

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号  
特表2024-534420  
(P2024-534420A)

(43)公表日 令和6年9月20日(2024.9.20)

|                          |                                    |                 |                         |                 |                    |
|--------------------------|------------------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|--------------------|
| (51)国際特許分類               |                                    | F I             |                         | テーマコード (参考)     |                    |
| C 0 7 D 417/06 (2006.01) |                                    | C 0 7 D 417/06  |                         | C S P 4 C 0 8 6 |                    |
| A 6 1 P 35/00 (2006.01)  |                                    | A 6 1 P 35/00   |                         |                 |                    |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01)  |                                    | A 6 1 P 43/00   |                         | 1 1 1           |                    |
| A 6 1 K 31/428(2006.01)  |                                    | A 6 1 K 31/428  |                         |                 |                    |
| A 6 1 K 31/5415(2006.01) |                                    | A 6 1 K 31/5415 |                         |                 |                    |
|                          |                                    | 審査請求            | 未請求                     | 予備審査請求          | 未請求 (全145頁) 最終頁に続く |
| (21)出願番号                 | 特願2024-516798(P2024-516798)        | (71)出願人         | 523048158               |                 |                    |
| (86)(22)出願日              | 令和4年9月15日(2022.9.15)               |                 | バウンドレス バイオ, インク.        |                 |                    |
| (85)翻訳文提出日               | 令和6年4月30日(2024.4.30)               |                 | アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォル |                 |                    |
| (86)国際出願番号               | PCT/US2022/043660                  |                 | ニア州 サンディエゴ キャンパス・ポイ     |                 |                    |
| (87)国際公開番号               | WO2023/043923                      |                 | ント・ドライブ 9 8 8 0 スイート 1  |                 |                    |
| (87)国際公開日                | 令和5年3月23日(2023.3.23)               |                 | 2 0                     |                 |                    |
| (31)優先権主張番号              | 63/245,718                         | (74)代理人         | 110003797               |                 |                    |
| (32)優先日                  | 令和3年9月17日(2021.9.17)               |                 | 弁理士法人清原国際特許事務所          |                 |                    |
| (33)優先権主張国・地域又は機関        | 米国(US)                             | (72)発明者         | ピンカートン, アンソニー ビー.       |                 |                    |
| (81)指定国・地域               | AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA      |                 | アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォル |                 |                    |
|                          | ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(   |                 | ニア州 サンディエゴ キャンパス・ポイ     |                 |                    |
|                          | AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A   |                 | ント・ドライブ 9 8 8 0 スイート 1  |                 |                    |
|                          | T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR | (72)発明者         | モーガー, ジャック              |                 |                    |
|                          | ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, |                 | アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォル |                 |                    |
|                          | 最終頁に続く                             |                 | 最終頁に続く                  |                 |                    |

(54)【発明の名称】 環状スルホンアミドリボヌクレオチドレダクターゼ（RNR）阻害剤およびその使用

(57)【要約】

【解決手段】 癌の処置のための化合物および方法が本明細書で提供される。方法は、治療有効量の本明細書に開示される環状スルホンアミドRNR阻害剤を、処置を必要としている対象に投与する工程を含む。

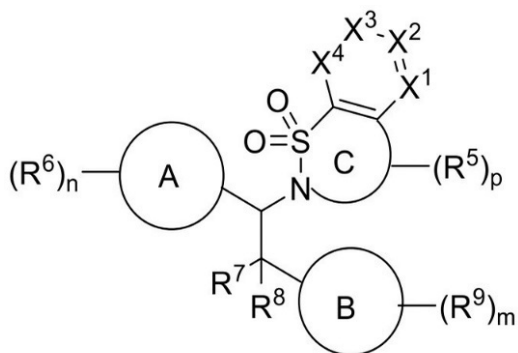
【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



式 (I),

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体であって、

式中、

$X^1$  は N または  $CR^1$  であり、

$X^2$  は N または  $CR^2$  であり、

$X^3$  は N または  $CR^3$  であり、

$X^4$  は N または  $CR^4$  であり、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および  $R^4$  は独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  重水素化アルキル、 $C_1-C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$  アミノアルキル、 $C_1-C_6$  ヘテロアルキル、 $C_2-C_6$  アルケニル、 $C_2-C_6$  アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

環 C は、O、S、および N からなる群から選択される 1 個または 2 個のさらなるヘテロ原子を任意選択で含む 4 員～8 員のヘテロシクロアルキルであり、

$R^5$  はそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  重水素化アルキル、 $C_1-C_6$  ヒドロキシアルキル、または  $C_1-C_6$  アミノアルキルであり、

あるいは、同じ炭素上の 2 個の  $R^5$  が一体となって、オキソを形成し、

$p$  は 0～4 であり、

環 A は、O、S、および N からなる群から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む 5 員環であり、

$R^6$  はそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  重水素化アルキル、 $C_1-C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$  アミノアルキル、 $C_1-C_6$  ヘテロアルキル、 $C_2-C_6$  アルケニル、 $C_2-C_6$  アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

あるいは、同じ原子上の 2 個の  $R^6$  は一体となってオキソを形成し、

$n$  は 0～3 であり、

$R^7$  は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $C_1-C_6$

アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1-C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$ アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、またはヘテロアリーールであり、

$R^8$ は水素、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1-C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$ アミノアルキル、または $C_1-C_6$ ヘテロアルキルであり、

環Bはシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、またはヘテロアリーールであり、

$R^9$ はそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1-C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$ アミノアルキル、 $C_1-C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2-C_6$ アルケニル、 $C_2-C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、またはヘテロアリーールであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、およびヘテロアリーールは任意選択で独立して、1つ以上の $R^9$ で置換され、

あるいは、同じ原子上の2個の $R^9$ は一体となってオキソを形成し、

$R^9$ はそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1-C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$ アミノアルキル、 $C_1-C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2-C_6$ アルケニル、 $C_2-C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、またはヘテロアリーールであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、およびヘテロアリーールは任意選択で独立して、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1-C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$ アミノアルキル、または $C_1-C_6$ ヘテロアルキルの1つ以上で置換され、

あるいは、同じ原子上の2つの $R^9$ は一体となってオキソを形成し、

$m$ は0～5であり、

$R^a$ はそれぞれ独立して、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1-C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$ アミノアルキル、 $C_1-C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2-C_6$ アルケニル、 $C_2-C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、 $C_1-C_6$ アルキル（シクロアルキル）、 $C_1-C_6$ アルキル（ヘテロシクロアルキル）、 $C_1-C_6$ アルキル（アリーール）、または $C_1-C_6$ アルキル（ヘテロアリーール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、およびヘテロアリーールはそれぞれ独立して任意選択で、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1-C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$ アミノアルキル、または $C_1-C_6$ ヘテロアルキルである1つ以上の置換基で置換され、

$R^b$  はそれぞれ独立して、水素、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  重水素化アルキル、 $C_1-C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$  アミノアルキル、 $C_1-C_6$  ヘテロアルキル、 $C_2-C_6$  アルケニル、 $C_2-C_6$  アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1-C_6$  アルキル（シクロアルキル）、 $C_1-C_6$  アルキル（ヘテロシクロアルキル）、 $C_1-C_6$  アルキル（アリール）、または  $C_1-C_6$  アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ独立して任意選択で、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  重水素化アルキル、 $C_1-C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$  アミノアルキル、または  $C_1-C_6$  ヘテロアルキルである 1 つ以上の置換基で置換され、ならびに、

$R^c$  および  $R^d$  はそれぞれ独立して、水素、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  重水素化アルキル、 $C_1-C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$  アミノアルキル、 $C_1-C_6$  ヘテロアルキル、 $C_2-C_6$  アルケニル、 $C_2-C_6$  アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1-C_6$  アルキル（シクロアルキル）、 $C_1-C_6$  アルキル（ヘテロシクロアルキル）、 $C_1-C_6$  アルキル（アリール）、または  $C_1-C_6$  アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ独立して任意選択で、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  重水素化アルキル、 $C_1-C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$  アミノアルキル、または  $C_1-C_6$  ヘテロアルキルである 1 つ以上の置換基で置換され、

あるいは、 $R^c$  および  $R^d$  は、それらが結合している原子と一体となって、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  重水素化アルキル、 $C_1-C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$  アミノアルキル、 $C_1-C_6$  ヘテロアルキルである 1 つ以上の置換基で任意選択で置換されたヘテロシクロアルキルを形成する、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

#### 【請求項 2】

前記環 A は、O、S、および N からなる群から選択される 2～4 個のヘテロ原子を含む 5 員環である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

#### 【請求項 3】

前記環 A は、O、S、および N からなる群から選択される 3 または 4 個のヘテロ原子を含む 5 員環である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

#### 【請求項 4】

前記環 A は、O、S、および N からなる群から選択される 3 個のヘテロ原子を含む 5 員環である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

#### 【請求項 5】

10

20

30

40

50

前記環 A は O および N からなる群から選択される 3 個のヘテロ原子を含む 5 員環である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 6】

前記環 A はトリアゾールまたはテトラゾールである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 7】

前記環 A はトリアゾールである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 8】

前記環 A はテトラゾールである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 9】

前記環 A は 2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾールである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 10】

$R^6$  はそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、または  $C_1-C_6$  重水素化アルキルであり、あるいは、同じ原子上の 2 つの  $R^6$  は一体となってオキソを形成する、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 11】

$R^6$  はそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン、または  $C_1-C_6$  アルキルであり、あるいは、同じ原子上の 2 つの  $R^6$  は一体となってオキソを形成する、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 12】

同じ原子上の 2 つの  $R^6$  は一体となってオキソを形成する、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 13】

$n$  は 0 である、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 14】

$n$  は 1 である、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 15】

$n$  は 2 である、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 16】

式 (I) の前記化合物は、式 (Ia)

10

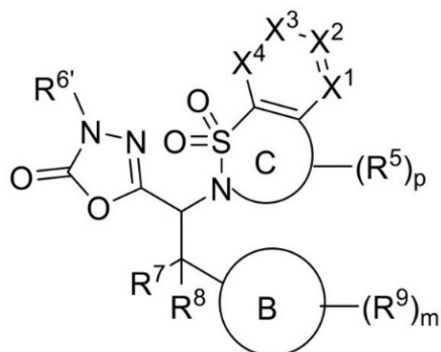
20

30

40

50

【化 2】



式 (Ia);

10

のものであり、

式中、

$R^{6'}$  は水素または  $C_1 - C_6$  アルキルである、請求項 1 ～ 5 または 9 ～ 15 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 17】

$R^{6'}$  は水素である、請求項 16 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

20

【請求項 18】

$X^1$  は N である、請求項 1 ～ 17 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 19】

$X^1$  は  $CR^1$  である、請求項 1 ～ 17 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 20】

$X^2$  は N である、請求項 1 ～ 19 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

30

【請求項 21】

$X^2$  は  $CR^2$  である、請求項 1 ～ 19 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 22】

$X^3$  は N である、請求項 1 ～ 21 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 23】

$X^3$  は  $CR^3$  である、請求項 1 ～ 21 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 24】

40

$X^4$  は N である、請求項 1 ～ 23 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 25】

$X^4$  は  $CR^4$  である、請求項 1 ～ 23 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 26】

前記環 C は、O、S、および N からなる群から選択される 1 個または 2 個のさらなるヘテロ原子を任意選択で含む 5 員～7 員のヘテロシクロアルキルである、請求項 1 ～ 25 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

50

## 【請求項 27】

前記環 C は、O、S、および N からなる群から選択される 1 個または 2 個のさらなるヘテロ原子を任意選択で含む 5 員～6 員のヘテロシクロアルキルである、請求項 1～25 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

## 【請求項 28】

前記環 C は、O、S、および N からなる群から選択される 1 個または 2 個のさらなるヘテロ原子を任意選択で含む 5 員のヘテロシクロアルキルである、請求項 1～25 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

10

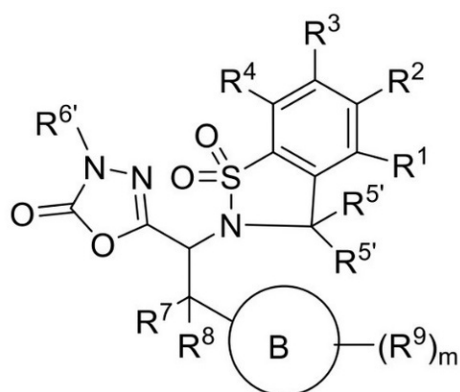
## 【請求項 29】

前記環 C は、O、S、および N からなる群から選択される 1 個または 2 個のさらなるヘテロ原子を任意選択で含む 6 員のヘテロシクロアルキルである、請求項 1～25 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

## 【請求項 30】

式 (I) または (I a) の前記化合物は、式 (I b)

## 【化 3】



20

式 (Ib);

30

のものであり、

式中、

$R^{6'}$  は水素または  $C_1 - C_6$  アルキルであり、

$R^{5'}$  はそれぞれ独立して、水素または  $R^5$  である、請求項 1～29 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

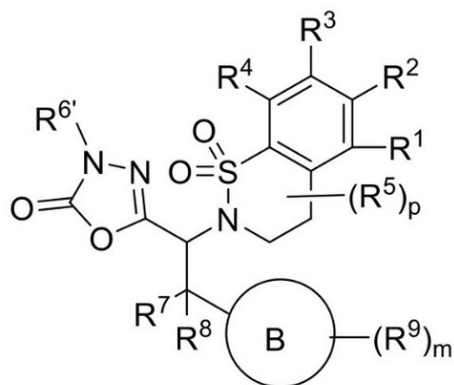
## 【請求項 31】

式 (I) または (I a) の前記化合物は、式 (I c)

40

50

【化 4】



式 (Ic);

10

のものであり、

式中、

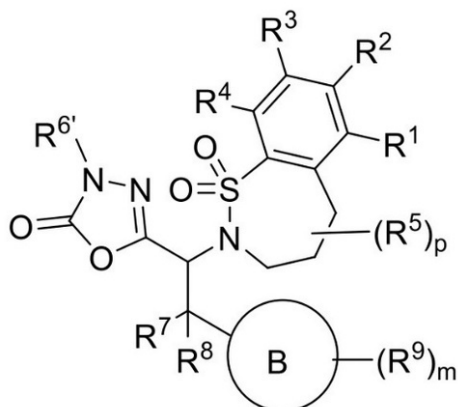
$R^{6'}$  は水素または  $C_1 - C_6$  アルキルである、請求項 1 ~ 30 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 32】

式 (I) または (Ia) の前記化合物は、式 (Id)

20

【化 5】



式 (Id);

30

のものであり、

式中、

$R^{6'}$  は水素または  $C_1 - C_6$  アルキルである、請求項 1 ~ 31 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 33】

$R^{6'}$  は水素である、請求項 16 ~ 32 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

40

【請求項 34】

$R^5$  はそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $C_1 - C_6$  アルキル、または  $C_1 - C_6$  ハロアルキルであり、あるいは、同じ炭素上の 2 個の  $R^5$  が一体となって、オキソを形成する、請求項 1 ~ 33 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 35】

$R^5$  はそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン、または  $C_1 - C_6$  アルキルである、請求項 1 ~ 34 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物

50

、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 3 6】

p は 0 である、請求項 1 ～ 3 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 3 7】

p は 1 または 2 である、請求項 1 ～ 3 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 3 8】

p は 1 である、請求項 1 ～ 3 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

10

【請求項 3 9】

p は 2 である、請求項 1 ～ 3 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 4 0】

R<sup>1</sup> は、水素、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>重水素化アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アミノアルキル、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルである、請求項 1 ～ 3 9 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

20

【請求項 4 1】

R<sup>1</sup> は、水素、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキルである、請求項 1 ～ 4 0 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 4 2】

R<sup>1</sup> は、水素、ハロゲン、-OH、-OR<sup>a</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキルである、請求項 1 ～ 4 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 4 3】

30

R<sup>2</sup> は、水素、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>重水素化アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アミノアルキル、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルである、請求項 1 ～ 4 2 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 4 4】

R<sup>2</sup> は、水素、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキルである、請求項 1 ～ 4 3 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

40

【請求項 4 5】

R<sup>2</sup> は、水素、ハロゲン、-OH、-OR<sup>a</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキルである、請求項 1 ～ 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 4 6】

R<sup>3</sup> は、水素、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>重水素化アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アミノアルキル、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルである、請求項 1 ～ 4 5 のい

50

ずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 47】

$R^3$  は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、または  $C_1-C_6$  ハロアルキルである、請求項 1～46 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 48】

$R^3$  は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、または  $C_1-C_6$  ハロアルキルである、請求項 1～47 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

10

【請求項 49】

$R^4$  は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  重水素化アルキル、 $C_1-C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$  アミノアルキル、または  $C_1-C_6$  ヘテロアルキルである、請求項 1～48 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 50】

$R^4$  は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、または  $C_1-C_6$  ハロアルキルである、請求項 1～49 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

20

【請求項 51】

$R^4$  は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、または  $C_1-C_6$  ハロアルキルである、請求項 1～50 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 52】

$R^7$  は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  重水素化アルキル、 $C_1-C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$  アミノアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルである、請求項 1～51 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

30

【請求項 53】

$R^7$  は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、または  $C_1-C_6$  重水素化アルキルである、請求項 1～52 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 54】

$R^7$  は、 $C_1-C_6$  アルキルである、請求項 1～53 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

40

【請求項 55】

$R^8$  は水素または  $C_1-C_6$  アルキルである、請求項 1～54 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 56】

$R^8$  は水素である、請求項 1～55 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 57】

前記環 B はアリールまたはヘテロアリールである、請求項 1～56 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異

50

性体。

【請求項 5 8】

前記環 B はフェニルである、請求項 1～5 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 5 9】

R<sup>9</sup> はそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>重水素化アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アミノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは任意選択で独立して、1 つ以上の R<sup>9a</sup> で置換され、あるいは、同じ原子上の 2 つの R<sup>9</sup> は一体となってオキソを形成する、請求項 1～5 8 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

10

【請求項 6 0】

R<sup>9</sup> はそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン、-CN、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>重水素化アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは任意選択で独立して、1 つ以上の R<sup>9a</sup> で置換される、請求項 1～5 9 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

20

【請求項 6 1】

R<sup>9</sup> はそれぞれ独立して、ハロゲンまたは C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである、請求項 1～6 0 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 6 2】

R<sup>9a</sup> はそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>重水素化アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アミノアルキル、または C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルである、請求項 1～6 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

30

【請求項 6 3】

m は 1～3 である、請求項 1～6 2 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 6 4】

m は 1 または 2 である、請求項 1～6 2 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 6 5】

表 1 から選択された化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

40

【請求項 6 6】

請求項 1～6 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 6 7】

対象の癌を処置する方法であって、請求項 1～6 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、あるいは請求項 6 6 に記載の医薬組成物を前記対象に投与する工程を含む、方法。

【請求項 6 8】

50

対象のリボヌクレオチドレダクターゼを阻害する方法であって、請求項 1 ～ 65 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、あるいは請求項 66 に記載の医薬組成物を前記対象に投与する工程を含む、方法。

【請求項 69】

前記リボヌクレオチドリダクターゼの阻害は、阻害を必要とする前記対象の腫瘍細胞で生じる、請求項 68 に記載の方法。

【請求項 70】

対象の腫瘍または腫瘍細胞を処置する方法であって、前記方法は、請求項 1 ～ 65 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体を、前記腫瘍または腫瘍細胞における複製ストレスを誘発するのに十分な量で投与する工程と、癌標的治療剤を投与する工程とを含み、前記腫瘍または腫瘍細胞は e c D N A シグネチャーを有し、前記腫瘍の成長もしくは大きさ、または前記腫瘍細胞の成長もしくは数は減少する、方法。

