシクロヘキサンから再結晶化して、標記化合物（スルタム異性体の約70:30混合物）と（3S, 6R）- 3 - メチル - 6 - フェニル - [ 1, 2 ] チアジン - 1, 1 - ジオキシドとの混合物を含んだ白色の固体を与えた（0.600 g）。LCMS 標記化合物 保持時間5.03分、 $m/z$ 602  $[\text{M}+23]^+$ ; (3S) - 2 - [ ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル ) メチル ] - 3 - メチル - 6 - フェニル - チアジナン 1, 1 - ジオキシド 保持時間3.24分、 $m/z$ 224  $[\text{M}-1]$ 。濾液を濃縮し、もう一度再結晶化して、更に混合物0.210 gを与えた。

#### 【0681】

工程6: 4 - [ 2, 5 - ジフルオロ - 4 - ( ( 3S, 6R ) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキソ - 6 - フェニル - 1 \* 6 \* - [ 1, 2 ] チアジナン - 2 - イルメチル ) - フェニル ] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサノン

工程5からの生成物（0.6 g）を、アセトン（12 mL）及び1M  $\text{HCl}$ （12 mL）に溶解し、50で3時間加熱した。反応混合物を冷却し、アセトンを蒸発させた。水層を $\text{EtOAc}$ で抽出し、合わせた有機層を飽和 $\text{NaHCO}_3$ 、ブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、そして真空下で蒸発させた。シリカ上のクロマトグラフィー（シクロヘキサン中の12～100%  $\text{EtOAc}$ ）による精製が、標記化合物（スルタム異性体の約70:30混合物）を固体としてを与えた（0.249 g、52%）。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CHCl}_3$ -d): 7.42-7.44 (5H, m), 7.26 (2H, s), 4.45-4.47 (2H, m), 4.26-4.29 (1 H, m), 4.00 (1H, dd,  $J = 12.87, 3.55$  Hz), 2.86-2.89 (2H, m), 2.62-2.67 (1H, m), 2.28-2.34 (8H, m), 1.76-1.79 (2H, m), 1.16 (2H, d,  $J = 6.90$  Hz)。LCMS 保持時間3.92分、 $m/z$ 486  $[\text{M}+23]^+$ 、400  $[\text{M}-17]^+$ 。

#### 【0682】

工程7: cis - 4 - アミノ - 1 - [ 2, 5 - ジフルオロ - 4 - ( ( 3S, 6R ) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキソ - 6 - フェニル - 1 \* 6 \* - [ 1, 2 ] チアジナン - 2 - イルメチル ) - フェニル ] - シクロヘキサノール

工程6からの生成物（0.200 g、0.43 mmol）を、 $\text{MeOH}$ （4 mL）及びDCM（2 mL）に懸濁し、 $\text{MeOH}$ 中のアンモニア溶液（2M、0.9 mL、1.72 mmol、4当量）を加え、続いてチタンイソプロポキシド（0.24 mL、0.86 mmol、2当量）を加えた。反応物を室温で16時間攪拌した。次に、反応物を-10に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム（0.033 g、0.86 mmol、2当量）を加え、反応物を0.5時間攪拌した。水（10 mL）及び水酸化アンモニウム（10 mL）を加え、生成物を $\text{EtOAc}$ に抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、そして真空下で蒸発させた。残留物を、SCX（陽イオン交換）上で精製して、標記化合物（スルタム異性体の約70:30混合物）を油状物として与えた（0.154 g、53%）。LCM

S 保持時間 2 . 8 6 分、 $m/z$  488  $[M+23]^+$ 、447  $[M-17]^+$ 。

【 0 6 8 3 】

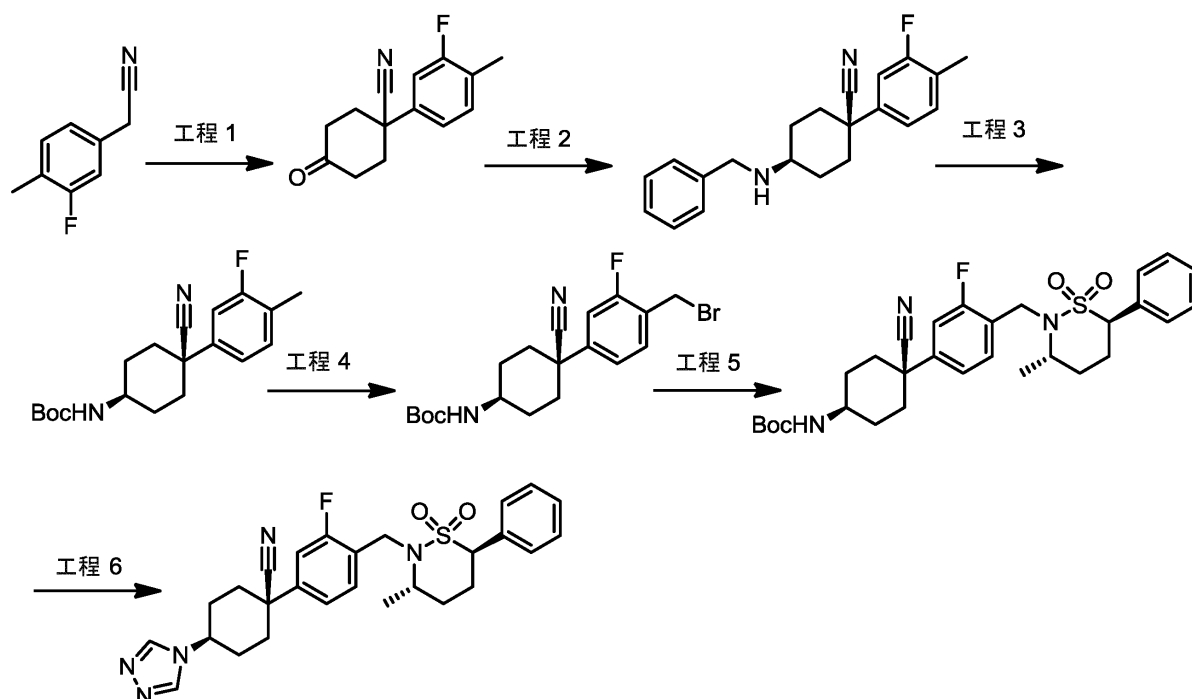
工程 8 : cis - 1 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - { [ ( 3 S , 6 R ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル ] メチル } フェニル ) - 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル ) シクロヘキサノール及び cis - 1 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - { [ ( 3 S , 6 S ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル ] メチル } フェニル ) - 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル ) シクロヘキサノール

工程 6 からの生成物 ( 0 . 1 5 4 g、0 . 3 3 mmol ) を、トルエンに溶解し、p - トルエンスルホン酸一水和物 ( 2 0 mg ) とともに、N , N ' - ビス ( ジメチルアミノメチレン ) ヒドラジン ( 0 . 2 3 6 g、1 . 6 6 mmol、5 当量 ) を加えた。次に、内容物を窒素下、1 0 0 に 1 6 時間加熱した。反応混合物を冷却し、溶媒を真空下で蒸発させた。残留物を 1 0 % MeOH / EtOAc で希釈し、5 % AcOH 溶液で洗浄した。次に、有機層を、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液、ブラインで洗浄し、次に MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、そして蒸発させた。シリカ上のクロマトグラフィー ( 0 ~ 1 0 % MeOH / DCM ) による精製が、標記化合物 ( 異性体の約 7 0 : 3 0 混合物 ) を、白色の固体として与えた ( 0 . 0 7 0 g、4 2 % )。個々の異性体を、キラル SFC を用いた精製により得た。cis - 1 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - { [ ( 3 S , 6 R ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル ] メチル } フェニル ) - 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル ) シクロヘキサノール : <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 8 . 63 ( 2 H, s ), 7.33-7.49 ( 6 H, m ), 7.20 ( 1H, dd, J = 11.92, 6.06 Hz ), 5.43 ( 1 H, s ), 4.56 ( 1H, m ), 4.43 ( 2H, dd, J = 15Hz ), 4.30 ( 1H, br s ), 4.12 ( 1H, m ), 3.65 ( 1 H, t, J = 6.60 Hz ), 2.44 ( 1 H, m ), 2.10-2.18 ( 4H, m ), 1.92 ( 2 H, s ), 1.74-1.83 ( 2H, m ), 1.66 ( 1H, m ), 1.13 ( 3 H, d, J = 7.11 Hz )。LCMS 保持時間 4 . 1 4 分、 $m/z$  517  $[M+1]^+$ 。cis - 1 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - { [ ( 3 S , 6 S ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル ] メチル } フェニル ) - 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル ) シクロヘキサノール : <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 8.63 ( 2 H, s ), 7.42-7.44 ( 6 H, m ), 7.22 ( 1H, dd, J = 11.92, 6.06 Hz ), 5.46 ( 1 H, s ), 4.50-4.52 ( 3 H, m ), 4.32 ( 1 H, br s ), 3.65 ( 1 H, t, J = 6.60 Hz ), 2.74 ( 1 H, d, J = 13.34 Hz ), 2.0-2.23 ( 5 H, t, J = 9.11 Hz ), 1.93 ( 2 H, s ), 1.77 ( 2 H, d, J = 8.89 Hz ), 1.65 ( 1H, d, J = 14.03 Hz ), 1.41 ( 3 H, d, J = 7.11 Hz )。LCMS 保持時間 4 . 1 0 分、 $m/z$  517  $[M+1]^+$ 。

【 0 6 8 4 】

実施例 3 : cis - 1 - ( 3 - フルオロ - 4 - { [ ( 3 S , 6 R ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル ] メチル } フェニル ) - 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル ) シクロヘキサノール

## 【化 28】



10

20

## 【0685】

工程 1： 1 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) - 4 - オキソ - シクロヘキサンカルボニトリル

無水 THF (30 mL) 中の (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) - アセトニトリル (1.28 g、8.58 mmol) 及びアクリル酸メチル (1.54 mL、17.10 mmol) の攪拌した溶液に、カリウム tert-ブトキシド (1.68 g、14.97 mmol) を加えた。20 分後に水を加え (150 mL)、得られた混合物を、還流下で 2 時間加熱した。混合物を室温に冷やし、水で希釈し、次に EtOAc (3 x 150 mL) で抽出した。抽出物を合わせ、水そして次にブラインで洗浄し、最後に乾燥させ、真空下で蒸発させて、淡褐色の油状物を与えた。この物質をシクロヘキサンから結晶化させて、標記化合物 (0.55 g、28%) を淡黄色の固体として与えた。母液を蒸発させて、更なるバッチ (1.58 g) を黄色の褐色の結晶として与えた。LCMS：保持時間 3.75 分、分子イオンでない。

30

## 【0686】

工程 2： 4 - ベンジルアミノ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) - シクロヘキサンカルボニトリル

無水 DCM (80 mL) 中の工程 1 からの生成物 (1.58 g、6.83 mmol) の攪拌した溶液に、ベンジルアミン (0.85 mL、7.78 mmol) を加え、続いてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.25 g、10.60 mmol)、酢酸 (0.61 mL、10.60 mmol) 及び 4 - モレキュラーシーブ (2 g) を加えた。この混合物を室温で 2 時間静置し、次に DCM で希釈し、得られた混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄した (x 2)。有機相を分離し、蒸発乾固すると、粗生成物が褐色の油状物として残った。シリカ上のクロマトグラフィー (60 ~ 100% EtOAc / シクロヘキサン) による精製が、標記化合物を淡黄色の油状物として与え、これを静置して結晶化させた (0.84 g)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d): 7.34 (4 H, d, J = 4.19 Hz), 7.11-7.35 (4 H, m), 3.87 (2 H, s), 2.60 (1H, s), 2.21 (8 H, d, J = 27.76 Hz), 1.69-1.79 (4 H, m)。LCMS：保持時間 2.64 分、m/z 323 = [M+1]<sup>+</sup>。

40

## 【0687】

工程 3： [4 - シアノ - 4 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) - シクロヘキシル] - カルバミン酸 tert-ブチルエステル

50

工程 2 からの生成物 ( 3 . 8 1 g、1 1 . 8 1 mmol )、ギ酸アンモニウム ( 2 . 1 7 g、3 4 . 4 3 mmol )、水酸化パラジウム ( 2 0 % 炭素上、0 . 8 2 g ) 及び I M S ( 1 6 5 mL ) を、窒素下で 2 0 分間撹拌しながら還流下で加熱した。反応物を室温に冷やし、次にセライトパッドで濾過した。濾液を蒸発により濃縮し、次に S C X カートリッジを用いて精製し、淡黄色の固体を与えた ( 2 . 7 9 g、9 9 % )。固体を D C M ( 1 0 0 mL ) 及びトリエチルアミン ( 3 . 8 6 mL、2 7 . 7 2 mmol ) に溶解し、続いてジ - tert - ブチルジカルボナート ( 4 . 5 4 g、2 0 . 7 9 mmol ) を加え、そして得られた溶液を室温で 2 0 時間静置した。反応物を D C M で希釈し、飽和 N a H C O <sub>3</sub> を加えて次に水で洗浄した。有機相を分離し、蒸発乾固して、無色の油状物を与え、これを静置して結晶化させた。この物質をシクロヘキサンでトリチュレートし、次に固体を濾過により回収し、シクロヘキサンで洗浄し、真空下、4 0 °C で乾燥させて、標記化合物 ( 2 . 5 7 g、5 6 % ) を白色の固体として与えた。母液を蒸発させて、オフホワイトの結晶質固体として与えた ( 3 . 0 g )。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d): 7.14-7.16 (1 H, m), 2.12-2.23 (2 H, m), 4.51 (1H, br s), 2.26 (3H, s), 1.84-1.87 (4 H, m), 1.67-1.71 (4 H, m), 1.46 (9 H, s)。L C M S : 保持時間 4 . 4 2 分、m/z 333 [M+1]<sup>+</sup>。

10

## 【 0 6 8 8 】

工程 4 : [ 4 - ( 4 - ブロモメチル - 3 - フルオロ - フェニル ) - 4 - シアノ - シクロヘキシル ] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

クロロホルム ( 2 5 0 mL ) 中の工程 3 からの生成物 ( 4 . 4 8 g、1 3 . 4 8 mmol )、N - ブロモスクシンイミド ( 2 . 6 4 g、1 4 . 8 2 mmol ) 及び過酸化ベンゾイル ( 0 . 3 2 g、1 . 3 5 mmol ) を、還流下で 4 0 分間加熱した。更に N - ブロモスクシンイミド ( 1 . 2 0 g、6 . 7 5 mmol ) 及び過酸化ベンゾイル ( 0 . 0 9 0 g、0 . 3 7 mmol ) を加え、混合物を更に 4 0 分間再加熱還流した。反応混合物を室温に冷やし、得られた半溶液を蒸発乾固した。残留物を E t O A c に溶解し、得られた溶液を飽和 N a H C O <sub>3</sub> で洗浄し、次に M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、蒸発させて、淡黄色の油状物を与えた ( 7 . 2 2 g )。シリカ上のクロマトグラフィー ( 5 ~ 3 0 % E t O A c / シクロヘキサン ) による精製が、標記化合物を白色の結晶質固体として与えた ( 1 . 3 4 g、2 4 % )。混合画分を再精製して、標記化合物の第 2 のバッチ ( 0 . 9 0 g、1 6 % ) を白色の結晶質固体として与えた。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d): 7.43 (1H, t, J = 7.93 Hz), 7.19-7.21 (2 H, m), 4.49 (2 H, s), 3.53 (1H, br s), 2.19 (4H, d, J = 12.15 Hz), 1.83-1.88 (2H, m), 1.66-1.71 (2H, m), 1.44 (9 H, s)。

20

30

## 【 0 6 8 9 】

工程 5 : { 4 - シアノ - 4 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( ( 3 S , 6 R ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - 6 - フェニル - 1 \* 6 \* - [ 1 , 2 ] チアジナン - 2 - イルメチル ) - フェニル ] - シクロヘキシル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

D M A ( 1 2 mL ) 中の工程 4 からの生成物 ( 1 . 5 8 g、3 . 8 4 mmol ) 及び ( 3 S , 6 R ) - 3 - メチル - 6 - フェニル - [ 1 , 2 ] チアジン - 1 , 1 - ジオキシド ( 0 . 8 6 g、3 . 8 4 mmol ) の撹拌した溶液に、炭酸セシウム ( 1 . 8 7 g、5 . 7 6 mmol ) を加えた。得られた混合物を室温で 2 0 時間撹拌し、次に E t O A c と水に分配した。水相を分離し、E t O A c で再抽出した。有機相を合わせ、水及びブラインで洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、蒸発させると、褐色の油状物が残った ( 3 . 7 8 g )。シリカ上のクロマトグラフィー ( 5 ~ 4 0 % E t O A c / シクロヘキサン ) による精製が、標記化合物を白色の結晶質固体として与えた ( 0 . 5 0 g、2 3 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d): 7.73 (1H, d, J = 8.11 Hz), 7.41-7.43 (5 H, m), 7.26 (1H, s), 7.13 (1 H, dd, J = 11.43, 1.95 Hz), 4.47-4.50 (2H, m), 4.25-4.29 (1H, m), 4.00 (1H, dd, J = 12.86, 3.57 Hz), 3.53 (1H, br s), 2.61-2.68 (4H, m), 2.05-2.29 (4H, m), 1.6-1.94 (5H, m), 1.44 (9H, d, J = 8.65 Hz), 1.14 (3H, d, J = 6.90 Hz)。L C M S : 保持時間 4 . 5 9 分、m/z 578 [M+Na]<sup>+</sup>。

40

## 【 0 6 9 0 】

工程 6 : cis - 1 - ( 3 - フルオロ - 4 - { [ ( 3 S , 6 R ) - 3 - メチル - 1 , 1 -

50

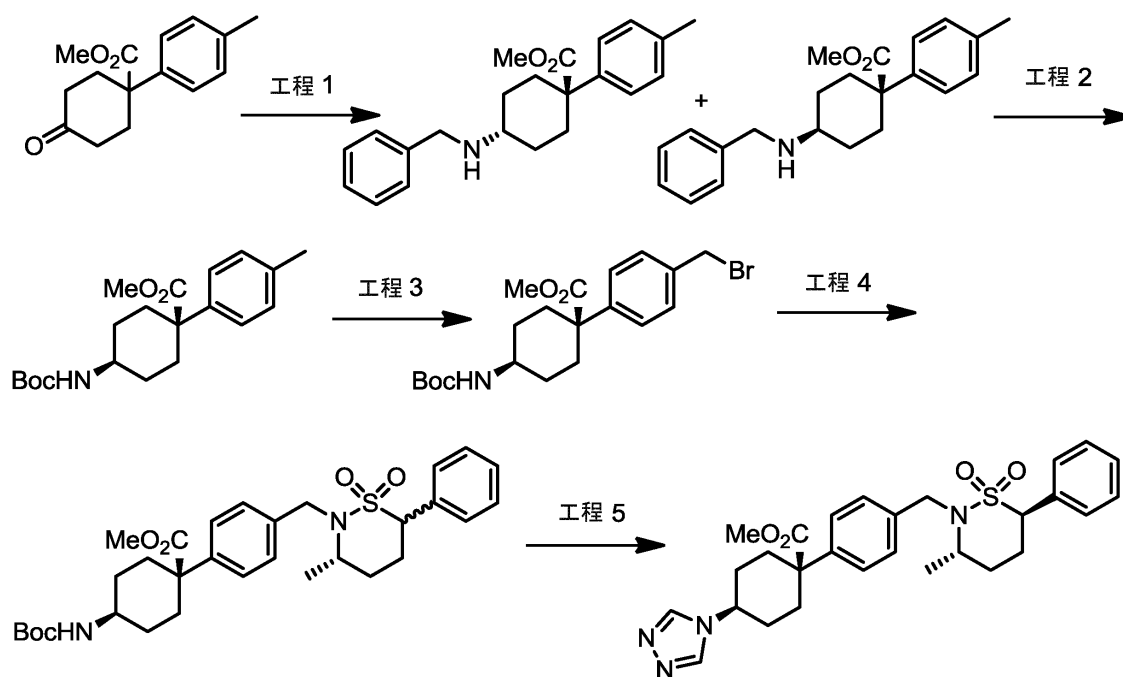
ジオキシド - 6 - フェニル - 1, 2 - チアジナン - 2 - イル ] メチル } フェニル ) - 4 - ( 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル ) シクロヘキサンカルボニトリル

H C l ( 4 N ジオキサン、10 mL ) 中の工程 5 からの生成物 ( 0.50 g、0.90 mmol ) の溶液を、室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を蒸発乾固し、残留物を D C M と飽和 N a H C O<sub>3</sub> 水溶液に分配した。水相を分離し、D C M で再抽出した。有機相を合わせ、疎水性フリット ( 相分離器 ) に通し、次に蒸発させると、淡黄色の固体が残った ( 0.38 g )。この物質を、N, N' - ビス ( ジメチルアミノメチレン ) ヒドラジン ( 0.59 g、4.15 mmol )、p - トルエンスルホン酸一水和物 ( 0.017 g、0.089 mmol ) 及び乾燥トルエン ( 6 mL ) と合わせ、混合物を還流下で 20 時間加熱した。反応混合物を室温に冷やし、次に E t O A c と 5 % 酢酸水溶液に分配した。有機相を分離し、5 % 酢酸水溶液で洗浄し、M g S O<sub>4</sub> で乾燥させ、蒸発乾固させると、黄褐色の結晶質固体が残った。シリカ上のクロマトグラフィー ( 5 ~ 20 % E t O A c / シクロヘキサン ) による精製が、標記化合物を白色の固体として与えた ( 0.15 g、36 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d): 8.27 ( 2 H, s ), 7.76 ( 1 H, t, J = 8.07 Hz ), 7.15-7.48 ( 7H, s ), 4.49-4.51 ( 2H, m ), 4.28 ( 1H, m ), 4.18 ( 1H, m ), 4.00 ( 1H, m ), 2.68 ( 3H, m ), 2.30-2.36 ( 5 H, m ), 2.01 ( 2H, d, J = 16.80 Hz ), 1.77-1.79 ( 2H, m ), 1.15 ( 3H, d, J = 6.91 Hz )。L C M S : 保持時間 3.69 分、m/z 508 = [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【 0 6 9 1 】

実施例 4 : メチル cis - 1 - ( 4 - { [ ( 3 S, 6 R ) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1, 2 - チアジナン - 2 - イル ] メチル } フェニル ) - 4 - ( 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル ) シクロヘキサンカルボキシラート

#### 【 化 2 9 】



#### 【 0 6 9 2 】

工程 1 : cis - 4 - ベンジルアミノ - 1 - p - トリル - シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル及びtrans - 4 - ベンジルアミノ - 1 - p - トリル - シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル

4 - オキソ - 1 - p - トリル - シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル ( J. Org. Chem., 2007, 7455 に従って調製した ; 1.42 g、5.8 mmol )、ベンジルアミン ( 0.720 mL、6.6 mmol )、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ( 1.9 g、9.0 mmol ) 及び D C M ( 50 mL ) の撹拌した混合物に、氷酢酸 ( 0.51 mL、9.0 mmol ) を加えた。反応混合物を室温で 20 分間撹拌した。D C M ( 100 mL ) を加え、有機層を飽和 N a H C O<sub>3</sub> ( 140 mL ) で洗浄し、M g S O<sub>4</sub> で乾燥させ、真空下で蒸発させて、フラ

ツシクロマトグラフィー (EtOAc / シクロヘキサン 2 : 1 - EtOAc) を用いて精製し、より極性の小さいトランス異性体を白色の固体として (1.5 g)、及びより極性の大きいシス異性体を白色の固体として (0.40 g) 与えた。(トランス異性体) :  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7.26-7.27 (m, 6 H); 7.16-7.18 (m, 3 H); 3.64 (s, 2 H); 3.51 (s, 3 H); 2.58 (t, J = 5.1 Hz, 1 H); 2.27 (m, 5 H); 1.93 (t, J = 10.7 Hz, 3 H); 1.59-1.64 (m, 2 H); 1.35 (br s, 2 H)。LCMS 保持時間 2.64 分、m/z 338 [M+1]。 (シス異性体) :  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 7.29-7.30 (m, 4 H); 7.19-7.20 (m, 3 H); 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 2 H); 3.71 (s, 2 H); 3.59 (s, 3 H); 2.49-2.50 (m, 4 H); 2.39-2.44 (m, 3 H); 1.91 (d, J = 13.5 Hz, 2 H); 1.52 (td, J = 13.2, 3.2 Hz, 2 H); 1.15 (q, J = 12.3 Hz, 2 H)。LCMS 保持時間 2.71 分、m/z 338 [M+1]。

#### 【0693】

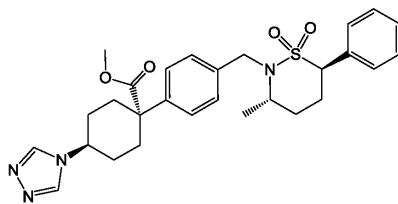
工程 2 ~ 5 : メチル cis - 1 - (4 - { [(3S, 6R) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1, 2 - チアジナン - 2 - イル] メチル } フェニル) - 4 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) シクロヘキサンカルボキシラート

メチル cis - 1 - (4 - { [(3S, 6R) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1, 2 - チアジナン - 2 - イル] メチル } フェニル) - 4 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) シクロヘキサンカルボキシラートを、工程 1 からの生成物を用いて、実施例 3 における cis - 1 - (3 - フルオロ - 4 - { [(3S, 6R) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1, 2 - チアジナン - 2 - イル] メチル } フェニル) - 4 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) シクロヘキサンカルボニトリルについて記載した方法に従って調製した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 8.62 (s, 2 H); 7.40-7.41 (m, 9 H); 4.29-4.31 (m, 5 H); 3.67 (s, 3 H); 2.64 (d, J = 9.2 Hz, 2 H); 2.44 (dd, J = 13.2, 3.5 Hz, 1 H); 2.10-2.17 (m, 3 H); 1.71-1.75 (m, 6 H); 1.09 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)。LCMS 保持時間 4.30 分、523 [M+1]<sup>+</sup>。

#### 【0694】

実施例 5 : メチル trans - 1 - (4 - { [(3S, 6R) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1, 2 - チアジナン - 2 - イル] メチル } フェニル) - 4 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) シクロヘキサンカルボキシラート

#### 【化30】



メチル trans - 1 - (4 - { [(3S, 6R) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1, 2 - チアジナン - 2 - イル] メチル } フェニル) - 4 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) シクロヘキサンカルボキシラートを、上述のように調製した trans - 4 - ベンジルアミノ - 1 - p - トリル - シクロヘキサンカルボン酸メチルエステルを用いて、実施例 13 における cis - 1 - (3 - フルオロ - 4 - { [(3S, 6R) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1, 2 - チアジナン - 2 - イル] メチル } フェニル) - 4 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) シクロヘキサンカルボニトリルについて記載した方法に従って調製した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

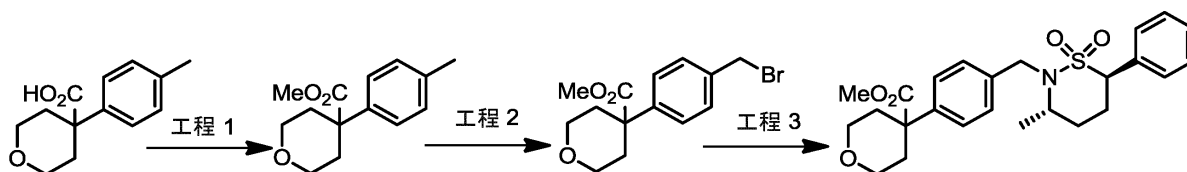
8.50 (s, 2 H); 7.41-7.43 (m, 9 H); 4.36-4.38 (m, 5 H); 3.54 (s, 3 H); 2.43 (m, 3 H); 2.09 (t, J = 13.2 Hz, 5 H); 1.66-1.79 (m, 4 H); 1.09 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)。LCMS 保持時間 4.12 分、523 [M+1]<sup>+</sup>。