10

【請求項 71】

e c D N A 関連の腫瘍または腫瘍細胞を処置する方法であって、前記方法は、請求項 1 ～ 65 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体を、e c D N A を有する腫瘍または腫瘍細胞を有すると同定された対象に投与する工程を含み、前記腫瘍の成長もしくは大きさ、または前記腫瘍細胞の成長もしくは数は、処置の結果として減少する、方法。

20

【請求項 72】

前記方法は癌標的治療剤を投与する工程をさらに含む、請求項 71 に記載の方法。

【請求項 73】

前記癌標的治療剤は、前記腫瘍または前記腫瘍細胞中の e c D N A に含まれる遺伝子または遺伝子産物を阻害する、請求項 72 に記載の方法。

【請求項 74】

対象の腫瘍または腫瘍細胞を処置する方法であって、前記方法は、請求項 1 ～ 65 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体を、前記腫瘍または腫瘍細胞における複製ストレスを誘発するのに十分な量で投与する工程を含み、前記腫瘍または腫瘍細胞は e c D N A を含むか、e c D N A シグネチャーを有し、前記腫瘍の成長もしくは大きさ、または前記腫瘍細胞の成長もしくは数は減少する、方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2021年9月17日に提出された米国仮出願第63／245，718号の利益を主張し、その全体は引用により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本明細書には、リボヌクレオチドレダクターゼ（RNR）を阻害するための化合物、そのような化合物を作る方法、そのような化合物を含む医薬組成物および薬剤、ならびにそのような化合物を使用する方法が記載される。

40

【背景技術】

【0003】

リボヌクレオチドレダクターゼ（RNR）は、リボヌクレオチドジホスフェートレダクターゼ（rNDP）としても知られ、大きなサブユニットM1および小さなサブユニットM2のヘテロオリゴマーで構成され、両方の発現が酵素活性に必要とされる。RNRは、ヒト、細菌、酵母、および他の生物に遍在して存在するデオキシリボヌクレオチド合成経路において高度に調節される酵素である。RNRは、DNAの合成および修復に不可欠なプロセスであるリボヌクレオチドジホスフェートから2'-デオキシリボヌクレオチドジ

50

ホスフェートへのデノボ変換に関与する。RNRは、DNAの合成および修復、腫瘍増殖、転移、ならびに薬物耐性に直接関与する。様々なタイプの固形腫瘍および血液癌において、M2の過剰発現およびそれらの予後との多数の相関関係が報告されている。さらに、*in vivo*でのRNRおよび抗腫瘍効果の阻害による細胞増殖阻害が、いくつかの癌型に由来する細胞株および非臨床モデルにおいて報告されている。

【0004】

癌細胞の増殖は、DNA合成のために過剰なデオキシリボヌクレオチド三リン酸（dNTP）を必要とする。したがって、RNR活性の増加は、原発性および転移性の癌細胞におけるDNA複製のための余分なdNTPの提供を助けるため、必要である。DNA合成におけるこの重要な役割のため、RNRは癌治療の重要な標的となる。しかしながら、RNRを標的とする既存の化学療法は、ヌクレオシドベースのアナログである。したがって、それらは無差別であり、望ましくない副作用をもたらす他のヌクレオシド結合タンパク質の非特異的結合をもたらす。したがって、癌の治療において新生細胞におけるRNR活性を特異的に標的化および阻害するための組成物および方法が必要とされている。

10

【発明の概要】

【0005】

癌の処置に役立つRNR阻害剤が本明細書に記載されている。

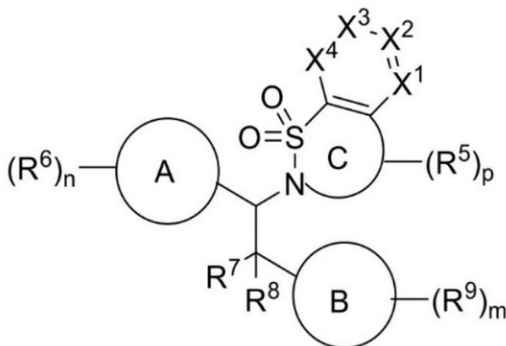
【0006】

本明細書では、式（I）

【0007】

20

【化1】



式 (I),

30

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体が開示され、

式中、

$X^1$  はNまたは $CR^1$ であり、

$X^2$  はNまたは $CR^2$ であり、

$X^3$  はNまたは $CR^3$ であり、

$X^4$  はNまたは $CR^4$ であり、

40

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ は独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1-C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$ アミノアルキル、 $C_1-C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2-C_6$ アルケニル、 $C_2-C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

環Cは、O、S、およびNからなる群から選択される1個または2個のさらなるヘテロ

50

原子を任意選択で含む 4 員～8 員のヘテロシクロアルキルであり、

$R^5$  はそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  重水素化アルキル、 $C_1-C_6$  ヒドロキシアルキル、または  $C_1-C_6$  アミノアルキルであり、

あるいは、同じ炭素上の 2 個の  $R^5$  が一体となって、オキソを形成し、

$p$  は 0～4 であり、

環 A は、O、S、および N からなる群から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む 5 員環であり、

$R^6$  はそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  重水素化アルキル、 $C_1-C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$  アミノアルキル、 $C_1-C_6$  ヘテロアルキル、 $C_2-C_6$  アルケニル、 $C_2-C_6$  アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

あるいは、同じ原子上の 2 個の  $R^6$  は一体となってオキソを形成し、

$n$  は 0～3 であり、

$R^7$  は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  重水素化アルキル、 $C_1-C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$  アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

$R^8$  は水素、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  重水素化アルキル、 $C_1-C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$  アミノアルキル、または  $C_1-C_6$  ヘテロアルキルであり、

環 B はシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

$R^9$  はそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  重水素化アルキル、 $C_1-C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$  アミノアルキル、 $C_1-C_6$  ヘテロアルキル、 $C_2-C_6$  アルケニル、 $C_2-C_6$  アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは任意選択で独立して、1 つ以上の  $R^9$  で置換され、

あるいは、同じ原子上の 2 個の  $R^9$  は一体となってオキソを形成し、

$R^9$  はそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  重水素化アルキル、 $C_1-C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$  アミノアルキル、 $C_1-C_6$  ヘテロアルキル、 $C_2-C_6$  アルケニル、 $C_2-C_6$  アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは任意選択で独立して、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  重水素化アルキル、 $C_1-C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$  アミノアルキル、または  $C_1-C_6$  ヘテロアルキルの 1 つ以

10

20

30

40

50

上で置換され、

あるいは、同じ原子上の2つの $R^9a$ は一体となってオキソを形成し、  
mは0～5であり、

$R^a$ はそれぞれ独立して、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1-C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$ アミノアルキル、 $C_1-C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2-C_6$ アルケニル、 $C_2-C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1-C_6$ アルキル（シクロアルキル）、 $C_1-C_6$ アルキル（ヘテロシクロアルキル）、 $C_1-C_6$ アルキル（アリール）、または $C_1-C_6$ アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ独立して任意選択で、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1-C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$ アミノアルキル、または $C_1-C_6$ ヘテロアルキルである1つ以上の置換基で置換され、

$R^b$ はそれぞれ独立して、水素、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1-C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$ アミノアルキル、 $C_1-C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2-C_6$ アルケニル、 $C_2-C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1-C_6$ アルキル（シクロアルキル）、 $C_1-C_6$ アルキル（ヘテロシクロアルキル）、 $C_1-C_6$ アルキル（アリール）、または $C_1-C_6$ アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ独立して任意選択で、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1-C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$ アミノアルキル、または $C_1-C_6$ ヘテロアルキルである1つ以上の置換基で置換され、ならびに、

$R^c$ および $R^d$ はそれぞれ独立して、水素、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1-C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$ アミノアルキル、 $C_1-C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2-C_6$ アルケニル、 $C_2-C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1-C_6$ アルキル（シクロアルキル）、 $C_1-C_6$ アルキル（ヘテロシクロアルキル）、 $C_1-C_6$ アルキル（アリール）、または $C_1-C_6$ アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ独立して任意選択で、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1-C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$ アミノアルキル、または $C_1-C_6$ ヘテロアルキルである1つ以上の置換基で置換され、

あるいは、 $R^c$ および $R^d$ は、それらが結合している原子と一体となって、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ 重水素化ア

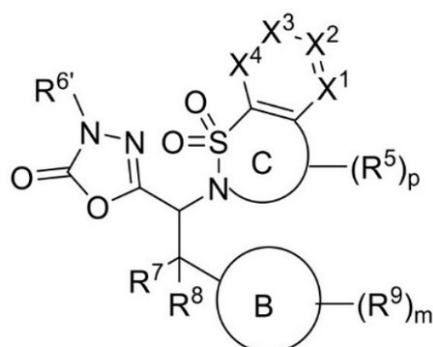
ルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ アミノアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキルである1つ以上の置換基で任意選択で置換されたヘテロシクロアルキルを形成する。

【0008】

本明細書では、式 (I a)

【0009】

【化2】



式 (Ia)

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体が開示され、

式中、

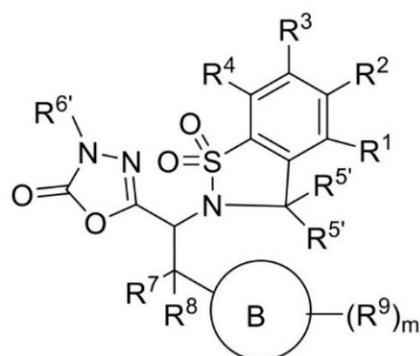
$R^{6'}$  は水素または  $C_1 - C_6$  アルキルである。

【0010】

本明細書では、式 (I b)

【0011】

【化3】



式 (Ib)

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体が開示され、

式中、

$R^{6'}$  は水素または  $C_1 - C_6$  アルキルであり、

$R^5$  はそれぞれ独立して、水素または  $R^5$  である。

【0012】

本明細書では、式 (I c)

【0013】

10

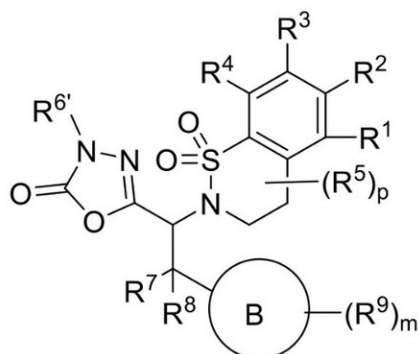
20

30

40

50

【化 4】



式 (Ic)

10

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体が開示され、

式中、

$R^{6'}$  は水素または  $C_1 - C_6$  アルキルである。

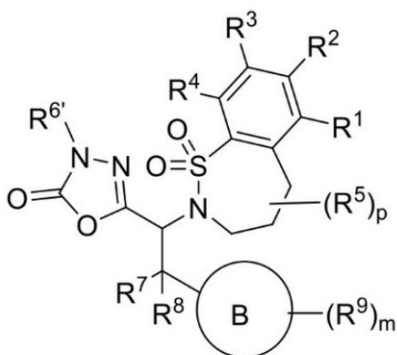
【0014】

本明細書では、式 (Id)

【0015】

20

【化 5】



式 (Id)

30

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体が開示され、

式中、

$R^{6'}$  は水素または  $C_1 - C_6$  アルキルである。

【0016】

本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物も本明細書で開示されている。

40

【0017】

対象の癌を処置する方法であって、本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、あるいは本明細書で開示される医薬組成物を、対象に投与する工程を含む方法も本明細書で開示されている。

【0018】

対象のリボヌクレオチドレダクターゼを阻害する方法であって、本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、あるいは本明細書で開示される医薬組成物を、対象に投与する工程を含む方法も本明細書で開示されている。

50

## 【0019】

いくつかの実施形態において、リボヌクレオチドレダクターゼの阻害は、それを必要とする対象の腫瘍細胞で生じる。

## 【0020】

対象の腫瘍または腫瘍細胞を処置する方法も本明細書で開示され、上記方法は、本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体を、腫瘍または腫瘍細胞において複製ストレスを誘発するのに十分な量で投与する工程と、癌標的治療剤を投与する工程とを含み、腫瘍または腫瘍細胞は *ecDNA* シグネチャーを有し、腫瘍の成長もしくは大きさ、または腫瘍細胞の成長もしくは数は減少する。

10

## 【0021】

*ecDNA* 関連の腫瘍または腫瘍細胞を処置する方法も本明細書で開示され、上記方法は、本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体を、*ecDNA* を有する腫瘍または腫瘍細胞を有すると同定された対象に投与する工程を含み、腫瘍の成長もしくは大きさ、または腫瘍細胞の成長もしくは数は、処置の結果として減少する。

## 【0022】

いくつかの実施形態において、方法は癌標的治療剤を投与する工程をさらに含む。

## 【0023】

いくつかの実施形態において、癌標的治療剤は、腫瘍または腫瘍細胞中の *ecDNA* に含まれる遺伝子または遺伝子産物を阻害する。

20

## 【0024】

対象の腫瘍または腫瘍細胞を処置する方法も本明細書で開示され、上記方法は、本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体を、腫瘍または腫瘍細胞において複製ストレスを誘発するのに十分な量で投与する工程を含み、腫瘍または腫瘍細胞は *ecDNA* を含むか、*ecDNA* シグネチャーを有し、腫瘍の成長もしくは大きさ、または腫瘍細胞の成長もしくは数は減少する。

## 【0025】

引用による組み込み

本明細書に言及されるすべての公報、特許、および特許出願は、ここで特定される具体的な目的のために引用によって本明細書に組み込まれる。

30

【発明を実施するための形態】

## 【0026】

定義

本明細書および添付の請求項において使用されるように、単数形「*a*」、「*an*」、および「*the*」は、文脈が明確に他に指定していない限り、複数の指示対象を含む。ゆえに、例えば、「薬剤 (*an agent*)」への言及は複数のこうした薬剤を含み、「細胞」への言及は1つ以上の細胞（または複数の細胞）、および当業者に知られている同等物などへの言及を含む。分子量などの物理的特性、または式などの化学的特性に関する範囲が本明細書で使用されているとき、範囲のすべての組み合わせと部分的な組み合わせ、および範囲内の具体的な実施形態は包含されるように意図されている。「約 (*about*)」という用語は、数または数の範囲を指すとき、参照される数または数の範囲が、実験のばらつきの範囲内（または統計学的な実験誤差内）の近似値であり、したがって、数または数の範囲が、例によっては、記載される数または数の範囲の1%~15%で変動することを意味する。「含む (*comprising*)」（および、「含む (*comprise*)」もしくは「*comprises*」）、または「有する (*having*)」もしくは「含む (*including*)」などの関連する用語）という用語は、他の特定の実施形態において、例えば、本明細書に記載される任意の物質の組成物、組成物、方法、またはプロセスなどの実施形態が、記載される特徴「~からなる (*consist of*)」または「~から本質的になる (*consist essentially of*)」ことを排

40

50

除することを意図するものではない。

【0027】

本明細書と添付の請求項で使用されるように、別段の定めのない限り、以下の用語は下に示す意味を有する。

【0028】

「オキソ」は=Oを指す。

【0029】

「アルキル」は、1～約10個の炭素原子、または1～6個の炭素原子を有する、任意選択で置換された直鎖、または任意選択で置換された分岐鎖の飽和炭化水素モノラジカルを指す。例としては、限定されないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-3-ブチル、2, 2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2, 2-ジメチル-1-ブチル、3, 3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-アミルおよびヘキシル、ならびに、ヘプチル、オクチルなどのより長いアルキル基が挙げられる。本明細書に現われる場合は常に、「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル」などの数値範囲は、アルキル基が、1つの炭素原子、2つの炭素原子、3つの炭素原子、4つの炭素原子、5つの炭素原子、または6つの炭素原子からなることを意味するが、本定義は、数値範囲が明示されない場合の「アルキル」という用語の登場も包含している。いくつかの実施形態において、アルキルは、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub>アルキルである。本明細書において別段の定めがない限り、アルキル基は、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、アルキルは、オキソ、ハロゲン、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>、または-NO<sub>2</sub>で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、アルキルは、オキソ、ハロゲン、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OH、または-OMeで任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、アルキルはハロゲンで任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、アルキルは、-COOH、-COOMe、-CONH<sub>2</sub>、-CONHMe、または-CONMe<sub>2</sub>で任意選択で置換される。

【0030】

「アルケニル」は、1つ以上の炭素炭素二重結合を有し、かつ、2～約10個の炭素原子、より好ましくは2～約6個の炭素原子を有する、任意選択で置換された直鎖、または任意選択で置換された分岐鎖の炭化水素モノラジカルを指す。基は、二重結合に関するシスまたはトランスの構造のいずれかであり得、両方の異性体を含むものと理解されなければならない。例としては、限定されないが、エテニル(-CH=CH<sub>2</sub>)、1-プロペニル(-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)、イソプロペニル[-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>]、ブテニル、1, 3-ブタジエニルなどが挙げられる。本明細書に現われる場合は常に、「C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル」などの数値範囲は、アルケニル基が2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子、または6個の炭素原子からなり得ることを意味するが、本定義は、数値範囲が明示されない場合の「アルケニル」という用語の登場も包含している。いくつかの実施形態において、アルケニルは、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>アルケニル、またはC<sub>2</sub>アルケニルである。本明細書において別段の定めがない限り、アルケニル基は、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換さ

れる。いくつかの実施形態において、アルケニルは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、または $-NO_2$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、アルケニルは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、または $-OMe$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、アルケニルは、ハロゲンで任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、アルケニルは、 $-COOH$ 、 $-COOMe$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、または $-CONMe_2$ で任意選択で置換される。

#### 【0031】

「アルキニル」は、1つ以上の炭素-炭素三重結合を有し、かつ、2～約10個の炭素原子、より好ましくは2～約6個の炭素原子を有する、任意選択で置換された直鎖、または任意選択で置換された分岐鎖の炭化水素モノラジカルを指す。例は、限定されないが、エチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、1,3-ブタジイニルなどを含む。本明細書に現われる場合は常に、「 $C_2-C_6$ アルキニル」などの数値範囲は、アルキニル基が2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子、または6個の炭素原子からなり得ることを意味するが、本定義は、 $C_2-C_{10}$ アルキニル、 $C_2-C_9$ アルキニル、 $C_2-C_8$ アルキニル、 $C_2-C_7$ アルキニル、 $C_2-C_6$ アルキニル、 $C_2-C_5$ アルキニル、 $C_2-C_4$ アルキニル、 $C_2-C_3$ アルキニル、または $C_2$ アルキニルであるアルキニルも包含している。本明細書において別段の定めがない限り、アルキニル基は、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、アルキニルは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、または $-NO_2$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、アルキニルは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、または $-OMe$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、アルキニルは、ハロゲンで任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、アルキニルは、 $-COOH$ 、 $-COOMe$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、または $-CONMe_2$ で任意選択で置換される。

#### 【0032】

「アルキレン」は、直鎖または分岐鎖の二価炭化水素鎖を指す。本明細書において別段の定めがない限り、アルキレン基は、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換され得る。いくつかの実施形態において、アルキレンは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、または $-NO_2$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、アルキレンは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、または $-OMe$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、アルキレンはハロゲンで任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、アルキレンは $-COOH$ 、 $-COOMe$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、または $-CONMe_2$ で任意選択で置換される。

#### 【0033】

「アルコキシ」は、式 $-O$ アルキルのラジカルを指し、ここで、アルキルは定義される通りである。本明細書において別段の定めがない限り、アルコキシ基は、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換され得る。いくつかの実施形態において、アルコキシは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、または $-NO_2$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、アルコキシは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、または $-OMe$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、アルコキシは、ハロゲンで任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、アルコキシは $-COOH$ 、 $-COOMe$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、または $-CONMe_2$ で任意選択で置換される。

10

20

30

40

50

## 【0034】

「アミノアルキル」は、1つ以上のアミンによって置換される、上で定義されるようなアルキルラジカルを指す。いくつかの実施形態において、アルキルは1個のアミンで置換される。いくつかの実施形態において、アルキルは1、2、または3個のアミンで置換される。アミノアルキルは、例えば、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル、またはアミノペンチルを含む。いくつかの実施形態において、アミノアルキルはアミノメチルである。

## 【0035】

「アリール」は、水素、6～30個の炭素原子、および少なくとも1つの芳香族環を含む炭化水素環系に由来するラジカルを指す。アリールラジカルは、単環式、二環式、三環式、または、四環式の環系であってもよく、それは縮合した（シクロアルキル環またはヘテロシクロアルキル環で縮合される場合、アリールは芳香族環原子を介して結合される）環系または架橋環系を含んでもよい。いくつかの実施形態において、アリールは6員～10員のアリールである。いくつかの実施形態において、アリールは6員のアリールである。アリールラジカルとしては、限定されないが、アントリレン、ナフチレン、フェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、*a* s -インダセン、*s* -インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、プレイアデン、ピレン、および、トリフェニレンの炭化水素環系に由来するアリールラジカルが挙げられる。いくつかの実施形態において、アリールはフェニルである。本明細書において別段の定めのない限り、アリールは、例えば、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換され得る。いくつかの実施形態において、アリールは、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、または $-NO_2$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、アリールは、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、または $-OMe$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、アリールはハロゲンで任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、アリールは $-COOH$ 、 $-COOMe$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、または $-CONMe_2$ で任意選択で置換される。

## 【0036】

「シクロアルキル」とは、部分的にまたは完全に飽和した、単環式または多環式の環状炭素を指し、これは、縮合した（アリールまたはヘテロアリール環で縮合される場合、シクロアルキルは非芳香族環原子によって結合される）環系または架橋環系を含み得る。代表的なシクロアルキルとしては、限定されないが、3～15個の炭素原子（ $C_3-C_{15}$ シクロアルキル）、3～10個の炭素原子（ $C_3-C_{10}$ シクロアルキル）、3～8個の炭素原子（ $C_3-C_8$ シクロアルキル）、3～6個の炭素原子（ $C_3-C_6$ シクロアルキル）、3～5個の炭素原子（ $C_3-C_5$ シクロアルキル）、または3～4個の炭素原子（ $C_3-C_4$ シクロアルキル）を有するシクロアルキルが挙げられる。いくつかの実施形態において、シクロアルキルは3員～6員のシクロアルキルである。いくつかの実施形態において、シクロアルキルは5員～6員のシクロアルキルである。単環式シクロアルキルは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルを含む。多環式シクロアルキルまたは炭素環は、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル（*decalinyl*）、ビスクロ〔3.3.0〕オクタン、ビスクロ〔4.3.0〕ノナン、シス-デカリン、トランス-デカリン、ビスクロ〔2.1.1〕ヘキサシ、ビスクロ〔2.2.1〕ヘプタン、ビスクロ〔2.2.2〕オクタン、ビスクロ〔3.2.2〕ノナン、およびビスクロ〔3.3.2〕デカン、ならびに7,7-ジメチル-ビスクロ〔2.2.1〕ヘプタニルを含む。部分的に飽和したシクロアルキルは、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、および、シクロオクテニルを含む。本明細書において別段の定めのない限り、シクロアルキルは、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ア

10

20

30

40

50

ルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、シクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、または $-NO_2$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、シクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、または $-OMe$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、シクロアルキルはハロゲンで任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、シクロアルキルは $-COOH$ 、 $-COOMe$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、または $-CONMe_2$ で任意選択で置換される。

#### 【0037】

「重水素化アルキル (Deuteroalkyl)」は、上に定義されるように、1つ以上の重水素原子によって置換されるアルキルラジカルを指す。いくつかの実施形態において、アルキルは1個の重水素原子で置換される。いくつかの実施形態において、アルキルは1、2、または3個の重水素原子で置換される。いくつかの実施形態において、アルキルは1、2、3、4、5、または6個の重水素原子で置換される。重水素化アルキルは、例えば、 $CD_3$ 、 $CH_2D$ 、 $CHD_2$ 、 $CH_2CD_3$ 、 $CD_2CD_3$ 、 $CHDCD_3$ 、 $CH_2CH_2D$ 、または $CH_2CHD_2$ を含む。いくつかの実施形態において、重水素化アルキルは $CD_3$ である。

#### 【0038】

「ハロアルキル」は、上に定義されるように、1つ以上のハロゲン原子によって置換されるアルキルラジカルを指す。いくつかの実施形態において、アルキルは1、2、または3個のハロゲン原子で置換される。いくつかの実施形態において、アルキルは1、2、3、4、5、または6個のハロゲンで置換される。ハロアルキルは、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 2-ジフルオロエチル、3-ブromo-2-フルオロプロピル、1, 2-ジブromoエチルなどを含む。いくつかの実施形態において、ハロアルキルはトリフルオロメチルである。

#### 【0039】

「ハロ」または「ハロゲン」は、ブromo、クロロ、フルオロ、またはヨードを指す。いくつかの実施形態において、ハロゲンはフルオロまたはクロロである。いくつかの実施形態において、ハロゲンはフルオロである。いくつかの実施形態において、ハロゲンはクロロである。いくつかの実施形態において、ハロゲンはブromoである。いくつかの実施形態において、ハロゲンはヨードである。

#### 【0040】

「ヘテロアルキル」は、アルキルの1つ以上の骨格原子が炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素（例えば、 $-NH-$ 、 $-N(アルキル)-$ ）、硫黄、リン、またはこれらの組み合わせから選択されるアルキル基を指す。ヘテロアルキルはヘテロアルキルの炭素原子で分子の残りに結合される。一態様では、ヘテロアルキルは $C_1-C_6$ ヘテロアルキルであり、ここで、ヘテロアルキルは、1~6個の炭素原子、および、炭素以外の1つ以上の原子、例えば、酸素、窒素（例えば、 $-NH-$ 、 $-N(アルキル)-$ ）、硫黄、リン、またはこれらの組み合わせで構成され、ここで、ヘテロアルキルはヘテロアルキルの炭素原子において分子の残りに結合される。こうしたヘテロアルキルの例は、例えば、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)OCH_3$ である。本明細書において別段の定めのない限り、ヘテロアルキルは、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、または $-NO_2$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、

10

20

30

40

50

—OH、または—OMeで任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキルは、ハロゲンで任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキルは—COOH、—COOMe、—CONH<sub>2</sub>、—CONHMe、または—CONMe<sub>2</sub>で任意選択で置換される。

#### 【0041】

「ヒドロキシアルキル」は、1つ以上のヒドロキシルによって置換される、上に定義されるようなアルキルラジカルを指す。いくつかの実施形態において、アルキルは1個のヒドロキシルで置換される。いくつかの実施形態において、アルキルは1、2、または3個のヒドロキシルで置換される。ヒドロキシアルキルは、例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、またはヒドロキシペンチルを含む。いくつかの実施形態において、ヒドロキシアルキルはヒドロキシメチルである。

10

#### 【0042】

「ヘテロシクロアルキル」は、2～23個の炭素原子と、窒素、酸素、リン、および硫黄からなる群から選択された1～8個のヘテロ原子とを含む、3～24員の部分的または完全に飽和した、完全には芳香族ではない環ラジカルを指す。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、窒素と酸素から選択された1または2個のヘテロ原子を含む。本明細書で別段の定めのない限り、ヘテロシクロアルキルラジカルは、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系であってもよく、これは縮合した（アリールまたはヘテロアリール環で縮合される場合、ヘテロシクロアルキルは非芳香族環原子によって結合される）環系または架橋環系を含んでもよく、および、ヘテロシクロアルキルラジカル中の窒素、炭素、または硫黄の原子は任意選択で酸化されてもよく、窒素原子は任意選択で四級化されてもよい。代表的なヘテロシクロアルキルは、限定されないが、2～15個の炭素原子（C<sub>2</sub>—C<sub>15</sub>ヘテロシクロアルキル）、2～10個の炭素原子（C<sub>2</sub>—C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル）、2～8個の炭素原子（C<sub>2</sub>—C<sub>8</sub>ヘテロシクロアルキル）、2～6個の炭素原子（C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>ヘテロシクロアルキル）、2～5個の炭素原子（C<sub>2</sub>—C<sub>5</sub>ヘテロシクロアルキル）、または2～4個の炭素原子（C<sub>2</sub>—C<sub>4</sub>ヘテロシクロアルキル）を有するヘテロシクロアルキルを含む。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは3員～6員のヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態において、シクロアルキルは5～6員のヘテロシクロアルキルである。こうしたヘテロシクロアルキルラジカルの例としては、限定されないが、アジリジニル、アゼチジニル、ジオキサニル、チエニル [1, 3] ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル、1, 1-ジオキソ-チオモルホリニル、1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル、3-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル、メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル、および、2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イルが挙げられる。「ヘテロシクロアルキル」という用語は、限定されないが、単糖類、二糖類、およびオリゴ糖を含む、炭水化物のすべての環状形態も含む。ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数を参照する際、ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数は、ヘテロシクロアルキルを構成する（ヘテロ原子を含む）原子（すなわち、ヘテロシクロアルキル環の骨格原子）の総数と同じではないことに留意する。本明細書において別段の定めのない限り、ヘテロシクロアルキルは、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、—CN、—CF<sub>3</sub>、—OH、—OMe、—NH<sub>2</sub>、または—NO<sub>2</sub>で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、ヘテロ

20

30

40

50

シクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、または $-OMe$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、ハロゲンで任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、 $-COOH$ 、 $-COOMe$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、または $-CONMe_2$ で任意選択で置換される。

#### 【0043】

「ヘテロアリール」は、水素原子、1～13個の炭素原子、窒素、酸素、リン、および硫黄からなる群から選択された1～6個のヘテロ原子、ならびに、少なくとも1つのヘテロ原子を含む少なくとも1つの芳香環を含む、5～14員環系のラジカルを指す。ヘテロアリールラジカルは、単環式、二環式、三環式、または、四環式の環系であってもよく、それは縮合した（シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルの環で縮合される場合、ヘテロアリールは芳香族環原子によって結合される）環系、または架橋環系を含んでもよく、および、ヘテロアリールラジカル中の窒素、炭素、または硫黄の原子は任意選択で酸化されてもよく、窒素原子は任意選択で四級化されてもよい。いくつかの実施形態において、ヘテロアリールは5員～10員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、ヘテロアリールは5員～6員のヘテロアリールである。例は、限定されないが、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズインドリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ [b] [1, 4] ジオキセピニル、1, 4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフエニル）、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ [4, 6] イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、カルバゾリル (carbazolyl)、シンノリニル (cinnolinylyl)、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフエニル、フラニル、フラノニル (furanonylyl)、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル (indolizinylyl)、イソキサゾリル、ナフチリジニル (naphthyridinylyl)、オキサジアゾリル、2-オキサアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル (oxiranylyl)、1-オキシドピリジニル (oxidopyridinylyl)、1-オキシドピリミジニル (oxidopyrimidinylyl)、1-オキシドピラジニル (oxidopyrazinylyl)、1-オキシドピリダジニル (oxidopyridazinylyl)、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、およびチオフエニル（つまり、チエニル）を含む。本明細書において別段の定めのない限り、ヘテロアリールは、例えば、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、ヘテロアリールは、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、または $-NO_2$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、ヘテロアリールは、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、または $-OMe$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、ヘテロアリールは、ハロゲンで任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、ヘテロアリールは、 $-COOH$ 、 $-COOMe$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、または $-CONMe_2$ で任意選択で置換される。

#### 【0044】

任意の置換基を参照する際の「1つ以上」という用語は、対象群が1つ、2つ、3つ、4つ、またはそれ以上の置換基で任意選択で置換されることを意味する。いくつかの実施形態において、対象群は1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で任意選択で置換される

10

20

30

40

50

。いくつかの実施形態において、対象群は1つ、2つ、または3つの置換基で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、対象群は1つまたは2つの置換基で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、対象群は1つの置換基で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、対象群は2つの置換基で任意選択で置換される。

#### 【0045】

本明細書で使用されるような「処置する」、「処置された」、「処置」、または「処置すること」という用語は治療的処置を指し、その目的は、望ましくない生理学的な疾病、障害、もしくは疾患を予防するか、遅らせる（少なくする）こと、または有益なもしくは望ましい臨床結果を得ることである。本明細書に記載される目的のために、有益なまたは望ましい臨床結果としては、限定されないが、症状の緩和、疾病、障害、または疾患の程度の減少、疾病、障害、または疾患の状態の安定化（つまり、悪化しないこと）、疾病、障害、もしくは疾患の発症を遅らせること、または進行を遅らせること、疾病、障害、または疾患状態の改善、および、検出可能であれ検出不可能であれ、緩解（部分的でも全体でも）、または、疾病、障害、もしくは疾患の亢進もしくは改善を含む。処置は過剰なレベルの副作用のない臨床的に有意な反応を誘発することを含む。処置はさらに、処置を受けない場合の予想される生存時間と比較して、生存時間を延ばすことを含む。「処置する」、「処置された」、「処置」、または「処置すること」という用語は、そこから生じる単語と同様に、本明細書で使用されるように、必ずしも100%または完全な処置を意味するわけではない。むしろ、当業者が潜在的な利点または治療効果があると認識する処置の程度はさまざまである。この点で、開示された方法は、哺乳動物の障害の任意のレベルの処置を任意の量で提供することができる。例えば、その症状または状態を含むある障害は、例えば、約100%、約90%、約80%、約70%、約60%、約50%、約40%、約30%、約20%、または約10%減少し得る。

#### 【0046】

「有効量」または「治療有効量」という用語は、本明細書で使用されるように、処置されている疾患または疾病、例えば、癌または炎症性疾患の症状の1つ以上をある程度まで軽減する、投与されている本明細書に開示される化合物の十分な量を指す。いくつかの実施形態において、結果は、疾患の兆候、症状、もしくは原因の減少および／もしくは改善、または生物系の任意の他の所望の変化である。例えば、治療用途のための「有効量」は、疾患症状を臨床的に有意に減少させるために必要とされる、本明細書に開示されるような化合物を含む組成物の量である。いくつかの実施形態において、個々の事例での適切な「有効」量は、用量漸増試験などの技術を使用して決定される。

#### 【0047】

本明細書で使用されるような「ecDNAシグネチャー」という用語は一般に、ecDNA+（染色体外DNA（ecDNA）を含む）である腫瘍または腫瘍細胞に共通の1つ以上の特徴を指す。場合によっては、ecDNAシグネチャーは、遺伝子増幅、p53機能喪失変異、マイクロサテライト不安定性（MSI-H）の欠如、低レベルのPD-L1発現、低レベルの腫瘍炎症シグネチャー（TIS）、低レベルの腫瘍遺伝子変異量（TMB）、対立遺伝子の置換、挿入、または欠失（インデル）の頻度の増加、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される。場合によっては、ecDNAシグネチャーは、画像化技術を用いるecDNAの検出または同定を含む。場合によっては、ecDNAシグネチャーは、ecDNAのいかなる画像化または直接検出も含まない。

#### 【0048】

化合物

癌の処置に有用な環状スルホンアミドRNR阻害剤が本明細書に記載されている。

#### 【0049】

本明細書では、式（I）

#### 【0050】

10

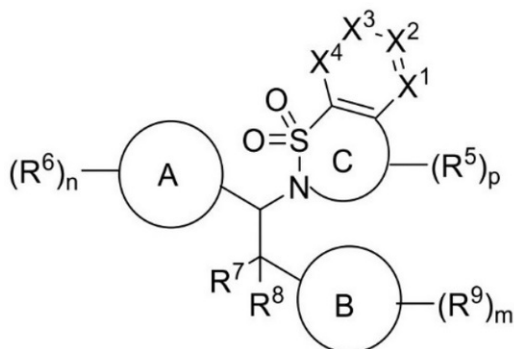
20

30

40

50

## 【化 6】



式 (I),

10

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体が開示され、

式中、

$X^1$  は N または  $CR^1$  であり、

$X^2$  は N または  $CR^2$  であり、

$X^3$  は N または  $CR^3$  であり、

$X^4$  は N または  $CR^4$  であり、

20

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および  $R^4$  は独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  重水素化アルキル、 $C_1-C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$  アミノアルキル、 $C_1-C_6$  ヘテロアルキル、 $C_2-C_6$  アルケニル、 $C_2-C_6$  アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

環 C は、O、S、および N からなる群から選択される 1 個または 2 個のさらなるヘテロ原子を任意選択で含む 4 員～8 員のヘテロシクロアルキルであり、

30

$R^5$  はそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  重水素化アルキル、 $C_1-C_6$  ヒドロキシアルキル、または  $C_1-C_6$  アミノアルキルであり、

あるいは、同じ炭素上の 2 個の  $R^5$  が一体となって、オキソを形成し、

p は 0～4 であり、

環 A は、O、S、および N からなる群から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む 5 員環であり、

$R^6$  はそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  重水素化アルキル、 $C_1-C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$  アミノアルキル、 $C_1-C_6$  ヘテロアルキル、 $C_2-C_6$  アルケニル、 $C_2-C_6$  アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

40

あるいは、同じ原子上の 2 個の  $R^6$  は一体となってオキソを形成し、

n は 0～3 であり、

$R^7$  は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  重水素化アルキル、 $C_1-C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$  アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

50

$R^8$  は水素、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  重水素化アルキル、 $C_1-C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$  アミノアルキル、または  $C_1-C_6$  ヘテロアルキルであり、

環 B はシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

$R^9$  はそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  重水素化アルキル、 $C_1-C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$  アミノアルキル、 $C_1-C_6$  ヘテロアルキル、 $C_2-C_6$  アルケニル、 $C_2-C_6$  アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは任意選択で独立して、1つ以上の  $R^9$  で置換され、

10

あるいは、同じ原子上の2個の  $R^9$  は一体となってオキソを形成し、

$R^9$  はそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  重水素化アルキル、 $C_1-C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$  アミノアルキル、 $C_1-C_6$  ヘテロアルキル、 $C_2-C_6$  アルケニル、 $C_2-C_6$  アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは任意選択で独立して、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  重水素化アルキル、 $C_1-C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$  アミノアルキル、または  $C_1-C_6$  ヘテロアルキルの1つ以上で置換され、

20

30

あるいは、同じ原子上の2つの  $R^9$  は一体となってオキソを形成し、

$m$  は 0 ~ 5 であり、

$R^a$  はそれぞれ独立して、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  重水素化アルキル、 $C_1-C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$  アミノアルキル、 $C_1-C_6$  ヘテロアルキル、 $C_2-C_6$  アルケニル、 $C_2-C_6$  アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1-C_6$  アルキル (シクロアルキル)、 $C_1-C_6$  アルキル (ヘテロシクロアルキル)、 $C_1-C_6$  アルキル (アリール)、または  $C_1-C_6$  アルキル (ヘテロアリール) であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ独立して任意選択で、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  重水素化アルキル、 $C_1-C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$  アミノアルキル、または  $C_1-C_6$  ヘテロアルキルである1つ以上の置換基で置換され、

40

$R^b$  はそれぞれ独立して、水素、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  重水素化アルキル、 $C_1-C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$  アミノアルキル、 $C_1-C_6$  ヘテロアルキル、 $C_2-C_6$  アルケニル、 $C_2-C_6$  アルキニル、シクロアル

50

キル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1-C_6$ アルキル（シクロアルキル）、 $C_1-C_6$ アルキル（ヘテロシクロアルキル）、 $C_1-C_6$ アルキル（アリール）、または $C_1-C_6$ アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ独立して任意選択で、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1-C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$ アミノアルキル、または $C_1-C_6$ ヘテロアルキルである1つ以上の置換基で置換され、ならびに、

10

$R^c$ および $R^d$ はそれぞれ独立して、水素、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1-C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$ アミノアルキル、 $C_1-C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2-C_6$ アルケニル、 $C_2-C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1-C_6$ アルキル（シクロアルキル）、 $C_1-C_6$ アルキル（ヘテロシクロアルキル）、 $C_1-C_6$ アルキル（アリール）、または $C_1-C_6$ アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ独立して任意選択で、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1-C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$ アミノアルキル、または $C_1-C_6$ ヘテロアルキルである1つ以上の置換基で置換され、

20

あるいは、 $R^c$ および $R^d$ は、それらが結合している原子と一体となって、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1-C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$ アミノアルキル、または $C_1-C_6$ ヘテロアルキルである1つ以上の置換基で任意選択で置換されるヘテロシクロアルキルを形成する。

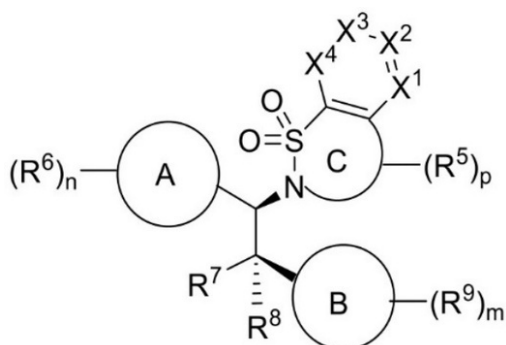
30

【0051】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態において、化合物は、式

【0052】

【化7】



40

のものである。

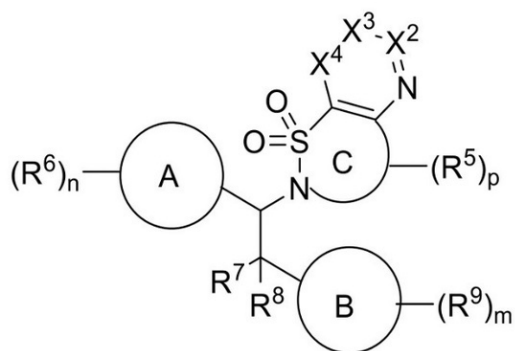
【0053】

本明細書では、式(I-1)

50

【 0 0 5 4 】

【 化 8 】



10

式 (I-1).