#### 【0695】

実施例 6 : メチル 4 - (4 - { [(3S, 6R) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド

- 6 - フェニル - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル ] メチル } フェニル ) テトラヒドロ - 2  
H - ピラン - 4 - カルボキシラート

【化 3 1】



【 0 6 9 6 】

10

工程 1 : 4 - p - トリル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボン酸メチルエステル

4 - p - トリル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボン酸 ( 0 . 2 5 0 g 、 1 . 1 4 mmol ) と MeOH ( 1 5 mL ) との混合物に、塩化チオニル ( 0 . 5 mL ) を滴下した。得られた混合物を 2 時間還流し、蒸発乾固し、クロロホルムで再蒸発させて、標記化合物を白色の口ウ状の固体として与えた ( 0 . 2 6 0 g ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 300 MHz,  $\text{CHCl}_3\text{-d}$  ) : 7.25-7.26 ( m , 2 H ) ; 7.15 ( d , J = 8.1 Hz , 2 H ) ; 3.92 ( dt , J = 12.0 , 3.7 Hz , 2 H ) ; 3.66 ( s , 3 H ) ; 3.55 ( td , J = 11.5 , 2.0 Hz , 2 H ) ; 2.50 ( d , J = 13.6 Hz , 2 H ) ; 2.33 ( s , 3 H ) ; 1.97-1.99 ( m , 2 H ) 。 LCMS : 保持時間 3 . 8 0 分。分子イオンでない。

【 0 6 9 7 】

工程 2 : 4 - ( 4 - ブロモメチル - フェニル ) - テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボン酸メチルエステル

20

4 - ( 4 - ブロモメチル - フェニル ) - テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボン酸メチルエステルを、[ 4 - ( 4 - ブロモメチル - 3 - フルオロ - フェニル ) - 4 - シアノ - シクロヘキシル ] - カルバミン酸 tert - ブチルエステルについて上述のように調製した。処理後、得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( EtOAc / シクロヘキサン 1 : 5 ~ 1 : 3 ) を用いて精製し、標記化合物を白色の口ウ状の固体として与えた ( 0 . 2 8 0 g ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 300 MHz,  $\text{CHCl}_3\text{-d}$  ) : 7.36 ( d , J = 3.0 Hz , 4 H ) ; 4.48 ( s , 2 H ) ; 3.93 ( dt , J = 12.0 , 3.6 Hz , 2 H ) ; 3.68 ( s , 3 H ) ; 3.55 ( td , J = 11.6 , 2.0 Hz , 2 H ) ; 2.48-2.52 ( m , 2 H ) ; 1.97 ( ddd , J = 13.5 , 11.2 , 4.3 Hz , 2 H ) 。 LCMS : 保持時間 3 . 8 7 分。分子イオンでない。

30

【 0 6 9 8 】

工程 3 : メチル 4 - ( 4 - { [ ( 3 S , 6 R ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル ] メチル } フェニル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキシラート

メチル 4 - ( 4 - { [ ( 3 S , 6 R ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル ] メチル } フェニル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキシラートを、実施例 1 2 工程 5 における [ 4 - ( 4 - ブロモメチル - 3 - フルオロ - フェニル ) - 4 - シアノ - シクロヘキシル ] - カルバミン酸 tert - ブチルエステルについて上述のように調製した。処理後、得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( EtOAc / シクロヘキサン 1 : 5 ~ 1 : 3 ) を用いて精製し、標記化合物を白色の固体 ( 0 . 2 1 5 g ) として与えた。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  ) : 7.43 ( dd , J = 7.5 , 1.8 Hz , 2 H ) ; 7.33-7.34 ( m , 7 H ) ; 4.42-4.44 ( m , 2 H ) ; 4.26-4.28 ( m , 1 H ) ; 4.06 ( dd , J = 11.9 , 6.8 Hz , 1 H ) ; 3.78 ( dt , J = 11.9 , 3.7 Hz , 2 H ) ; 3.58 ( s , 3 H ) ; 3.38 ( t , J = 11.3 Hz , 2 H ) ; 2.33-2.37 ( m , 3 H ) ; 2.06-2.08 ( m , 1 H ) ; 1.80-1.84 ( m , 3 H ) ; 1.62 ( dd , J = 14.2 , 3.1 Hz , 1 H ) ; 1.03-1.04 ( m , 3 H ) 。 LCMS : 保持時間 4 . 9 0 分、m/z 458 [M+1]。

40

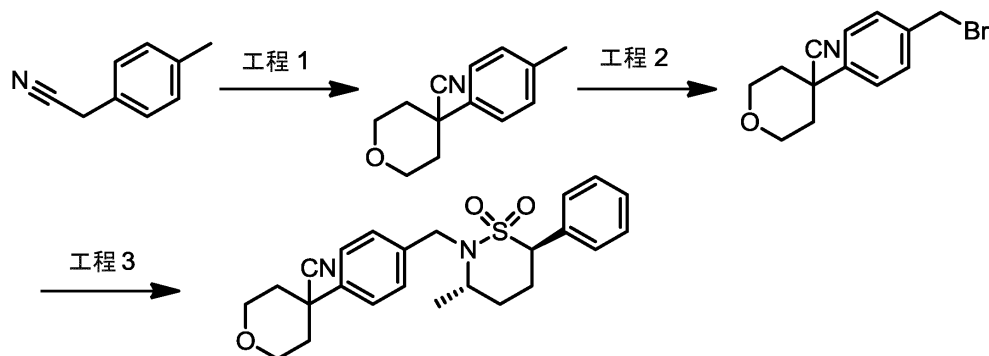
【 0 6 9 9 】

実施例 7 : 4 - ( 4 - { [ ( 3 S , 6 R ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル ] メチル } フェニル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル

50



## 【化 3 2】



10

## 【0700】

工程 1 : 4 - p - トリル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボニトリル

p - トリル - アセトニトリル ( 0 . 6 6 g、5 . 0 mmol )、クロロ - 2 - ( 2 - クロロエトキシ ) エタン ( 0 . 5 8 6 mL、5 . 0 mmol )、ヘキサデシルトリブチルホスホニウムブロミド ( 0 . 1 3 0 g、0 . 2 5 mmol ) 及び 5 0 % NaOH 水溶液 ( 8 mL ) の混合物を、100 で激しく撹拌しながら加熱した。反応混合物を冷却し、水 ( 2 0 mL ) を加え、生成物を Et<sub>2</sub>O ( 4 0 mL ) に抽出し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、そして蒸発乾固した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー ( EtOAc / シクロヘキサン 1 : 8 ~ 1 : 4 ) を用いて精製し、標記化合物を黄色の油状物として与えた ( 0 . 4 0 0 g )。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) : 7.36-7.37 ( m, 2 H ); 7.23 ( d, J = 7.8 Hz, 2 H ); 4.07-4.10 ( m, 2 H ); 3.90 ( td, J = 11.8, 2.5 Hz, 2 H ); 2.36 ( s, 3 H ); 2.07-2.09 ( m, 4 H )。

20

## 【0701】

工程 2 : 4 - ( 4 - ブロモメチル - フェニル ) - テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボニトリル

4 - ( 4 - ブロモメチル - フェニル ) - テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボニトリルを、実施例 1 2、工程 4 における [ 4 - ( 4 - ブロモメチル - 3 - フルオロ - フェニル ) - 4 - シアノ - シクロヘキシル ] - カルバミン酸 tert - ブチルエステルについて記述するように調製した。処理後、得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( EtOAc / シクロヘキサン 1 : 4 ) を用いて精製し、淡黄色の油状物を与えた ( 0 . 2 7 0 g )。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) : 7.46 ( d, J = 1.2 Hz, 4 H ); 4.49 ( s, 2 H ); 4.09 ( dd, J = 12.3, 4.2 Hz, 2 H ); 3.91 ( td, J = 11.9, 2.4 Hz, 2 H ); 2.09-2.12 ( m, 4 H )。

30

## 【0702】

工程 3 : 4 - ( 4 - { [ ( 3 S, 6 R ) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1, 2 - チアジナン - 2 - イル ] メチル } フェニル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル

( 3 S, 6 R ) - 3 - メチル - 6 - フェニル - [ 1, 2 ] チアジン - 1, 1 - ジオキシド ( 0 . 1 9 1 g、0 . 8 5 mmol )、工程 2 からの生成物 ( 0 . 2 5 2 g、0 . 9 0 mmol )、炭酸セシウム ( 0 . 4 1 7 g、1 . 2 8 mmol ) 及び DMA ( 3 mL ) の混合物を、室温で 1 6 時間撹拌した。EtOAc ( 7 0 mL ) を加え、有機層を水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、そして真空下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー ( EtOAc / シクロヘキサン 1 : 3 ) を用いて精製して白色の固体を得、これを濾別し、シクロヘキサンで洗浄して、標記化合物を得た ( 0 . 1 2 0 g )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 7.42-7.43 ( m, 9 H ); 4.52 ( d, J = 17.1 Hz, 1 H ); 4.41 ( dd, J = 12.7, 3.5 Hz, 1 H ); 4.32 ( d, J = 17.1 Hz, 1 H ); 4.08 ( dd, J = 12.0, 6.9 Hz, 1 H ); 3.98 ( dd, J = 11.9, 3.5 Hz, 2 H ); 3.63 ( td, J = 11.6, 2.8 Hz, 2 H ); 2.40 ( td, J = 13.2, 3.7 Hz, 1 H ); 2.03-2.07 ( m, 5 H ); 1.77-1.81 ( m, 1 H ); 1.62-1.66 ( m, 1 H ); 1.06 ( d, J = 6.9 Hz, 3 H )。LCMS : 保持時間 4 . 7 9 分、m/z 425 [M+1]。

40

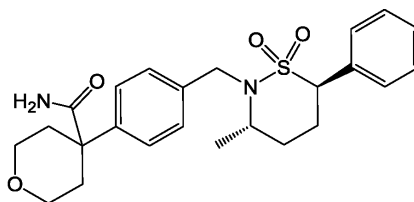
## 【0703】

実施例 8 : 4 - ( 4 - { [ ( 3 S, 6 R ) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 6 - フ

50

エニル - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル ] メチル } フェニル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド

【化 3 3】



10

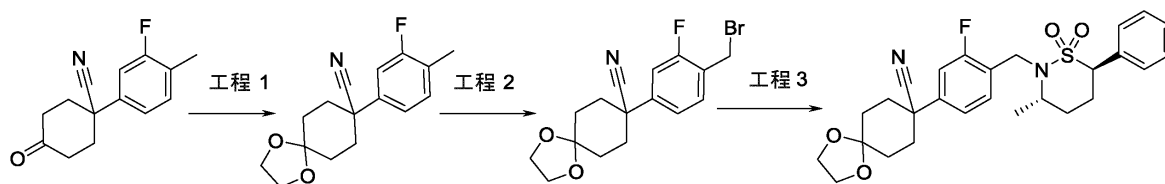
4 - [ 4 - ( ( 3 S , 6 R ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - 6 - フェニル - 1 \*  
6 \* - [ 1 , 2 ] チアジナン - 2 - イルメチル ) - フェニル ] - テトラヒドロ - ピラン -  
4 - カルボニトリル ( 0 . 0 8 0 g 、 0 . 1 9 mmol ) 、 ヒドリド ( ジメチルホスフィン酸  
- k P ) [ 水素ビス ( ジメチルホスフィニト - k P ) ] 白金 ( I I ) ( 4 mg ) 、 エタノール  
( 1 0 mL ) 及び水 ( 3 滴 ) の混合物を、 2 4 時間加熱還流した。溶媒を一部蒸発させ、  
得られた沈殿物を濾別し、乾燥させて、標記化合物を白色の固体として与えた ( 0 . 0 6  
3 g ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz, DMSO- $d_6$  ) 7.40-7.42 ( m, 5 H ); 7.32 ( s, 4H ); 7.14 ( s, 1H ); 6.94 ( s, 1H ); 4.48 ( d, J = 17.0 Hz, 1H ); 4.39 ( dd, J = 12.7, 3.6 Hz, 1H ); 4.26 ( d, J = 17.0 Hz, 1H ); 4.06 ( dd, J = 11.9, 6.9 Hz, 1 H ); 3.71 ( d, J = 11.4 Hz, 2H ); 3.44 ( t, J = 11.0 Hz, 2H ); 2.39-2.43 ( m, 3H ); 2.07 ( dd, J = 13.9, 3.8 Hz, 1 H ); 1.76 ( t, J = 12.6 Hz, 3H ); 1.62 ( d, J = 14.2 Hz, 1H ); 1.06 ( d, J = 6.9 Hz, 3H ) 。 L C M S 保持時間 4 . 0 2 分、 m/z 443 [M+1] 。

20

【 0 7 0 4 】

実施例 1 8 : 8 - ( 3 - フルオロ - 4 - { [ ( 3 S , 6 R ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジ  
オキシド - 6 - フェニル - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル ] メチル } フェニル ) - 1 , 4 -  
- ジオキサスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボニトリル

【化 3 4】



30

【 0 7 0 5 】

工程 1 : 8 - ( 3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル ) - 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボニトリル

1 - ( 3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル ) - 4 - オキソ - シクロヘキサンカルボニ  
トリル ( 1 . 1 6 g 、 5 . 0 mmol ) 、 エチレングリコール ( 0 . 3 6 mL ) 、 p - T s O H  
( 0 . 0 1 6 g ) 及びトルエン ( 1 0 mL ) の混合物を、Dean-Starkトラップを用いて、 1  
. 5 時間加熱還流した。 E t O A c ( 1 0 mL ) を加え、有機層を飽和 N a H C O <sub>3</sub> ( 3 0  
mL ) で洗浄し、次に M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、溶媒の大部分を蒸発させた。次に、ヘプタン  
を加え、得られた固体を濾別して、標記化合物を与えた ( 1 . 0 g ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 300 MHz,  
CHCl<sub>3</sub>-d ) : 7.16-7.18 ( m, 3 H ); 3.98-3.99 ( m, 4 H ); 2.27 ( d, J = 1.9 Hz, 3H ); 2.12 ( m, 6H ); 1.83-1.87 ( m, 2H ) 。 L C M S 保持時間 4 . 1 1 分、 276 [M+1] 。

40

【 0 7 0 6 】

工程 2 : 8 - ( 4 - ブロモメチル - 3 - フルオロ - フェニル ) - 1 , 4 - ジオキサ - ス  
スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボニトリル

8 - ( 4 - ブロモメチル - 3 - フルオロ - フェニル ) - 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボニトリルを、上記の工程 1 から生成物を用いて、実施例 1 2  
工程 4 に記載するように調整した。処理後、得られた残留物をフラッシュクロマトグラ

50

フィー (EtOAc / シクロヘキサン 1 : 5 ~ 1 : 3) を用いて精製し、標記化合物を白色の固体として与えた (0.25 g)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d): 7.31 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1 H); 7.18-7.20 (m, 2 H); 4.50 (s, 2 H); 3.97-3.99 (m, 4 H); 2.13 (s, 6 H); 1.87 (d, J = 9.7 Hz, 2 H)。LCMS 保持時間 4.12 分 分子イオンでない。

#### 【0707】

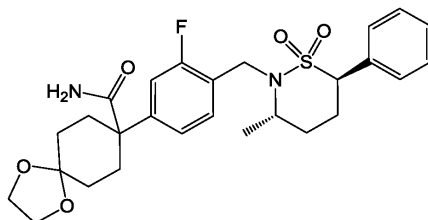
工程 3: 8 - (3 - フルオロ - 4 - {[ (3S, 6R) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1, 2 - チアジナン - 2 - イル] メチル} フェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボニトリル

8 - (3 - フルオロ - 4 - {[ (3S, 6R) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1, 2 - チアジナン - 2 - イル] メチル} フェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボニトリルを、上記の工程 2 からの生成物を用いて、実施例 15 工程 3 に記載したように調整した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.58 (t, J = 8.2 Hz, 1 H); 7.37-7.39 (m, 7 H); 4.52-4.55 (m, 2 H); 4.39 (d, J = 17.7 Hz, 1 H); 4.14 (dd, J = 12.0, 6.9 Hz, 1 H); 3.92 (t, J = 2.5 Hz, 4 H); 2.43-2.45 (m, 1 H); 2.19 (d, J = 13.2 Hz, 2 H); 2.04-2.07 (m, 3 H); 1.82-1.88 (m, 5 H); 1.66 (d, J = 14.2 Hz, 1 H); 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)。LCMS 保持時間 5.23 分、m/z 499 [M+1]。

#### 【0708】

実施例 9: 8 - (3 - フルオロ - 4 - {[ (3S, 6R) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1, 2 - チアジナン - 2 - イル] メチル} フェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボキサミド

#### 【化 35】



8 - (3 - フルオロ - 4 - {[ (3S, 6R) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1, 2 - チアジナン - 2 - イル] メチル} フェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボキサミドを、8 - (3 - フルオロ - 4 - {[ (3S, 6R) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1, 2 - チアジナン - 2 - イル] メチル} フェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボニトリルを用いて、実施例 17 に記載するように調整した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.58 (t, J = 8.2 Hz, 1 H); 7.37-7.39 (m, 7 H); 4.52-4.55 (m, 2 H); 4.39 (d, J = 17.7 Hz, 1 H); 4.14 (dd, J = 12.0, 6.9 Hz, 1 H); 3.92 (t, J = 2.5 Hz, 4 H); 2.43-2.45 (m, 1 H); 2.19 (d, J = 13.2 Hz, 2 H); 2.04-2.07 (m, 3 H); 1.82-1.88 (m, 5 H); 1.66 (d, J = 14.2 Hz, 1 H); 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)。LCMS 保持時間 5.23 分、m/z 499 [M+1]。

#### 【0709】

実施例 10: 1 - {3 - フルオロ - 4 - [(3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1, 2 - チアジナン - 2 - イル) メチル] フェニル} - 4 - ヒドロキシシクロヘキサンカルボニトリル

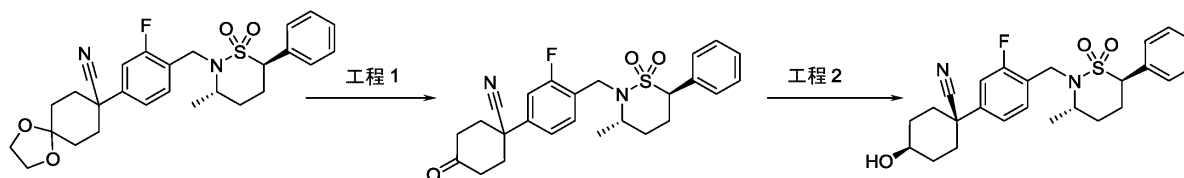
10

20

30

40

## 【化 3 6】



## 【 0 7 1 0 】

工程 1 : 1 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( ( 3 S , 6 R ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - 6 - フェニル - 1 \* 6 \* - [ 1 , 2 ] チアジナン - 2 - イルメチル ) - フェニル ] - 4 - オキソ - シクロヘキサンカルボニトリル

8 - ( 3 - フルオロ - 4 - { [ ( 3 S , 6 R ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル ] メチル } フェニル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボニトリル ( 実施例 1 8 、 0 . 1 0 g 、 0 . 2 0 mmol ) 、 アセトン ( 5 ml ) 及び 1 N H C l 溶液の混合物を、 5 0 で 5 時間加熱した。反応物を蒸発乾固し、 E t O A c ( 4 0 mL ) を加え、有機層を水 ( 2 0 mL ) で洗浄し、 M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、そして真空下で蒸発させた。残留物を、 ( E t O A c / シクロヘキサン 1 : 2 ~ 1 : 1 ) で溶離するシリカ上で精製し、続いてシクロヘキサンでトリチュレーションして、標記化合物を白色の固体として与える ( 0 . 0 7 0 g ) 。 L C M S 保持時間 4 . 1 5 分、 m / z 477 [ M + Na ] <sup>+</sup>。

## 【 0 7 1 1 】

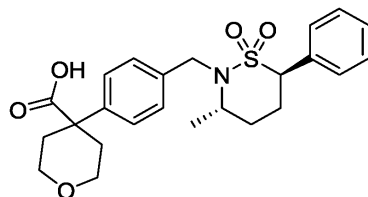
工程 2 : 1 - { 3 - フルオロ - 4 - [ ( 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル ) メチル ] フェニル } - 4 - ヒドロキシシクロヘキサンカルボニトリル

- 7 8 で、乾燥 T H F ( 5 mL ) 中の工程 1 からの生成物 ( 0 . 7 0 g 、 0 . 1 5 mmol ) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム ( 0 . 0 1 0 g 、 0 . 2 6 mmol ) を加え、混合物を - 7 8 で 1 . 5 時間撹拌した。混合物を室温に温め、 1 N H C l 溶液 ( 1 mL ) を加え、続いて水 ( 2 0 mL ) を加えた。生成物を E t O A c ( 3 0 mL ) に抽出し、 M g S O <sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を真空下で蒸発させ、分取 H P L C を用いて精製し、凍結乾燥させて、標記化合物を cis / trans スルタムの混合物としての白色の固体として与えた ( 0 . 0 3 8 g ) 。 L C M S 保持時間 4 . 6 0 分、 457 [ M + 1 ] 。 <sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) : 7.54-7.56 ( m , 1 H ) ; 7.39-7.40 ( m , 7 H ) ; 4.81 ( t , J = 4.1 Hz , 1 H ) ; 4.51-4.53 ( m , 2 H ) ; 4.38 ( d , J = 17.7 Hz , 1 H ) ; 4.13 ( d , J = 9.3 Hz , 1 H ) ; 3.49-3.58 ( m , 2 H ) ; 2.38 ( d , J = 42.0 Hz , 1 H ) ; 2.10 ( d , J = 13.3 Hz , 3 H ) ; 1.94 ( t , J = 12.0 Hz , 4 H ) ; 1.57-1.62 ( m , 3 H ) ; 1.40 ( d , J = 7.1 Hz , 1 H ) ; 1.10 ( d , J = 6.9 Hz , 2 H ) 。

## 【 0 7 1 2 】

実施例 1 1 : 4 - { 4 - [ ( 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル ) メチル ] フェニル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸

## 【化 3 7】



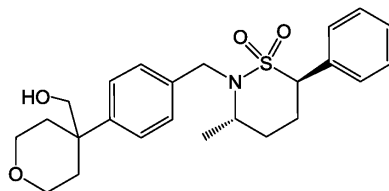
メチル 4 - ( 4 - { [ ( 3 S , 6 R ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル ] メチル } フェニル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキシレート ( 0 . 0 7 0 g 、 0 . 1 5 mmol ) 、 1 N N a O H ( 3 mL ) 及び M

e O H ( 1 0 ml ) の混合物を、3 時間加熱還流した。水 ( 5 mL ) を加え、反応物を更に 1 6 時間加熱還流した。溶媒を一部蒸発させて、混合物を氷酢酸で酸性化した。得られた白色の沈殿物を濾別し、水で洗浄し、乾燥させて、標記化合物を cis / trans スルタムの混合物としての白色の固体として与えた ( 0 . 0 5 0 g ) 。 L C M S 保持時間 4 . 3 5 分、 $m/z$  444 [M+1]。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz, DMSO- $d_6$  ) : 7.42-7.45 ( m, 2 H ) ; 7.34-7.36 ( m, 7 H ) ; 4.37-4.39 ( m, 4 H ) ; 3.76 ( d,  $J$  = 11.5 Hz, 2 H ) ; 3.43 ( t,  $J$  = 11.9 Hz, 4 H ) ; 2.31-2.37 ( m, 2 H ) ; 2.05-2.10 ( m, 1 H ) ; 1.67-1.73 ( m, 4 H ) ; 1.33 ( d,  $J$  = 7.1 Hz, 1 H ) ; 1.06 ( d,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H ) 。

【 0 7 1 3 】

実施例 1 2 : [ 4 - ( 4 - { [ ( 3 S , 6 R ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル ] メチル } フェニル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] メタノール

【 化 3 8 】

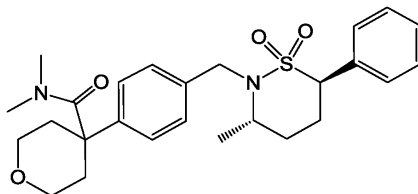


乾燥 T H F ( 1 0 ml ) 中のメチル 4 - ( 4 - { [ ( 3 S , 6 R ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル ] メチル } フェニル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキシレート ( 0 . 1 0 0 g 、 0 . 2 2 mmol ) の溶液に、L i A l H <sub>4</sub> ( T H F 中 2 M ) ( 0 . 1 5 mL 、 0 . 3 0 mmol ) を滴下した。反応物を室温で 1 0 分間攪拌し、次に泡立つのが止まるまで水を滴下した。1 N N a O H ( 0 . 5 ml ) を加え、反応物を 5 分間攪拌し、次にセライトで濾過し、セライトを 5 % M e O H / D C M で洗浄した。濾液を蒸発乾固し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( E t O A c / シクロヘキサン 2 : 1 - E t O A c ) を用いて精製し、標記化合物を白色の固体として与えた ( 0 . 0 2 5 g ) 。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz, DMSO- $d_6$  ) : 7.37-7.39 ( m, 9 H ) ; 4.60 ( t,  $J$  = 5.4 Hz, 1 H ) ; 4.51 ( d,  $J$  = 16.9 Hz, 1 H ) ; 4.41 ( dd,  $J$  = 12.6 , 3.6 Hz, 1 H ) ; 4.28 ( d,  $J$  = 16.9 Hz, 1 H ) ; 4.06-4.10 ( m, 1 H ) ; 3.65-3.69 ( m, 2 H ) ; 3.35 ( d,  $J$  = 6.3 Hz, 4 H ) ; 2.42-2.44 ( m, 1 H ) ; 2.10 ( dd,  $J$  = 13.9, 3.9 Hz, 1 H ) ; 1.84-1.89 ( m, 5 H ) ; 1.65 ( d,  $J$  = 14.1 Hz, 1 H ) ; 1.10 ( d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H ) 。 L C M S 保持時間 4 . 2 7 分、 $m/z$  430 [M+1] 。

【 0 7 1 4 】

実施例 1 3 : N , N - ジメチル - 4 - ( 4 - { [ ( 3 S , 6 R ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル ] メチル } フェニル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド

【 化 3 9 】



D C M ( 1 5 mL ) 中の 4 - { 4 - [ ( 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル ) メチル ] フェニル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸 ( 0 . 8 1 g 、 0 . 1 8 mmol ) 、ジメチルアミン溶液 ( T H F 中 2 M ) ( 0 . 3 0 mL 、 0 . 6 0 mmol ) 、 H A T U ( 0 . 0 8 1 g 、 0 . 2 1 mmol ) D I P E A ( 0

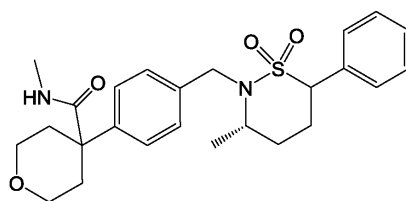
． 0 5 1 mL、 0 ． 3 0 mmol ) の混合物を、室温で 1 6 時間撹拌した。D C M ( 3 0 mL ) を加え、有機層を飽和 N a H C O <sub>3</sub> で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、真空下で蒸発させた。得られた残留物を ( E t O A c / シクロヘキサン 2 : 1 ~ 5 : 1 ) で溶離するシリカ上で精製して、標記化合物を白色の固体として与えた ( 0 ． 0 3 0 g ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 7.46 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 2 H); 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 5 H); 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2 H); 4.52 (d, J = 16.8 Hz, 1 H); 4.41 (dd, J = 12.6, 3.6 Hz, 1 H); 4.29 (d, J = 16.9 Hz, 1 H); 4.05-4.08 (m, 1 H); 3.74 (d, J = 11.3 Hz, 2 H); 3.59 (t, J = 11.2 Hz, 2 H); 2.63 (br s, 6 H); 2.40-2.43 (m, 1 H); 2.10-2.14 (m, 3 H); 1.82-1.89 (m, 3 H); 1.63-1.67 (m, 1 H); 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)。L C M S 保持時間 4 ． 5 分、m/z 471 [M+1]。