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体も開示される。

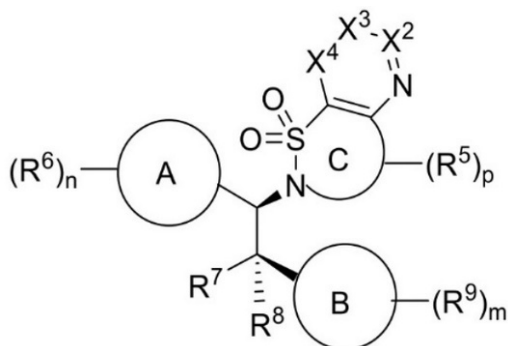
【 0 0 5 5 】

式 (I-1) の化合物のいくつかの実施形態において、化合物は、式

【 0 0 5 6 】

【 化 9 】

20



30

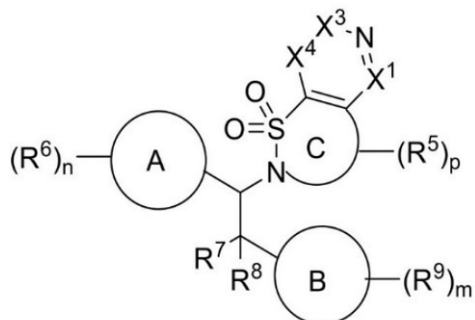
のものである。

【 0 0 5 7 】

本明細書では、式 (I-2)

【 0 0 5 8 】

【 化 1 0 】



40

式 (I-2).

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体も開示される。

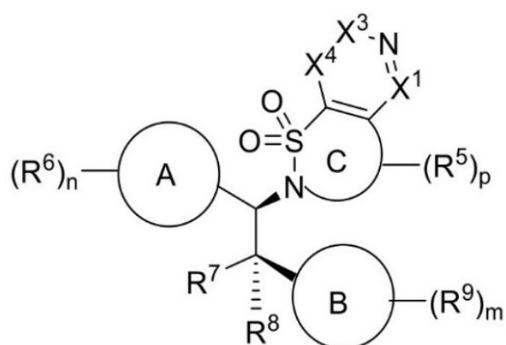
【 0 0 5 9 】

式 (I-2) の化合物のいくつかの実施形態において、化合物は、式

50

【 0 0 6 0 】

【 化 1 1 】



10

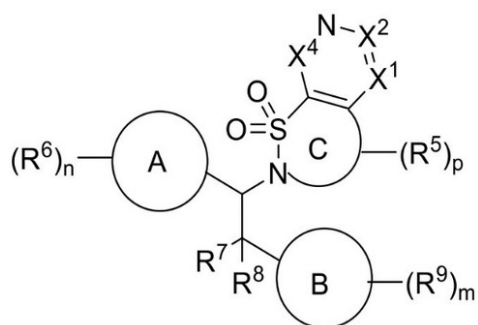
のものである。

【 0 0 6 1 】

本明細書では、式 ( I - 3 )

【 0 0 6 2 】

【 化 1 2 】



20

式 (I-3).

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体も開示される。

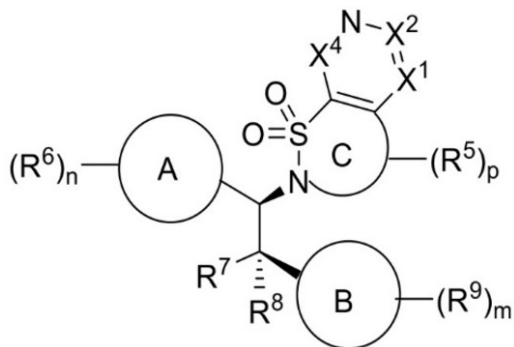
30

【 0 0 6 3 】

式 ( I - 3 ) の化合物のいくつかの実施形態において、化合物は、式

【 0 0 6 4 】

【 化 1 3 】



40

のものである。

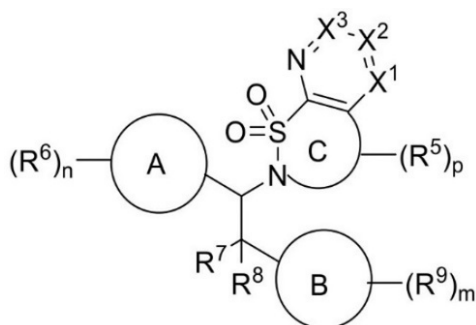
【 0 0 6 5 】

本明細書では、式 ( I - 4 )

【 0 0 6 6 】

50

【化 1 4】



式 (I-4).

10

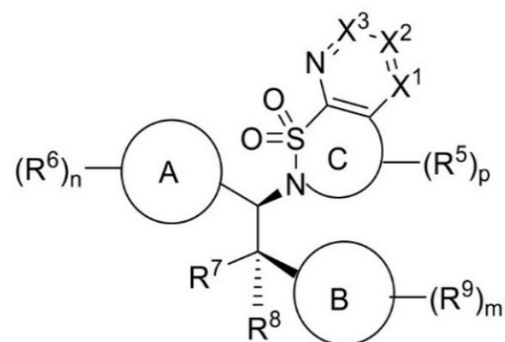
の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体も開示される。

【0067】

式 (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、化合物は、式

【0068】

【化 1 5】



20

のものである。

【0069】

式 (I) または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 A は、O、S、および N からなる群から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含む 5 員環である。式 (I) または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 A は、O、S、および N からなる群から選択される 2 個または 3 個のヘテロ原子を含む 5 員環である。式 (I) または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 A は、O、S、および N からなる群から選択される 2 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 員環である。式 (I) または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 A は、O、S、および N からなる群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員環である。式 (I) または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 A は、O、S、および N からなる群から選択される 3 個または 4 個のヘテロ原子を含む 5 員環である。

30

【0070】

式 (I) または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 A は、O、S、および N からなる群から選択される 1 個のヘテロ原子を含む 5 員環である。式 (I) または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 A は、O、S、および N からなる群から選択される 2 個のヘテロ原子を含む 5 員環である。式 (I) または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 A は、O、S、および N からなる群から選択される 3 個のヘテロ原子を含む 5 員環である。式 (I) または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 A は、O、S、および N からなる群から選択される 4 個のヘテロ原子を含む 5 員環である。

40

50

## 【0071】

式 (I) または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 A は、O および N からなる群から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含む 5 員環である。式 (I) または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 A は、O および N からなる群から選択される 2 個または 3 個のヘテロ原子を含む 5 員環である。式 (I) または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 A は、O および N からなる群から選択される 2 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 員環である。式 (I) または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 A は、O および N からなる群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員環である。式 (I) または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 A は、O および N からなる群から選択される 3 個または 4 個のヘテロ原子を含む 5 員環である。

10

## 【0072】

式 (I) または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 A は、O および N からなる群から選択される 1 個のヘテロ原子を含む 5 員環である。式 (I) または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 A は、O および N からなる群から選択される 2 個のヘテロ原子を含む 5 員環である。

## 【0073】

式 (I) または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 A は、O および N からなる群から選択される 3 個のヘテロ原子を含む 5 員環である。式 (I) または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 A は、O および N からなる群から選択される 4 個のヘテロ原子を含む 5 員環である。

20

## 【0074】

式 (I) または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 A は 5 員のヘテロシクロアルキルまたは 5 員のヘテロアリールである。式 (I) または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 A は 5 員のヘテロシクロアルキルである。式 (I) または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 A は、O、S、および N からなる群から選択される 1 個 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 員のヘテロシクロアルキルである。式 (I) または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 A は、O、S、および N からなる群から選択される 2 個 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 員のヘテロシクロアルキルである。式 (I) または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 A は、O、S、および N からなる群から選択される 3 個 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 員のヘテロシクロアルキルである。式 (I) または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 A は 5 員のヘテロアリールである。式 (I) または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 A は、O、S、および N からなる群から選択される 1 個 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 員のヘテロアリールである。式 (I) または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 A は、O、S、および N からなる群から選択される 2 個 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 員のヘテロアリールである。式 (I) または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 A は、O、S、および N からなる群から選択される 3 個 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 員のヘテロアリールである。

30

40

## 【0075】

式 (I) または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 A はトリアゾールまたはテトラゾールである。式 (I) または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 A はトリアゾールである。式 (I) または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 A はテトラゾールである。式 (I) または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 A は 2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾールである。

## 【0076】

式 (I) または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、R<sup>6</sup>

50

はそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ ハロアルキル、または $\text{C}_1-\text{C}_6$ 重水素化アルキルであり、あるいは、同じ原子上の2つの $\text{R}^6$ は一体となってオキソを形成する。式(I)または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、 $\text{R}^6$ はそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン、または $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキルであり、あるいは、同じ原子上の2つの $\text{R}^6$ は一体となってオキソを形成する。式(I)または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、 $\text{R}^6$ はそれぞれ独立して、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキルであり、あるいは、同じ原子上の2つの $\text{R}^6$ は一体となってオキソを形成する。式(I)または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、 $\text{R}^6$ はそれぞれ独立して、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキルである。

10

【0077】

式(I)または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、同じ原子上の2つの $\text{R}^6$ は一体となってオキソを形成する。

【0078】

式(I)または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、 $n$ は0～2である。式(I)または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、 $n$ は0または1である。式(I)または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、 $n$ は1または2である。式(I)または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、 $n$ は2または3である。式(I)または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、 $n$ は0である。式(I)または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、 $n$ は1である。式(I)または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、 $n$ は2である。式(I)または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、 $n$ は3である。

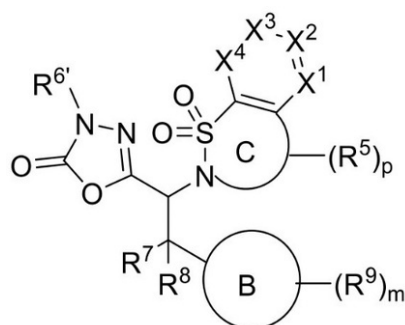
20

【0079】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態において、化合物は、式(Ia)

【0080】

【化16】



30

式 (Ia);

のものであり、

40

式中、

$\text{R}^6$ は水素または $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキルである。

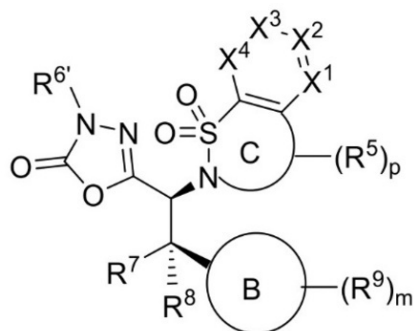
【0081】

式(Ia)の化合物のいくつかの実施形態において、化合物は、式

【0082】

50

## 【化 17】



10

のものである。

## 【0083】

式 (I)、(Ia)、または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、 $X^1$  は N である。式 (I)、(Ia)、または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、 $X^1$  は  $CR^1$  である。

## 【0084】

式 (I)、(Ia)、または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、 $X^2$  は N である。式 (I)、(Ia)、または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、 $X^2$  は  $CR^2$  である。

20

## 【0085】

式 (I)、(Ia)、または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、 $X^3$  は N である。式 (I)、(Ia)、または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、 $X^3$  は  $CR^3$  である。

## 【0086】

式 (I)、(Ia)、または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、 $X^4$  は N である。式 (I)、(Ia)、または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、 $X^4$  は  $CR^4$  である。

## 【0087】

式 (I)、(Ia)、または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 C は、O、S、および N からなる群から選択される 1 個または 2 個の追加のヘテロ原子を任意選択で含む 5 員 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルである。式 (I)、(Ia)、または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 C は、O、S、および N からなる群から選択される 1 個または 2 個の追加のヘテロ原子を任意選択で含む 6 員 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルである。式 (I)、(Ia)、または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 C は、O、S、および N からなる群から選択される 1 個または 2 個の追加のヘテロ原子を任意選択で含む 5 員 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルである。式 (I)、(Ia)、または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 C は、O、S、および N からなる群から選択される 1 個または 2 個の追加のヘテロ原子を任意選択で含む 5 員のヘテロシクロアルキルである。式 (I)、(Ia)、または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 C は、O、S、および N からなる群から選択される 1 個または 2 個の追加のヘテロ原子を任意選択で含む 6 員のヘテロシクロアルキルである。

30

40

## 【0088】

式 (I)、(Ia)、または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 C は、O、S、および N からなる群から選択される 1 個の追加のヘテロ原子を含む 5 員 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルである。式 (I)、(Ia)、または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 C は、O、S、および N からなる群から選択される 1 個の追加のヘテロ原子を含む 6 員 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルである。式 (I)、(Ia)、または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形

50

態において、環 C は、O、S、および N からなる群から選択される 1 個の追加のヘテロ原子を含む 5 員～6 員のヘテロシクロアルキルである。式 (I)、(I a)、または (I-1)～(I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 C は、O、S、および N からなる群から選択される 1 個の追加のヘテロ原子を含む 5 員のヘテロシクロアルキルである。式 (I)、(I a)、または (I-1)～(I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 C は、O、S、および N からなる群から選択される 1 個の追加のヘテロ原子を含む 6 員のヘテロシクロアルキルである。式 (I)、(I a)、または (I-1)～(I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 C は、O、S、および N からなる群から選択される 1 個の追加のヘテロ原子を含む 7 員のヘテロシクロアルキルである。式 (I)、(I a)、または (I-1)～(I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 C は、O、S、および N からなる群から選択される 1 個の追加のヘテロ原子を含む 8 員のヘテロシクロアルキルである。

10

【0089】

式 (I)、(I a)、または (I-1)～(I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 C は 5 員～7 員のヘテロシクロアルキルである。式 (I)、(I a)、または (I-1)～(I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 C は 6 員～7 員のヘテロシクロアルキルである。式 (I)、(I a)、または (I-1)～(I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 C は 5 員～6 員のヘテロシクロアルキルである。式 (I)、(I a)、または (I-1)～(I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 C は 5 員のヘテロシクロアルキルである。式 (I)、(I a)、または (I-1)～(I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 C は 6 員のヘテロシクロアルキルである。式 (I)、(I a)、または (I-1)～(I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、環 C は 7 員のヘテロシクロアルキルである。

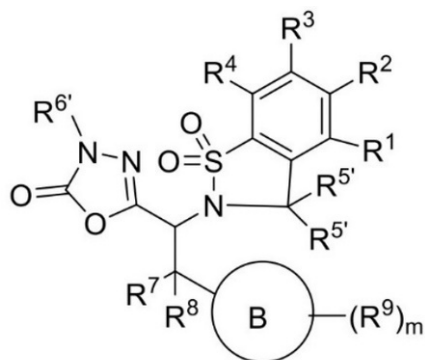
20

【0090】

式 (I) または (I a) の化合物のいくつかの実施形態において、化合物は、式 (I b)

【0091】

【化18】



30

式 (Ib)

40

のものであり、

式中、

$R^{6'}$  は水素または  $C_1 - C_6$  アルキルであり、

$R^{5'}$  はそれぞれ独立して、水素または  $R^5$  である。

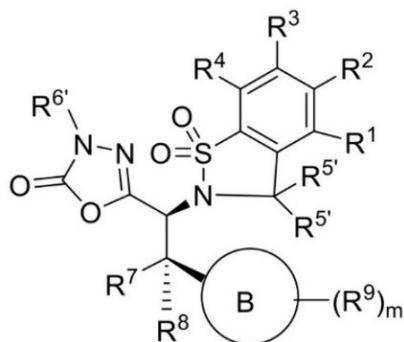
【0092】

式 (I b) の化合物のいくつかの実施形態において、化合物は、式

【0093】

50

【化 1 9】



10

のものである。

【0094】

式 (I b) の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^{5'}$  はそれぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、または  $C_1-C_6$  ハロアルキルであり、あるいは、同じ炭素上の 2 個の  $R^{5'}$  が一体となって、オキソを形成する。式 (I b) の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^{5'}$  はそれぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、または  $C_1-C_6$  アルキルである。式 (I b) の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^{5'}$  はそれぞれ独立して、水素または  $C_1-C_6$  アルキルである。式 (I b) の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^{5'}$  はそれぞれ水素である。式 (I b) の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^{5'}$  はそれぞれ独立して、水素または重水素である。

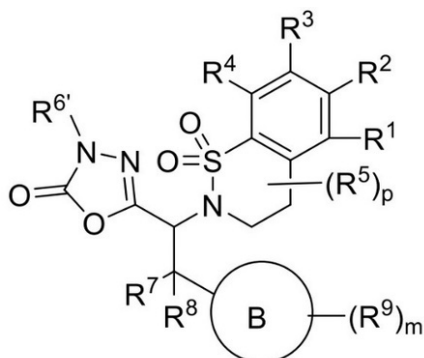
20

【0095】

式 (I) または (I a) の化合物のいくつかの実施形態において、化合物は、式 (I c)

【0096】

【化 2 0】



30

式 (Ic)