10

## 【 0 7 1 5 】

実施例 1 4 : N - メチル - 4 - { 4 - [ ( 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル ) メチル ] フェニル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド

## 【 化 4 0 】



20

4 - { 4 - [ ( 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル ) メチル ] フェニル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸 ( 0 ． 0 8 1 g、 0 ． 1 8 mmol )、メチルアミン溶液 ( T H F 中 2 M ) ( 0 ． 3 0 mL、 0 ． 6 0 mmol )、H A T U ( 0 ． 0 8 1 g、 0 ． 2 1 mmol ) 及び D I P E A ( 0 ． 0 5 1 mL、 0 ． 3 0 mmol ) の混合物を、D C M ( 1 5 mL ) 中で、室温で 1 6 時間撹拌した。更に H A T U ( 0 ． 0 8 1 g、 0 ． 2 1 mmol ) 及びメチルアミン溶液 ( T H F 中 2 M、 0 ． 3 0 mL、 0 ． 6 0 mmol ) を加え、反応物を更に 2 4 時間撹拌した。D C M ( 3 0 mL ) を加え、有機層を飽和 N a H C O <sub>3</sub> ( 3 0 mL ) で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、そして真空下で蒸発させた。残留物を、( E t O A c / シクロヘキサン 4 : 1 - E t O A c ) で溶離するシリカ上で精製して、標記化合物を白色の固体として与えた ( 0 ． 0 3 2 g ) 。L C M S 保持時間 4 ． 1 6 分、m/z 457 [M+1]。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 7.36-7.37 (m, 9 H); 4.43-4.45 (m, 3 H); 4.28 (d, J = 17.0 Hz, 1 H); 4.07-4.12 (m, 1 H); 3.69-3.74 (m, 3 H); 3.42-3.47 (m, 3 H); 2.54-2.55 (m, 2 H); 2.40-2.43 (m, 2 H); 2.10 (dd, J = 14.2, 3.8 Hz, 1 H); 1.77-1.85 (m, 3 H); 1.36-1.40 (m, 1 H); 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)。

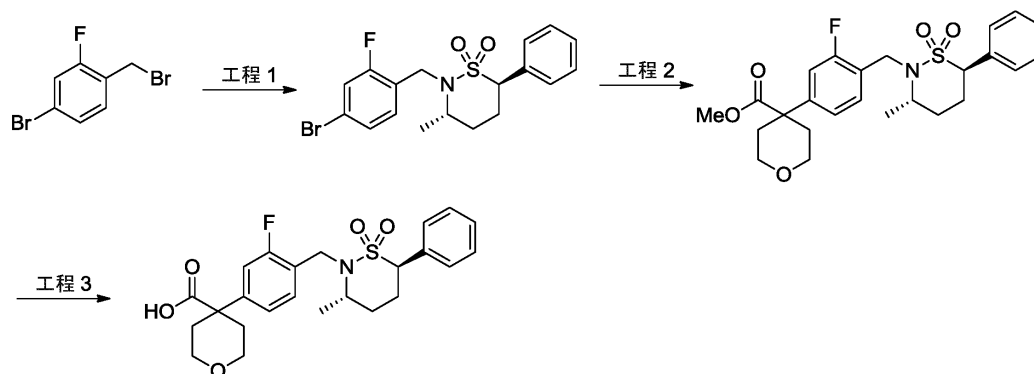
30

## 【 0 7 1 6 】

実施例 1 5 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( ( ( 3 S , 6 R ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル ) メチル ) フェニル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸

40

## 【化 4 1】



10

## 【0717】

工程 1 : (3S, 6R) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジル) - 3 - メチル - 6 - フェニル - 1, 2 - チアジナン 1, 1 - ジオキシド

0 で、N, N - ジメチルホルムアミド (300 mL) 中の (3S, 6R) - 3 - メチル - 6 - フェニル - チアジナン 1, 1 - ジオキシド (22.9 g, 102 mmol) 及び 4 - ブロモ - 1 - (ブロモメチル) - 2 - フルオロ - ベンゼン (28.6 g, 107 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中 60%, 4.27 g, 107 mmol) を少量ずつ加えた。次に、反応物を 0 で 1 時間攪拌し、その後室温に温め、その温度で更に 4 時間攪拌した。次に、水 (500 mL) を加え、沈殿物を濾過により回収し、真空下で 3 時間乾燥させ、粗物質を与えた。粗固体にヘプタン 750 mL を加え、懸濁液を加熱還流した。還流条件下、発生した物質の溶解が完了するまで、EtOAc をゆっくりと加えた (約 250 mL の EtOAc)。次に、溶液を熱濾過に付して固体の不純物を除去し、次に室温に冷やし、その後 4 で 16 時間保存した。結晶化が発生し、結晶を濾過により回収して、(3S, 6R) - 2 - [(4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル)メチル] - 3 - メチル - 6 - フェニル - チアジナン 1, 1 - ジオキシドを与えた (34 g, 82.5 mmol, 収率 81%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) 7.55 - 7.31 (m, 8H), 4.61 - 4.43 (m, 2H), 4.41 - 4.29 (m, 1H), 4.23 - 4.00 (m, 1H), 2.48 - 2.34 (m, 1H), 2.18 - 2.03 (m, 1H), 1.92 - 1.72 (m, 1H), 1.72 - 1.58 (m, 1H), 1.12 - 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

20

30

## 【0718】

工程 2 : メチル 4 - (3 - フルオロ - 4 - ((3S, 6R) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1, 2 - チアジナン - 2 - イル)メチル)フェニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボキシラート

フラスコに、(3S, 6R) - 2 - [(4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル)メチル] - 3 - メチル - 6 - フェニル - チアジナン 1, 1 - ジオキシド (10.0 g, 24.3 mmol)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (1.39 g, 2.43 mmol) 及び 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジ - i - プロポキシ - 1, 1' - ビフェニル (1.15 g, 2.43 mmol) を入れ、窒素で 2 分間パージした。テトラヒドロフラン (120 mL)、メチル テトラヒドロピラン - 4 - カルボキシラート (B, 2.5 当量、60.6 mmol, 100 質量%) 及び亜鉛クロロ 2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジドリチウムクロリド錯体 (THF 中 0.65 M, 93 mL, 60.6 mmol) を続けて加え、反応物を 60 で 2 時間攪拌した。次に、反応物を室温に冷やし、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (100 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 x 100 mL) で抽出した。合わせた抽出物を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン中の 0% ~ 100% EtOAc) により精製して、メチル 4 - [3 - フルオロ - 4 - [(3S, 6R) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキソ - 6 - フェニル - チアジナン - 2 - イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン - 4 - カルボキシラートを与えた (6.5 g, 14 mmol, 収率 56%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.33 (m, 3H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 4.58 -

40

50

4.47 (m, 2H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 4.20 - 4.06 (m, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 2H), 3.66 - 3.60 (s, 3H), 3.47 - 3.36 (m, 2H), 2.47 - 2.31 (m, 3H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.96 - 1.74 (m, 3H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.15 - 1.07 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

【0719】

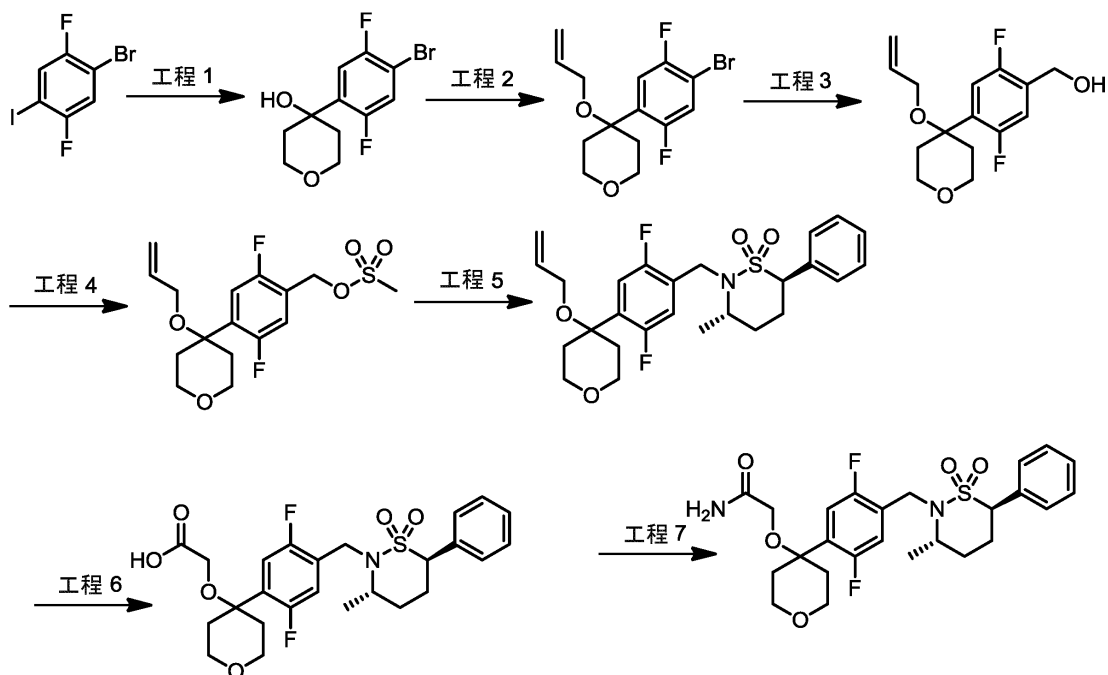
工程3： 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( ( ( 3 S , 6 R ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル ) メチル ) フェニル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸

テトラヒドロフラン ( 60 mL ) 及び水 ( 20 mL ) 中のメチル 4 - [ 3 - フルオロ - 4 - [ [ ( 3 S , 6 R ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - 6 - フェニル - チアジナン - 2 - イル ] メチル ] フェニル ] テトラヒドロピラン - 4 - カルボキシレート ( 5 . 67 g、11 . 9 mmol ) の溶液に、水酸化リチウム水和物 ( 5 . 0 g、11 . 9 mmol ) を加え、反応物を室温で72時間撹拌した。次に、反応物を水 ( 50 mL ) で希釈し、1N HClを用いてpHを約1に調整した。生成物をEtOAc ( 3 x 75 mL ) で抽出し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー ( ヘプタン中の0% ~ 100% EtOAc ) により精製して、4 - [ 3 - フルオロ - 4 - [ [ ( 3 S , 6 R ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - 6 - フェニル - チアジナン - 2 - イル ] メチル ] フェニル ] テトラヒドロピラン - 4 - カルボン酸を与えた ( 4 . 0 g、8 . 7 mmol、収率73% )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO ) 7.54 - 7.43 (m, 3H), 7.43 - 7.33 (m, 3H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 4.58 - 4.46 (m, 2H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 4.19 - 4.05 (m, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 2H), 3.51 - 3.38 (m, 2H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.38 - 2.30 (m, 2H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 3H), 1.72 - 1.61 (m, 1H), 1.15 - 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0720】

実施例16 2 - { [ 4 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - { [ ( 3 S , 6 R ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル ] メチル } フェニル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] オキシ } アセトアミド

【化42】



【0721】

工程1： 4 - ( 4 - ブロモ - 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - テトラヒドロ - ピラン - 4 - オール

- 30 で、THF ( 50 mL ) 中の2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ブロモヨードベンゼン (



5.0 g、15.7 mmol) の撹拌した溶液に、iPrMgCl (8.65 mL、17.3 mmol、THF 中 2.0 M) を加えた。1 時間後に、THF (20 mL) 中のテトラヒドロピラン - 4 - オン (1.73 mL、18.8 mmol) の溶液を加え、反応物を 0.5 時間撹拌し、その後、室温に温めた。16 時間後、反応物を NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) でクエンチし、EtOAc で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、そして真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 80 % EtOAc / シクロヘキサン) により精製して、標記化合物を橙色の油状物として与えた (740 mg)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.31 (2H, d, J=7.0, 12.9 Hz), 3.90 (4H, ddd, J=5.0, 5.0, 3.4 Hz), 3.49 (1H, d, J=8.3 Hz), 2.36 (4H, qd, J=6.7, 11.5 Hz)。

【0722】

10

工程 2: 4 - アリルオキシ - 4 - (4 - ブロモ - 2, 5 - ジフルオロ - フェニル) - テトラヒドロ - ピラン

0 で、DME (12 mL) 中の工程 1 からの生成物 (1.16 g、3.96 mmol) の撹拌した溶液に、NaH (鉱油中 60 % 分散液の 238 mg、5.94 mmol) を加えた。反応物を 0.5 時間撹拌し、その後、臭化アリル (0.51 mL、5.94 mmol) を加え、そして反応物を室温で 1 時間撹拌した。反応物をブライン (30 mL) でクエンチし、EtOAc で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、そして真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 80 % EtOAc / シクロヘキサン) により精製して、標記化合物を油状物として与えた (1.19 g)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.26 (1H, s), 7.21 (1H, dq, J=6.0, 16.5 Hz), 5.97 - 5.83 (1H, m), 5.31 (1H, ddd, J=1.6, 3.3, 17.1 Hz), 5.17 (1H, dd, J=1.6, 10.3 Hz), 3.95 - 3.77 (4H, m), 3.72 - 3.68 (2H, m), 2.23 - 2.00 (4H, m)。

20

【0723】

工程 3: [4 - (4 - アリルオキシ - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - 2, 5 - ジフルオロ - フェニル] - メタノール

- 78 で、THF (32 mL) 中の工程 2 からの生成物 (1.19 g、3.57 mmol) の撹拌した溶液に、nBuLi (2.14 mL、5.36 mmol のヘキサン中 2.5 M 溶液) を加えた。反応物を 0.5 時間撹拌し、その後、DMF (1.16 mL、14.28 mmol) を加え、0.5 時間後に、反応物を室温に温めた。1 時間後室温で、反応物を NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) でクエンチし、EtOAc で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、そして真空下で濃縮した。残留物を MeOH (20 mL) に溶解し、0 に冷却し、NaBH<sub>4</sub> (542 mg、14.28 mmol) を少量ずつ加えた。1 時間後に、反応物を H<sub>2</sub>O (20 mL) でクエンチし、EtOAc で抽出し、合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、そして真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 80 % EtOAc / シクロヘキサン) により精製して、標記化合物を油状物として与えた (968 mg)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.20 - 7.01 (2H, m), 5.98 - 5.84 (1H, m), 5.31 (1H, dd, J=1.7, 17.2 Hz), 5.18 - 5.13 (1H, m), 4.74 (2H, d, J=5.3 Hz), 3.97 - 3.76 (4H, m), 3.69 (2H, dd, J=1.5, 3.8 Hz), 2.14 (4H, ddd, J=7.3, 18.5, 24.8 Hz)。

30

【0724】

工程 4: メタンスルホン酸 4 - (4 - アリルオキシ - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - 2, 5 - ジフルオロ - ベンジルエステル

40

0 で、DCM (34 mL) 中の工程 3 からの生成物 (968 mg、3.41 mmol) の撹拌した溶液に、メタンスルホンクロリド (0.33 mL、4.43 mmol) を加え、続いてトリエチルアミン (0.71 mL、5.12 mmol) を加えた。1 時間後に、反応物を真空下で濃縮し、残留物を相分離器で濾過し、フラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 70 % EtOAc / シクロヘキサン) を用いて精製し、標記化合物を油状物として与えた (1.05 mg)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.20 - 7.10 (2H, m), 5.98 - 5.84 (1H, m), 5.36 - 5.15 (4H, m), 3.94 - 3.69 (6H, m), 3.06 (3H, s), 2.21 - 2.00 (4H, m) ;

【0725】

工程 5: (3S, 6R) - 2 - [4 - (4 - アリルオキシ - テトラヒドロ - ピラン - 4

50

-イル)-2,5-ジフルオロ-ベンジル]-3-メチル-6-フェニル-[1,2]チアジナン1,1-ジオキシド

DMA (6 mL) 中の工程 4 からの生成物 (1.05 g、2.90 mmol) の攪拌した溶液に、(3S, 6R)-3-メチル-6-フェニル-[1,2]チアジン-1,1-ジオキシド (587 mg、2.61 mmol) を加え、続いて  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.42 g、4.35 mmol) を加え、反応物を 16 時間攪拌した。反応物をブライン (20 mL) でクエンチし、EtOAc で抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、そして真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (0~80% EtOAc / シクロヘキサン) により精製して、標記化合物を泡状物として与えた (1.26 g)。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.50 - 7.34 (6H, m), 7.01 (1H, dd,  $J=6.1, 11.2$  Hz), 5.98 - 5.84 (1H, m), 5.30 (1H, ddd,  $J=1.7, 3.4, 17.2$  Hz), 5.15 (1H, dd,  $J=1.7, 10.3$  Hz), 4.45 (2H, dd,  $J=18.0, 40.4$  Hz), 4.04 - 3.76 (5H, m), 3.72 - 3.66 (2H, m), 2.74 - 2.57 (1H, m), 2.27 - 2.01 (6H, m), 1.83 - 1.73 (2H, m), 1.43 (3H, s)。

10

#### 【0726】

工程 6: {4-[2,5-ジフルオロ-4-(3S, 6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニル-1,2-チアジナン-2-イルメチル]-フェニル}-テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ}-酢酸

EtOAc (3 mL)、 $\text{CH}_3\text{CN}$  (3 mL) 及び  $\text{H}_2\text{O}$  (4.5 mL) 中の工程 5 からの生成物 (0.3 g、0.611 mmol) の攪拌した溶液に、メタ過ヨウ素酸ナトリウム (915 mg、4.28 mmol) を加え、続いて  $\text{RuCl}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (2.7 mg、0.012 mmol) を加え、反応物を 1 時間攪拌した。反応物を 1N HCl (10 mL) でクエンチし、EtOAc で抽出し、合わせた抽出物をメタ重亜硫酸ナトリウム (30 mL)、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、真空下で濃縮して、標記化合物を白色の固体として与えた。LCMS 保持時間 3.79 分、 $m/z$  532 [M+Na]。

20

#### 【0727】

工程 7: 2-{[4-(2,5-ジフルオロ-4-{[3S, 6R)-3-メチル-1,1-ジオキシド-6-フェニル-1,2-チアジナン-2-イル]メチル}フェニル)-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]オキシ}アセトアミド

DCM (10 mL) 中の工程 6 からの生成物 (250 mg、0.491 mmol) の攪拌した溶液に、DMF (2 滴) を加え、続いて塩化オキサリル (50  $\mu\text{L}$ 、0.589 mmol) を加えた。反応物を 1 時間攪拌し、真空下で濃縮し、残留物を DCM (5 mL) に溶解し、2M  $\text{NH}_3$  / MeOH (5 mL) を加えた。1.5 時間後、反応物を真空下で濃縮し、MDAP により精製して、標記化合物を白色の固体として与えた (155 mg)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO) 7.46 - 7.15 (7H, m), 4.58 - 4.48 (1H, m), 4.37 (1H, d,  $J=17.8$  Hz), 4.17 - 4.06 (1H, m), 3.80 - 3.63 (6H, m), 3.47 (2H, s), 2.46 - 2.37 (1H, m), 2.14 - 1.98 (6H, m), 1.85 - 1.73 (1H, m), 1.65 (1H, dd,  $J=2.1, 14.1$  Hz), 1.11 (3H, d,  $J=6.9$  Hz)。LCMS 保持時間 3.66 分、 $m/z$  531 [M+Na]。

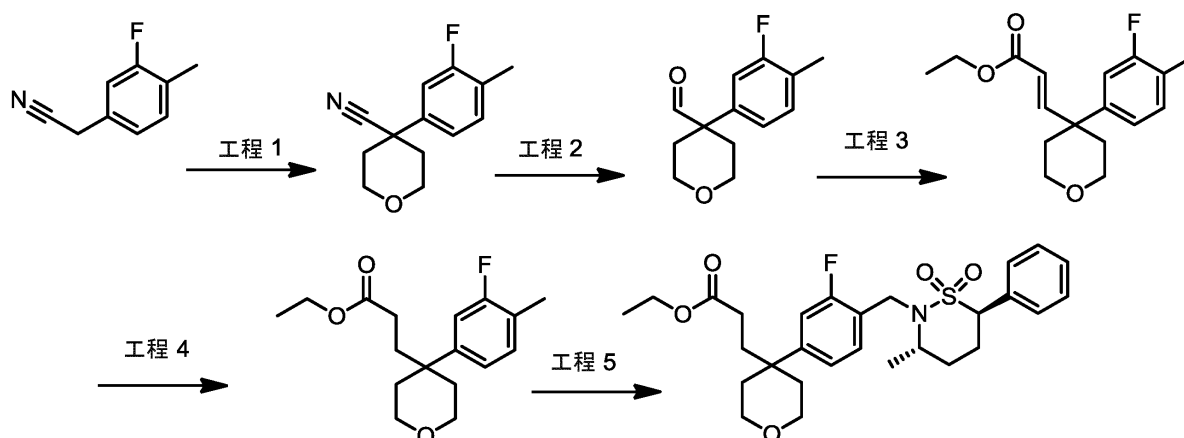
30

#### 【0728】

実施例 18 エチル 3-[4-(3-フルオロ-4-{[3S, 6R)-3-メチル-1,1-ジオキシド-6-フェニル-1,2-チアジナン-2-イル]メチル}フェニル)-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]プロパノアート

40

## 【化 4 3】



10

## 【 0 7 2 9 】

工程 1： 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル ) - テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボニトリル

50 % NaOH ( w / w 、 8 mL ) 中の ( 3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル ) アセトニトリル、 ( 745 mg 、 5 mmol ) 、 クロロ - 2 - ( 2 - クロロエトキシ ) エタン ( 586  $\mu$ L 、 5 . 0 mmol ) 及びヘキサデシルトリブチルホスホニウムブロミド ( 130 mg 、 0 . 25 mmol ) の混合物を、 100 で 1 . 5 時間加熱した。冷却した反応物を、  $H_2O$  ( 30 mL ) でクエンチし、 EtOAc で抽出し、  $MgSO_4$  で乾燥させ、そして真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー ( 10 ~ 20 % EtOAc / シクロヘキサン ) により精製して、標記化合物を黄色の固体として与えた ( 600 mg ) 。 LCMS 保持時間 3 . 78 分、分子イオンでない。

20

## 【 0 7 3 0 】

工程 2： 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル ) - テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボアルデヒド

- 78 で、  $CH_2Cl_2$  ( 10 mL ) 中の工程 1 からの生成物 ( 929 mg 、 4 . 2 mmol ) の攪拌した溶液に、 DIBAL - H ( 4 . 4 mL 、 4 . 4 mmol の  $CH_2Cl_2$  中 1 M 溶液 ) を 3 分間かけて加えた。 2 . 5 時間後、 EtOH ( 5 滴 ) を加え、続いて 1 N HCl ( 4 mL ) を加え、反応物を、室温に温めながら 0 . 5 時間かけて攪拌した。有機相及び抽出物を  $MgSO_4$  で乾燥させ、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー ( 20 ~ 33 % EtOAc / シクロヘキサン ) により精製して、標記化合物を無色の油状物として与えた ( 650 mg ) 。 LCMS 保持時間 3 . 79 分、  $m/z$  223.2 [M+1]。

30

## 【 0 7 3 1 】

工程 3： ( E ) - 3 - [ 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル ) - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ] - アクリル酸エチルエステル

無水 THF ( 25 mL ) 中の工程 2 からの生成物 ( 650 mg 、 2 . 9 mmol ) の溶液に、ジイソプロピルアミン ( 4 . 5 mL 、 26 mmol ) 及び臭化リチウム ( 750 mg 、 8 . 67 mmol ) を加え、続いて 20 分間後にトリエチルホスホノアセタート ( 1 . 72 mL 、 8 . 67 mmol ) を加えた。室温で一晩静置した後、更にジイソプロピルアミン ( 2 mL ) 、臭化リチウム ( 300 mg ) 及びトリエチルホスホノアセタート ( 0 . 6 mL 、 8 . 67 mmol ) を加え、反応物を 24 時間静置した。反応物を 1 N HCl / EtOAc に分配し、 1 N HCl 、  $H_2O$  で洗浄し、次に  $MgSO_4$  で乾燥させ、そして真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー ( 0 ~ 25 % EtOAc / シクロヘキサン ) により精製して、標記化合物を無色の油状物として与えた ( 750 mg ) 。 LCMS 保持時間 4 . 19 分、分子イオンでない。

40

## 【 0 7 3 2 】

工程 4： 3 - [ 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル ) - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ] - プロピオン酸エチルエステル

50

EtOH中(40 mL)中の工程3からの生成物(750 mg)、10% Pd-C(300 mg)とギ酸アンモニウム(1.6 g、26 mmol)との混合物を、還流下で10分間加熱した。冷却した反応物をHyfloのパットで濾過し、フィルターケーキをEtOHで洗浄した。濾液を真空下で濃縮し、EtOAc/H<sub>2</sub>Oに分配し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(0~10% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)により精製して、標記化合物を無色の油状物として与えた(550 mg)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.15 (1H, dd, J=8.2, 8.2 Hz), 4.06 - 3.99 (2H, m), 3.78 (2H, ddd, J=3.9, 5.3, 11.7 Hz), 3.58 - 3.48 (2H, m), 2.25 (3H, d, J=1.6 Hz), 2.13 - 2.03 (2H, m), 2.04 (2H, s), 1.99 - 1.89 (4H, m), 1.87 - 1.75 (2H, m), 1.19 (3H, t, J=7.5 Hz)。LCMS 保持時間4.18分、分子イオンでない。

10

## 【0733】

工程5: エチル 3-[4-(3-フルオロ-4-{[(3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキシド-6-フェニル-1, 2-チアジナン-2-イル]メチル}フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]プロパノアート

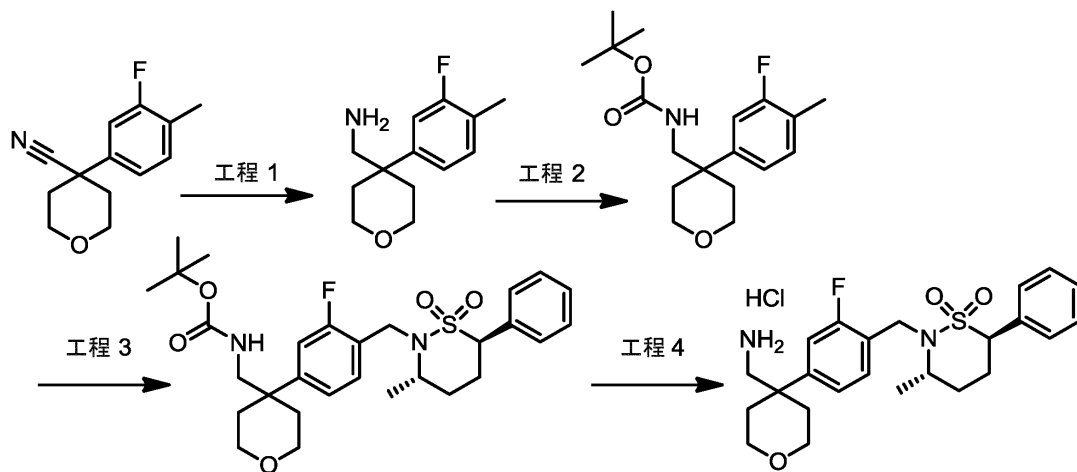
工程4からの生成物(550 mg、1.87 mmol)を、実施例9に記載のように反応させて、標記化合物を白色の固体として与えた(220 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 7.49 - 7.33 (6H, m), 7.18 - 7.09 (2H, m), 4.52 - 4.45 (2H, m), 4.35 (1H, d, J=17.5 Hz), 4.14 - 4.04 (1H, m), 3.89 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.64 - 3.62 (2H, m), 3.37 - 3.30 (2H, m), 2.45 - 2.35 (1H, m), 2.11 - 1.98 (2H, m), 1.85 - 1.70 (9H, m), 1.09 - 1.04 (6H, m)。LCMS 保持時間5.27分、m/z 518.1 [M+1]。

20

## 【0734】

実施例19 1-[4-(3-フルオロ-4-{[(3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキシド-6-フェニル-1, 2-チアジナン-2-イル]メチル}フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]メタンアミン塩化水素

## 【化44】



30

## 【0735】

工程1: C-[4-(3-フルオロ-4-メチル-フェニル)-テトラヒドロ-ピラン-4-イル]-メチルアミン

40

無水THF(30 mL)中の4-(3-フルオロ-4-メチル-フェニル)-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボニトリル(700 mg、3.2 mmol)の溶液に、LiAlH<sub>4</sub>(THF中2M溶液の2.5 mL、5 mmol)を滴下し、反応物を18時間撹拌した。反応物をH<sub>2</sub>Oで注意深くクエンチし、1N NaOH(1 mL)で10分間撹拌し、濾過し、濾液を真空下で濃縮して、標記化合物を油状物として与えた(720 mg)。

## 【0736】

工程2: [4-(3-フルオロ-4-メチル-フェニル)-テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

工程1からの生成物(720 mg、3.2 mmol)を、DCM(50 mL)及びトリエチルア

50

ミン ( 0 . 5 5 mL、4 mmol ) に溶解し、続いてジ - tert - ブチルジカルボナート ( 0 . 7 6 g、3 . 5 mmol ) に溶解し、反応物を室温で 1 . 5 時間静置した。反応物を真空下で濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( 0 ~ 2 5 % E t O A c / シクロヘキサン ) を用いて精製し、標記化合物を無色の油状物として与えた ( 6 0 0 mg )。

【 0 7 3 7 】

工程 3 : { 4 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( ( 3 S , 6 R ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - 6 - フェニル - 1 \* 6 \* - [ 1 , 2 ] チアジナン - 2 - イルメチル ) - フェニル ] - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

工程 2 からの生成物 ( 6 0 0 mg、1 . 8 5 mmol ) を、実施例 9 に記載のように反応させて、標記化合物を白色の固体として与えた ( 2 7 0 mg )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO ) 7.46 - 7.33 (6H, m), 7.16 - 7.03 (2H, m), 6.66 (1H, dd, J=6.2, 6.2 Hz), 4.51 - 4.43 (2H, m), 4.33 (1H, d, J=17.4 Hz), 4.09 (1H, dd, J=6.8, 10.7 Hz), 3.69 - 3.65 (2H, m), 3.06 (2H, d, J=6.3 Hz), 2.46 - 2.36 (1H, m), 2.08 (1H, dd, J=3.2, 13.8 Hz), 1.94 (2H, d, J=13.7 Hz), 1.84 - 1.62 (4H, m), 1.25 (9H, s), 1.15 (1H, s), 1.06 (3H, d, J=6.8 Hz)。L C M S 保持時間 5 . 2 1 分、m/z 547.2 [M+1]。

【 0 7 3 8 】

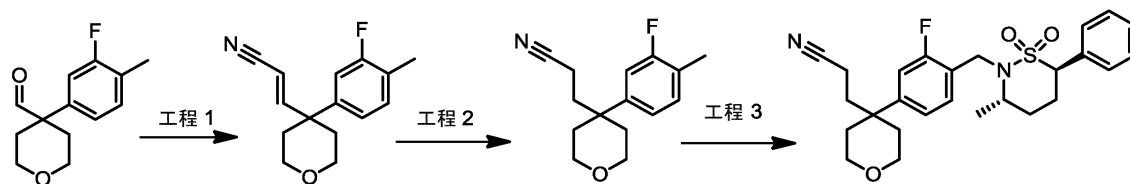
工程 4 : 1 - [ 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - { [ ( 3 S , 6 R ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル ] メチル } フェニル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] メタンアミン塩化水素

工程 3 からの生成物 ( 9 5 0 mg、1 . 7 mmol ) を、4 N H C l / ジオキサン ( 1 0 mL ) に溶解し、1 時間静置した。固体を濾過により回収し、E t <sub>2</sub> O で洗浄して、標記化合物を白色の固体として与えた ( 7 5 0 mg )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO ) 7.49 - 7.34 (6H, m), 7.18 - 7.06 (2H, m), 4.52 - 4.45 (2H, m), 4.35 (1H, d, J=17.4 Hz), 4.14 - 4.06 (1H, m), 3.68 - 3.60 (2H, m), 3.38 - 3.32 (2H, m), 3.33 (2H, d, J=9.1 Hz), 2.61 (2H, s), 2.46 - 2.36 (1H, m), 2.11 - 1.90 (3H, m), 1.82 - 1.71 (3H, m), 1.64 (1H, dd, J=2.2, 14.2 Hz), 1.27 - 1.27 (2H, m), 1.07 (3H, d, J=6.9 Hz)。L C M S 保持時間 3 . 2 3 分、m/z 447.1 [M+1]。

【 0 7 3 9 】

実施例 2 0 3 - [ 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - { [ ( 3 S , 6 R ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル ] メチル } フェニル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] プロパンニトリル

【 化 4 5 】



【 0 7 4 0 】

工程 1 : 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル ) - テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボアルデヒド

P h C H <sub>3</sub> ( 1 5 mL ) 中の 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル ) - テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボアルデヒド ( 7 0 0 mg、3 . 1 5 mmol )、(トリフェニルホスホラニリデン)アセトニトリル ( 1 . 0 5 g、3 . 5 mmol ) の溶液を、9 0 ° で 1 時間加熱した。反応物を真空下で濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( 2 0 ~ 3 3 % E t O A c / シクロヘキサン ) を用いて精製し、標記化合物を無色の油状物として与えた ( 5 8 0 mg )。L C M S 保持時間 3 . 8 5 分、m/z 246.2 [M+1]。

【 0 7 4 1 】

工程 2 : ( E ) - 3 - [ 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル ) - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ] - アクリロニトリル

EtOH (30 mL) 中の工程 1 からの生成物 (580 mg、2.4 mmol)、10% Pd-C (250 mg) 及びギ酸アンモニウム (1.5 g、24 mmol) の混合物を、還流下で 5 分間加熱した。冷却した反応物を Hyflo のパットで濾過し、フィルターケーキを EtOH で洗浄した。濾液を真空下で濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (10 ~ 20% EtOAc / シクロヘキサン) を用いて精製し、標記化合物を無色の油状物として与えた (550 mg)。LCMS 保持時間 3.75 分、m/z 248.2 [M+1]。

【0742】

工程 3 : 3 - [ 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - { [ ( 3 S , 6 R ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル ] メチル } フェニル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] プロパンニトリル

10

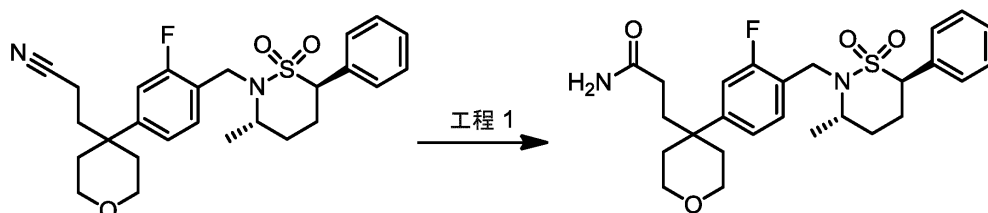
工程 2 からの生成物 (550 mg、2.23 mmol) を、実施例 9 に記載のように反応させて、標記化合物を白色の固体として与えた (350 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 7.51 - 7.34 (6H, m), 7.20 - 7.12 (2H, m), 4.52 - 4.45 (2H, m), 4.35 (1H, d, J=17.4 Hz), 4.14 - 3.99 (1H, m), 3.69 - 3.63 (2H, m), 3.38 - 3.30 (2H, m), 2.45 - 2.30 (1H, m), 2.12 - 1.63 (12H, m)。LCMS 保持時間 4.87 分、m/z 471.1 [M+1]。

【0743】

実施例 21 3 - [ 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - { [ ( 3 S , 6 R ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル ] メチル } フェニル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] プロパンアミド

【化 46】

20



【0744】

工程 1 : 3 - [ 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - { [ ( 3 S , 6 R ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル ] メチル } フェニル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] プロパンアミド

30

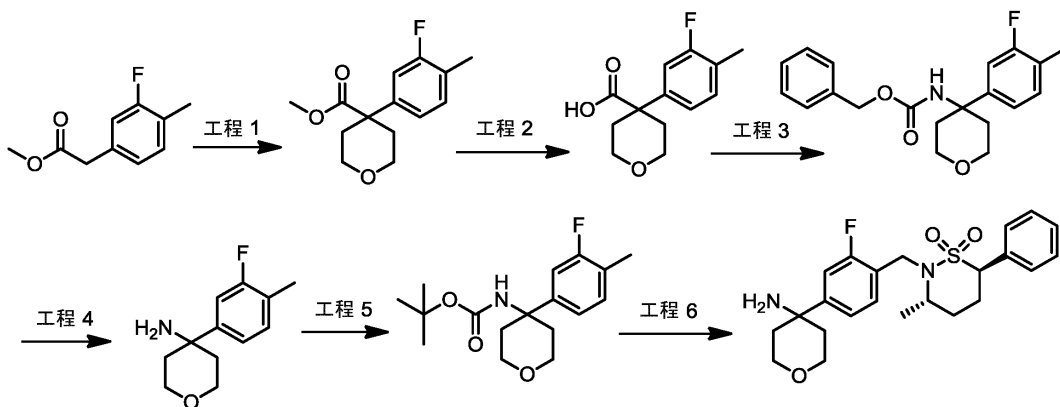
EtOH (10 mL) 中の 3 - [ 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - { [ ( 3 S , 6 R ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル ] メチル } フェニル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] プロパンニトリル (80 mg、0.169 mmol) とヒドリド (ジメチル亜ホスフィン酸 - kP) [水素ビス (ジメチルホスフィニト - kP)] 白金 (II) (4 mg) との混合物を、還流下で 8 時間加熱した。反応物を室温で一晩静置し、加熱還流し、H<sub>2</sub>O (4 mL) を加え、そして EtOH を蒸発させた。冷却により形成した白色の固体を回収して、標記化合物 978 mg を与えた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 7.49 - 7.33 (6H, m), 7.18 - 7.07 (3H, m), 6.58 (1H, s), 4.52 - 4.45 (2H, m), 4.35 (1H, d, J=17.4 Hz), 4.15 - 4.04 (1H, m), 3.69 - 3.60 (2H, m), 3.41 - 3.33 (2H, m), 2.45 - 2.36 (1H, m), 2.12 - 2.03 (1H, m), 1.98 (2H, dd, J=3.0, 13.1 Hz), 1.84 - 1.57 (8H, m), 1.07 (3H, d, J=6.9 Hz)。LCMS 保持時間 4.87 分、m/z 489.1 [M+1]。

40

【0745】

実施例 22 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - { [ ( 3 S , 6 R ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル ] メチル } フェニル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - アミン

## 【化 4 7】



10

## 【 0 7 4 6 】

工程 1 : 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル ) - テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボン酸メチルエステル

0 で、NMP ( 100 mL ) 中のブromo - 2 - ( 2 - ブロモエトキシ ) エタン ( 21 . 4 g、92 . 2 mmol ) と NaH ( 鉱油中 60 % 分散液の 7 . 7 g、192 mmol ) との混合物を、内部温度を 25 未満に保持しながら、NMP ( 50 mL ) 中の ( 3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル ) - 酢酸メチルエステル ( 14 g、76 . 8 mmol ) の溶液で処理した。添加の完了により、冷却浴を取り外し、攪拌を 18 時間続けた。反応物を EtOAc / H<sub>2</sub>O に分配し、EtOAc で抽出し、合わせた抽出物を H<sub>2</sub>O、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、そして真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー ( 0 ~ 20 % EtOAc / シクロヘキサン ) による精製が、標記化合物を無色の油状物として与え、これを静置して凝固させた ( 11 . 35 g )。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.18 - 7.11 (1H, m), 7.05 - 7.00 (2H, m), 3.96 - 3.87 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.66 - 3.49 (2H, m), 2.48 (2H, dd, J=2.9, 13.6 Hz), 2.25 (3H, d, J=1.8 Hz), 1.99 - 1.90 (2H, m)。

20

## 【 0 7 4 7 】

工程 2 : 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル ) - テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボン酸

MeOH ( 40 mL ) 中の工程 1 からの生成物 ( 4 . 69 g、18 . 5 mmol ) の溶液を、H<sub>2</sub>O ( 10 mL ) 中の NaOH ( 2 . 23 g、55 . 7 mmol ) で処理し、反応物を 50 に 2 時間加熱した。冷却した反応物を真空下で蒸発させ、残留物を H<sub>2</sub>O に溶解し、そして Et<sub>2</sub>O で洗浄した。水相を 2N HCl で酸性化し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空下で濃縮して、標記化合物を白色の固体として与えた ( 4 . 05 g )。 <sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.18 - 7.03 (3H, m), 3.96 - 3.87 (2H, m), 3.66 - 3.56 (2H, m), 2.47 (2H, d, J=13.3 Hz), 2.25 (3H, d, J=1.7 Hz), 2.01 - 1.90 (2H, m)。

30

## 【 0 7 4 8 】

工程 3 : [ 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル ) - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ] - カルバミン酸ベンジルエステル

PhCH<sub>3</sub> ( 40 mL ) 中の工程 2 からの生成物 ( 4 . 05 g、16 . 9 mmol )、ジフェニルホスホリルアジド ( 5 . 15 g、18 . 6 mmol )、n - ブタノール ( 2 . 2 g、20 . 3 mmol ) 及び Et<sub>3</sub>N ( 2 . 06 g、20 . 3 mmol ) の溶液を、90 に 18 時間加熱した。冷却した反応物を真空下で蒸発させて、残留物を EtOAc に溶解し、そして 0 . 5M クエン酸で洗浄した。有機相を H<sub>2</sub>O、NaHCO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>O、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、そして真空下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー ( 0 ~ 40 % EtOAc / シクロヘキサン ) を用いて精製し、標記化合物を無色のガム状物として与えた ( 5 . 8 g )。 <sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.40 - 7.28 (6H, m), 7.19 - 6.98 (3H, m), 5.11 (1H, s), 5.01 (2H, s), 3.89 - 3.68 (4H, m), 2.24 (

40

50

3H, d, J=1.7 Hz), 2.21 - 2.05 (3H, m)。

【 0 7 4 9 】

工程 4 : 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル ) - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミン

I M S ( 6 0 mL ) 中の工程 2 からの生成物 ( 5 . 8 g 、 1 6 . 8 mmol ) の溶液に、 1 0 % P d - C ( 6 0 0 mg ) を加え、フラスコを排気し、バルーンから水素でパージし、そして 1 8 時間撹拌した。反応物を P T F E フィルターで濾過し、濾液を真空下で蒸発させて、標記化合物を粘着性固体 ( 3 . 5 g ) として与えた。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO ) 7 . 33 - 7.22 ( 3H, m ), 3.90 - 3.78 ( 2H, m ), 3.57 - 3.50 ( 2H, m ), 2.21 ( 3H, d, J=1.8 Hz ), 2.07 - 1.95 ( 2H, m ), 1.61 ( 2H, d, J=13.3 Hz )。

10

【 0 7 5 0 】

工程 5 : [ 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル ) - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

D C E ( 3 5 mL ) 中の工程 4 からの生成物 ( 3 . 5 g 、 1 6 . 7 mmol ) 、ジ - tert - ブチルジカルボナート ( 4 . 0 2 g 、 1 8 . 3 mmol ) と E t <sub>3</sub> N ( 2 . 5 4 g 、 2 5 mmol ) との混合物を、 7 0 °C に 1 8 時間加熱した。冷却した反応物を、E t O A c / 0 . 5 M クエン酸に分配し、有機相を N a H C O <sub>3</sub> 、 H <sub>2</sub> O 、ブラインで洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、そして真空下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー ( 0 ~ 4 0 % E t O A c / シクロヘキサン ) を用いて精製し、標記化合物を無色のガム状物として与え、これを静置して凝固させた ( 4 . 5 3 g ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 18 - 7.00 ( 3H, m ), 4.85 ( 1H, s ), 3.90 - 3.70 ( 4H, m ), 2.24 ( 3H, d, J=1.6 Hz ), 2.17 - 2.06 ( 4H, m ), 1.44 - 1.27 ( 9H, m )。

20

【 0 7 5 1 】

工程 6 : 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - { [ ( 3 S , 6 R ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル ] メチル } フェニル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - アミン

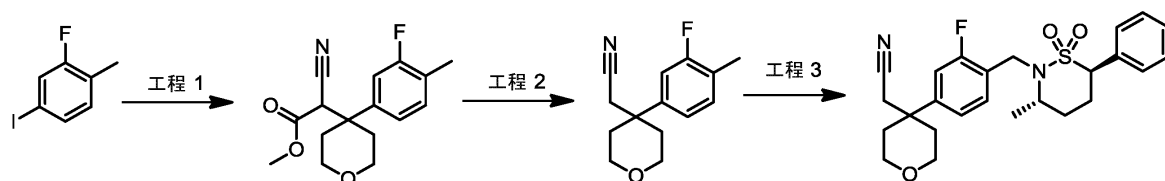
工程 5 からの生成物 ( 5 . 5 g 、 1 4 . 5 mmol ) を、実施例 9 そして次に実施例 4 、工程 4 に記載のように反応させ、その後、S C X カラムにより精製して、標記化合物を白色の固体として与えた ( 2 . 6 8 g ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 66 ( 1H, dd, J=8 . 1, 8.1 Hz ), 7.46 ( 2H, dd, J=1.7, 7.7 Hz ), 7.40 - 7.35 ( 3H, m ), 7.25 ( 1H, s ), 7.24 ( 1H, dd, J=2.0, 6.1 Hz ), 7.11 ( 1H, dd, J=1.8, 12.3 Hz ), 4.49 ( 2H, dd, J=14.8, 51.3 Hz ), 4.30 - 4.22 ( 1H, m ), 4.02 - 3.86 ( 3H, m ), 3.81 - 3.74 ( 2H, m ), 2.70 - 2.58 ( 1H, m ), 2.26 - 2.08 ( 3H, m ), 1.82 - 1.73 ( 2H, m ), 1.61 ( 2H, dd, J=1.2, 11 . 6 Hz ), 1.14 ( 3H, d, J=6.9 Hz )。L C M S 保持時間 3 . 3 4 分、m/z 416.1 [M+1]。

30

【 0 7 5 2 】

実施例 2 3 [ 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - { [ ( 3 S , 6 R ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル ] メチル } フェニル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] アセトニトリル

【 化 4 8 】



40

【 0 7 5 3 】

工程 1 : シアノ - [ 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル ) - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ] - 酢酸メチルエステル

T H F ( 1 5 mL ) 中の 2 - フルオロ - 4 - ヨードトルエン ( 1 . 6 g 、 6 . 6 5 mmol ) の溶液を、アルゴン雰囲気下で - 3 0 °C に冷却した。i P r M g C l ( T H F 中 2 M, 3 . 6 mL, 7 . 2 mmol ) を加えた。反応物を - 3 0 °C で 1 時間撹拌し、臭化銅 ( I ) ジメチ

50



ルスルフィド錯体 (30 mg) を加え、続いて THF (5 mL) に溶解したシアノ - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イリデン) - 酢酸エチルエステル (1.1 g、5.64 mmol) を加えた。反応物を 0.25 時間そして室温で 16 時間撹拌した。反応物を EtOAc / NH<sub>4</sub>Cl に分配し、有機相をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、そして真空下で濃縮した。

#### 【0754】

工程 2: [4 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル] - アセトニトリル

エチレングリコール (10 mL) 中の工程 1 からの生成物と KOH (0.63 g) との混合物を、190 で 0.5 時間加熱した。冷却した反応物を EtOAc / NH<sub>4</sub>Cl に分配し、有機相をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、そして真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (10 ~ 60% EtOAc / シクロヘキサン) による精製が、標記化合物を淡黄色の油状物として与えた (1.31 g)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.22 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.06 - 6.96 (2H, m), 3.83 - 3.74 (2H, m), 3.62 - 3.52 (2H, m), 2.57 (2H, s), 2.27 (4H, d, J=1.6 Hz), 2.22 - 2.19 (1H, m), 2.05 - 1.91 (2H, m)。

10

#### 【0755】

工程 3: [4 - (3 - フルオロ - 4 - { [(3S, 6R) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 6 - フェニル - 1, 2 - チアジナン - 2 - イル] メチル } フェニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル] アセトニトリル

20

工程 2 からの生成物 (162 mg、0.52 mmol) の溶液を、実施例 9 に記載のように反応させて、標記化合物を固体として与えた (125 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 7.54 - 7.22 (8H, m), 4.54 - 4.48 (2H, m), 4.37 (1H, d, J=17.5 Hz), 4.15 - 4.07 (1H, m), 3.72 - 3.66 (2H, m), 3.66 (2H, d, J=3.6 Hz), 2.91 (2H, s), 2.46 - 2.36 (1H, m), 2.13 - 2.05 (3H, m), 1.88 - 1.75 (3H, m), 1.64 (1H, dd, J=2.2, 14.2 Hz), 1.08 (3H, d, J=6.9 Hz)。LCMS 保持時間 4.74 分、m/z 457.1 [M+1]。

#### 【0756】

上記の同じ手順により作成した更なる化合物と一緒に、上記化合物を、RORc に対する IC<sub>50</sub> 値と一緒に、以下の表 4 に示す。

【表 4】

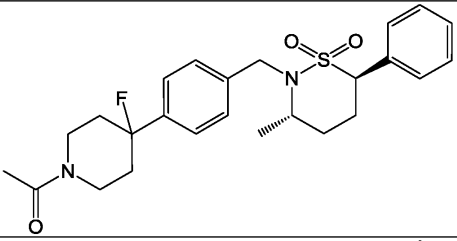
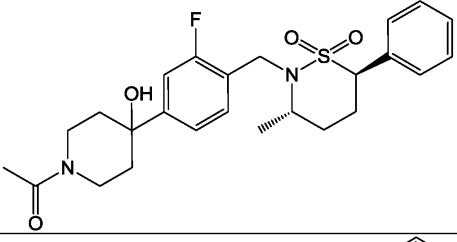
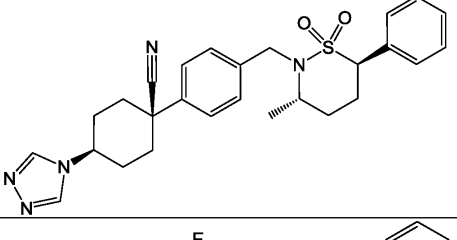
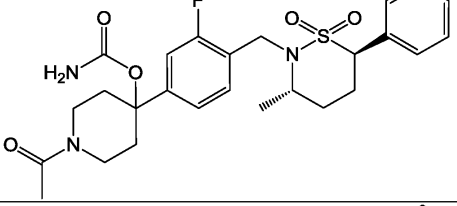
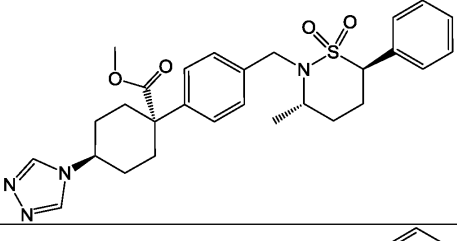
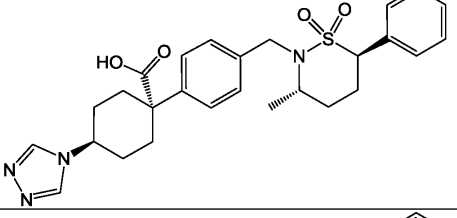
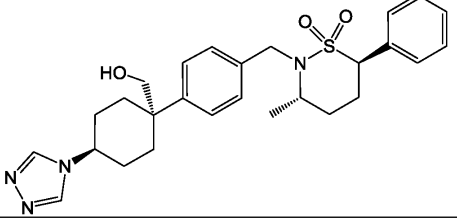
表 4

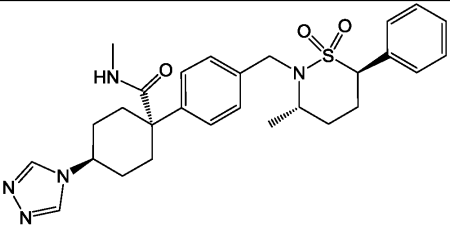
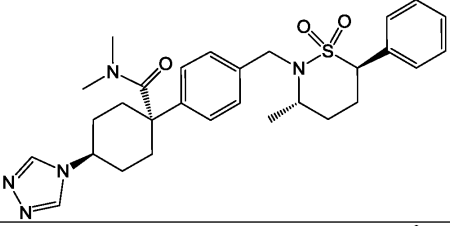
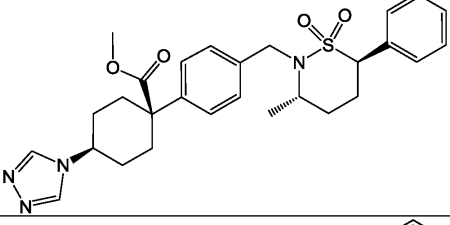
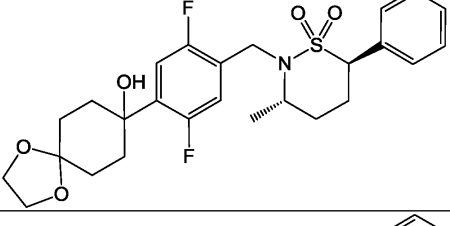
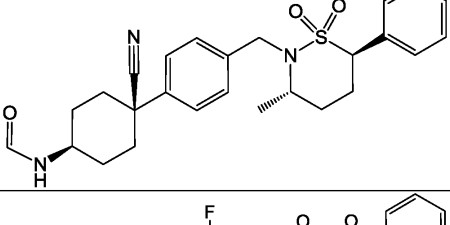
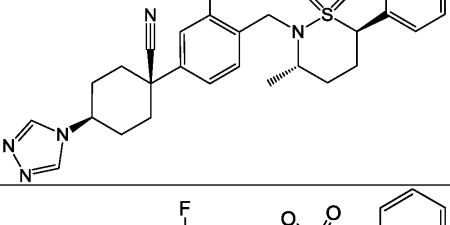
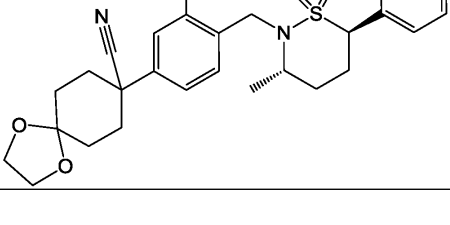
	構造	名称	IC <sub>50</sub>
1		1-[4-ヒドロキシ-4-[4-((S)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニル-[1,2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-ピペリジン-1-イル]-エタノン	0.120
2		(3S, 6R)-2-[2-フルオロ-4-(4-メチル-テトラヒドロ-ピラン-4-イルメトキシ)-ベンジル]-3-メチル-6-フェニル-[1,2]チアジナン 1,1-ジオキシド	0.067
3		[4-[3-フルオロ-4-((3S, 6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニル-[1,2]チアジナン-2-イルメチル)-フェノキシメチル]-テトラヒドロ-ピラン-4-イル]-メタノール	0.082
4		(3S, 6R)-2-[2-フルオロ-4-(4-メタン-スルホニルメチル-テトラヒドロ-ピラン-4-イルメトキシ)-ベンジル]-3-メチル-6-フェニル-[1,2]チアジナン 1,1-ジオキシド	0.046
5		(3S, 6R)-2-[2-フルオロ-4-(4-フルオロ-テトラヒドロ-ピラン-4-イルメトキシ)-ベンジル]-3-メチル-6-フェニル-[1,2]チアジナン 1,1-ジオキシド	0.160
6		4-[3-フルオロ-4-((3S, 6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニル-[1,2]チアジナン-2-イルメチル)-フェノキシメチル]-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボニトリル	0.220
7		1-[4-ヒドロキシ-4-[4-((3S, 6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニル-[1,2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-ピペリジン-1-イル]-エタノン	0.330