のものであり、

40

式中、

 $R^6'$  は水素または  $C_1-C_6$  アルキルである。

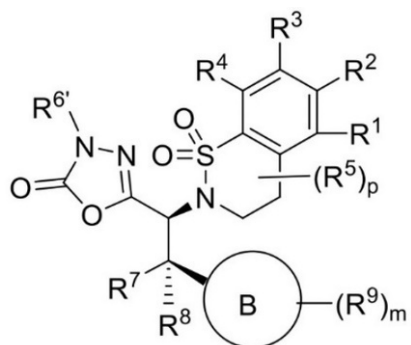
【0097】

式 (I c) の化合物のいくつかの実施形態において、化合物は、式

【0098】

50

【化 2 1】



10

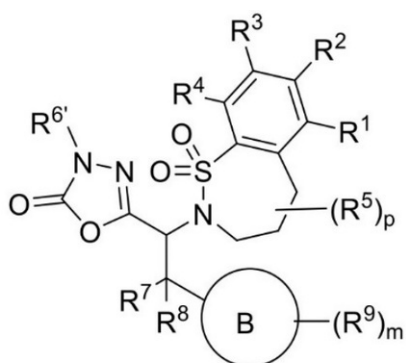
のものである。

【0 0 9 9】

式 (I) または (I a) の化合物のいくつかの実施形態において、化合物は、式 (I d)

【0 1 0 0】

【化 2 2】



20

式 (Id)

のものであり、

30

式中、

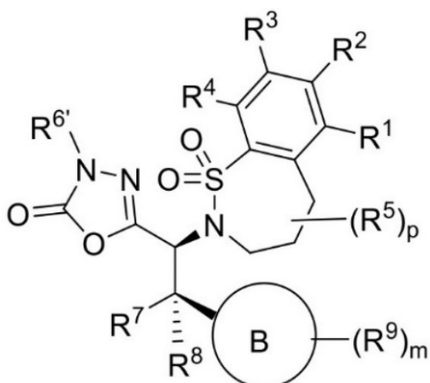
$R^{6'}$  は水素または  $C_1 - C_6$  アルキルである。

【0 1 0 1】

式 (I d) の化合物のいくつかの実施形態において、化合物は、式

【0 1 0 2】

【化 2 3】



40

のものである。

【0 1 0 3】

式 (I a) ~ (I d) の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^{6'}$  は水素である。

50

## 【0104】

式 (I)、(Ia) ~ (Id)、または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^5$  はそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、または  $C_1-C_6$  ハロアルキルであり、あるいは、同じ炭素上の 2 個の  $R^5$  が一体となって、オキソを形成する。式 (I)、(Ia) ~ (Id)、または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^5$  はそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン、または  $C_1-C_6$  アルキルであり、式 (I)、(Ia) ~ (Id)、または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^5$  はそれぞれ独立して重水素である。式 (I)、(Ia) ~ (Id)、または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^5$  はそれぞれ独立して  $C_1-C_6$  アルキルである。

10

## 【0105】

式 (I)、(Ia) ~ (Id)、または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、 $p$  は 0 または 1 である。式 (I)、(Ia) ~ (Id)、または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、 $p$  は 1 または 2 である。式 (I)、(Ia) ~ (Id)、または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、 $p$  は 0 である。式 (I)、(Ia) ~ (Id)、または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、 $p$  は 1 である。式 (I)、(Ia) ~ (Id)、または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、 $p$  は 2 である。式 (I)、(Ia) ~ (Id)、または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、 $p$  は 3 である。

20

## 【0106】

式 (I)、(Ia) ~ (Id)、または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および  $R^4$  は独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  重水素化アルキル、 $C_1-C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$  アミノアルキル、 $C_1-C_6$  ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである。式 (I)、(Ia) ~ (Id)、または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および  $R^4$  は独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  重水素化アルキル、 $C_1-C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$  アミノアルキル、または  $C_1-C_6$  ヘテロアルキルである。式 (I)、(Ia) ~ (Id)、または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および  $R^4$  は独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、または  $C_1-C_6$  重水素化アルキルである。式 (I)、(Ia) ~ (Id)、または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および  $R^4$  は独立して、水素またはハロゲン、 $-OR^a$  である。

30

## 【0107】

式 (I)、(Ia) ~ (Id)、または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^1$  は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  重水素化アルキル、 $C_1-C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$  アミノアルキル、または  $C_1-C_6$  ヘテロアルキルである。式 (I)、(Ia) ~ (Id)、または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^1$  は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、または  $C_1-C_6$  ハロアルキルである。式 (I)、(Ia) ~ (Id)、または (I-1) ~ (I-4) の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^1$  は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、または  $C_1-C_6$  ハロア

40

50

10

20

30

40

50

**【 0 1 1 0 】**

態において、 $R^4$ は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、または $C_1-C_6$ ハロアルキルである。式(I)、(Ia)～(Id)、または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^4$ は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、または $C_1-C_6$ ハロアルキルである。式(I)、(Ia)～(Id)、または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^4$ は、水素またはハロゲンである。式(I)、(Ia)～(Id)、または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^4$ は、水素、ハロゲン、または $-OR^a$ である。式(I)、(Ia)～(Id)、または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^4$ は、ハロゲンである。

10

#### 【0111】

式(I)、(Ia)～(Id)、または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^7$ は、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1-C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$ アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである。式(I)、(Ia)～(Id)、または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^7$ は、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1-C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$ アミノアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルである。式(I)、(Ia)～(Id)、または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^7$ は、 $C_1-C_6$ アルキルまたは $C_1-C_6$ ハロアルキルである。式(I)、(Ia)～(Id)、または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^7$ は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1-C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$ アミノアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルである。式(I)、(Ia)～(Id)、または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^7$ は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、または $C_1-C_6$ 重水素化アルキルである。式(I)、(Ia)～(Id)、または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^7$ は、 $C_1-C_6$ アルキルまたはシクロアルキルである。式(I)、(Ia)～(Id)、または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^7$ は、 $C_1-C_6$ アルキルである。式(I)、(Ia)～(Id)、または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^7$ はメチルである。

20

30

#### 【0112】

式(I)、(Ia)～(Id)、または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^8$ は水素または $C_1-C_6$ アルキルである。式(I)、(Ia)～(Id)、または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^8$ は水素である。

40

#### 【0113】

式(I)、(Ia)～(Id)、または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、環Bはアリールまたはヘテロアリールである。式(I)、(Ia)～(Id)、または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、環Bはフェニルである。式(I)、(Ia)～(Id)、または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、環Bはアリールまたはヘテロアリールである。式(I)、(Ia)～(Id)、または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、環Bは5員または6員のヘテロアリールである。式(I)、(Ia)～(I

50

d)、または(I-1)~(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、環Bは5員のヘテロアリールである。式(I)、(Ia)~(Id)、または(I-1)~(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、環Bは6員のヘテロアリールである。

【0114】

式(I)、(Ia)~(Id)、または(I-1)~(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、R<sup>9</sup>はそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>重水素化アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アミノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは任意選択で独立して、1つ以上のR<sup>9a</sup>で置換され、あるいは、同じ原子上の2つのR<sup>9</sup>は一体となってオキソを形成する。

10

【0115】

式(I)、(Ia)~(Id)、または(I-1)~(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、R<sup>9</sup>はそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン、-CN、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>重水素化アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは任意選択で独立して、1つ以上のR<sup>9a</sup>で置換される。

20

【0116】

式(I)、(Ia)~(Id)、または(I-1)~(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、R<sup>9</sup>はそれぞれ独立して、ハロゲンまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである。

【0117】

式(I)、(Ia)~(Id)、または(I-1)~(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、R<sup>9a</sup>はそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>重水素化アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アミノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは任意選択で独立して、重水素、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>重水素化アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アミノアルキル、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルの1つ以上で置換される。

30

【0118】

式(I)、(Ia)~(Id)、または(I-1)~(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、R<sup>9a</sup>はそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン、-OR<sup>a</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>重水素化アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、アルキル、アルキニル、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルは任意選択で独立して、重水素、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>重水素化アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アミノアルキル、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルの1つ以上で置換される。

40

【0119】

式(I)、(Ia)~(Id)、または(I-1)~(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、mは1~3である。式(I)、(Ia)~(Id)、または(I-1)~(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、mは0または1である。式(I

50

)、(I a)～(I d)、または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、mは1～3である。式(I)、(I a)～(I d)、または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、mは0～2である。式(I)、(I a)～(I d)、または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、mは1～3である。式(I)、(I a)～(I d)、または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、mは1または2である。式(I)、(I a)～(I d)、または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、mは0～3である。式(I)、(I a)～(I d)、または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、mは1である。式(I)、(I a)～(I d)、または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、mは2である。式(I)、(I a)～(I d)、または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、mは3である。式(I)、(I a)～(I d)、または(I-1)～(I-4)の化合物のいくつかの実施形態において、mは4である。

10

#### 【0120】

本明細書に開示された化合物のいくつかの実施形態において、R<sup>a</sup>はそれぞれ独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>重水素化アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アミノアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルはそれぞれ独立して任意選択で、オキソ、ハロゲン、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-S(=O)CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)OCH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>重水素化アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、またはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アミノアルキルである1つ以上の置換基で置換される。本明細書に開示された化合物のいくつかの実施形態において、R<sup>a</sup>はそれぞれ独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>重水素化アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アミノアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルである。本明細書に開示された化合物のいくつかの実施形態において、R<sup>a</sup>はそれぞれ独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>重水素化アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、またはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アミノアルキルである。本明細書に開示された化合物のいくつかの実施形態において、R<sup>a</sup>はそれぞれ独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキルである。本明細書に開示された化合物のいくつかの実施形態において、R<sup>a</sup>はそれぞれ独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルである。

20

30

#### 【0121】

本明細書に開示された化合物のいくつかの実施形態において、R<sup>b</sup>はそれぞれ独立して、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>重水素化アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アミノアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルはそれぞれ独立して任意選択で、オキソ、ハロゲン、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-S(=O)CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)OCH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>重水素化アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、またはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アミノアルキルである1つ以上の置換基で置換される。本明細書に開示された化合物のいくつかの実施形態において、R<sup>b</sup>はそれぞれ独立して、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>重水素化アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アミノアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルである。本明細書に開示された化合物のいくつかの実施形態において、R<sup>b</sup>はそれぞれ独立して、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>重水素化アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、またはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アミノアルキルである。本明細書

40

50

に開示された化合物のいくつかの実施形態において、 $R^b$ はそれぞれ独立して、水素、 $C_1-C_6$ アルキル、または $C_1-C_6$ ハロアルキルである。本明細書に開示された化合物のいくつかの実施形態において、 $R^b$ はそれぞれ独立して、水素または $C_1-C_6$ アルキルである。本明細書に開示された化合物のいくつかの実施形態において、 $R^b$ はそれぞれ独立して、 $C_1-C_6$ アルキルである。本明細書に開示された化合物のいくつかの実施形態において、 $R^a$ はそれぞれ水素である。

【0122】

本明細書に開示された化合物のいくつかの実施形態において、 $R^c$ および $R^d$ はそれぞれ独立して、水素、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1-C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$ アミノアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルはそれぞれ独立して任意選択で、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1-C_6$ ヒドロキシアルキル、または $C_1-C_6$ アミノアルキルである1つ以上の置換基で置換される。本明細書に開示された化合物のいくつかの実施形態において、 $R^c$ および $R^d$ はそれぞれ独立して、水素、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1-C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$ アミノアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルである。本明細書に開示された化合物のいくつかの実施形態において、 $R^c$ および $R^d$ はそれぞれ独立して、水素、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1-C_6$ ヒドロキシアルキル、または $C_1-C_6$ アミノアルキルである。本明細書に開示された化合物のいくつかの実施形態において、 $R^c$ および $R^d$ はそれぞれ独立して、水素、 $C_1-C_6$ アルキル、または $C_1-C_6$ ハロアルキルである。本明細書に開示された化合物のいくつかの実施形態において、 $R^c$ および $R^d$ はそれぞれ独立して、水素または $C_1-C_6$ アルキルである。本明細書に開示された化合物のいくつかの実施形態において、 $R^c$ および $R^d$ はそれぞれ独立して、 $C_1-C_6$ アルキルである。本明細書に開示された化合物のいくつかの実施形態において、 $R^c$ および $R^d$ はそれぞれ水素である。

【0123】

本明細書に開示された化合物のいくつかの実施形態において、 $R^c$ および $R^d$ は、それらが結合している原子と一体となって、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1-C_6$ ヒドロキシアルキル、または $C_1-C_6$ アミノアルキルである1つ以上の置換基で任意選択で置換されたヘテロシクロアルキルを形成する。本明細書に開示された化合物のいくつかの実施形態において、 $R^c$ および $R^d$ は、それらが結合している原子と一体となって、オキソ、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1-C_6$ ヒドロキシアルキル、または $C_1-C_6$ アミノアルキルである1つ以上の置換基で任意選択で置換されたヘテロシクロアルキルを形成する。

【0124】

本明細書に開示された化合物のいくつかの実施形態において、 $R^9$ 、 $R^{9a}$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、ならびに $R^c$ および $R^d$ が一体となっている際に形成されるヘテロシクロアルキルはそれぞれ独立して、本明細書に定義されるような1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で置換される。本明細書に開示された化合物のいくつかの実施形態において、 $R^9$ 、 $R^{9a}$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、ならびに $R^c$ および $R^d$ が一体となっている際

に形成されるヘテロシクロアルキルは独立して、本明細書に定義されるような1つ、2つ、または3つの置換基で置換される。本明細書に開示された化合物のいくつかの実施形態において、 $R^9$ 、 $R^{9a}$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、ならびに $R^c$ および $R^d$ が一体となっている際に形成されるヘテロシクロアルキルは独立して、本明細書に定義されるような1つまたは2つの置換基で置換される。本明細書に開示された化合物のいくつかの実施形態において、 $R^9$ 、 $R^{9a}$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、ならびに $R^c$ および $R^d$ が一体となっている際に形成されるヘテロシクロアルキルは独立して、本明細書に定義されるような1つの置換基で置換される。本明細書に開示された化合物のいくつかの実施形態において、 $R^9$ 、 $R^{9a}$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、ならびに $R^c$ および $R^d$ が一体となっている際に形成されるヘテロシクロアルキルは独立して、本明細書に定義されるような2つの置換基で置換される。本明細書に開示された化合物のいくつかの実施形態において、 $R^9$ 、 $R^{9a}$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、ならびに $R^c$ および $R^d$ が一体となっている際に形成されるヘテロシクロアルキルは独立して、本明細書に定義されるような3つの置換基で置換される。

10

【0125】

式(I)または(Ia)～(Id)の化合物のいくつかの実施形態において、化合物は表1の化合物から選択される。

【0126】

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1

| 例 | 名称                                                                                                                     | 構造 |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1 | 5-((1S,2R)-1-(5-クロロ-1,1-ジオキシド-3-オキソベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン        |    |
| 2 | 5-((1S,2S)-1-(5-クロロ-1,1-ジオキシド-3-オキソベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン        |    |
| 3 | 5-((1R,2S)-1-(5-クロロ-7-メトキシ-1,1-ジオキシド-3-オキソベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン |    |
| 4 | 5-((1R,2R)-1-(5-クロロ-7-メトキシ-1,1-ジオキシド-3-オキソベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン |    |
| 5 | 5-((1S,2S)-1-(5-クロロ-7-メトキシ-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン       |    |

【 0 1 2 7 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

| 例  | 名称                                                                                                                    | 構造 |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 6  | 5-((1S,2R)-1-(5-クロロ-7-メトキシ-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン      |    |
| 7  | 5-((1S,2R)-1-(6-クロロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン  |    |
| 8  | 5-((1R,2S)-1-(6-クロロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン  |    |
| 9  | 5-((1S,2R)-1-(7-クロロ-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン |    |
| 10 | 5-((1S,2S)-1-(7-クロロ-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン |    |

10

20

30

40

【 0 1 2 8 】

50

【表 1 - 3】

| 例  | 名称                                                                                                                     | 構造 |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 11 | 5-((1S,2R)-1-(7-クロロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン   |    |
| 12 | 5-((1S,2s)-1-(7-クロロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン   |    |
| 13 | 6-クロロ-2-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(2H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン 1,1-ジオキシド                 |    |
| 14 | 5-((1S,2R)-1-(5-クロロ-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン              |    |
| 15 | 5-((1R,2S)-1-(5-クロロ-7-メトキシ-1,1-ジオキシド-3-オキソベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン |    |

【 0 1 2 9 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

| 例  | 名称                                                                                                                           | 構造 |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 16 | 5-((1S)-1-(6-クロロ-1,1-ジオキシド-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン      |    |
| 17 | 5-((1S)-1-(6-クロロ-1,1-ジオキシド-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン      |    |
| 18 | 5-((1S,2R)-1-(1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン               |    |
| 19 | 5-((1S,2R)-1-(6-クロロ-4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン |    |
| 20 | 5-((1S)-1-(6-クロロ-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン      |    |

【 0 1 3 0 】

10

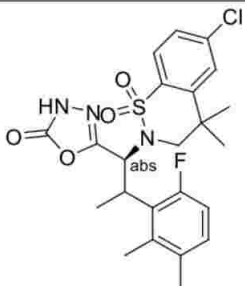
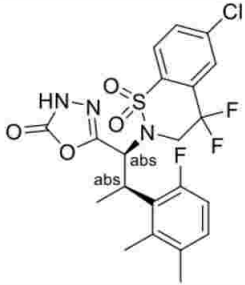
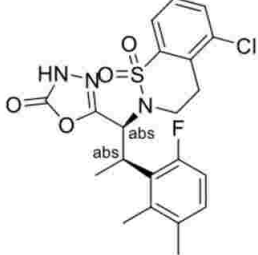
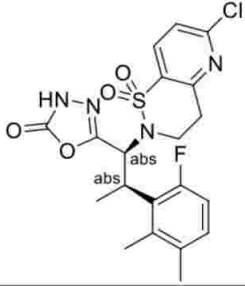
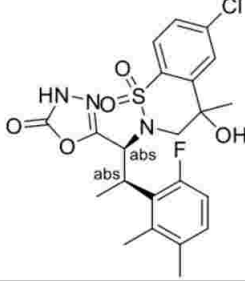
20

30

40

50

【表 1 - 5】

| 例  | 名称                                                                                                                                 | 構造                                                                                  |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 21 | 5-((1S)-1-(6-クロロ-4,4-ジメチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン         |    |
| 22 | 5-((1S,2R)-1-(6-クロロ-4,4-ジフルオロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン     |    |
| 23 | 5-((1S,2R)-1-(5-クロロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン               |   |
| 24 | 5-((1S,2R)-1-(6-クロロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン           |  |
| 25 | 5-((1S,2R)-1-(6-クロロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン |  |

【 0 1 3 1 】

10

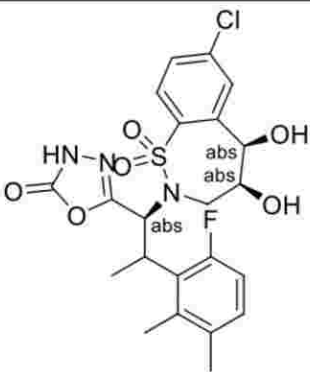
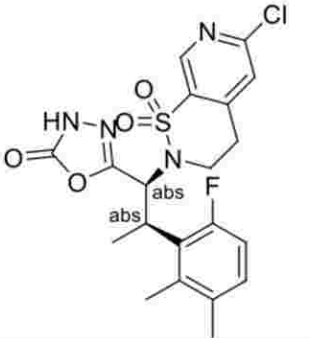
20