10

20

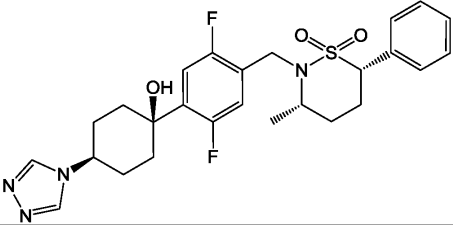
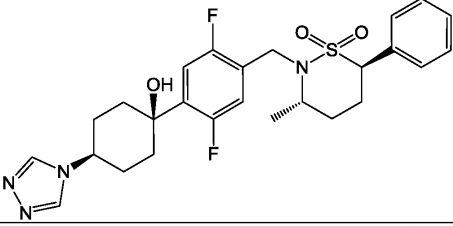
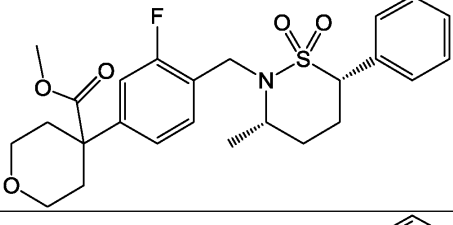
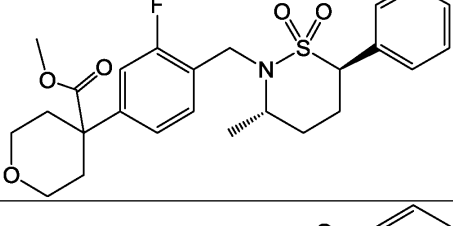
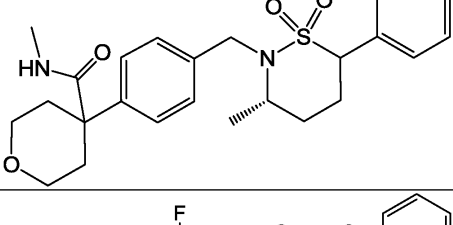
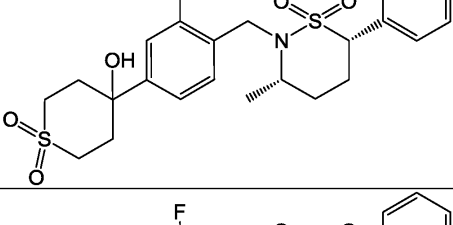
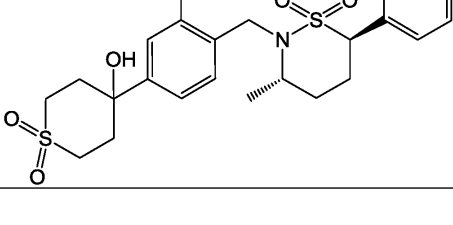
30

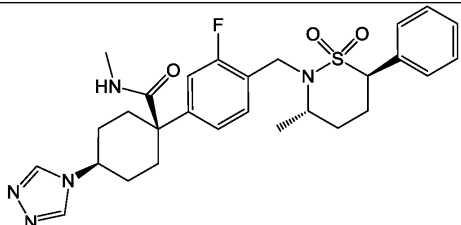
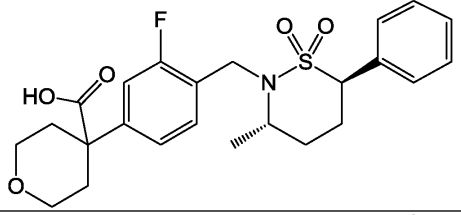
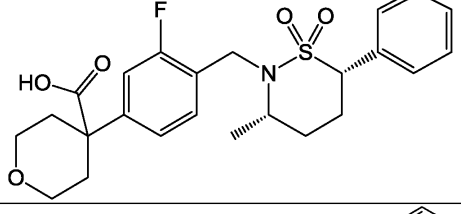
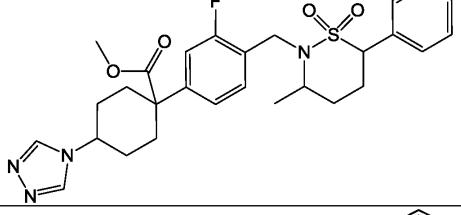
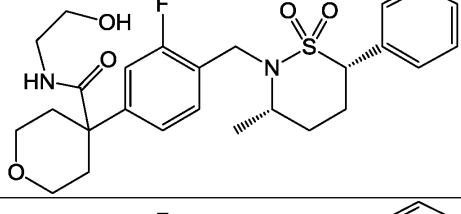
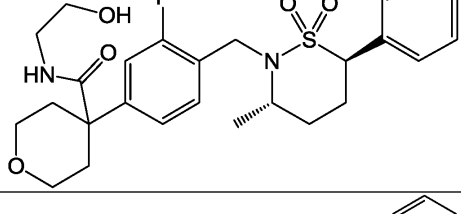
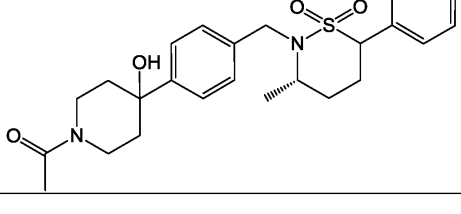
8		1-[4-フルオロ-4-[4-((3S, 6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニル-[1,2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-ピペリジン-1-イル}-エタノン	0.200	10
9		1-[4-[3-フルオロ-4-((3S, 6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニル-[1,2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル}-エタノン	0.130	
10		1-[4-((3S, 6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニル-[1,2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-4-[1,2,4]トリアゾール-4-イル-シクロヘキサンカルボニトリル	0.150	
11		カルバミン酸 1-アセチル-4-[3-フルオロ-4-((3S, 6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニル-[1,2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-ピペリジン-4-イルエステル	0.410	20
12		1-[4-((3S, 6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニル-[1,2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-4-[1,2,4]トリアゾール-4-イル-シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル	0.630	30
13		1-[4-((3S, 6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニル-[1,2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-4-[1,2,4]トリアゾール-4-イル-シクロヘキサンカルボン酸	2.700	
14		{1-[4-((3S, 6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニル-[1,2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-4-[1,2,4]トリアゾール-4-イル-シクロヘキシル}-メタノール	1.800	40

15		1-[4-((3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-[1, 2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-4-[1, 2, 4]トリアゾール-4-イル-シクロヘキサンカルボン酸メチルアミド		
16		1-[4-((3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-[1, 2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-4-[1, 2, 4]トリアゾール-4-イル-シクロヘキサンカルボン酸ジメチルアミド	2.400	10
17		1-[4-((3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-[1, 2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-4-[1, 2, 4]トリアゾール-4-イル-シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル	0.360	
18		8-[2, 5-ジフルオロ-4-((3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-[1, 2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-1, 4-ジオキサ-スピロ[4. 5]デカン-8-オール	0.120	20
19		N-[4-シアノ-4-[4-((3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-[1, 2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-シクロヘキシル]-ホルムアミド	0.310	
20		1-[3-フルオロ-4-((3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-[1, 2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-4-[1, 2, 4]トリアゾール-4-イル-シクロヘキサンカルボニトリル	0.110	30
21		8-[3-フルオロ-4-((3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-[1, 2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-1, 4-ジオキサ-スピロ[4. 5]デカン-8-カルボニトリル	0.035	40

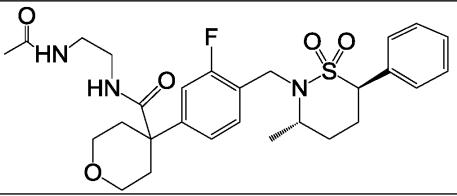
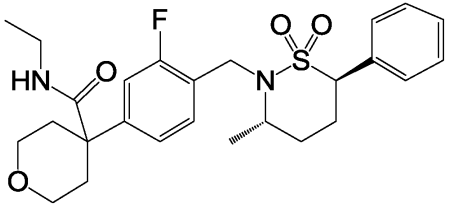
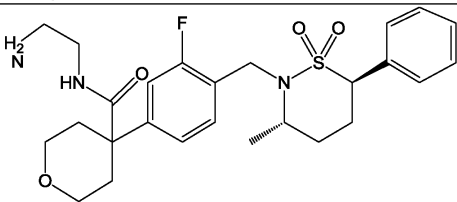
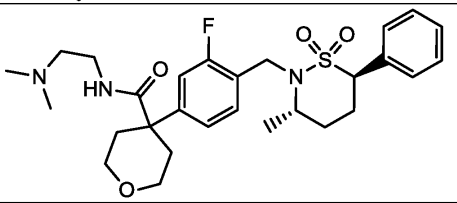
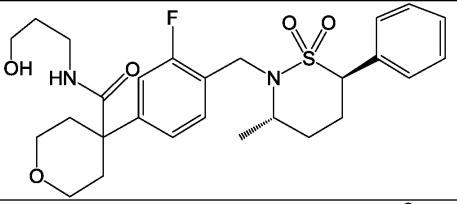
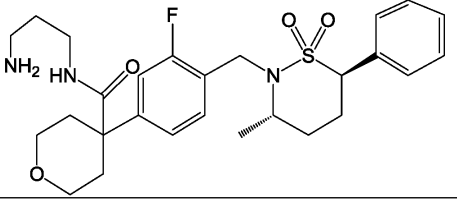
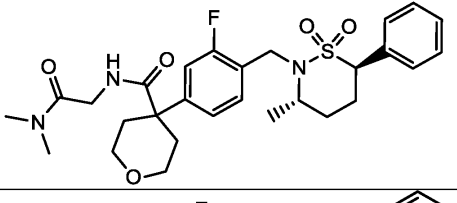
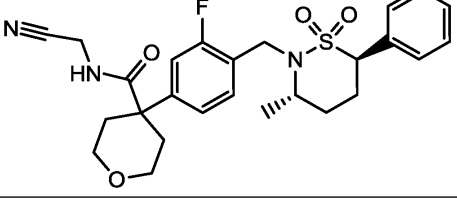
22		8-[3-フルオロ-4-((3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-[1, 2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-1, 4-ジオキサスピロ[4. 5]デカン-8-カルボン酸アミド	0. 030	10
23		1-[3-フルオロ-4-((S)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-[1, 2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボニトリル	0. 260	
24		8-[3-フルオロ-4-((3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-[1, 2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-1, 4-ジオキサスピロ[4. 5]デカン-8-オール	0. 180	
25		1-[3-フルオロ-4-((3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-[1, 2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-4-[1, 2, 4]トリアゾール-4-イルシクロヘキサンカルボン酸アミド	0. 022	20
26		{1-[3-フルオロ-4-((3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-[1, 2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-4-[1, 2, 4]トリアゾール-4-イルシクロヘキシル}-メタノール	0. 032	30
27		4-[4-((3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-[1, 2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-テトラヒドロピラン-4-カルボン酸メチルエステル	0. 500	
28		(3S, 6R)-2-(2-フルオロ-4-((1s, 4R)-1-(ヒドロキシメチル)-4-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)シクロヘキシル)ベンジル)-3-メチル-6-フェニル-1, 2-チアジナン 1, 1-ジオキシド		40

29		4-[4-((S)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニル-[1,2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸	4.400	10
30		4-[4-((3S,6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニル-[1,2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボニトリル	0.680	
31		4-[4-((3S,6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニル-[1,2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸アミド	0.420	
32		{4-[4-((3S,6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニル-[1,2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-テトラヒドロ-ピラン-4-イル}-メタノール	0.310	20
33		N-[4-シアノ-4-[3-フルオロ-4-((3S,6S)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニル-[1,2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-シクロヘキシル]-アセトアミド	1.800	30
34		N-[4-シアノ-4-[3-フルオロ-4-((3S,6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニル-[1,2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-シクロヘキシル]-アセトアミド	2.300	
35		4-[4-((3S,6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニル-[1,2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸ジメチルアミド	0.820	

36		1-[2,5-ジフルオロ-4-((3S,6S)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニル-[1,2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-4-[1,2,4]トリアゾール-4-イルシクロヘキサノール	0.013	10
37		1-[2,5-ジフルオロ-4-((3S,6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニル-[1,2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-4-[1,2,4]トリアゾール-4-イルシクロヘキサノール	0.020	
38		4-[3-フルオロ-4-((3S,6S)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニル-[1,2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸メチルエステル	0.480	20
39		4-[3-フルオロ-4-((3S,6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニル-[1,2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸メチルエステル	0.190	
40		4-[4-((S)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニル-[1,2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸メチルアミド	0.570	30
41		(3S,6S)-2-(2-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)ベンジル)-3-メチル-6-フェニル-1,2-チアジナン1,1-ジオキシド	1.200	
42		(3S,6R)-2-(2-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)ベンジル)-3-メチル-6-フェニル-1,2-チアジナン1,1-ジオキシド	0.190	40

43		1-[3-フルオロ-4-((3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-[1, 2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-4-[1, 2, 4]トリアゾール-4-イル-シクロヘキサンカルボン酸メチルアミド	0.096	
44		4-[3-フルオロ-4-((3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-[1, 2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸	1.100	10
45		4-[3-フルオロ-4-((3S, 6S)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-[1, 2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸	6.100	
46		メチル 1-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1, 1-ジオキシド-6-フェニル-1, 2-チアジナン-2-イル)メチル)フェニル)-4-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)シクロヘキサンカルボキシラート	0.054	20
47		4-(3-フルオロ-4-((3S, 6S)-3-メチル-1, 1-ジオキシド-6-フェニル-1, 2-チアジナン-2-イル)メチル)フェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド	0.991	
48		4-(3-フルオロ-4-((3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキシド-6-フェニル-1, 2-チアジナン-2-イル)メチル)フェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド	0.337	30
49		1-[4-ヒドロキシ-4-[4-((S)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-[1, 2]チアジナン-2-イルメチル)-フェニル]-ピペリジン-1-イル]-エタノン	0.120	40



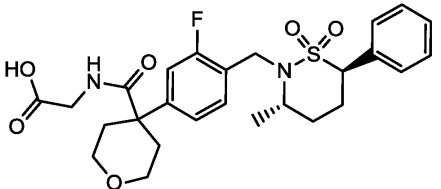
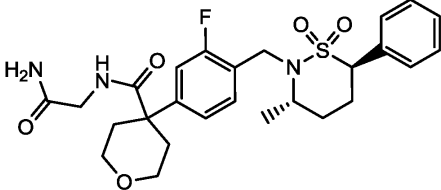
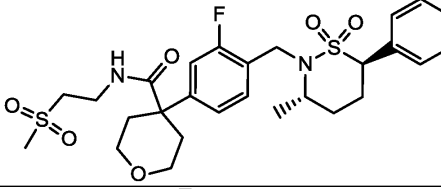
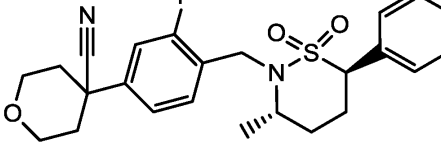
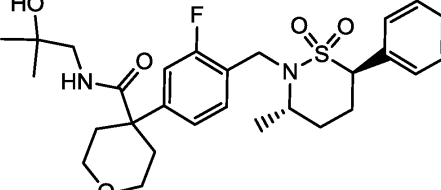
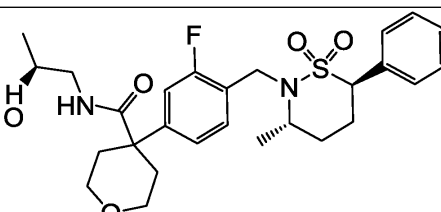
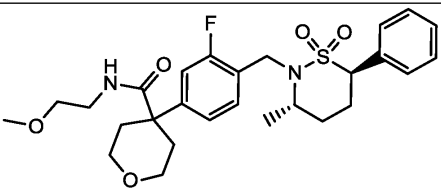
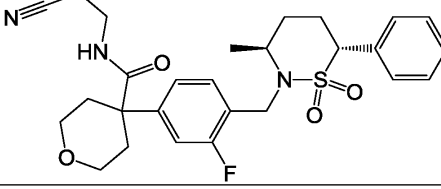
50		N-(2-アセトアミドエチル)-4-[3-フルオロ-4-[[[(3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-カルボキサミド	0.25
51		N-エチル-4-[3-フルオロ-4-[[[(3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-カルボキサミド	0.147
52		N-(2-アミノエチル)-4-[3-フルオロ-4-[[[(3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-カルボキサミド	0.48
53		N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-[3-フルオロ-4-[[[(3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-カルボキサミド	0.845
54		4-[3-フルオロ-4-[[[(3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]-N-(3-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロピラン-4-カルボキサミド	0.0798
55		N-(3-アミノプロピル)-4-[3-フルオロ-4-[[[(3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-カルボキサミド	0.913
56		N-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソ-エチル]-4-[3-フルオロ-4-[[[(3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-カルボキサミド	0.403
57		N-(シアノメチル)-4-[3-フルオロ-4-[[[(3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-カルボキサミド	0.0802

10

20

30

40

58		2-[[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-カルボニル]アミノ]酢酸	0.228
59		N-(2-アミノ-2-オキソ-エチル)-4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-カルボキサミド	0.268
60		4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]-N-(2-メチルスルホニルエチル)テトラヒドロピラン-4-カルボキサミド	0.111
61		4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-カルボニトリル	0.186
62		4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]-N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)テトラヒドロピラン-4-カルボキサミド	0.149
63		4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]テトラヒドロピラン-4-カルボキサミド	0.036
64		4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]-N-(2-メトキシエチル)テトラヒドロピラン-4-カルボキサミド	0.089
65		N-(2-シアノエチル)-4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-カルボキサミド	0.0529

10

20

30

40

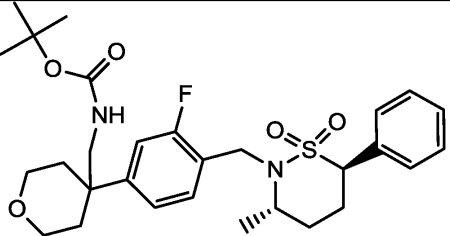
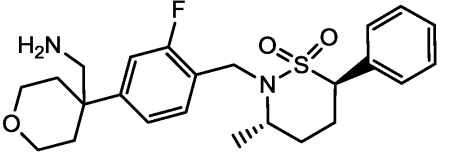
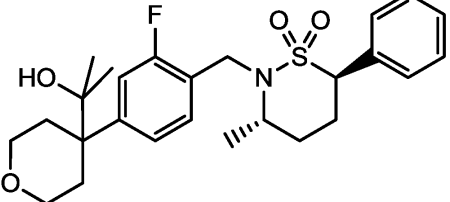
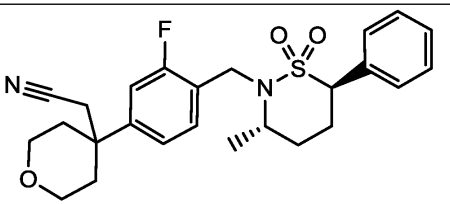
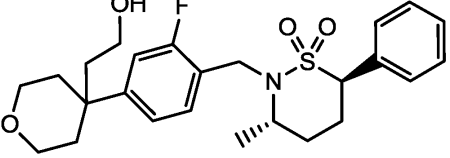
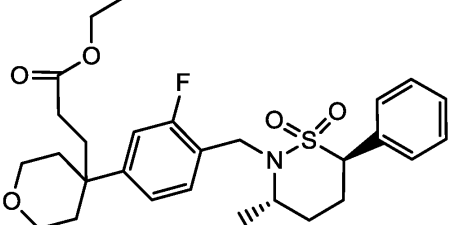
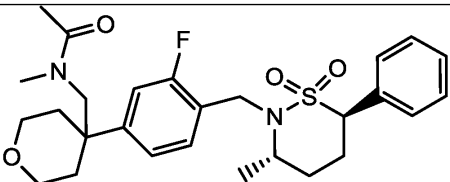
66		4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R) -3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]-N-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]テトラヒドロピラン-4-カルボキサミド	0.0474
67		4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R) -3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-カルボキサミド	0.018
68		[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R) -3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]メタノール	0.0385
69		4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R) -3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-オール	0.093
70		N-[[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R) -3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]メチル]アセトアミド	0.148
71		N-[[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R) -3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]メチル]メタンスルホンアミド	0.0767
72		(E)-3-[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R) -3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]プロパ-2-エンニトリル	0.0087
73		メチル N-[[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R) -3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]メチル]カルバマート	0.0532

10

20

30

40

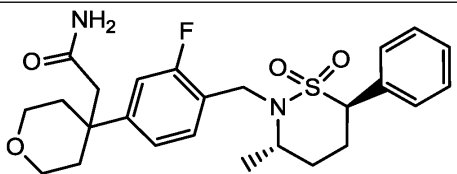
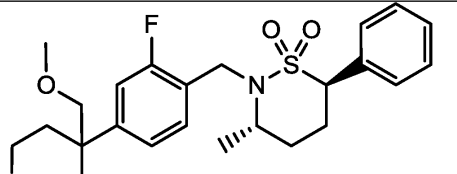
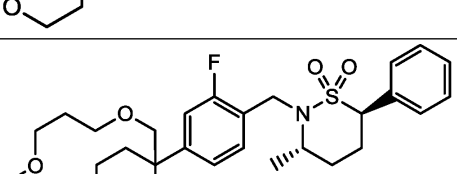
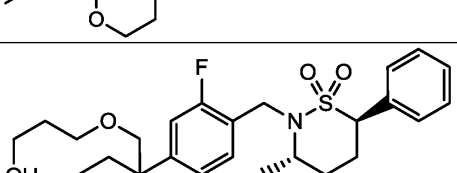
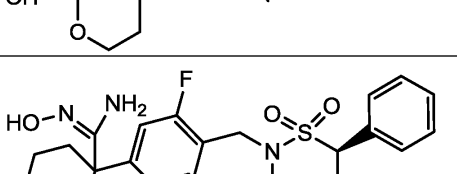
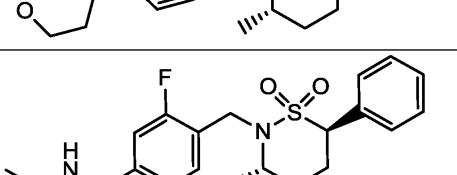
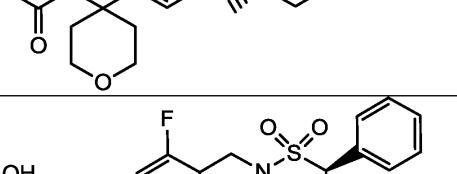
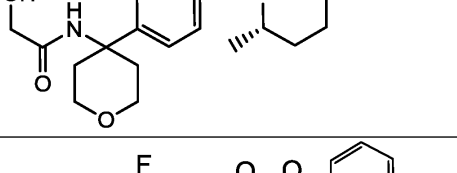
74		tert-ブチル N-[[4-[3-フルオロ-4-[[[(3S, 6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]メチル]カルバマート	0.141	10
75		[4-[3-フルオロ-4-[[[(3S, 6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]メタンアミン	0.639	
76		2-[4-[3-フルオロ-4-[[[(3S, 6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]プロパン-2-オール	0.0321	
77		2-[4-[3-フルオロ-4-[[[(3S, 6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]アセトニトリル	0.0312	20
78		2-[4-[3-フルオロ-4-[[[(3S, 6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]エタノール	0.0137	
79		エチル 3-[4-[3-フルオロ-4-[[[(3S, 6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]プロパノアート	0.0049	
80		N-[[4-[3-フルオロ-4-[[[(3S, 6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]メチル]-N-メチルアセトアミド	0.104	30

81		3-[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]プロパン-1-オール	0.0062
82		(3S, 6R)-2-[[2-フルオロ-4-[4-(2-メトキシエトキシメチル)テトラヒドロピラン-4-イル]フェニル]メチル]-3-メチル-6-フェニル-チアジナン 1, 1-ジオキシド	0.0705
83		2-[[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]メトキシ]エタノール	0.046
84		3-[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]プロパン酸	0.0492
85		3-[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]-N, N-ジメチル-プロパンアミド	0.0105
86		3-[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]プロパンニトリル	0.0078
87		3-[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]プロパンアミド	0.0088
88		3-[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]-N-メチル-プロパンアミド	0.0148

10

20

30

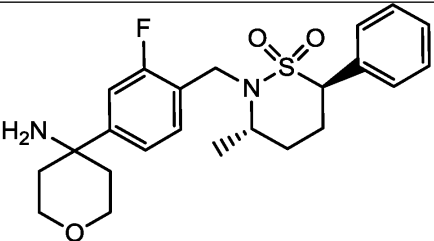
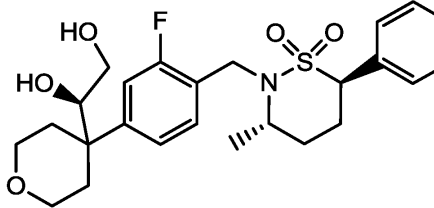
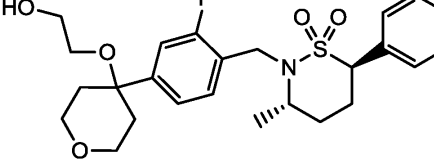
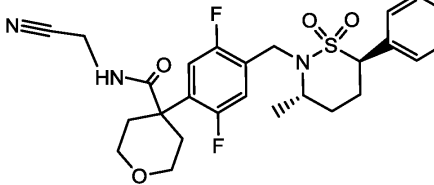
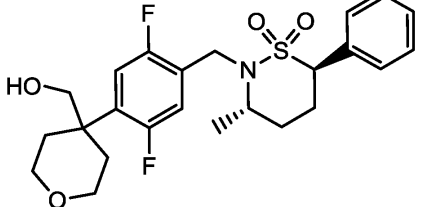
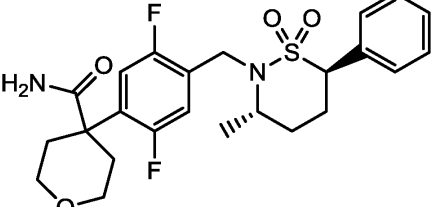
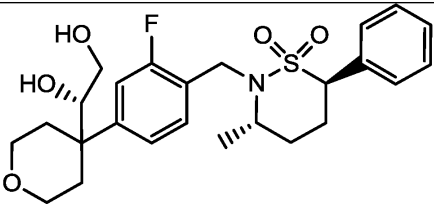
89		2-[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]アセトアミド	0.376
90		(3S, 6R)-2-[[2-フルオロ-4-[4-(メトキシメチル)テトラヒドロピラン-4-イル]フェニル]メチル]-3-メチル-6-フェニル-チアジナン 1, 1-ジオキシド	0.067
91		(3S, 6R)-2-[[2-フルオロ-4-[4-(3-メトキシプロポキシメチル)テトラヒドロピラン-4-イル]フェニル]メチル]-3-メチル-6-フェニル-チアジナン 1, 1-ジオキシド	0.103
92		3-[[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]メトキシ]プロパン-1-オール	0.0758
93		4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]-N'-ヒドロキシ-テトラヒドロピラン-4-カルボキシアミジン	0.0378
94		N-[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]アセトアミド	0.0932
95		N-[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]-2-ヒドロキシ-アセトアミド	0.122
96		4-[2, 5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-カルボン酸	0.214

10

20

30

40

97		4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-アミン	0.892
98		(1R)-1-[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]エタン-1, 2-ジオール	0.063
99		2-[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]オキシエタノール	0.0664
100		N-(シアノメチル)-4-[2, 5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-カルボキサミド	0.031
101		[4-[2, 5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]メタノール	0.0090
102		4-[2, 5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-カルボキサミド	0.0378
103		(1S)-1-[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]エタン-1, 2-ジオール	0.0689

10

20

30

40

104		エチル 2-[[4-[3-フルオロ-4-[[[(3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]メトキシ]アセタート	0.0238
105		2-[3-[3-フルオロ-4-[[[(3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]オキセタン-3-イル]アセトニトリル	0.0749
106		2-[[4-[3-フルオロ-4-[[[(3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]アミノ]エタノール	0.137
107		(2S)-3-[[4-[3-フルオロ-4-[[[(3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]アミノ]プロパン-1, 2-ジオール	0.0226
108		(2R)-3-[[4-[3-フルオロ-4-[[[(3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]アミノ]プロパン-1, 2-ジオール	0.0504
109		1-[3-フルオロ-4-[[[(3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]シクロプロパンカルボニトリル	0.116
110		2-[4-[3-フルオロ-4-[[[(3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]オキシ酢酸	0.0629

10

20

30



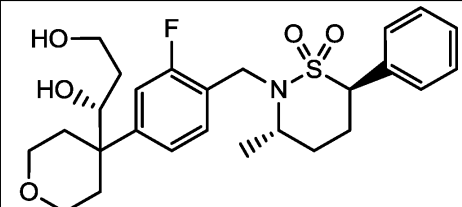
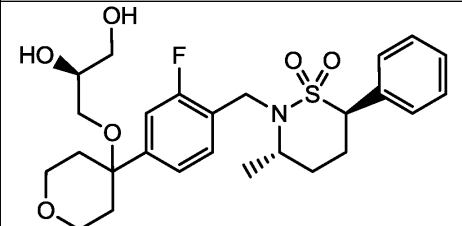
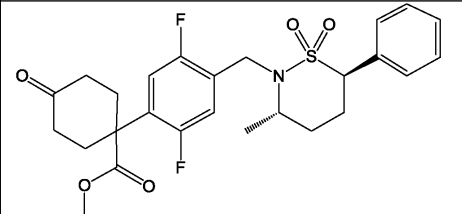
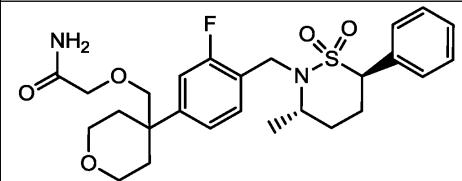
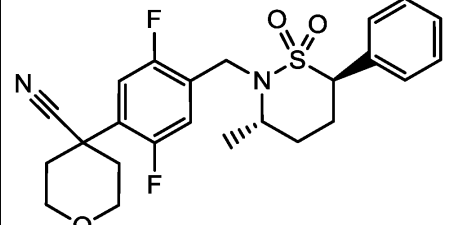
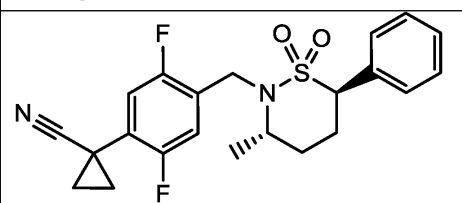
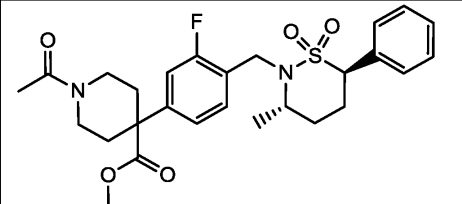
111		N-[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]-2, 3-ジヒドロキシ-プロパンアミド	0.138
112		[1-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]シクロプロピル]メタノール	0.206
113		2-[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]オキシアセトアミド	0.0050
114		エチル (E)-3-[1-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]シクロプロピル]プロパ-2-エノアート	0.0536
115		エチル (3S)-3-[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]-3-ヒドロキシ-プロパノアート	0.0395
116		エチル (3R)-3-[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]-3-ヒドロキシ-プロパノアート	0.0122
117		(1S)-1-[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]プロパン-1, 3-ジオール	0.0352

10

20

30

40

118		(1R)-1-[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]プロパン-1, 3-ジオール	0.0166
119		(2S)-3-[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]オキシプロパン-1, 2-ジオール	0.0274
120		メチル 1-[2, 5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]-4-オキソ-シクロヘキサンカルボキシレート	0.0061
121		2-[[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]メトキシ]アセトアミド	0.016
122		4-[2, 5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-カルボニトリル	0.0268
123		1-[2, 5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]シクロプロパンカルボニトリル	0.0227
124		メチル 1-アセチル-4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]ピペリジン-4-カルボキシレート	0.013

10

20

30

40

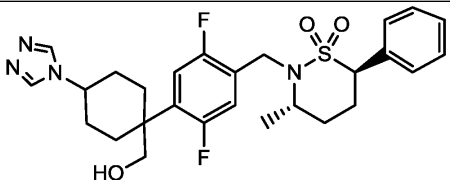
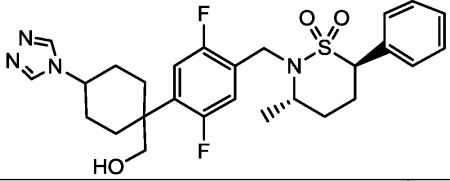
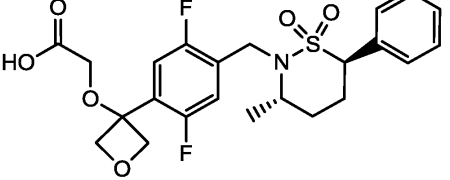
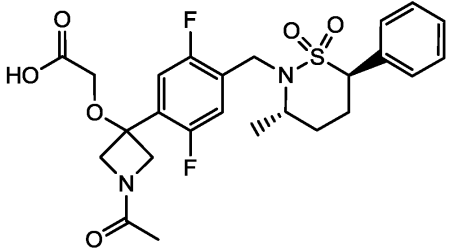
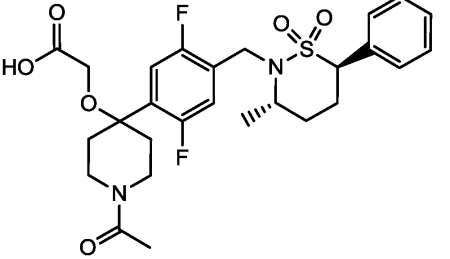
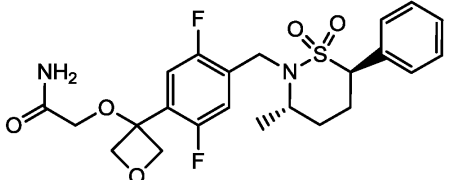
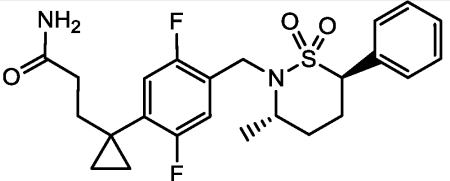
125		1-[2,5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミド	0.346
126		[1-[2,5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]シクロプロピル]メタノール	0.0499
127		2-[[1-[2,5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]シクロプロピル]メトキシ]アセトアミド	0.020
128		N-(シアノメチル)-1-[2,5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミド	0.39
129		4-[2,5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサノール	0.0081
130		4-[2,5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサノール	0.0347
131		4-[2,5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6S)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサノール	0.0728
132		4-[2,5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6S)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサノール	0.24

10

20

30

40

133		[1-[2, 5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]-4-(1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)シクロヘキシル]メタノール	0.0052
134		[1-[2, 5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]-4-(1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)シクロヘキシル]メタノール	0.0879
135		2-[3-[2, 5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]オキセタン-3-イル]オキシ酢酸	0.0272
136		2-[1-アセチル-3-[2, 5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]アゼチジン-3-イル]オキシ酢酸	0.0172
137		2-[[1-アセチル-4-[2, 5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]-4-ピペリジル]オキシ]酢酸	0.0179
138		2-[3-[2, 5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]オキセタン-3-イル]オキシアセトアミド	0.0026
139		3-[1-[2, 5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6R)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]シクロプロピル]プロパンアミド	0.0237

10

20

30

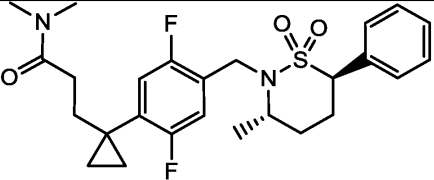
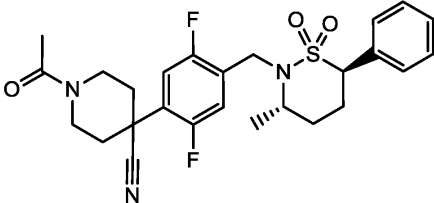
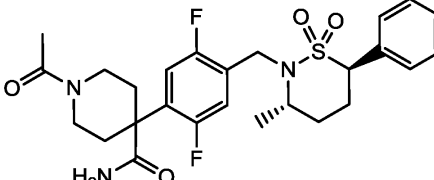
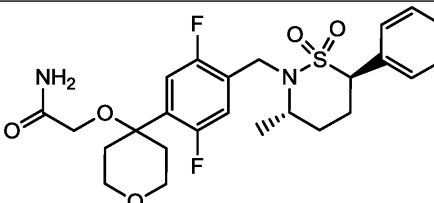
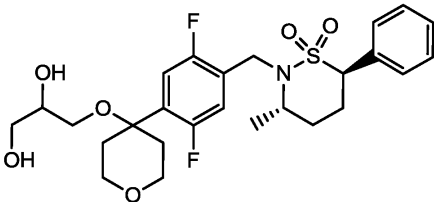
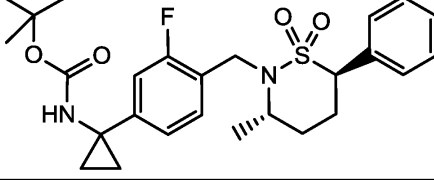
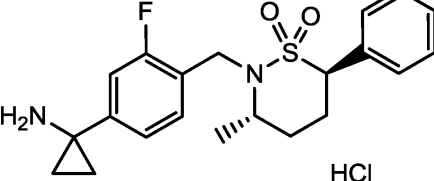
140		エチル 3-[1-[2,5-ジフルオロ-4-[[[(3S,6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]シクロプロピル]プロパノアート	0.0457
141		2-[[1-アセチル-4-[2,5-ジフルオロ-4-[[[(3S,6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]-4-ピペリジル]オキシ]アセトアミド	0.026
142		3-[3-[2,5-ジフルオロ-4-[[[(3S,6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]オキセタン-3-イル]オキシプロパン-1,2-ジオール	0.0206
143		1-[3-[2,5-ジフルオロ-4-[[[(3S,6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]-3-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)アゼチジン-1-イル]エタノン	0.0298
144		1-[4-[2,5-ジフルオロ-4-[[[(3S,6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]-4-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-1-ピペリジル]エタノン	0.0216
145		2-[4-[2,5-ジフルオロ-4-[[[(3S,6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]オキシ酢酸	0.0143
146		3-[1-[2,5-ジフルオロ-4-[[[(3S,6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]シクロプロピル]-N-メチルプロパンアミド	0.0327

10

20

30

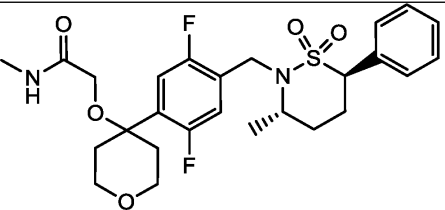
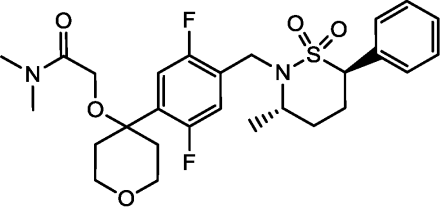
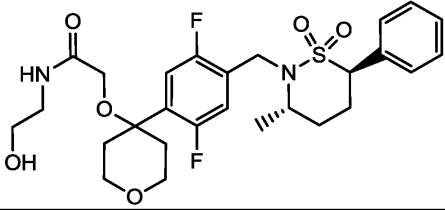
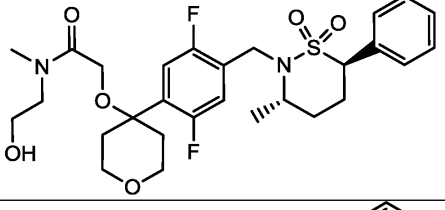
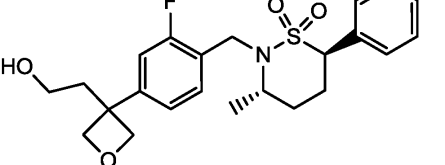
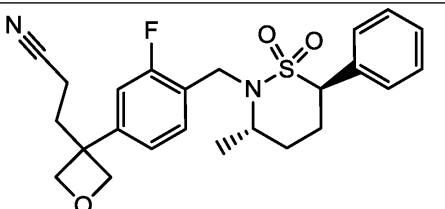
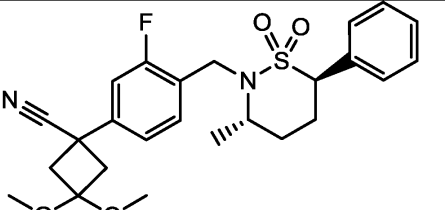
40

147		3-[1-[2, 5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6R) - 3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]シクロプロピル]-N, N-ジメチル-プロパンアミド	0.0325
148		1-アセチル-4-[2, 5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6R) - 3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]ピペリジン-4-カルボニトリル	0.0145
149		1-アセチル-4-[2, 5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6R) - 3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	0.0114
150		2-[4-[2, 5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6R) - 3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]オキシアセトアミド	0.0061
151		3-[4-[2, 5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6R) - 3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]オキシプロパン-1, 2-ジオール	0.0078
152		tert-ブチル N-[1-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R) - 3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]シクロプロピル]カルバマート	0.227
153		1-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R) - 3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]シクロプロパンアミン ; 塩酸塩	0.572

10

20

30

154		2-[4-[2, 5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6R) - 3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]オキシ-N-メチル-アセトアミド	0.0057
155		2-[4-[2, 5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6R) - 3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]オキシ-N, N-ジメチル-アセトアミド	0.0386
156		2-[4-[2, 5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6R) - 3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]オキシ-N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミド	0.0152
157		2-[4-[2, 5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6R) - 3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]オキシ-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-アセトアミド	0.0472
158		2-[3-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R) - 3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]オキセタン-3-イル]エタノール	0.0603
159		3-[3-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R) - 3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]オキセタン-3-イル]プロパンニトリル	0.0771
160		1-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R) - 3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]-3, 3-ジメトキシ-シクロブタンカルボニトリル	0.0145

10

20

30

40

161		エチル 2-[[4-[3-フルオロ-4- [[ (3S, 6R) -3-メチル-1, 1-ジオキソ-6- フェニル-チアジナン-2-イル]メチル] フェニル]テトラヒドロピラン-4- イル]アミノ]アセタート	0.0295
162		1-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R) -3-メチル -1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナ ン-2-イル]メチル]フェニル]-3-オキ ソ-シクロブタンカルボニトリル	0.0639
163		2-[[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R) -3- メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル- チアジナン-2-イル]メチル]フェニル] テトラヒドロピラン-4-イル]アミノ] アセトアミド	0.0032
164		2-[[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R) -3- メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル- チアジナン-2-イル]メチル]フェニル] テトラヒドロピラン-4-イル]アミノ] 酢酸	0.112
165		3, 3-ジフルオロ-1-[3-フルオロ-4- [[ (3S, 6R) -3-メチル-1, 1-ジオキソ- 6-フェニル-チアジナン-2-イル] メチル]フェニル]シクロブタンカルボ ニトリル	0.0522
166		2-[[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R) -3- メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル- チアジナン-2-イル]メチル]フェニル] テトラヒドロピラン-4-イル]アミノ]- N, N-ジメチル-アセトアミド	0.0276
167		3, 3-ジフルオロ-1-[3-フルオロ-4- [[ (3S, 6R) -3-メチル-1, 1-ジオキソ- 6-フェニル-チアジナン-2-イル] メチル]フェニル]シクロブタンカルボ キサミド	0.0111

10

20

30

40



168		1-[4-[2, 5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6R) - 3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]-4-[(2S)-2, 3-ジヒドロキシプロポキシ]-1-ピペリジル]エタノン	0.0355
169		1-[4-[2, 5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6R) - 3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]-4-[(2R)-2, 3-ジヒドロキシプロポキシ]-1-ピペリジル]エタノン	0.0208
170		(2S)-3-[4-[2, 5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6R) - 3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]オキシプロパン-1, 2-ジオール	0.0117
171		(2R)-3-[4-[2, 5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6R) - 3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]オキシプロパン-1, 2-ジオール	0.0116
172		エチル (2R)-2-[[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R) - 3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]アミノ]プロパノアート	0.12
173		2-[[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R) - 3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]アミノ]-N-メチル-アセトアミド	0.0331
174		2-[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R) - 3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]オキシプロパンアミド	0.0379

10

20

30

40

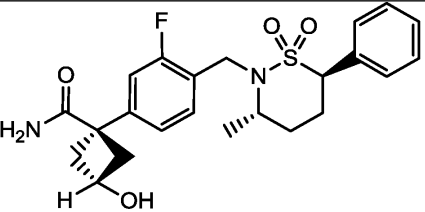
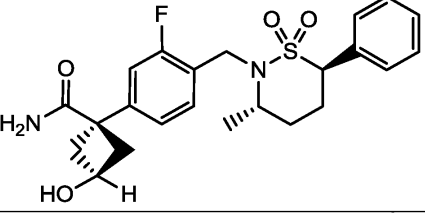
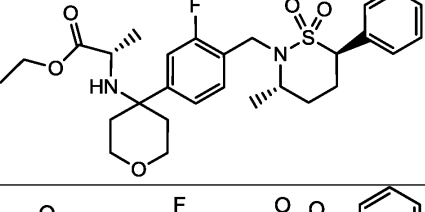
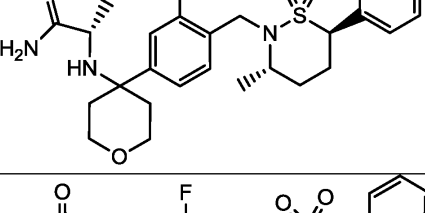
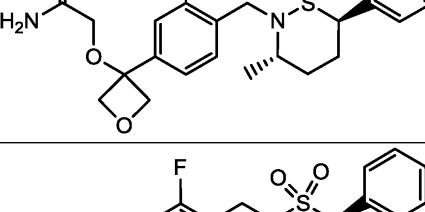
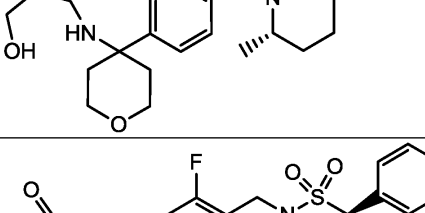
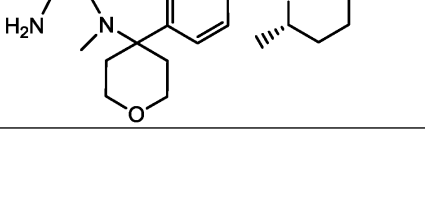
175		2-[1-アセチル-3-[2, 5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6R) -3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]アゼチジン-3-イル]オキシアセトアミド	0.0049
176		2-[3-[2, 5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6R) -3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]オキセタン-3-イル]オキシ-N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミド	0.0025
177		2-[3-[2, 5-ジフルオロ-4-[[ (3S, 6R) -3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]オキセタン-3-イル]オキシ-N-メチルアセトアミド	0.00435
178		1-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R) -3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]-3-ヒドロキシ-シクロブタンカルボニトリル	0.0441
179		1-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R) -3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]-3-ヒドロキシ-シクロブタンカルボニトリル	0.159
180		(2R)-2-[[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R) -3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]アミノ]プロパンアミド	0.0067
181		1-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R) -3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]-3, 3-ジメトキシ-シクロブタンカルボキサミド	0.0237

10

20

30

40

182		1-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R) -3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]-3-ヒドロキシ-シクロブタンカルボキサミド	0.0373
183		1-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R) -3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]-3-ヒドロキシ-シクロブタンカルボキサミド	0.0552
184		エチル (2S) -2-[[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R) -3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]アミノ]プロパノアート	0.0409
185		(2S) -2-[[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R) -3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]アミノ]プロパンアミド	0.102
186		2-[3-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R) -3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]オキセタン-3-イル]オキシアセトアミド	0.008
187		3-[[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R) -3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]アミノ]プロパン-1-オール	0.074
188		2-[[4-[3-フルオロ-4-[[ (3S, 6R) -3-メチル-1, 1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]テトラヒドロピラン-4-イル]-メチル-アミノ]アセトアミド	0.024

10

20

30

189		4-[2,5-ジフルオロ-4-[[[(3S,6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]-N-(2,2-ジメトキシエチル)テトラヒドロピラン-4-アミン	0.071
190		3-[2,5-ジフルオロ-4-[[[(3S,6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]オキセタン-3-アミン	0.0715
191		N-[3-[2,5-ジフルオロ-4-[[[(3S,6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]オキセタン-3-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド	0.0553
192		3-[2,5-ジフルオロ-4-[[[(3S,6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]オキセタン-3-オール	0.00265
193		1-[2,5-ジフルオロ-4-[[[(3S,6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]-3-オキソ-シクロブタンカルボキサミド	0.00807
194		1-[2,5-ジフルオロ-4-[[[(3S,6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]-3,3-ジフルオロ-シクロブタンカルボキサミド	0.00305
195		2-[[3-[2,5-ジフルオロ-4-[[[(3S,6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニルチアジナン-2-イル]メチル]フェニル]オキセタン-3-イル]アミノ]アセトアミド	0.035

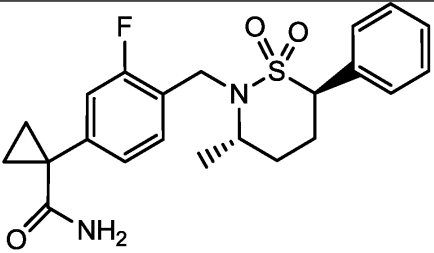
196		1-[3-フルオロ-4-[[[(3S, 6R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-6-フェニル-チアジナン-2-イル]メチル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミド	1.08
-----	---	--	------

表 4

## 【 0 7 5 7 】

10

表 4 の選択された化合物に対するプロトン NMR 値を、表 4 の番号付けに対応している下記の化合物番号とともに、以下に提示する。

## 【 0 7 5 8 】

化合物 2  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO) 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.33 (m, 4H), 6.86 - 6.78 (m, 2H), 4.53 - 4.39 (m, 2H), 4.36 - 4.26 (m, 1H), 4.20 - 4.03 (m, 1H), 3.81 - 3.71 (s, 2H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.60 - 3.50 (m, 2H), 2.46 - 2.34 (m, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.91 - 1.73 (m, 1H), 1.70 - 1.55 (m, 3H), 1.39 - 1.26 (m, 2H), 1.15 - 1.02 (m, 6H)。

## 【 0 7 5 9 】

化合物 4  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO) 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 4H), 6.87 - 6.81 (m, 2H), 4.52 - 4.41 (m, 2H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 4.17 - 4.06 (m, 3H), 3.71 - 3.62 (m, 4H), 3.56 - 3.48 (s, 2H), 3.04 - 2.96 (s, 3H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 1.88 - 1.75 (m, 3H), 1.74 - 1.60 (m, 3H), 1.12 - 1.05 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

20

## 【 0 7 6 0 】

化合物 9  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 7.23-7.48 (8 H, m), 5.22 (1H, s), 4.54 (2 H, m), 4.34 (2H, m), 4.13 (1H, dd, J = 11.96, 6.88 Hz), 3.69 (1H, d, J = 13.22 Hz), 3.41 (1H, t, J = 12.83 Hz), 2.89 (1H, t, J = 12.46 Hz), 2.43 (2H, dd, J = 14.64, 13.17 Hz), 2.10 (2H, dd, J = 13.93, 3.80 Hz), 2.02 (3H, s), 1.52-1.95 (4H, m), 1.09 (3H, d, J = 6.90 Hz)

30

## 【 0 7 6 1 】

化合物 12  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.50 (s, 2 H); 7.41-7.43 (m, 9 H); 4.36-4.38 (m, 5 H); 3.54 (s, 3 H); 2.43 (m, 3 H); 2.09 (t, J = 13.2 Hz, 5 H); 1.66-1.79 (m, 4 H); 1.09 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)。

## 【 0 7 6 2 】

化合物 17  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.62 (s, 2 H); 7.40-7.41 (m, 9 H); 4.29-4.31 (m, 5 H); 3.67 (s, 3 H); 2.64 (d, J = 9.2 Hz, 2 H); 2.44 (dd, J = 13.2, 3.5 Hz, 1 H); 2.10-2.17 (m, 3 H); 1.71-1.75 (m, 6 H); 1.09 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)

## 【 0 7 6 3 】

化合物 18  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 7.35-7.36 (6 H, m), 7.10 (1 H, dd, J = 12.15, 6.11 Hz), 5.23 (1 H, s), 4.49-4.51 (1 H, m), 4.33-4.35 (2 H, m), 4.08 (1 H, dd, J = 11.95, 6.92 Hz), 3.83 (4 H, dd, J = 6.36, 3.80 Hz), 2.38-2.40 (1 H, m), 2.18 (2 H, t, J = 13.19 Hz), 2.05 (1 H, dd, J = 13.88, 3.86 Hz), 1.88 (2 H, t, J = 12.98 Hz), 1.72-1.77 (1 H, m), 1.51-1.58 (5 H, m), 1.07 (3 H, d, J = 6.88 Hz), -0.05 (1 H, s)。

40

## 【 0 7 6 4 】

化合物 20  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$ -d): 8.27 (2 H, s), 7.76 (1 H, t, J = 8.07 Hz), 7.15-7.48 (7H, s), 4.49-4.51 (2H, m), 4.28 (1H, m), 4.18 (1H, m), 4.00 (1 H, m), 2.68 (3H, m), 2.30-2.36 (5 H, m), 2.01 (2H, d, J = 16.80 Hz), 1.77-1.79 (2H, m), 1.15 (3H, d, J = 6.91 Hz)

50

## 【 0 7 6 5 】

化合物 2 1  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 7.58 (t,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H); 7.37-7.39 (m, 7 H); 4.52-4.55 (m, 2 H); 4.39 (d,  $J$  = 17.7 Hz, 1 H); 4.14 (dd,  $J$  = 12.0, 6.9 Hz, 1 H); 3.92 (t,  $J$  = 2.5 Hz, 4 H); 2.43-2.45 (m, 1 H); 2.19 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 2 H); 2.04-2.07 (m, 3 H); 1.82-1.88 (m, 5 H); 1.66 (d,  $J$  = 14.2 Hz, 1 H); 1.10 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H)

## 【 0 7 6 6 】

化合物 2 2  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 7.58 (t,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H); 7.37-7.39 (m, 7 H); 4.52-4.55 (m, 2 H); 4.39 (d,  $J$  = 17.7 Hz, 1 H); 4.14 (dd,  $J$  = 12.0, 6.9 Hz, 1 H); 3.92 (t,  $J$  = 2.5 Hz, 4 H); 2.43-2.45 (m, 1 H); 2.19 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 2 H); 2.04-2.07 (m, 3 H); 1.82-1.88 (m, 5 H); 1.66 (d,  $J$  = 14.2 Hz, 1 H); 1.10 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H)