30

40

50

【表 1 - 6】

| 例  | 名称                                                                                                                                    | 構造                                                                                |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 26 | 5-((1S)-1-((4S,5R)-7-クロロ-4,5-ジヒドロキシ-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン |  |
| 27 | 5-((1S,2R)-1-(6-クロロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン              |  |

10

20

## 【0132】

絶対標識 (a b s) をキラル中心に付加して、それが明確に描かれた立体異性体の純粋な試料であることを示す。

## 【0133】

本明細書に開示される化合物のさらなる形態

30

異性体／立体異性体

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、幾何異性体として存在する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は1つ以上の二重結合を有する。本発明で提示される化合物は、すべてのシス (c i s)、トランス (t r a n s)、シン (s y n)、アンチ (a n t i)、エントゲーゲン (e n t g e g e n) (E)、および、ツザーメン (z u s a m m e n) (Z) の異性体と、それらの対応する混合物を含む。状況によっては、本明細書に記載される化合物は1つ以上のキラル中心を有し、それぞれの中心はR配置またはS配置で存在する。本明細書に記載される化合物は、ジアステレオマー、エナンチオマー、およびエピマーの形態、同様にそれらの対応する混合物すべてを含む。本明細書で提供される化合物および方法のさらなる実施形態において、単一の調製工程、組み合わせ、または、相互変換に由来する、エナンチオマーおよび／またはジアステレオイソマーの混合物が、本明細書に記載される用途に有用である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、化合物のラセミ混合物を光学的に活性な分割剤と反応させることで一対のジアステレオイソマー化合物を形成し、ジアステレオマーを分離させ、および、光学的に純粋なエナンチオマーを回収することによって、個々の立体異性体として調製される。いくつかの実施形態において、分離できる複合体が好ましい。いくつかの実施形態において、ジアステレオマーは、特徴的な物理的特性（例えば、融点、沸点、溶解度、反応性など）を備えており、これらの相違点を利用することにより分離される。いくつかの実施形態において、ジアステレオマーは、キラルクロマトグラフィー、または好ましくは、溶解度の相違に基づく分離／分割技術によって分離さ

40

50

れる。いくつかの実施形態において、光学的に純粋なエナンチオマーは分割剤とともに回収される。

#### 【0134】

##### 標識化合物

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、同位体標識された形態で存在する。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される方法は、そのような同位体標識された化合物を投与することによって疾患を処置する方法を含む。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される方法は、医薬組成物のようなこうした同位体標識された化合物を投与することによって疾患を処置する方法を含む。したがって、いくつかの実施形態において、本明細書で開示される化合物は、1つ以上の原子が通常自然で見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を備えた原子によって置き換えられるという事実を別にすれば、本明細書で列挙されるものと同一である同位体標識された化合物を含む。本明細書に記載される化合物、またはその溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体に組み込むことができる同位体の例としては、それぞれ、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、および $^{36}\text{Cl}$ などの、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、および塩素の同位体が挙げられる。前述の同位体および／または他の原子の他の同位体を含む、本明細書に記載される化合物、およびその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または立体異性体は、本開示の範囲内である。特定の同位体標識された化合物、例えば、 $^3\text{H}$ や $^{14}\text{C}$ などの放射性同位体が組み込まれる同位体標識された化合物は、薬物および／または基質組織分布アッセイで有用である。トリチウム標識した、すなわち、 $^3\text{H}$ 、および炭素-14、すなわち、 $^{14}\text{C}$ 同位体は、調製および検出しやすいことから特に好まれている。さらに、重水素、すなわち、 $^2\text{H}$ などの重同位体による置換は、大きな代謝の安定性に由来する特定の治療上の利点、例えば、インビボ半減期の増加または必要投与量の減少をもたらす。いくつかの実施形態において、同位体標識された化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体は、任意の適切な方法によって調製される。

10

20

#### 【0135】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、限定されないが、発色団もしくは蛍光部分、生物発光標識、または化学発光標識を含む他の手段によって標識される。

30

#### 【0136】

##### 薬学的に許容可能な塩

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物はその薬学的に許容可能な塩として存在する。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される方法は、そのような薬学的に許容可能な塩を投与することによって疾患を処置する方法を含む。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される方法は、そのような薬学的に許容可能な塩を医薬組成物として投与することによって疾患を処置する方法を含む。

#### 【0137】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、酸性基または塩基性基を有し、ゆえに、多くの無機塩基または有機塩基、ならびに無機酸および有機酸のいずれかと反応することで、薬学的に許容可能な塩を形成する。いくつかの実施形態において、これらの塩は、本明細書に開示される化合物の最終的な単離と精製の間に、または、遊離形態の精製された化合物を適切な酸もしくは塩基と別々に反応させて、こうして形成された塩を単離させることによって、*in situ*で調製される。

40

#### 【0138】

薬学的に許容可能な塩の例は、ミネラル、有機酸、または無機塩基と、本明細書に記載される化合物との反応によって調製された塩を含み、このような塩としては、酢酸塩、アクリル酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、亜硫酸水素塩、臭化物、酪酸塩、ブチン-1, 4-ジオエート、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、カプロン酸塩、カプリル酸塩、クロロ安息香酸、塩化物、

50

クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、デカン酸塩、ジグルコン酸塩、リン酸二水素、ジニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩 (glucoheptanoate)、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキササン酸塩、ヘキシシン-1, 6-ジオエート、ヒドロキシ安息香酸塩、 $\gamma$ -ヒドロキシブチレート、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨウ化物、イソ酪酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メトキシ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、リン酸一水素、1-ナフタレンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、パルモエート (palmoate)、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-プロピオン酸フェニル、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ピロ硫酸塩、ピロリン酸塩、プロピオール酸塩、フタル酸塩、フェニル酢酸塩、フェニル酪酸塩、プロパンスルホン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシレート、ウンデカン酸塩、および、キシレンスルホン酸塩が挙げられる。

10

#### 【0139】

さらに、本明細書に記載される化合物は、化合物の遊離塩基形態を薬学的に許容可能な無機酸または有機酸と反応させることによって形成される薬学的に許容可能な塩として調製可能であり、限定されないが、無機酸は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタリン酸などを含み、および、有機酸は、酢酸、プロピオン酸、ヘキササン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、p-トルエンスルホン酸、酒石酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、アリールスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1, 2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-メチルピシクロ-[2.2.2]オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、4, 4'-メチレンビス-(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、およびムコン酸などを含む。

20

30

#### 【0140】

いくつかの実施形態において、遊離酸基を含む本明細書に記載されるこれらの化合物は、水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩、もしくは硫酸塩などの薬学的に許容可能な金属カチオンの適切な塩基と、アンモニアと、または、薬学的に許容可能な有機の一級アミン、二級アミン、三級アミン、もしくは四級アミンと反応する。代表的な塩は、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、および、マグネシウムなどのアルカリまたはアルカリ土類塩、ならびに、アルミニウム塩などを含む。塩基の例示的な例は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化コリン (choline hydroxide)、炭酸ナトリウム、 $N^+(C1-4 \text{ アルキル})_4$  などを含んでいる。代表的な塩は、テトラゾールのリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、および、マグネシウムなどのアルカリまたはアルカリ土類塩、ならびに、アルミニウム塩などを含む。

40

#### 【0141】

塩基付加塩の形成に役立つ代表的な有機アミンは、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどを含む。本明細書に記載される化合物は、それらが包含する任意の塩基性窒素含有基の四級化も含むことに留意する。いくつかの実施形態において、水溶性または油溶性または分散性の生成物は、このような四級化によって得られる。

#### 【0142】

##### 溶媒和物

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は溶媒和物として存在する

50

。本開示は、そのような溶媒和物を投与することによって疾患を処置する方法を提供する。  
。本開示は、そのような溶媒和物を医薬組成物として投与することによって疾患を処置する方法をさらに提供する。

#### 【0143】

溶媒和物は、水、エタノールなどの化学量論的または非化学量論的な量の溶媒を含む。水和物は溶媒が水である場合に形成され、または、アルコールは溶媒がアルコールである場合に形成される。本明細書に記載される化合物の溶媒和物は、本明細書に記載されるプロセス中に都合よく調製または形成され得る。加えて、本明細書で提供される化合物は、溶媒和形態と同様に、非溶媒和形態でも存在し得る。一般的に、溶媒和形態は、本明細書で提供される化合物および方法の目的のため、非溶媒和形態と同等であるとみなされる。

10

#### 【0144】

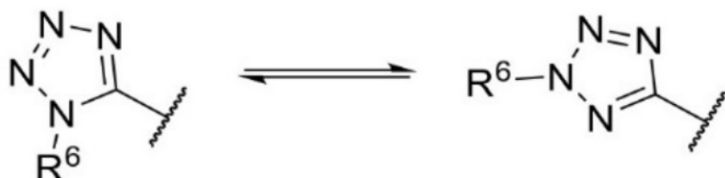
##### 互変異性体

状況によっては、化合物は互変異性体として存在する。本明細書に記載される化合物は、本明細書に記載される式内に可能なあらゆる互変異性体を含んでいる。互変異性体は、単結合と隣接する二重結合の切り替えを伴う、水素原子の遊走によって相互転換できる化合物である。互変異性化が可能な結合構造において、互変異性体の化学平衡が存在する。本明細書に開示された化合物のすべての互変異性型が企図される。互変異性体の正確な比は、温度、溶媒、およびpHを含むいくつかの因子に依存する。いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるテトラゾールは、その互変異性体

20

#### 【0145】

##### 【化24】



のいずれかとして存在する。

#### 【0146】

##### 化合物の調製

本明細書で記載される反応で使用する化合物は、市販の化学物質および／または化学文献に記載される化合物から始まる、当業者に知られている有機合成技術に従って作られる。「市販の化学物質」とは、Acros Organics（ペンシルバニア州ピッツバーグ）、Aldrich Chemical（ウィスコンシン州ミルウォーキー。Sigma Chemical and Flukaを含む）、Apin Chemicals Ltd.（英国・ミルトンパーク）、Avocado Research（英国・ランカシャー）、BDH Inc.（カナダ・トロント）、Bionet（英国・コーンウォール）、Chem Service Inc.（ペンシルベニア州ウェストチェスター）、Crescent Chemical Co.（ニューヨーク州ホーボーグ）、Eastman Organic Chemicals、Eastman Kodak Company（ニューヨーク州ロチェスター）、Fisher Scientific Co（ペンシルベニア州ピッツバーグ）、Fisons Chemicals（英国・レスターシャー）、Frontier Scientific（ユタ州ローガン）、ICN Biomedicals, Inc.（カリフォルニア州コストメサ）、Key Organics（英国・コーンウォール）、Lancaster Synthesis（ニューハンプシャー州ウィンダム）、Maybridge Chemical Co. Ltd.（英国・コーンウォール）、Parish Chemical Co.（ユタ州オレム）Pfaltz & Bauer, Inc.（コネチカット州ウォーターベリー）、Polyorganix（テキサス州ヒューストン）、Pierce Chemical Co.

30

40

50

(イリノイ州ロックフォード)、Riedel de Haen AG (ドイツ・ハノーファー)、Spectrum Quality Product, Inc. (ニュージャージー州ニューブランズウィック)、TCI America (オレゴン州ポートランド)、Trans World Chemicals, Inc. (メリーランド州ロックヴィル)、およびWako Chemicals USA, Inc. (ヴァージニア州リッチモンド)を含む、標準的な商業的供給源から得られる。

【0147】

本明細書に記載される化合物の調製に役立つ反応物の合成を詳述し、または、調製について記載した記事を参照する適切な参考文献や論説は、例えば、“Synthetic Organic Chemistry”, John Wiley & Sons, Inc. 10  
, New York; S. R. Sandler et al., “Organic Functional Group Preparations,” 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, “Modern Synthetic Reactions”, 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, “Heterocyclic Chemistry”, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”, 4th Ed., Wiley Interscience, New York, 1992を含む。本明細書に記載される化合物の  
20  
調製に有用な反応物の合成を詳述する、または調製について記載する記事を参照する、追加の適切な参考文献および論説は、例えば、Fuhrhop, J. and Penzlin G. “Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials”, Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3 527-29074-5; Hoffman, R. V. “Organic Chemistry, An Intermediate Text” (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. “Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations” 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure” 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) “Modern Carbonyl Chemistry” (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. “Patai’s 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups” (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. “Organic Chemistry” 40  
7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J. C., “Intermediate Organic Chemistry” 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; 8巻にわたる“Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann’s Encyclopedia” (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X; 全55巻にわたる“Organic Reactions” (1942-2000) John Wiley & Sons、および、全73巻にわたる“Chemistry of Functional Groups” John 50

Wiley & Sonsを含む。

【0148】

特異的かつ類似の反応物は、大半の公共の図書館や大学の図書館で、および、オンラインデータベースを介して利用可能なAmerican Chemical SocietyのChemical Abstract Serviceにより調製される既知の化学物質の指標を介して任意選択で同定される。知られてはいるがカタログで販売されていない化学製品は、特注の化学合成会社（custom chemical synthesis houses）によって任意選択で調製され、標準的な薬品供給会社（例えば、上に列挙した会社）の多くは特注合成サービスを提供している。本明細書に記載される化合物の薬学的な塩の調製および選択については、P. H. Stahl & C. G. Wermuth “Handbook of Pharmaceutical Salts”, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002を参照。

10

【0149】

医薬組成物

特定の実施形態において、本明細書に記載されるような化合物は、純粋な化学薬品として投与される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))に記載されるような選択された投与経路と標準の薬務に基づいて選択される、薬学的に適切もしくは許容可能な担体（本明細書では薬学的に適切な（もしくは許容可能な）賦形剤、生理学的に適切な（もしくは許容可能な）賦形剤、または生理学的に適切な（もしくは許容可能な）担体とも呼ばれる）と組み合わせられる。

20

【0150】

これに応じて、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物が本明細書で提供される。

【0151】

特定の実施形態において、本明細書で提供される化合物は、例えば、合成方法の1つ以上の工程で作られる未反応の中間物または合成副産物などの他の有機的な小分子を約5%未満または約1%未満または約0.1%未満含んでいるという点で、実質的に純粋である。

30

【0152】

医薬組成物は、処置（または予防）される疾患に適切な様式で投与される。適切な用量および投与の適切な持続時間と頻度は、患者の疾病、患者の疾患のタイプおよび重症度、有効成分の特定の形態、および投与の方法などの因子によって決定される。一般に、適切な用量および処置のレジメンは、より頻繁な完全寛解もしくは部分寛解、またはより長い無病生存期間および／もしくは全生存期間、または症状の重症度の低下などの、治療的および／もしくは予防的な恩恵（例えば、臨床結果の改善）をもたらすのに十分な量で組成物を提供する。最適な用量は一般に実験モデルおよび／または臨床試験を使用して決定される。最適な用量は患者の体型、体重、または血液量によって変わる。

40

【0153】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、経口、局所（頬側と舌下を含む）、直腸、膣、経皮、非経口、肺内、皮内、髄腔内、および、硬膜外、ならびに鼻腔内の投与のために製剤化される。非経口適用は筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、または皮下の投与を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、静脈注射、経口投与、吸入、経鼻投与、局所投与、または経眼投与のために製剤化される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は経口投与のために製剤化される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は静脈内注射のために製剤化されるいくつかの実施形態において、医薬組成物は、錠剤、丸薬、カプセル剤、液体、吸入剤、鼻スプレー溶液、坐薬、懸濁液、ゲル剤、コロイド剤、分

50

散剤、溶液、エマルジョン、軟膏、ローション剤、点眼薬、または点鼻薬として製剤化される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は錠剤として製剤化される。

#### 【0154】

適切な用量および投与レジメンは、当業者に知られている従来の距離測定技術によって決定される。一般に、処置は、本明細書に記載される化合物の最適な用量未満である少量の投与量で開始される。その後、このような状況下での最適な効果が達成されるまで、投与量は少量ずつ増やされる。いくつかの実施形態において、本方法は、対象の体重1 kgあたり約0.1 μg～約50 mgの本明細書に記載される少なくとも1つの化合物の投与を含む。70 kgの患者については、対象の生理反応次第で、約10 μg～約200 mgの本明細書で開示される化合物の投与量が一般的に使用されることになる。

10

#### 【0155】

ほんの一例として、本明細書に記載される疾患を処置する方法のための本明細書に記載される化合物の用量は、1日あたり対象の体重1 kgにつき約0.001～約1 mg、例えば、1日あたり体重1 kgにつき約0.001 mg、約0.002 mg、約0.005 mg、約0.010 mg、0.015 mg、約0.020 mg、約0.025 mg、約0.050 mg、約0.075 mg、約0.1 mg、約0.15 mg、約0.2 mg、約0.25 mg、約0.5 mg、約0.75 mg、または約1 mgである。いくつかの実施形態において、上記方法のための本明細書に記載される化合物の用量は、1日あたり処置されている対象の体重1 kgにつき約1～約1000 mgであり、例えば、1日あたり約1 mg、約2 mg、約5 mg、約10 mg、約15 mg、約20 mg、約25 mg、約50 mg、約75 mg、約100 mg、約150 mg、約200 mg、約250 mg、約500 mg、約750 mg、または約1000 mgである。

20

#### 【0156】

##### 処置方法

本明細書には、処置を必要としている対象の癌を処置するための方法が開示され、上記方法は、対象に、治療有効量の本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体を投与する工程を含む。本明細書には、処置を必要としている対象のRNR関連癌を処置するための方法が開示され、上記方法は、対象に、治療有効量の本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体を投与する工程を含む。

30

#### 【0157】

いくつかの実施形態において、RNR関連癌は、その発症率を減少させることができるか、または、その症状が、RNRの機能を欠失させるか、抑制するか、および／もしくは阻害することによって寛解しているか、緩和されているか、および／もしくは完全に治療している悪性腫瘍を含む。関心対象の悪性腫瘍は、限定されないが、頭頸部癌、消化器癌（食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝臓癌、胆道癌（胆嚢癌、胆管癌など）、膵臓癌、大腸癌（結腸癌、直腸癌など）など）、肺癌（非小細胞肺癌、小細胞肺癌、中皮腫など）、乳癌、性器癌（卵巣癌、子宮癌、子宮頸癌、子宮内膜癌など）、泌尿器癌（腎癌、膀胱癌、前立腺癌、精巣腫瘍など）、造血器腫瘍（白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫など）、骨軟部腫瘍、皮膚癌、脳腫瘍などである。

40

#### 【0158】

いくつかの実施形態において、癌という用語は、本開示に照らしてその通常の平易な意味に従って使用され、白血病、リンパ腫、黒色腫、神経内分泌腫瘍、細胞腫、および肉腫を含む、哺乳動物において見られるすべての種類の癌、新生物、または悪性腫瘍を指す。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、医薬組成物で処置され得る例示的な癌としては、リンパ腫（例えば、マントル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、パーキットリンパ腫）、肉腫、膀胱癌、骨癌、脳腫瘍、子宮頸癌、結腸癌、食道癌、胃癌、頭頸部癌、腎癌、骨髄腫、甲状腺癌、白血病、前立腺癌、乳癌（例えば、トリプルネガティブ、ER陽性、ER陰性、化学療法耐性、ハーセプチン（トラスツズマブ

50

）耐性、HER2陽性、ドキシソルビン耐性、タモキシフェン耐性、腺管癌、小葉癌、原発性、転移性）、卵巣癌、膵臓癌、肝臓癌（例えば、肝細胞癌）、肺癌（例えば、非小細胞肺癌、肺扁平上皮癌、腺癌、大細胞肺癌、小細胞肺癌、カルチノイド、肉腫）、多形神経膠芽腫、神経膠腫、黒色腫、前立腺癌、去勢抵抗性前立腺癌、乳癌、トリプルネガティブ乳癌、神経膠芽腫、卵巣癌、肺癌、扁平上皮癌（例えば、頭部、頸部、または食道）、大腸癌、白血病（例えば、リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、有毛細胞白血病）、急性骨髄性白血病、リンパ腫、B細胞リンパ腫、または多発性骨髄腫が挙げられる。さらなる例としては、甲状腺、内分泌系、脳、乳房、子宮頸部、結腸、頭頸部、食道、肝臓、腎臓、肺、非小細胞肺、黒色腫、中皮腫、卵巣、肉腫、胃、子宮、髄芽腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、多形神経膠芽腫、卵巣癌、横紋筋肉腫、原発性血小板血症、原発性マクログロブリン血症、原発性脳腫瘍、癌、悪性膵臓インスリノーマ、悪性カルチノイド、膀胱癌、前悪性皮膚病変、精巣癌、リンパ腫、甲状腺癌、神経芽細胞腫、食道癌、尿生殖路癌、悪性高カルシウム血症、子宮内膜癌、副腎皮質癌、膵内分泌または膵外分泌の新生物、甲状腺髄様癌（medullary thyroid cancer）、髄様甲状腺癌（medullary thyroid carcinoma）、黒色腫、大腸癌、乳頭状甲状腺癌、肝細胞癌、乳頭のパジェット病、葉状腫瘍、小葉癌、腺管癌、膵星細胞の癌、肝星細胞の癌、または前立腺癌が挙げられる。実施形態において、癌は、卵巣癌、前立腺癌、食道癌、唾液腺癌、乳癌、肝臓癌、膵臓癌、胃癌、肺癌、膀胱癌、結腸癌、および子宮癌から選択される。実施形態において、癌は、筋肉癌、脳腫瘍、リンパ節癌、甲状腺癌、腎癌、および副腎癌から選択される。

10

20

#### 【0159】

ecDNAは、標的療法に対する耐性の重要かつ臨床的に異なる機構を媒介する。単剤として、または他の療法と組み合わせて、本明細書に記載される1つ以上のRNR阻害剤の有用性のための即時の治療機会が存在する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される1つ以上のRNR阻害剤は、ecDNA+癌、ecDNA+腫瘍、またはecDNA+腫瘍細胞を処置するために使用され得る。本明細書に記載される1つ以上のRNR阻害剤は、1つ以上の増幅癌遺伝子（例えば、FGFR、EGFR、MET、KRAS、MDM2増幅）などを用いて腫瘍を処置するために使用することができ、場合によっては、1つ以上の増幅癌遺伝子は、非変異型の癌遺伝子を含み、場合によっては、増幅癌遺伝子は、変異型の癌遺伝子を含む。場合によっては、腫瘍は、ecDNA上に存在する1つ以上の増幅癌遺伝子を含み、本明細書に記載される1つ以上のRNR阻害剤は、ecDNA上の1つ以上の増幅癌遺伝子を標的とする（の阻害剤）治療剤と組み合わせて腫瘍を処置するために使用される。本明細書に記載される1つ以上のRNR阻害剤は、承認された標的療法がないか、または非常に有効な療法がほとんどない腫瘍を処置するために使用され得る。本明細書に記載される1つ以上のRNR阻害剤は、標的薬剤に対する耐性などの別の療法に対する耐性を発現した腫瘍を処置するために使用され得る。場合によっては、1つ以上の標的薬剤で処置された腫瘍（または腫瘍細胞）は、標的薬剤、例えば、癌遺伝子を対象とする標的薬剤、または特定の癌タンパク質（例えば、KRAS、BRAF、EGFR）の活性化突然変異型を直接阻害する標的薬剤に対する耐性を、または標的遺伝子自体のecDNAに基づく増幅などの局所的増幅の結果として発達させ、本明細書に記載される1つ以上のRNR阻害剤は、単独で、または、追加の治療剤と組み合わせて、そのような腫瘍または腫瘍細胞を処置するために使用され得る。

30

40

#### 【0160】

本明細書に記載される1つ以上のRNR阻害剤によるRNRの阻害が癌標的薬剤との合成致死性を示す方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、合成致死性は、癌標的薬剤と組み合わせた本明細書に記載される1つ以上のRNR阻害剤を用いて生じる。場合によっては、腫瘍バックグラウンドは、RNR阻害剤に対して高感受性であると同定され、有効な耐性用量を可能にするのに十分な治療指数を許容する。いくつかの実施形態において、合成致死性は、腫瘍または腫瘍細胞がecDNA+である癌標的薬剤と組み合わせた本明細書に記載される1つ以上のRNR阻害剤を用いて生じる。場合によ

50

ては、RNR阻害は、ecDNAコピー数の減少をもたらす。場合によっては、RNR阻害は、ecDNA+細胞において細胞毒性の増強をもたらす。場合によっては、細胞毒性の増強は、RNR阻害と、癌遺伝子、例えば、ecDNA上で増幅された癌遺伝子などの癌標的の阻害との組み合わせから生じる。

#### 【0161】

本明細書の方法のある態様において、処置される腫瘍または腫瘍細胞はecDNA+である。場合によっては、このような腫瘍または腫瘍細胞は、ecDNAシグネチャーを有すると決定される。場合によっては、腫瘍または腫瘍細胞がecDNA+腫瘍または腫瘍細胞に関連する1つ以上の特徴を有する場合、腫瘍または腫瘍細胞はecDNAシグネチャーを有すると決定される。例えば、場合によっては、ecDNAシグネチャーは、遺伝子増幅、p53機能喪失変異、マイクロサテライト不安定性(MSI-H)の欠如、低レベルのPD-L1発現、低レベルの腫瘍炎症シグネチャー(TIS)、低レベルの腫瘍遺伝子変異量(TMB)、対立遺伝子の置換、挿入、または欠失(インデル)の頻度の増加、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される。

10

#### 【0162】

##### 併用療法

特定の例において、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体は、第2の治療剤または癌標的薬剤と組み合わせ投与される。

#### 【0163】

本明細書の方法のある態様において、方法は、標的遺伝子のタンパク質産物の活性を対象とする癌標的治療剤を投与する工程をさらに含む。場合によっては、本明細書に開示される癌標的治療剤およびRNR阻害剤による処置は、腫瘍または腫瘍細胞における標的遺伝子の増幅または発現を低下させる。場合によっては、癌標的治療剤は、RNR阻害剤の前に投与される。場合によっては、癌標的治療剤は、RNR阻害剤と同時に投与される。

20

#### 【0164】

本明細書の方法のある態様において、腫瘍または腫瘍細胞は、ecDNAシグネチャーを有する。場合によっては、腫瘍または腫瘍細胞は、癌標的治療剤の投与後にecDNAシグネチャーを発現する。場合によっては、腫瘍または腫瘍細胞は、処置前にecDNAシグネチャーを発現する。場合によっては、本方法は、腫瘍または腫瘍細胞におけるecDNAの増加を防ぐ。

30

#### 【0165】

いくつかの実施形態において、第2の治療剤は、代謝拮抗薬、白金薬剤、植物アルカロイド薬物、および分子標的化薬物を含む。

#### 【0166】

いくつかの実施形態において、代謝拮抗薬としては、5-フルオロウラシル、5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、テガフル、テガフル-ウラシル、テガフル-ギメラシル-オテラシル、ペメトレキセド、トリフルリジン、トリフルリジン-チピラシル塩酸塩、フルダラビン(または活性代謝産物であるフルダラビンヌクレオシド)、シタラビン、ゲムシタビン、カペシタビン、ネララビン、クロファラビン、およびDNAメチル化阻害剤(デシタビン、グアデシタビン、アザシチジンなど)が挙げられる。

40

#### 【0167】

いくつかの実施形態において、白金薬剤は、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、およびネダプラチンを含む。

#### 【0168】

いくつかの実施形態において、植物アルカロイド薬物は、パクリタキセル、ドセタキセル、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、およびエリブリンなどの微小管阻害薬、ならびにイリノテカン(または活性代謝産物SN-38)、ノギテカン、およびエトポシドなどのトポイソメラーゼ阻害薬を含む。

#### 【0169】

50

いくつかの実施形態において、分子標的化薬物は、A T R（毛細血管拡張性運動失調症およびR a d 3 関連タンパク質）阻害剤、C h k 1（チェックポイントキナーゼ1）阻害剤、H S P（熱ショックタンパク質）9 0 阻害剤、P A R P（ポリA D P リボースポリメラーゼ）阻害剤、E G F R（上皮成長因子受容体）阻害剤、H e r 2 阻害剤、V E G F R（血管内皮成長因子受容体）阻害剤、P D G F R（血小板由来成長因子受容体）阻害剤、M E T 阻害剤、A X L 阻害剤、R E T 阻害剤、F L T 3（f m s 関連チロシンキナーゼ3）阻害剤、K I T 阻害剤、C S F 1 R（コロニー刺激因子1 受容体）阻害剤、T I E 2（内膜内皮細胞キナーゼ2）阻害剤、T R K B 阻害剤、およびC D K 4 / 6 阻害剤を含む。

いくつかの実施形態において、A T R 阻害剤は、A Z D 6 7 3 8、ベルゾセルチブ（b e r z o s e r t i b）、B A Y 1 8 9 5 3 4 4、およびV X - 8 0 3を含む。

いくつかの実施形態において、C h k 1 阻害剤は、プレキサセルチブ（p r e x a s e r t i b）、S C H 9 0 0 7 7 6、G D C - 0 5 7 5、およびC C T 2 4 5 7 3 7を含む。

いくつかの実施形態において、H S P 9 0 阻害剤は、ルミネスピブ（l u m i n e s p i b）、ガネテスピブ（g a n e t e s p i b）、およびオナレスピブ（o n a l e s p i b）を含む。

いくつかの実施形態において、P A R P 阻害剤は、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、ベリパリブ、およびタラゾパリブを含む。

いくつかの実施形態において、E G F R 阻害剤は、ラパチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、およびバンデタニブなどの小分子阻害剤、ならびにセツキシマブおよびパニツムマブなどの抗E G F R 抗体を含む。

いくつかの実施形態において、H e r 2 阻害剤は、ラパチニブなどの小分子阻害剤、ならびにトラスツズマブ、ベルツズマブ、およびトラスツズマブエムタンシンなどの抗H e r 2 抗体を含む。

いくつかの実施形態において、V E G F R 阻害剤は、V E G F R 1、V E G F R 2、およびV E G F R 3のうちの少なくとも1つの阻害剤であり、スニチニブ、カボザンチニブ、ミドスタウリン、ソラフェニブ、バンデタニブ、パゾパニブ、レンバチニブ、およびアキシチニブなどの小分子阻害剤、ならびにラムシルマブなどの抗V E G F R 抗体を含む。

いくつかの実施形態において、P D G F R 阻害剤は、P D G F R α および / またはP D G F R β 阻害剤であり、スニチニブ、ミドスタウリン、パゾパニブ、レンバチニブ、およびソラフェニブを含む。

いくつかの実施形態において、M E T 阻害剤は、カボザンチニブ、クリゾチニブ、およびテポチニブを含む。

いくつかの実施形態において、A X L 阻害剤は、カボザンチニブおよびギルテリチニブを含む。

いくつかの実施形態において、R E T 阻害剤は、スニチニブ、カボザンチニブ、ソラフェニブ、レンバチニブ、およびバンデタニブを含む。

いくつかの実施形態において、F L T 3 阻害剤は、スニチニブ、カボザンチニブ、ミドスタウリン、ギルテリチニブ、およびソラフェニブを含む。

いくつかの実施形態において、K I T 阻害剤は、スニチニブ、ミドスタウリン、パゾパニブ、レンバチニブ、およびソラフェニブを含む。

いくつかの実施形態において、C S F 1 R 阻害剤は、スニチニブ、B L Z - 9 4 5、およびA R R Y - 3 8 2を含む。

いくつかの実施形態において、T I E 2 阻害剤は、カボザンチニブを含む。

いくつかの実施形態において、T R K B 阻害剤は、カボザンチニブおよびエヌトレクチニブを含む。

いくつかの実施形態において、C D K 4 / 6 阻害剤は、パルボシクリブ、リボシクリブ、およびアベマシクリブを含む。

10

20

30

40

#### 【0170】

いくつかの実施形態において、患者が受ける効果は、本明細書に記載される化合物の1つを、同様に治療効果を有する第2の治療剤（治療レジメンも含む）とともに投与することによって増加する。

#### 【0171】

1つの具体的な実施形態において、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体は、第2の治療剤と同時投与され、ここで、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および第2の治療剤は、処置されている疾患、障害、または疾病の異なる態様を調節し、それにより、いずれかの治療剤単独の投与よりも大きい全体的な恩恵をもたらす。

50

## 【0172】

あらゆる場合において、処置されている疾患、障害、または疾病にかかわらず、患者が経験する全体的な有用性は、2つの治療剤の単なる加算であるか、または患者は相乗的な有用性を経験する。

## 【0173】

特定の実施形態において、様々な治療上有効な投与量の本明細書で開示される化合物は、本明細書に開示される化合物が第2の治療剤と組み合わせて投与される際、医薬組成物の製剤化および／または処置レジメンにおいて利用される。併用療法レジメンで使用される薬物および他の薬剤の治療上有効な投与量は、有効成分自体に対して上に明記された手段と類似した手段によって任意選択で決定される。さらに、本明細書に記載される予防／処置の方法は、規則正しい (metronomic) 投薬、つまり、毒性の副作用を最小限に抑えるために、もっと頻繁に、より少ない用量を提供するものの使用を包含する。いくつかの実施形態において、併用療法レジメンは、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体の投与が、本明細書に記載される第2の薬剤による処置の前に、間に、または後に開始され、第2の薬剤による処置の間または第2の薬剤による処置の終了後のあらゆる時点まで継続する、処置レジメンを包含している。それは、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および併用して使用されている第2の薬剤が、同時にまたは様々な時間に、ならびに／または、処置期間中に減少または増加する間隔で投与される処置をさらに含む。併用療法はさらに、患者の臨床管理を支援するために様々な時点で開始および停止される定期的な処置も含む。

## 【0174】

救済が求められている疾病を処置するか、予防するか、または改善するための投与レジメンは、様々な因子（例えば、対象が苦しんでいる疾患、障害、または疾病、対象の年齢、体重、性別、食事、および病状）に合わせて修正されることを理解されたい。したがって、いくつかの例では、実際に利用される投与レジメンは変化し、いくつかの実施形態において、本明細書に明記される投与レジメンから逸脱する。

## 【0175】

本明細書に記載される併用療法に関して、同時投与された化合物の投与量は、使用される共薬の種類、使用される特定の薬物、処置されている疾患または疾病などによって変わる。さらなる実施形態において、第2の治療剤と同時投与される際、本明細書で提供される化合物は、第2の治療剤と同時に、または連続して投与される。

## 【0176】

併用療法では、複数の治療剤（その1つは本明細書に記載される化合物の1つである）は、任意の順序で、または同時でも投与される。投与が同時である場合、複数の治療剤は、ほんの一例として、単一の統一した形態で、または複数の形態で（例えば、単一の丸剤、または2つの別個の丸剤として）提供される。

## 【0177】

本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体は、併用療法と同様に、疾患または疾病の発生の前、その間、または後に投与され、化合物を含有する組成物を投与するタイミングは変化する。したがって、1つの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、疾患または疾病の発症を防ぐために、予防薬として使用され、かつ、疾患または疾病にかかる傾向のある対象に継続的に投与される。別の実施形態において、化合物および組成物は、症状の発症の間に、またはその後できるだけ早く対象に投与される。特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、疾患または疾病の発症が検出されたまたは疑われた後に実行可能となつてすぐに、かつ、疾患の処置に必要な期間にわたって、投与される。いくつかの実施形態において、処置に必要な期間は様々であり、処置期間は各対象の特定のニーズに合わせて調整される。例えば、特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物または化合物を含有している製剤は、少なくとも2週間、約1か月～約5年間投与される。

## 【0178】

いくつかの実施形態において、本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体は、アジュバントと組み合わせて投与される。1つの実施形態において、本明細書に記載される化合物の1つの治療効果は、アジュバントの投与により増強される（すなわち、アジュバントはそれ自体では最小限の治療的有用性しか有していないが、別の治療剤と組み合わせると、患者に対する総合的な治療的有用性が増強される）。

## 【実施例】

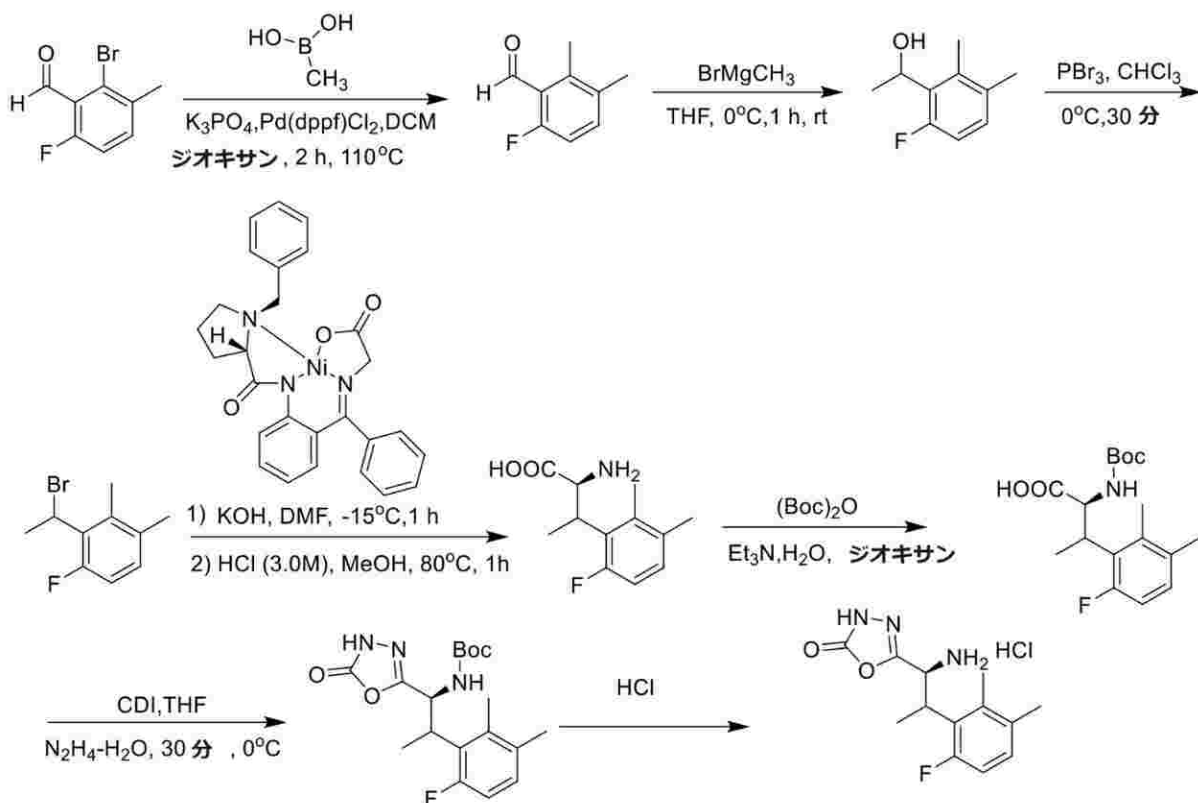
## 【0179】

共通の中間体Ⅰの合成：5-((1S)-1-アミノ-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン

10

## 【0180】

## 【化25】



20

30

## 【0181】

工程1. 6-フルオロ-2,3-ジメチルベンズアルデヒドの合成

パージして窒素の不活性雰囲気で維持した1 Lの丸底フラスコに、2-ブロモ-6-フルオロ-3-メチルベンズアルデヒド (50 g、230 mmol、1.0当量)、メチルボロン酸 (23.4 g、392 mmol、1.7当量)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$  (117.4 g、553 mmol、2.4当量)、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.63 g、6.91 mmol、0.03当量)、 $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL)、ジオキサン (450 mL) を入れた。得られた溶液を  $110^\circ\text{C}$  で2時間攪拌した。この反応を、200 mLのブラインの添加によりクエンチした。得られた溶液を  $3 \times 50\text{ mL}$  の酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (1:3) を用いてシリカゲルカラム上に適用した。これにより6-フルオロ-2,3-ジメチルベンズアルデヒド (30 g、85%) を得た。