10

## 【 0 7 6 7 】

化合物 2 3  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 7.54-7.56 (m, 1 H); 7.39-7.40 (m, 7 H); 4.81 (t,  $J$  = 4.1 Hz, 1 H); 4.51-4.53 (m, 2 H); 4.38 (d,  $J$  = 17.7 Hz, 1 H); 4.13 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1 H); 3.49-3.58 (m, 2 H); 2.38 (d,  $J$  = 42.0 Hz, 1 H); 2.10 (d,  $J$  = 13.3 Hz, 3 H); 1.94 (t,  $J$  = 12.0 Hz, 4 H); 1.57-1.62 (m, 3 H); 1.40 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1 H); 1.10 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H)。

## 【 0 7 6 8 】

化合物 2 5  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$ -d): 8.20 (2H, s), 7.68 (1H, t,  $J$  = 8.15 Hz), 7.45-7.47 (2H, m), 7.37-7.39 (3H, m), 7.17 (1H, dd,  $J$  = 8.20, 1.86 Hz), 7.06 (1H, dd,  $J$  = 11.79, 1.86 Hz), 5.47 (1H, br s), 5.30 (1H, br s), 4.56 (1H, d,  $J$  = 17.09 Hz), 4.41 (1 H, d,  $J$  = 17.06 Hz), 4.28-4.30 (1H, m), 4.04-4.06 (2 H, m), 2.58-2.63 (3H, m), 2.16-2.24 (5H, m), 1.76-1.80 (4H, m), 1.16 (3H, d,  $J$  = 6.90 Hz)。

20

## 【 0 7 6 9 】

化合物 2 6  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$ -d): 8.24 (2 H, s), 7.69 (1H, t,  $J$  = 8.24 Hz), 7.45-7.46 (2 H, m), 7.37 (3 H, d,  $J$  = 6.76 Hz), 7.17 (1 H, dd,  $J$  = 8.24, 1.84 Hz), 7.03 (1 H, dd,  $J$  = 12.32, 1.84 Hz), 4.53 (1 H, d), 4.44 (1 H, d), 4.40, 4.26 (1 H, m), 4.09 (1 H, t,  $J$  = 4.32 Hz), 4.00 (1 H, dd,  $J$  = 12.88, 3.57 Hz), 3.77 (2 H, d,  $J$  = 6.17 Hz), 2.64 (1H, m), 2.31 (1H, s), 2.27 (1 H, s), 2.22-2.24 (1H, m), 2.15 (1H, d,  $J$  = 6.38 Hz), 2.12 (1H, d,  $J$  = 4.77 Hz), 2.00 (2H, d,  $J$  = 12.23 Hz), 1.79-1.83 (2 H, m), 1.77 (3 H, d,  $J$  = 6.97 Hz), 1.27-1.29 (2 H, m), 1.16 (3 H, d,  $J$  = 6.91 Hz)。

30

## 【 0 7 7 0 】

化合物 2 7  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 7.43 (dd,  $J$  = 7.5, 1.8 Hz, 2 H); 7.33-7.34 (m, 7 H); 4.42-4.44 (m, 2 H); 4.26-4.28 (m, 1 H); 4.06 (dd,  $J$  = 11.9, 6.8 Hz, 1 H); 3.78 (dt,  $J$  = 11.9, 3.7 Hz, 2 H); 3.58 (s, 3 H); 3.38 (t,  $J$  = 11.3 Hz, 2 H); 2.33-2.37 (m, 3 H); 2.06-2.08 (m, 1 H); 1.80-1.84 (m, 3 H); 1.62 (dd,  $J$  = 14.2, 3.1 Hz, 1 H); 1.03-1.04 (m, 3 H)。

40

## 【 0 7 7 1 】

化合物 2 9  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 7.42-7.45 (m, 2 H); 7.34-7.36 (m, 7 H); 4.37-4.39 (m, 4 H); 3.76 (d,  $J$  = 11.5 Hz, 2 H); 3.43 (t,  $J$  = 11.9 Hz, 4 H); 2.31-2.37 (m, 2 H); 2.05-2.10 (m, 1 H); 1.67-1.73 (m, 4 H); 1.33 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1 H); 1.06 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H)。

## 【 0 7 7 2 】

化合物 3 0  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7.42-7.43 (m, 9 H); 4.52 (d,  $J$  = 17.1 Hz, 1 H); 4.41 (dd,  $J$  = 12.7, 3.5 Hz, 1 H); 4.32 (d,  $J$  = 17.1 Hz, 1 H); 4.08 (d,  $J$  = 12.0, 6.9 Hz, 1 H); 3.98 (dd,  $J$  = 11.9, 3.5 Hz, 2 H); 3.63 (td,  $J$  = 11.6, 2.8 Hz, 2 H); 2.40 (td,  $J$  = 13.2, 3.7 Hz, 1 H); 2.03-2.07 (m, 5 H); 1.77-1.81 (

50

m, 1 H); 1.62-1.66 (m, 1 H); 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)。

【 0 7 7 3 】

化合物 3 1 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.40-7.42 (m, 5 H); 7.32 (s, 4H); 7.14 (s, 1H); 6.94 (s, 1H); 4.48 (d, J = 17.0 Hz, 1H); 4.39 (dd, J = 12.7, 3.6 Hz, 1H); 4.26 (d, J = 17.0 Hz, 1H); 4.06 (dd, J = 11.9, 6.9 Hz, 1 H); 3.71 (d, J = 11.4 Hz, 2H); 3.44 (t, J = 11.0 Hz, 2H); 2.39-2.43 (m, 3H); 2.07 (dd, J = 13.9, 3.8 Hz, 1 H); 1.76 (t, J = 12.6 Hz, 3H); 1.62 (d, J = 14.2 Hz, 1H); 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 3H)

【 0 7 7 4 】

化合物 3 2 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.37-7.39 (m, 9 H); 4.60 (t, J = 5.4 Hz, 1 H); 4.51 (d, J = 16.9 Hz, 1 H); 4.41 (dd, J = 12.6, 3.6 Hz, 1 H); 4.28 (d, J = 16.9 Hz, 1 H); 4.06-4.10 (m, 1 H); 3.65-3.69 (m, 2 H); 3.35 (d, J = 6.3 Hz, 4 H); 2.42-2.44 (m, 1 H); 2.10 (dd, J = 13.9, 3.9 Hz, 1 H); 1.84-1.89 (m, 5 H); 1.65 (d, J = 14.1 Hz, 1 H); 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)

【 0 7 7 5 】

化合物 3 5 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.46 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 2 H); 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 5 H); 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2 H); 4.52 (d, J = 16.8 Hz, 1 H); 4.41 (dd, J = 12.6, 3.6 Hz, 1 H); 4.29 (d, J = 16.9 Hz, 1 H); 4.05-4.08 (m, 1 H); 3.74 (d, J = 11.3 Hz, 2 H); 3.59 (t, J = 11.2 Hz, 2 H); 2.63 (br s, 6 H); 2.40-2.43 (m, 1 H); 2.10-2.14 (m, 3 H); 1.82-1.89 (m, 3 H); 1.63-1.67 (m, 1 H); 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)

【 0 7 7 6 】

化合物 3 6 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.63 (2 H, s), 7.42-7.44 (6 H, m), 7.22 (1H, dd, J = 11.92, 6.06 Hz), 5.46 (1 H, s), 4.50-4.52 (3 H, m), 4.32 (1 H, br s), 3.65 (1 H, t, J = 6.60 Hz), 2.74 (1 H, d, J = 13.34 Hz), 2.0-2.23 (5 H, t, J = 9.11 Hz), 1.93 (2 H, s), 1.77 (2 H, d, J = 8.89 Hz), 1.65 (1H, d, J = 14.03 Hz), 1.41 (3 H, d, J = 7.11 Hz)。

【 0 7 7 7 】

化合物 3 7 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.63 (2 H, s), 7.33-7.49 (6 H, m), 7.20 (1H, dd, J = 11.92, 6.06 Hz), 5.43 (1 H, s), 4.56 (1H, m), 4.43 (2H, dd, J = 15Hz), 4.30 (1H, br s), 4.12 (1H, m), 3.65 (1 H, t, J = 6.60 Hz), 2.44 (1 H, m), 2.10-2.18 (4H, m), 1.92 (2 H, s), 1.74-1.83 (2H, m), 1.66 (1H, m), 1.13 (3 H, d, J = 7.11 Hz)

【 0 7 7 8 】

化合物 4 0 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.36-7.37 (m, 9 H); 4.43-4.45 (m, 3 H); 4.28 (d, J = 17.0 Hz, 1 H); 4.07-4.12 (m, 1 H); 3.69-3.74 (m, 3 H); 3.42-3.47 (m, 3 H); 2.54-2.55 (m, 2 H); 2.40-2.43 (m, 2 H); 2.10 (dd, J = 14.2, 3.8 Hz, 1 H); 1.77-1.85 (m, 3 H); 1.36-1.40 (m, 1 H); 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)。

【 0 7 7 9 】

化合物 4 1 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.30-7.49 (8H, m), 5.76 (1H, s), 4.47-4.49 (2H, m), 3.61 (2H, m), 3.58 (1H, d, J = 6.88 Hz), 3.35 (1H, m), 3.04 (1H, d, J = 13.47 Hz), 2.75 (2H, m), 2.40 (2H, m), 2.37 (1H, s), 2.17 (1H, m), 2.08 (1H, d, J = 3.38 Hz), 2.01 (1H, d, J = 14.53 Hz), 1.63 (1H, d, J = 14.04 Hz), 1.39 (3 H, d, J = 7.13 Hz)。

【 0 7 8 0 】

化合物 4 2 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.38-7.40 (8H, m), 5.73 (1H, s), 4.53 (1H, m), 4.52 (1H, d, J = 17.57 Hz), 4.37 (1H, d, J = 17.57 Hz), 4.15 (1H, s), 4.11 (1H, s), 3.33 (2H, m), 3.03 (2H, m), 2.39 (2H, m), 2.10 (1H, m), 1.99 (2H, m), 1.81 (1H, m), 1.66 (1H, m), 1.10 (3H, d, J = 6.90 Hz)。

【 0 7 8 1 】

10

20

30

40

50

化合物 7 9  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 7.49 - 7.33 (6H, m), 7.18 - 7.09 (2H, m), 4.52 - 4.45 (2H, m), 4.35 (1H, d,  $J=17.5$  Hz), 4.14 - 4.04 (1H, m), 3.89 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 3.66 - 3.61 (2H, m), 3.33 (2H, dd,  $J=9.6$ , 9.6 Hz), 2.45 - 2.35 (1H, m), 2.11 - 1.98 (3H, m), 1.85 - 1.70 (8H, m), 1.09 - 1.04 (6H, m)

【 0 7 8 2 】

化合物 8 1  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 7.47 - 7.43 (3H, m), 7.40 - 7.33 (3H, m), 7.15 (1H, m), 7.08 (1H, m), 4.50 (3H, m), 4.35 (1H, d,  $J=17.7$  Hz), 4.24 (1H, t,  $J=5.3$  Hz), 4.13 - 4.05 (1H, m), 3.63 (2H, m), 3.35 (1H, m), 3.18 (2H, m), 2.41 (1H, m), 2.10-1.95 (4H, m), 1.86-1.60 (4H, m), 1.53 (3H, m), 1.07 (3H, d,  $J=6.7$  Hz)

10

【 0 7 8 3 】

化合物 8 6  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 7.51 - 7.34 (6H, m), 7.20 - 7.12 (2H, m), 4.52 - 4.45 (2H, m), 4.35 (1H, d,  $J=17.4$  Hz), 4.13 - 4.05 (2H, m), 3.67 - 3.63 (2H, m), 3.38 - 3.30 (2H, m), 2.44 - 2.37 (2H, m), 2.12 - 1.63 (9H, m), 1.06 (3H, d,  $J=6.8$  Hz)

【 0 7 8 4 】

化合物 8 7 (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 7.47 (3H, m), 7.38 (3H, m), 7.13 (3H, m), 6.60 (1H, br s), 4.50 (2H, m), 4.37 (1H, d,  $J=17.0$  Hz), 4.11 (1H, m), 3.67 (2H, m), 3.38 (2H, m), 2.43 (1H, dt,  $J=6.9$ , 16.1 Hz), 2.10 (1H, m), 2.02 (2H, m), 1.84 - 1.58 (8H, m), 1.08 (3H, d,  $J=6.7$  Hz)。

20

【 0 7 8 5 】

化合物 1 0 1  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.33 (m, 3H), 7.21 - 7.08 (m, 2H), 4.72 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.60 - 4.46 (m, 2H), 4.36 (d,  $J = 17.8$  Hz, 1H), 4.20 - 4.06 (m, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 3.57 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.47 - 3.34 (m, 2H), 2.48 - 2.37 (m, 1H), 2.16 - 2.01 (m, 3H), 1.88 - 1.75 (m, 3H), 1.73 - 1.62 (m, 1H), 1.13 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。

【 0 7 8 6 】

化合物 1 1 3  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 7.51 (1H, dd,  $J=8.2$ , 8.2 Hz), 7.45 (2H, dd,  $J=1.5$ , 8.0 Hz), 7.42 - 7.34 (3H, m), 7.35 - 7.27 (4H, m), 4.55 - 4.49 (2H, m), 4.38 (1H, d,  $J=17.6$  Hz), 4.16 - 4.06 (1H, m), 3.78 - 3.64 (4H, m), 3.36 (2H, s), 2.47 - 2.37 (1H, m), 2.13 - 1.78 (6H, m), 1.65 (1H, dd,  $J=2.1$ , 14.2 Hz), 1.09 (3H, d,  $J=6.9$  Hz)。

30

【 0 7 8 7 】

化合物 1 2 0  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 7.49 - 7.45 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 4H), 7.23 (dd,  $J = 11.9$ , 6.3 Hz, 1H), 4.60 - 4.49 (m, 2H), 4.38 (d,  $J = 17.9$  Hz, 1H), 4.17 - 4.06 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.58 - 2.54 (m, 2H), 2.46 - 2.41 (m, 2H), 2.32 - 2.22 (m, 5H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 1H), 1.13 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。

【 0 7 8 8 】

化合物 1 2 9  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 3H), 7.10 (ddd,  $J = 18.6$ , 12.7, 6.5 Hz, 2H), 4.61 - 4.40 (m, 4H), 4.34 (d,  $J = 17.7$  Hz, 1H), 4.18 - 4.06 (m, 1H), 3.63 - 3.50 (m, 3H), 2.43 - 2.37 (m, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.85 - 1.64 (m, 4H), 1.56 - 1.44 (m, 4H), 1.11 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。

40

【 0 7 8 9 】

化合物 1 3 3  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 8.65 (s, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.33 (m, 3H), 7.21 - 7.10 (m, 2H), 4.64 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 4.59 - 4.46 (m, 2H), 4.36 (d,  $J = 17.7$  Hz, 1H), 4.26 - 4.07 (m, 2H), 3.87 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 2.05 - 1.88 (m, 4H), 1.85 - 1.65 (m, 4H), 1.13 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

50



## 【 0 7 9 0 】

化合物 1 3 5  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 12.61 (1H, br. s), 7.46 - 7.33 (6H, m), 7.24 (1H, dd,  $J=6.1$ , 10.7 Hz), 4.88 (2H, d,  $J=7.7$  Hz), 4.77 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 4.56 - 4.48 (2H, m), 4.36 (1H, d,  $J=18.0$  Hz), 4.15 - 4.07 (1H, m), 3.79 (2H, s), 2.45 - 2.39 (1H, m), 2.12 - 2.03 (1H, m), 1.85 - 1.72 (1H, m), 1.68 - 1.60 (1H, m), 1.09 (3H, d,  $J=6.5$  Hz)。

## 【 0 7 9 1 】

化合物 1 3 6  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 12.68 (1H, s), 7.45 - 7.34 (6H, m), 7.25 (1H, dd,  $J=6.2$ , 10.9 Hz), 4.57 - 4.47 (3H, m), 4.41 - 4.33 (2H, m), 4.19 (1H, d,  $J=10.9$  Hz), 4.12 - 4.04 (2H, m), 3.79 (2H, d,  $J=5.7$  Hz), 2.45 - 2.37 (1H, m), 2.12 - 2.03 (1H, m), 1.83 - 1.72 (4H, m), 1.68 - 1.60 (1H, m), 1.08 (3H, d,  $J=6.2$  Hz)。

10

## 【 0 7 9 2 】

化合物 1 3 8  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) d 7.46 - 7.43 (2H, m), 7.41 - 7.32 (4H, m), 7.30 - 7.24 (2H, m), 7.18 (1H, s), 4.89 (2H, d,  $J=7.4$  Hz), 4.80 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 4.58 - 4.50 (2H, m), 4.38 (1H, d,  $J=17.5$  Hz), 4.15 - 4.10 (1H, m), 3.58 (2H, s), 2.45 - 2.36 (1H, m), 2.12 - 2.04 (1H, m), 1.85 - 1.73 (1H, m), 1.69 - 1.61 (1H, m), 1.10 (3H, d,  $J=7.1$  Hz)。

## 【 0 7 9 3 】

化合物 1 5 0  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7.46 - 7.15 (7H, m), 4.58 - 4.48 (1H, m), 4.37 (1H, d,  $J=17.8$  Hz), 4.17 - 4.06 (1H, m), 3.80 - 3.63 (6H, m), 3.47 (2H, s), 2.46 - 2.37 (1H, m), 2.14 - 1.98 (6H, m), 1.85 - 1.73 (1H, m), 1.65 (1H, dd,  $J=2.1$ , 14.1 Hz), 1.11 (3H, d,  $J=6.9$  Hz)。

20

## 【 0 7 9 4 】

化合物 1 5 1  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7.45 - 7.25 (6H, m), 7.18 (1H, dd,  $J=6.3$ , 12.4 Hz), 4.67 (1H, d,  $J=4.2$  Hz), 4.57 - 4.41 (3H, m), 4.34 (1H, d,  $J=17.7$  Hz), 4.23 (1H, d,  $J=12.7$  Hz), 4.12 - 4.05 (1H, m), 3.64 (1H, dd,  $J=1.6$ , 11.6 Hz), 3.57 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 3.14 - 2.96 (2H, m), 2.87 (1H, dd,  $J=11.0$ , 20.3 Hz), 2.44 - 2.35 (1H, m), 2.13 - 2.04 (3H, m), 1.98 (3H, s), 1.95 - 1.71 (3H, m), 1.68 - 1.61 (1H, m), 1.08 (3H, d,  $J=6.8$  Hz)。

30

## 【 0 7 9 5 】

化合物 1 5 4  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7.65 (1H, q,  $J=5.2$  Hz), 7.45 - 7.41 (2H, m), 7.40 - 7.32 (3H, m), 7.26 - 7.17 (2H, m), 4.56 - 4.46 (2H, m), 4.35 (1H, d,  $J=17.9$  Hz), 4.15 - 4.05 (1H, m), 3.80 - 3.61 (4H, m), 3.49 (2H, s), 2.62 (3H, d,  $J=4.7$  Hz), 2.45 - 2.37 (1H, m), 2.14 - 1.95 (5H, m), 1.84 - 1.71 (1H, m), 1.69 - 1.59 (1H, m), 1.09 (3H, d,  $J=7.0$  Hz)。

## 【 0 7 9 6 】

化合物  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7.46 - 7.43 (2H, m), 7.41 - 7.24 (5H, m), 7.23 - 7.16 (2H, m), 4.56 - 4.47 (2H, m), 4.34 (1H, d,  $J=18.0$  Hz), 4.14 - 4.06 (1H, m), 3.63 (2H, s), 2.46 - 2.35 (1H, m), 2.12 - 2.04 (1H, m), 1.83 - 1.74 (1H, m), 1.68 - 1.62 (1H, m), 1.53 (6H, s), 1.10 (3H, d,  $J=6.7$  Hz)。

40

## 【 0 7 9 7 】

化合物 1 6 3  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7.44 (3H, m), 7.40 - 7.33 (3H, m), 7.26 - 7.19 (3H, m), 7.01 - 6.96 (1H, m), 4.52 - 4.45 (2H, m), 4.34 (1H, d,  $J=17.5$  Hz), 4.15 - 4.05 (1H, m), 3.85 - 3.77 (2H, m), 3.54 (2H, tt,  $J=3.9$ , 3.8 Hz), 2.62 - 2.56 (2H, m), 2.45 - 2.35 (1H, m), 2.11 - 2.04 (1H, m), 1.90 - 1.71 (6H, m), 1.63 (1H, dd,  $J=2.0$ , 14.1 Hz), 1.06 (3H, d,  $J=6.7$  Hz)。

## 【 0 7 9 8 】

化合物 1 7 5  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7.47 - 7.16 (9H, m), 4.58 - 4.48 (3H, m), 4.45 - 4.35 (2H, m), 4.23 - 4.05 (3H, m), 3.56 (2H, d,  $J=5.1$  Hz), 2.45 - 2

50

.37 (1H, m), 2.12 - 2.04 (1H, m), 1.83 - 1.73 (4H, m), 1.68 - 1.60 (1H, m), 1.10 (3H, d, J=6.3 Hz)。

【 0 7 9 9 】

化合物 1 7 6  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7.60 (1H, t, J=5.9 Hz), 7.46 - 7.41 (2H, m), 7.41 - 7.34 (4H, m), 7.27 (1H, dd, J=6.0, 11.0 Hz), 4.90 (2H, d, J=7.5 Hz), 4.81 (2H, d, J=7.5 Hz), 4.66 (1H, t, J=5.4 Hz), 4.58 - 4.49 (2H, m), 4.38 (1H, d, J=17.8 Hz), 4.15 - 4.05 (1H, m), 3.64 (2H, s), 3.35 (2H, q, J=5.9 Hz), 3.09 (2H, q, J=5.9 Hz), 2.44 - 2.36 (1H, m), 2.12 - 2.04 (1H, m), 1.83 - 1.72 (1H, m), 1.69 - 1.61 (1H, m), 1.10 (3H, d, J=7.5 Hz)。

【 0 8 0 0 】

化合物 1 7 7  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7.71 - 7.63 (1H, m), 7.46 - 7.32 (6H, m), 7.26 (1H, dd, J=5.8, 10.9 Hz), 4.89 (2H, d, J=8.2 Hz), 4.80 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.58 - 4.48 (2H, m), 4.37 (1H, d, J=18.0 Hz), 4.13 - 4.05 (1H, m), 3.61 (2H, s), 2.54 (3H, d, J=4.4 Hz), 2.45 - 2.36 (1H, m), 2.12 - 2.04 (1H, m), 1.83 - 1.72 (1H, m), 1.68 - 1.61 (1H, m), 1.09 (3H, d, J=7.3 Hz)。

【 0 8 0 1 】

化合物 1 8 0  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7.47-7.43 (3H, m), 7.41- 7.35 (4H, m), 7.28-7.20 (3H, m), 6.81 (1H, br d, J=2.3 Hz), 4.50 (2H, m), 4.36 (1H, d, J=16.6 Hz), 4.15-4.06 (1H, m), 3.87 - 3.78 (2H, m), 3.55 - 3.41 (3H, m), 2.66-2.55 (1H, m), 2.42 (1H, m), 2.09 (1H, m), 1.93 (1H, m), 1.86-1.60 (4H, m), 1.07 (3H, d, J=6.9 Hz), 0.87 (3H, d, J=6.4 Hz)

【 0 8 0 2 】

化合物 1 8 6  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7.56 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.46 - 7.43 (2H, m), 7.41 - 7.32 (7H, m), 4.82 (2H, d, J=7.5 Hz), 4.72 (2H, dd, J=2.0, 7.5 Hz), 4.57 - 4.49 (2H, m), 4.38 (1H, d, J=17.7 Hz), 4.17 - 4.06 (1H, m), 3.56 (2H, s), 2.45 - 2.36 (1H, m), 2.10 - 2.06 (1H, m), 1.85 - 1.75 (1H, m), 1.68 - 1.60 (1H, m), 1.08 (3H, d, J=6.6 Hz)。

【 0 8 0 3 】

#### 実施例 2 4 インビトロ R O R c リガンド結合アッセイ

このアッセイを使用して、 $K_{i_{app}}$ 、 $IC_{50}$  又は阻害率値を決定することにより、R O R c の活性を阻害する際の化合物の効力を決定した。この実施例において使用される消耗品を以下の表 5 に示す。

【 0 8 0 4 】

10

20

30

## 【表 5】

表 5

消耗品	販売業者及び製品コード
G F Bユニフィルタープレート	Perkin Elmer 6005177
3-[(3-コラミドプロピル)ジメチルアンモニオ]-1-プロパンスルホナート (CHAPS)	Sigma C5070
96 ウェルポリプロピレンU底アッセイプレート	Nunc 267245
H E P E S緩衝液、1 M	Sigma H3375
塩化マグネシウム (M g C l <sub>2</sub> )	Sigma M8266
D, L-ジチオトレイトール (D T T)	Sigma D0632
塩化ナトリウム (N a C l)	Sigma 71382
ウシ血清アルブミン (B S A)	Sigma A7030 [凍結乾燥粉末、≥ 98% (アガロースゲル電気泳動)、本質的に脂肪酸フリー、本質的にグロブリンフリー]
25-ヒドロキシコレステロール	Sigma H1015
25-[26, 27- <sup>3</sup> H] ヒドロキシコレステロール	Perkin Elmer NET674250UC American Radiolabeled Chemicals ART0766
R O R c リガンド結合ドメイン	Genentech (例えば、PUR 28048)、E. coli で発現された
プレートシール	Perkin Elmer 6005185
Microscint 0	Perkin Elmer 6013611

表 5

## 【0805】

## フィルタープレートの調製

アッセイ当日、0.05% CHAPS (脱イオン H<sub>2</sub>O 中) 100 uL を G F B ユニフィルタープレートのすべてのウェルに加え、1 時間浸漬させた。50 mM H E P E S (pH 7.4)、150 mM N a C l 及び 5 mM M g C l<sub>2</sub> の洗浄緩衝液を調製して、フィルタープレートを洗浄した。アッセイ緩衝液を調製するために、B S A を洗浄緩衝液に加えて 0.01% を達成し、D T T を加えて 1 mM を達成した。

## 【0806】

## 化合物

I C<sub>50</sub> モードのために、10 mM 化合物ストックを、D M S O 中、D M S O で段階希釈して、D M S O 中の 20 × 必要終濃度を与えた (化合物 15 uL + D M S O 30 uL)。20 × 化合物ストックを、D M S O 中、アッセイ緩衝液で 4 倍に希釈して、25% D M S O 中の 5 × 最終試験濃度を達成した (化合物 10 uL + アッセイ緩衝液 30 uL)。容量 50 uL に設定したピペットで数回吸引することによって溶液を混合した。アッセイのために、25% D M S O 中の 5 × 化合物ストック溶液 10 uL を、アッセイプレートに 2 連で加えた。

## 【0807】

2 点スクリーニングのために、10 mM ストック化合物溶液を D M S O 中で希釈して 200 uM (20 × 高試験濃度) を得て、次に、更に 10 倍希釈して 20 uM (20 × 低試験濃度) を達成した。20 × ストックをアッセイ緩衝液で 4 倍希釈して (化合物 10 uL + アッセイ緩衝液 30 uL)、5 × 試験濃度 (50 uM 及び 5 uM) を達成して、10 uL を 2 つのアッセイプレートに 2 連ウェルで加えた。各濃度を 2 つのプレートで試験して、80 種の化合物の各セットを 4 つのアッセイプレートで使用した (1 uM 及び 10 uM、n = 2)。

## 【0808】

非特異的結合 (N S B) 試料、総結合 (T B) 試料及び受容体なし (N o R) 試料

N S B シグナルのレベルを決定するために使用される 25-ヒドロキシコレステロール

(1  $\mu\text{M}$ ) を、上記化合物と同様に DMSO 中に調製し、次に、アッセイ緩衝液中で希釈して終濃度 5  $\mu\text{M}$  を与えた。25% DMSO / 75% アッセイ緩衝液中の 25 - ヒドロキシコレステロールについて；1 ウェルあたり 10  $\mu\text{L}$  を NSB 試料のために使用した。総結合試料及び受容体なし試料の決定のためのウェルは、1 ウェルあたり 25% DMSO / 75% アッセイ緩衝液 10  $\mu\text{L}$  を含有した。

#### 【0809】

放射性リガンド (25 - [ $^3\text{H}$ ] ヒドロキシコレステロール) の調製

25 - [ $^3\text{H}$ ] ヒドロキシコレステロールをアッセイ緩衝液中で希釈して 15 nM を得て、ボルテックスして混合した。20  $\mu\text{L}$  をすべてのウェルに加え、アッセイ液中終濃度 6 nM を達成する。

#### 【0810】

受容体の調製

RORc 受容体についての最適濃度は、0.6  $\mu\text{g/mL}$  であることが見いだされた。ストック受容体溶液をアッセイ緩衝液中で希釈して、アッセイ緩衝液中 1.5  $\mu\text{g/mL}$  を得た。20  $\mu\text{L}$  をすべてのウェルに加えた。受容体なし試料については、アッセイ緩衝液 20  $\mu\text{L}$  を受容体溶液と交換した。

#### 【0811】

プレートへの試料添加及びインキュベーション

アッセイプレートは、96 ウェルポリプロピレン V 底プレートであった。25% DMSO / 75% アッセイ緩衝液中の 5  $\times$  化合物 10  $\mu\text{L}$  を試験ウェルに加えた。25% DMSO / 75% アッセイ緩衝液 10  $\mu\text{L}$  を総結合ウェル又は受容体なしウェルに加えた。25% DMSO / 75% アッセイ緩衝液中の 5  $\mu\text{M}$  25 - ヒドロキシコレステロール 10  $\mu\text{L}$  を NSB ウェルに加えた。アッセイ緩衝液中に調製した 15 nM 25 - [ $^3\text{H}$ ] ヒドロキシコレステロール 20  $\mu\text{L}$  をすべてのウェルに加えた。1.5  $\mu\text{g/mL}$  RORc 受容体 20  $\mu\text{L}$  をウェルに加えた (又はアッセイ緩衝液 40  $\mu\text{L}$  を No R ウェルに)。ウェルへの添加後、プレートを 25  $^{\circ}\text{C}$  で 3 時間インキュベートした。

#### 【0812】

濾過

Packard Filtermate Harvester を使用して、インキュベートした試料の輸送後にフィルタープレートを 4 回洗浄した。プレートを完全に乾燥濾過した (50  $^{\circ}\text{C}$  で 2 時間又は室温で一晩)。Microscint 0 50  $\mu\text{L}$  をすべてのウェルに加え、Topcount protocol Inverted で読み取った。

#### 【0813】

終濃度

終濃度は、以下のとおりであった：50 mM HEPES 緩衝液 (pH 7.4)；150 mM NaCl；1 mM DTT；5 mM  $\text{MgCl}_2$ ；0.01% BSA；5% DMSO；0.6  $\mu\text{g/mL}$  RORc 受容体；6 nM 25 - [ $^3\text{H}$ ] ヒドロキシコレステロール。NSB ウェルについては、1  $\mu\text{M}$  25 - ヒドロキシコレステロールも存在した。

#### 【0814】

実施例 25：RORc コアクチベータペプチド結合アッセイ

黒色 384 Plus F Proxiplates (Perkin-Elmer 6008269) 中、反応容量 16  $\mu\text{L}$  でアッセイを実施した。試験リガンドを除くすべてのアッセイ成分を、5 mM DTT を含有するコレギュレーター緩衝液 D (Invitrogen PV4420) 中で混合し、プレートにその終濃度の 2 倍で 8  $\mu\text{L}$  の容量で加えた。次いで、ウェルに、5 mM DTT 及び 4% DMSO を含有するコレギュレーター緩衝液 D 8  $\mu\text{L}$  中 2  $\times$  終濃度の試験リガンドを加えた。最終インキュベーション液は、1  $\times$  コレギュレーター緩衝液 D、5 mM DTT、試験リガンド、2% DMSO、50 nM ピオチニル-CPSSHSSLTERKHKILHRLQEGSPS (American Peptide Company; Vista, CA)、2 nM ユーロピウム抗 GST (Cisbio 61GSTKLB)、12.5 nM ストレプトアビジン-D2 (Cisbio 610SADAB)、50 mM KF、及び 10 nM の細菌で発現させたヒト RORc リガンド結合ドメインタンパク質 (N 末端 6  $\times$  His-GST-タグ及び Access

10

20

30

40

50

ion NP\_005051の残基262～507を含有する)を含有した。10種の試験リガンド濃度を2連で試験した。反応プレートを、暗所下、室温(22～23)で3時間インキュベートした後、ユーロピウム/D2 HTRFプロトコル(励起320、発光615及び665、100 sのラグタイム、100回のフラッシュ、500 μsのウィンドウ)に従って、プレートをEnVisionプレートリーダー(PerkinElmer)で読み取った。665 nmでの時間分解FRETシグナルを615 nmでのシグナルで割って、各ウェルのシグナル比を生成した。RORc及びペプチドを含有するが試験リガンドを含有しないウェルのシグナル比を平均してこれを効果0%とし、一方、コアクチベータペプチドを含有するがRORcを含有しないブランクウェルのシグナル比を平均してこれを効果-100%とした。RORcは、このアッセイで基礎(構成的)シグナルを示し、試験リガンドは、この基礎シグナルレベルに対してシグナル比を増大又は低下させ得る。RORcアゴニストは、このアッセイでシグナル比を増大させ、その結果として正の効果%値を生じる。インバーサアゴニストはシグナル比を低下させ、その結果として負の効果%値を生じる。EC<sub>50</sub>値は、最大半量効果(増大又は低下したアッセイシグナル)を提供する試験化合物の濃度であり、これは以下の方程式を使用してGenedata Screener(登録商標)ソフトウェア(Genedata; Basel, Switzerland)によって算出される:

$$\text{効果\%} = S_0 + \{ (S_{\text{inf}} - S_0) / [1 + (10^{\log EC_{50} / 10^c})^n] \}$$

[式中、S<sub>0</sub>は、0濃度の試験化合物での活性レベルと等しく、S<sub>inf</sub>は、無限濃度の試験化合物での活性レベルであり、EC<sub>50</sub>は、活性が最大効果の50%に達する濃度であり、cは、用量応答曲線プロットのx軸上の値に対応する対数単位の濃度であり、そして、nは、Hill係数(EC<sub>50</sub>での曲線の傾き)である]

【0815】

#### 実施例26: 関節炎マウスモデル

8～10週齢の雄性DBA/1(DBA/10IaHsd, Harlan Laboratories)マウスを特定病原体フリー(SPF)動物施設に収容する。尾の付け根にコラーゲンを2回皮下注射することによって関節炎を誘発させる。最初の注射(0日目)は、4mg/mlの結核菌(M. tuberculosis)(Chondrex)を含有する等量のCFA中に乳化させたウシII型コラーゲン(Chondrex, Redmond, Wash.からの2mg/ml)を使用する。29日目のCII追加免疫注射液を不完全フロインドアジュバント(IFA)中に乳化する。各動物に、マウスの体から2～3cmの尾に皮下/皮内注射によってエマルジョン0.1mlを与える。追加免疫の注射部位は、最初の注射部位の付近であるが、それとは異なりかつ動物の体により近い。上のようにOR-1050をHRC-6中に製剤化した。平日に、動物に、2用量(午前及び午後)のHRC-6又は50mg/kg OR-1050を経口(p.o.)(2.5ml/kg)で与えた。週末に、100mg/kgの単回用量を投与する(5ml/kg)。

【0816】

マウスを、CIAの臨床症状について、以下の定性的尺度に基づいて毎日観察する。各脚を個別に調べ、スコアを付けた。等級0、正常;等級1、足首若しくは手首の軽度であるが明確な発赤及び膨張、又は個別の指に限定される明らかな発赤及び膨張(罹患した指の数にかかわらない);等級2、足首又は手首の中度の発赤及び膨張;等級3、指を含む脚全体の重度の発赤及び膨張;等級4、複数の関節が関与する最大限に炎症を起こした肢。各動物についての累積の疾患重症度を推定するために、24日目～48日目までの毎日の後肢の測定値の合計を合算することによって、各動物についての曲線スコア下面積を計算する。

【0817】

#### 実施例27: 筋硬化症マウスモデルI

体重17～20gのC57BL/6系統に属する4～6週齢の雌性マウスで実験を実施する。95%純粋な合成ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質ペプチド35-55(MOG<sub>35-55</sub>)(Invitrogen)を使用して、実験的自己免疫脳脊髄炎(EAE)を能動的に誘発させる。各マウスに麻酔をかけ、MOG<sub>35-55</sub>ペプチド200ug及びリン酸緩衝生理食塩水100uL中に乳化させたサポニン抽出物(Quilija barkから)15ugを与え

る。25  $\mu$ L容量を4つの腹部領域にわたり皮下注射する。また、マウスに、PBS 200  $\mu$ L中の百日咳毒素200 ngを腹腔内注射する。第二の同一の百日咳毒素注射を48時間後に与える。

#### 【0818】

本発明の化合物を選択した用量で投与する。対照動物にはDMSO 25  $\mu$ Lを与える。毎日の処置は免疫化後26日目から36日目に及ぶ。免疫化後0日目から60日目まで臨床スコアを毎日得る。以下のプロトコルを使用して臨床徴候をスコア化する：0、検出可能な徴候なし；0.5、末端の尾の引きずり、猫背の外観及び静かな挙動；1、完全な尾の引きずり；1.5、尾の引きずり及び後肢の弱さ（不安定な歩行及び後肢による弱いグリップ）；2、片側の部分的な後肢の麻痺；2.5、両側の後肢の麻痺；3、完全な両側の後肢の麻痺；3.5、完全な後肢の麻痺及び片側の前肢の麻痺；4、後肢及び前肢の全体の麻痺（Eugster et al., Eur J Immunol 2001, 31, 2302-2312）。

#### 【0819】

EAEマウスのCNSからの切片での組織診断によって炎症及び脱髄を評価することができる。30日後又は60日後にマウスを屠殺し、脊髄全体を取り出し、4%の0.32 Mスクロース溶液中に一晩置く。組織を調製し、切片化する。ルクソールファストブルー染色液（Luxol fast blue stain）を使用して、脱髄領域を観察する。ヘマトキシリン及びエオシン染色を使用して、単核細胞の核を暗く染色することによって炎症領域を強調する。H & Eで染色した免疫細胞を光学顕微鏡下で盲検的に計数する。切片を灰白質と白質に分離し、各セクターを手動で計数した後、これを合わせて切片の合計とする。T細胞を抗CD3 + モノクローナル抗体で免疫標識する。洗浄後、切片をやぎ抗ラットHRP二次抗体と共にインキュベートする。次いで、切片を洗浄し、メチルグリーンで対比染色する。免疫化後30日目及び60日目にマウスから単離した脾臓細胞を溶解緩衝液で処理し、赤血球を除去する。次いで、細胞をPBS中に再懸濁し、計数する。約 $3 \times 10^6$ 個の細胞/mLの密度の細胞を20  $\mu$ g/mLのMOGペプチドと共に一晩インキュベートする。刺激した細胞からの上清を、適切なマウスIFN- $\gamma$  イムノアッセイシステムを使用してIFN- $\gamma$  タンパク質レベルについてアッセイする。

#### 【0820】

##### 実施例28： 筋硬化症マウスモデルII

このモデルでは、この研究の0日目に、イソフルランで雌性の齧歯動物に麻酔をかけ、背中の2つの部位に1 mg/mLの神経抗原（例えば、ミエリン塩基性タンパク質、ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質、プロテオリピドタンパク質）及び4 mg/mLの結核菌を含有するフロイント不完全アジュバントを注射する。次に、対象の化合物を、有効用量で、0日目から研究の最後まで、皮下、腹腔内又は経口的に毎日投薬する。麻痺の程度の毎日の観察を効力の尺度とする。

#### 【0821】

##### 実施例29： 乾癬マウスモデルI

重症複合免疫不全（SCID）マウスモデルを使用して、ヒトの乾癬を処置するための化合物の効力を評価することができる（Boehncke, Ernst Schering Res Found Workshop 2005, 50, 213-34; and Bhagavathula et al., J Pharmacol Expt'l Therapeutics 2008, 324(3), 938-947）。簡潔に述べると、SCIDマウスを組織レシピエントとして使用する。各正常の又は乾癬のボランティア（ヒト）についての1つの生検をレシピエントマウスの背面に移植する。処置を移植の1～2週間後に開始する。ヒトの皮膚を移植した動物を処置群に分ける。動物を14日間にわたり1日2回処置する。処置の終了時に、動物を撮像し、次に、安楽死させる。移植したヒトの組織を周囲のマウスの皮膚と一緒に外科的に取り出し、10%ホルマリン中で固定して、顕微鏡検査用の試料を得る。表皮の厚さを測定する。組織切片を、増殖関連抗原Ki-67に対する抗体及び抗ヒトCD3 +  $\sup$  + モノクローナル抗体で染色して、移植した組織中のヒトTリンパ球を検出する。また、切片をc-myc及び - カテニンに対する抗体でプローブ化する。処置に対する陽性応答は、乾癬皮膚移植片の表皮の平均厚さの低下に反映される。また、陽性応答は、ケラ

チノサイト中のK i - 6 7 の低下した発現とも関連する。

【 0 8 2 2 】

実施例 3 0 : 乾癬マウスモデル I I

皮膚炎症のイミキモド (Imidquimod) モデル (Fits et al, Journal of Immunology, 2009, 182: 5836-5845) を使用して、10 ~ 12 週齢のBALB/c、Il17c+/+若しくはIl17c-/-、又はIl17re+/+若しくはIl17re-/-マウスの剃毛した背部及び右の耳に、Aldaraクリーム (Graceway社の5%イミキモド、3M) 50mgを5日間にわたり毎日投与した。臨床スコア化及び耳の厚さの測定を毎日実施した。スコア化は、紅斑、落屑及び厚さなどの乾癬症状の発現に基づいた：0、疾患なし。1、小さな領域に及ぶ極めて軽度の肥厚及び落屑を伴う極めて軽度の紅斑。2、小さな領域に及ぶ軽度の肥厚及び落屑を伴う軽度の紅斑。3、小さな領域 (< 25%) に及ぶ中度の肥厚及び落屑 (不規則及び斑点状) を伴う中度の紅斑。4、中度の領域 (25 ~ 50%) に及ぶ顕著な肥厚及び落屑 (不規則及び斑点状) を伴う重度の紅斑。5、広い領域 (> 50%) に及ぶ顕著な肥厚及び落屑 (不規則及び斑点状) を伴う重度の紅斑。組織学的評価のために耳及び背部の組織を5日目に採取した。乾癬のイミキモド (IMQ) マウスモデルで化合物の効力を比較する。上述したように、Balb/cマウス (10匹の雄/群) の剃毛した背部及び右の耳に、局所IMQ (5%クリーム) を5日間にわたり毎日与えた。動物に、経口用量の代表化合物又はDMF (45又は90mg-eq MMF/kg、1日2回) 又はビヒクルを-5日目~+5日目で与えた。紅斑スコアは、主要評価項目である。雄性Balb/Cマウスにおいて10日間にわたり経口用量の90mg-eq MMF/kg B I Dで試験した化合物の紅斑スコア値を以下の表3に記載する。データは、本開示の化合物がDMFに対して等効力であることを示す。

【 0 8 2 3 】

実施例 3 1 : 過敏性腸疾患マウスモデル I

炎症性腸疾患の処置における有効性を、Jurjus et al., J Pharmacol Toxicol Methods 2004, 50, 81-92; Villegas et al., Int'l Immunopharmacol 2003, 3, 1731-1741; 及び Murakami et al., Biochemical Pharmacol 2003, 66, 1253-1261 に記載されているように評価することができる。簡潔に述べると、雌性ICRマウスを、水 (対照)、水道水中の5% DSS (大腸炎を誘発するために実験の開始時に与えられる) 又は種々の濃度の試験化合物のいずれかを与える処置群に分ける。試験化合物を1週間投与した後、水道水中の5% DSSをまた、試験化合物を与えた群に1週間投与する。実験の終了時に、すべてのマウスを屠殺し、大腸を取り出す。結腸粘膜試料を得て、これをホモジナイズする。前炎症性メディエーター (例えば、IL-1、IL-1、TNF、PGE2及びPGF2) 及びタンパク質濃度を定量化する。各々の摘出した大腸を組織学的に調べ、結腸に対する損傷をスコア化する。

【 0 8 2 4 】

実施例 3 2 : 慢性閉塞性肺疾患マウスモデル

気腫の処置における効力を評価するために、Martorana et al., Am J Respir Crit Care Med 2005, 172, 848-835; 及び Cavarra et al., Am J Respir Crit Care Med 2001, 164, 886-890 のタバコ煙モデルを使用することができる。簡潔に述べると、6週齢のC57B1/6J雄性マウスを、室内空気又は5つのタバコの煙のいずれかに20分間曝露させる。急性研究について、マウスを、各40匹の動物の3群に分ける。次に、これらの群を、以下のように、各10匹のマウスの4つのサブグループに分ける：(1) 処置なし/空気曝露；(2) 処置なし/煙曝露；(3) 第一の用量の試験化合物+煙曝露；及び(4) 第二の用量の試験化合物。第一群では、気管支肺胞洗浄液中の曝露の終了時におけるトロロックス等価抗酸化力を評価する。第二群では、市販のサイトカインパネルを使用して4時間の時点での気管支肺胞洗浄液中のサイトカイン及びケモカインを決定し；そして、第三群では、24時間の時点での気管支肺胞洗浄液の細胞数を評価する。

【 0 8 2 5 】

慢性研究では、マウスを、室内空気又は3つのタバコの煙/日のいずれかに、5日/週で、7カ月にわたり曝露させる。5つの群の動物を使用する：(1) 処置なし/空気曝露

；（２）第一の用量の試験化合物＋空気曝露；（３）処置なし／煙曝露；（４）第二の用量の試験化合物＋煙曝露；及び（５）第一の用量の試験化合物＋煙曝露。室内空気又はタバコの煙への慢性曝露の７ヶ月後、各群からの５～１２匹の動物を屠殺し、その肺をホルマリンで気管内固定した。水置換によって肺容量を測定する。肺を染色する。気腫の評価は、平均肺胞径及び内部表面積を含む。抗マウスMac-3モノクローナル抗体で免疫組織化学的に標識されたマクロファージの体積密度を点算法によって決定する。マウスは、少なくとも１つ以上の中規模の気管支／肺が陽性の過ヨウ素酸シッフ染色を示した場合に杯細胞化生を有するものと考えられ、デスモシンの決定のために、新たな肺をホモジナイズし、処理し、そして高圧液体クロマトグラフィーによって解析する。

【０８２６】

10

#### 実施例３３：喘息マウスモデル

単回の吸入アレルゲンチャレンジは、いくつかの個体及び動物モデルにおいて気道反応性の急激な上昇を誘発することができる。しかしながら、繰り返しのアレルゲン吸入は、より顕著で一貫したかつ延長された気道反応性の上昇を実証した。この長期間のアレルゲンの繰り返し吸入のマウスモデルは、肺のアレルギー疾患の長期効果を研究するために、かつヒトの肺の気道過剰反応性の誘発に関与する細胞、機序、分子及びメディエーターを説明するために使用されている。

【０８２７】

結晶OVAをPierce Chem. Co. (Rockford, Ill.) から、硫酸アルミニウムカリウム（ミョウバン）をSigma Chem. Co. (St. Louis, Mo.) から、パイロジェンフリー蒸留水をBaxter, Healthcare Corporation (Deerfield, Ill.) から、０．９％塩化ナトリウム（通常生理食塩水）をLymphomed (Deerfield, Ill.) から、そして、Trappsol.TM. HPB-L100（水性ヒドロキシプロピルベータシクロデキストリン；４５wt/vol％水溶液）をCyclodextrin Technologies Development, Inc. (Gainesville, Fla.) から得る。OVA（通常生理食塩水中５００ug/ml）を等容量の蒸留水中の１０％（wt/vol）ミョウバンと混合する。室温で６０分間のインキュベーション後の混合物（１０N NaOHを使用して、pH 6．５）を７５０gで５分間遠心分離し；ペレットを蒸留水に再懸濁して元の容量にし、１時間以内に使用する。選択的５-リポキシゲナーゼ阻害剤、Zileuton（N-[1-ベンゾ[b]チエン-2-イルエチル]-N-ヒドロキシウレア；J. Pharmacol Exp Ther. 1991; 256: 929-937）をTrappsol.TM. Histatek, Inc. (Seattle, Wash.) に溶解して、肥満細胞脱顆粒阻害剤f-Met-Leu-Phe-Phe（「HK-X」）を提供する。

20

30

【０８２８】

雌性BALB/c Once（６～８週齢）に、標準の異なるプロトコル（J. Exp Med. 1996; 184: 1483-1494）で、ミョウバンと共にOVA ０．２ml（１００ug）の腹腔内注射を行う。マウスを、通常生理食塩水中のケタミン（０．４４mg/ml）／キシラジン（６．３mg/ml）０．２mlで腹腔内麻酔した後、鼻腔内（i.n.）用量の通常生理食塩水０．０５ml中のOVA １００ug及び鼻腔内用量の通常生理食塩水０．０５ml中のOVA ５０ugを異なる日に別々に与える。２つの対照群を使用する：第一群には、腹腔内にミョウバンと共に通常生理食塩水を、そして鼻腔内にミョウバンなしで通常生理食塩水を与え；第二群には、腹腔内にミョウバンと共にOVAを、鼻腔内にミョウバンなしでOVAを、そして通常生理食塩水単独を与える。

40

【０８２９】

気管及び左肺（右肺は、後述するように気管支肺胞洗浄（「BAL」）のために使用され得る）を得て、１０％中性ホルムアルデヒド溶液中、室温で約１５時間固定する。パラフィン中に包埋した後、組織を５um切片に切断し、異なる染色又は免疫標識（immunolabeling）で更に処理する。メチレンブルーの対比染色での細胞数の計数のためにディスコム（Discombe）の好酸球染色を使用する。気道単位面積（２，２００um<sup>2</sup>）当たりの好酸球数を形態計測によって決定する（J. Pathol. 1992; 166: 395-404; Am Rev Respir Dis. 1993; 147:448-456）。線維症をマッソンの三重染色で同定する。気道粘液を以下の染色法によって同定する：メチレンブルー、ヘマトキシリン及びエオシン、ムチカルミン、ア

50



ルシアンブルーならびにアルシアンブルー / 過ヨウ素酸シッフ (PAS) 反応 (Troyer, H., "Carbohydrates" in Principles and Techniques of Histochemistry, Little, Brown and Company, Boston, Mass., 1980: 89-121; Sheehan, D. C., et al., "Carbohydrates" in Theory and Practice of Histotechnology, Battelle Press, Columbus, Ohio, 1980: 159-179)。ムチンをムチカルミン溶液で染色する; メタニルイエロー対比染色を用いる。酸性ムチン及び硫酸化粘液物質をアルシアンブルー (pH 2.5) で染色する; ヌクレオファストレッド対比染色を使用する。中性及び酸性粘液物質をアルシアンブルー (pH 2.5) 及び PAS 反応によって同定する。気道の粘液栓の程度 (直径 0.5 ~ 0.8 mm) も形態計測によって評価する。粘液による気道径の閉塞率を 0 から 4 + までの半定量的スケールで分類する。組織学的及び形態学的解析は、プロトコル設計を知らない者によって実施され得る。

10

#### 【0830】

28日目に、通常生理食塩水又はOVAのいずれかの最後の鼻腔内投与の24時間後、過去に記載されているプレチスモグラフ法 (10, 1958; 192: 364-368; J. Appl. Physiol. 1988; 64: 2318-2323; J. Exp. Med. 1996; 184: 1483-1494) によって、メタコリンの静脈内注入に対する肺機能をインビボでマウスにおいて決定することができる。

#### 【0831】

基幹気管支で左肺を結紮した後、右肺を通常生理食塩水 0.4 ml で3回洗浄することができる。血球計算板を使用して、プールした試料のアリコート 0.05 ml からの気管支肺胞洗浄 (BAL) 液細胞を計数し、残りの流体を 200 g にて 4 で 10 分間遠心分離する。エイコサノイド分析を実施するまで、上清を 70 で保存することができる。10% ウシ血清アルブミン (BSA) を含有する通常生理食塩水中に細胞ペレットを再懸濁した後、BAL 細胞塗抹標本をスライドガラス上に作製する。好酸球を染色するために、乾燥させたスライドをディスコム希釈液 (蒸留水中の 0.05% エオシン水溶液及び 5% アセトン (vol/vol); J. Exp. Med. 1970; 131: 1271-1287) で 5 ~ 8 分間染色し、水で 0.5 分間すすぎ、そして 0.07% メチレンブルーで 2 分間対比染色する。

20

#### 【0832】

本発明をその特定の実施態様に関して記載してきたが、これに対して本発明の真の精神及び範囲から逸脱しない限り種々の変更を行ってよく、かつ同等物を置換してもよいことが、当業者によって理解されるべきである。加えて、多くの改変を、特定の状況、材料、物質の組成、プロセス、プロセス工程が本発明の客観的精神及び範囲に適合するように行ってもよい。そのような改変はすべて、本明細書に添付された特許請求の範囲の範囲内であることが意図される。

30

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 21/02	(2006.01)	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

- (72)発明者 ファウバー, ベンジャミン  
アメリカ合衆国、カリフォルニア 94080、サウス・サンフランシスコ、ディーエヌエー・ウェイ 1、シー/オー・ジェネンテック・インコーポレイテッド
- (72)発明者 ガンチア, エマヌエラ  
イギリス国、エセックス シーエム19 5ティーアール、ハーロウ、フレックス・メドウ、スパイア・グリーン・センター 8/9、シー/オー・アルジェンタ・ディスカバリー・リミテッド
- (72)発明者 ゲインズ, サイモン  
イギリス国、エセックス シーエム19 5ティーアール、ハーロウ、フレックス・メドウ、スパイア・グリーン・センター 8/9、シー/オー・アルジェンタ・ディスカバリー・リミテッド
- (72)発明者 ゴッピ, アルベルト  
アメリカ合衆国、カリフォルニア 94080、サウス・サンフランシスコ、ディーエヌエー・ウェイ 1、シー/オー・ジェネンテック・インコーポレイテッド
- (72)発明者 ハーリー, クリストファー  
イギリス国、エセックス シーエム19 5ティーアール、ハーロウ、フレックス・メドウ、スパイア・グリーン・センター 8/9、シー/オー・アルジェンタ・ディスカバリー・リミテッド
- (72)発明者 ラッディワヘッティ, タミー  
イギリス国、エセックス シーエム19 5ティーアール、ハーロウ、フレックス・メドウ、スパイア・グリーン・センター 8/9、シー/オー・アルジェンタ・ディスカバリー・リミテッド
- (72)発明者 レーネ, オリヴィエ  
アメリカ合衆国、カリフォルニア 94080、サウス・サンフランシスコ、ディーエヌエー・ウェイ 1、シー/オー・ジェネンテック・インコーポレイテッド
- (72)発明者 ヴィージー, デイビッド  
イギリス国、エセックス シーエム19 5ティーアール、ハーロウ、フレックス・メドウ、スパイア・グリーン・センター 8/9、シー/オー・アルジェンタ・ディスカバリー・リミテッド
- (72)発明者 ワード, スチュアート  
イギリス国、エセックス シーエム19 5ティーアール、ハーロウ、フレックス・メドウ、スパイア・グリーン・センター 8/9、シー/オー・アルジェンタ・ディスカバリー・リミテッド
- (72)発明者 ウィンシップ, ボール  
イギリス国、エセックス シーエム19 5ティーアール、ハーロウ、フレックス・メドウ、スパイア・グリーン・センター 8/9、シー/オー・アルジェンタ・ディスカバリー・リミテッド

審査官 伊藤 幸司

- (56)参考文献 特許第6262228(JP, B2)  
国際公開第2013/092941(WO, A1)  
国際公開第2013/092939(WO, A1)  
特表2013-541597(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

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