40

## 【0182】

工程2. 1-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)エタン-1-オール

1 Lの3口丸底フラスコに、THF中の6-フルオロ-2,3-ジメチルベンズアルデ

50

ヒド (27 g、177.4 mmol、1 当量) の混合物に、窒素雰囲気下 0℃ でブromo (メチル) マグネシウム (42.3 g、355 mmol、2 当量) を滴下した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応を室温で飽和 NH<sub>4</sub>Cl (水溶液) でクエンチした。得られた混合物を EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮することで、1-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル) エタノール (27 g、90.5%) を得た。

【0183】

工程 3. 2-(1-ブromoエチル)-1-フルオロ-3,4-ジメチルベンゼン

500 mL の 3 口丸底フラスコに、1-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル) エタノール (25 g、148.6 mmol、1.0 当量) および CHCl<sub>3</sub> (250 mL) を室温で添加した。上記混合物に、0℃ で PBr<sub>3</sub> (63.5 mL、668.8 mmol、4.5 当量) を滴下した。得られた混合物を 0℃ でさらに 30 分間攪拌した。0℃ で NaHCO<sub>3</sub> (水溶液) (100 mL) の添加により反応をクエンチした。得られた混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1×30 mL) で洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、2-(1-ブromoエチル)-1-フルオロ-3,4-ジメチルベンゼン (29 g、84.4%) を得た。

10

【0184】

工程 4. (2S)-2-アミノ-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル) ブタン酸

20

500 mL の 3 口丸底フラスコに、DMF (42.4 mL) 中の Ni-(S)-BPBGly (5.39 g、10.8 mmol、0.5 当量) の混合物に、2-(1-ブromoエチル)-1-フルオロ-3,4-ジメチルベンゼン (5 g、21.6 mmol、1.0 当量) を窒素雰囲気下にて、室温で滴下した。得られた混合物に、窒素雰囲気下にて -15℃ で KOH (6.07 g、108.2 mmol、5.0 当量) を少しずつ加え、窒素雰囲気下にて -15℃ で 1 時間攪拌した。飽和 NH<sub>4</sub>Cl (水溶液) (100 mL) を室温で添加することによって反応をクエンチし、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3×30 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。混合物に、MeOH (42 mL) および HCl (50 mL) を室温で添加した。得られた混合物を 80℃ で 1 時間攪拌し、その後、逆相フラッシュにより精製することで、(2S)-2-アミノ-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル) ブタン酸 (3.05 g、63%) を得た。

30

【0185】

工程 5. (2S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル) ブタン酸

250 mL の丸底フラスコに、(2S)-2-アミノ-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル) ブタン酸 (5 g、22.2 mmol、1.0 当量)、Et<sub>3</sub>N (6.74 g、66.6 mmol、3.0 当量)、H<sub>2</sub>O (25 mL)、およびジオキサン (25 mL) を室温で添加した。得られた混合物に、ジ-tert-ブチルジカーボネート (7.27 g、33.3 mmol、1.5 当量) を 0℃ で少しずつ添加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。粗生成物を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル) ブタン酸 (3.5 g、48.5%) を得た。

40

【0186】

工程 6: 5-((1S)-1-アミノ-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、HCl の合成

250 mL の丸底フラスコに、(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル) ブタン酸 (9 g、27.7 mmol、1.0 当量) を室温で溶解し、EtOAc (50 mL) を添加した。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、その後、逆相フラッシュにより精製することで、5-((1S)-1-アミノ-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、HCl (9 g、27.7 mmol、100%) を得た。

50

mol、1.0当量)、CDI(11.2g、69.2mmol、2.5当量)、およびTHF(60mL)を室温で添加し、得られた混合物を室温で30分間攪拌した。混合物に、ヒドラジン(4.15mL、82.901mmol、3.0当量)を0℃で滴下した。得られた混合物を0℃で30分間攪拌した。反応を室温の水でクエンチした。得られた混合物をEtOAc(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(2×10mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。粗混合物に、室温でジオキサン(60mL)およびCDI(11.2g、69.2mmol、2.5当量)を添加した。得られた混合物を室温で30分間攪拌した。得られた混合物をEtOAc(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(2×10mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、tert-ブチルN-[(1S, 2R)-2-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル]カルバメート(3g、29.7%)を得た。

10

【0187】

生成物を2mLのTHFに溶解し、THF中2mLの4NのHClで処理した。反応を一晩室温のままにして真空下で濃縮することで、5-((1S)-1-アミノ-2-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニルプロピル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、HCl(2.4g、収率100%)を得た。

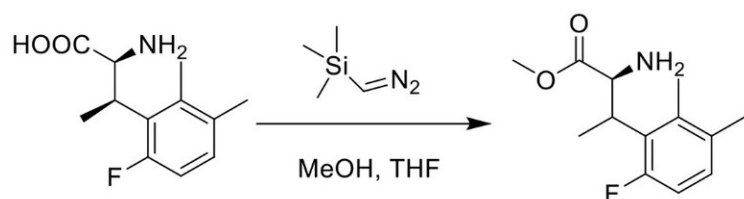
20

【0188】

共通の中間体II：メチル(2S)-2-アミノ-3-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル)ブタノエートの合成

【0189】

【化26】



30

【0190】

500mLの3口丸底フラスコに、(2S)-2-アミノ-3-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル)ブタン酸(12.8g、56.8mmol、1.00当量)、トリメチルシリルジアゾメタン(56.8mL、113.6mmol、2.0当量)、MeOH(130mL)、およびTHF(380mL)を室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて室温で3時間攪拌した。得られた混合物を濃縮することで、メチル(2S)-2-アミノ-3-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル)ブタノエート(9.9g、72.8%)を得た。

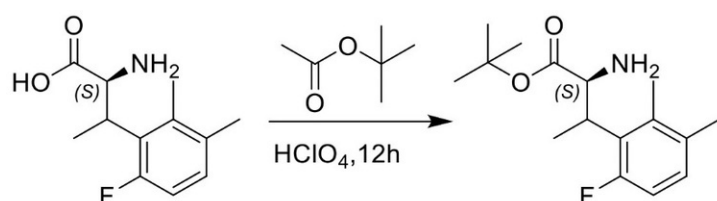
【0191】

共通の中間体III：tert-ブチル(2S)-2-アミノ-3-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル)ブタノエートの合成

40

【0192】

【化27】



【0193】

50

250 mL の丸底フラスコに、(2S)-2-アミノ-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタン酸 (15 g、67 mmol、1 当量) および *tert*-ブチルアセテート (160 mL) を室温で添加した。上記混合物に、HClO<sub>4</sub> (21 mL、366 mmol、5.50 当量) を 0℃ で滴下した。得られた混合物を室温でさらに 1 時間攪拌した。反応を室温で HCl (1 M) (240 mL) の添加によりクエンチした。混合物を Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (固体) (300 mL) で pH 9 に塩基性化した。得られた混合物を EtOAc (3×300 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1×300 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、*tert*-ブチル(2S)-2-アミノ-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタノエート (12 g、68.6%) を得た。

10

【0194】

実施例 1 および 2：5-((1S,2R)-1-(5-クロロ-1,1-ジオキシド-3-オキソベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、および、5-((1S,2S)-1-(5-クロロ-1,1-ジオキシド-3-オキソベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン

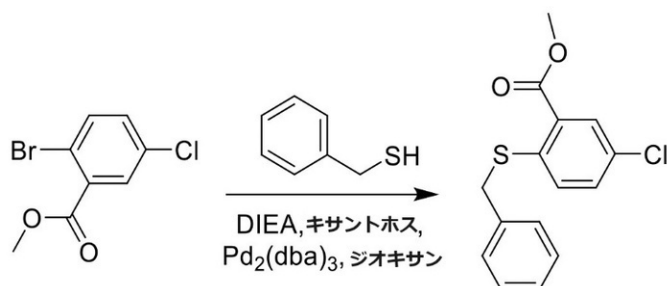
【0195】

工程 1．メチル 2-(ベンジルスルファニル)-5-クロロベンゾエート

20

【0196】

【化 28】



30

【0197】

100 mL の丸底フラスコに、ジオキサンの (10 mL) 中のメチル 2-ブロモ-5-クロロベンゾエート (1 g、4.01 mmol、1.00 当量) を室温で添加した。上記混合物に、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (367.0 mg、0.40 mmol、0.1 当量)、キサントホス (463 mg、0.80 mmol、0.2 当量)、DIEA (1.99 mL、12.0 mmol、3 当量)、およびベンジルメルカプタン (564.6 μL、4.81 mmol、1.2 当量) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて 100℃ で一晩攪拌した。混合物を室温に冷ました。得られた混合物を、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1×100 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、メチル 2-(ベンジルスルファニル)-5-クロロベンゾエート (1.08 g、92.03%) を得た。

40

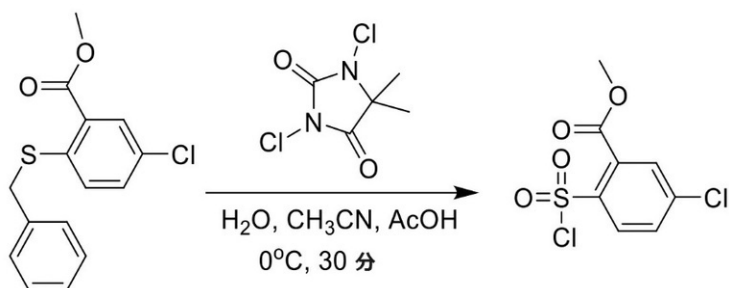
【0198】

工程 2．メチル 5-クロロ-2-(クロロスルホニル)ベンゾエート

【0199】

50

## 【化 2 9】



10

## 【0 2 0 0】

50 mL の 3 口丸底フラスコに、メチル 2-(ベンジルスルファニル)-5-クロロベンゾエート (500 mg, 1.708 mmol, 1.00 当量)、 $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.3 mL) を添加した。この後、 $\text{H}_2\text{O}$  (0.3 mL)、 $\text{AcOH}$  (5 mL, 87.258 mmol, 51.09 当量)、1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (672.93 mg, 3.416 mmol, 2 当量) を  $0^\circ\text{C}$  で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて  $0^\circ\text{C}$  で 30 分間攪拌した。反応を水でクエンチした。得られた混合物を  $\text{EtOAc}$  で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。濾過後、濾液を濃縮した。これにより、メチル 5-クロロ-2-(クロロスルホニル)ベンゾエート (400 mg, 87%) を得た。

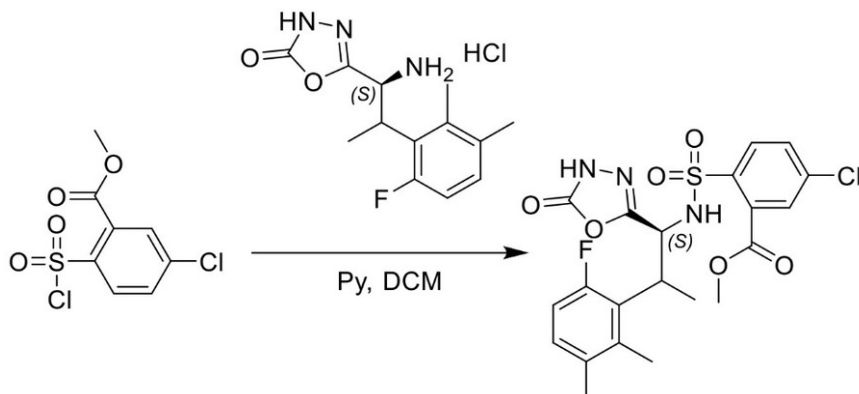
20

## 【0 2 0 1】

工程 3. メチル 5-クロロ-2-(N-((1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンゾエート

## 【0 2 0 2】

## 【化 3 0】



30

## 【0 2 0 3】

50 mL の丸底フラスコに、 $\text{Py}$  (3 mL) 中の 5-[(1S)-1-アミノ-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル]-3H-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン (168.21 mg, 0.557 mmol, 1 当量) を添加した。混合物に、 $\text{DCM}$  中のメチル 5-クロロ-2-(クロロスルホニル)ベンゾエート (150 mg, 0.557 mmol, 1.00 当量) を  $0^\circ\text{C}$  で滴下した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水でクエンチした。得られた混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させた。濾過後、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、メチル 5-クロロ-2-(N-((1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンゾエート (150 mg, 54%) を得た。

40

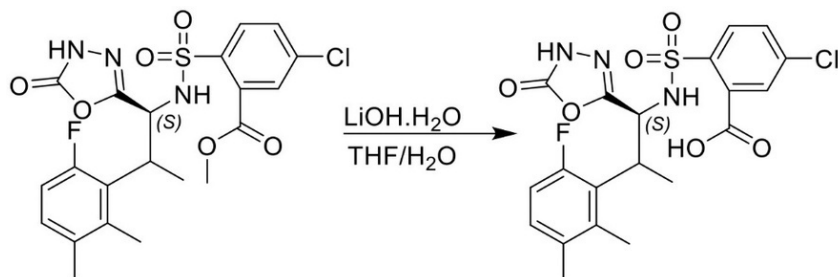
## 【0 2 0 4】

50

工程 4. 5-クロロ-2-(N-((1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)安息香酸

【0205】

【化31】



10

【0206】

8 mL バイアルに、5-クロロ-2-(N-((1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)安息香酸 (50 mg、0.100 mmol、1 当量)、THF (3 mL)、および LiOH·H<sub>2</sub>O (16.85 mg、0.400 mmol、4 当量) を室温で添加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を HCl (水溶液) で pH 7 に酸性化した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、5-クロロ-2-(N-((1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)安息香酸 (40 mg、82%) を得た。

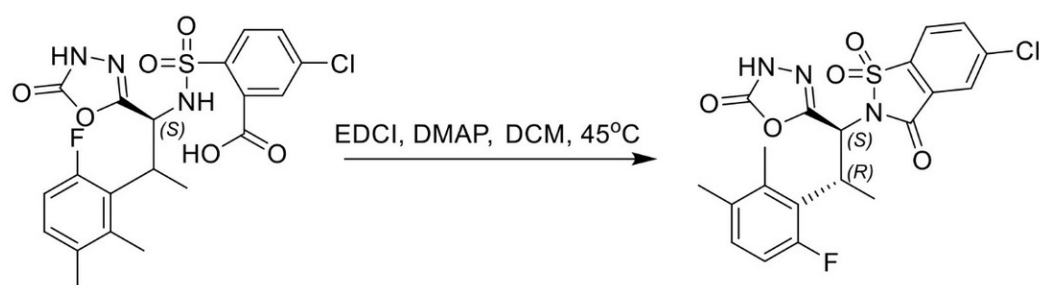
20

【0207】

工程 5. 5-((1S,2R)-1-(5-クロロ-1,1-ジオキシド-3-オキソベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン

【0208】

【化32】



30

【0209】

20 mL バイアルに、5-((1S,2R)-1-(5-クロロ-1,1-ジオキシド-3-オキソベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン (300 mg、0.620 mmol、1.00 当量)、DCM (6 mL)、EDCI (118.85 mg、0.620 mmol、1 当量)、および DMAP (227.22 mg、1.860 mmol、3 当量) を添加した。得られた混合物を 45°C で 2 時間攪拌した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。粗生成物をキラル分取 HPLC によって精製した。

40

【0210】

第 1 の異性体：(20.4 mg, 7%)。LC-MS：(ES, m/z)：[M+H]<sup>+</sup>：466.00。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.48-12.

50

3.5 (m, 1H), 8.46 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 8.33–8.14 (m, 2H), 7.11 (dd,  $J=8.4, 5.9$  Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J=12.2, 8.4$  Hz, 1H), 5.79 (d,  $J=11.6$  Hz, 1H), 4.48 (dd,  $J=12.0, 7.0$  Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.31 (d,  $J=6.9$  Hz, 3H).

【0211】

第2の異性体：(7.9 mg, 2.7%). LC-MS (ES,  $m/z$ ): [M+H]<sup>+</sup>: 466.00. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.62 (s, 1H), 8.28 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 8.18–8.05 (m, 2H), 7.00 (dd,  $J=8.4, 5.8$  Hz, 1H), 6.83 (dd,  $J=12.0, 8.3$  Hz, 1H), 5.72 (d,  $J=11.4$  Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 2.18 (d,  $J=26.8$  Hz, 6H), 1.43 (d,  $J=6.9$  Hz, 3H).

10

【0212】

実施例3および4: 5-((1S, 2R)-1-(5-クロロ-7-メトキシ-1,1-ジオキシド-3-オキソベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、および、5-((1S, 2S)-1-(5-クロロ-7-メトキシ-1,1-ジオキシド-3-オキソベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン

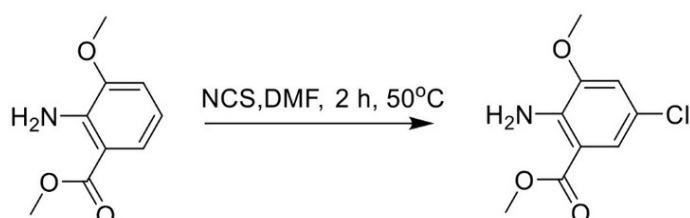
20

【0213】

工程1. メチル2-アミノ-5-クロロ-3-メトキシベンゾエート

【0214】

【化33】



30

【0215】

100 mLの丸底フラスコに、DMF (20 mL) 中のメチル2-アミノ-3-メトキシベンゾエート (2 g, 11.038 mmol, 1.00 当量) および N-クロロスクシンイミド (1.62 g, 12.142 mmol, 1.1 当量) を室温で添加した。得られた混合物を 50°C で 2 時間攪拌した。得られた混合物を EtOAc (3 x 15 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 x 10 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、メチル2-アミノ-5-クロロ-3-メトキシベンゾエート (2 g, 84%) を得た。

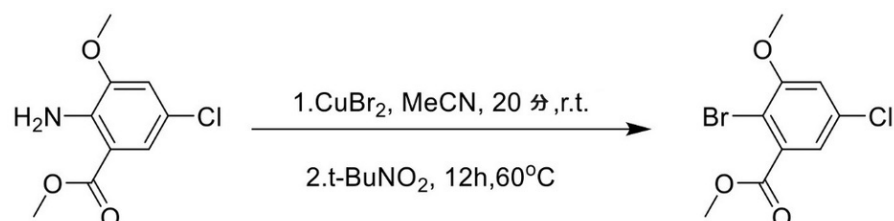
40

【0216】

工程2. メチル2-ブロモ-5-クロロ-3-メトキシベンゾエート

【0217】

【化34】



50

## 【0218】

100 mL の丸底フラスコに、メチル 2-アミノ-5-クロロ-3-メトキシベンゾエート (1 g、4.638 mmol、1.00 当量)、CuBr<sub>2</sub> (2.07 g、9.276 mmol、2.0 当量)、および CH<sub>3</sub>CN (10.00 mL) を室温で添加した。得られた混合物を室温で 20 分間攪拌した。その後、亜硝酸 tert-ブチル (0.86 g、8.348 mmol、1.8 当量) を添加した。得られた混合物を 60 °C で一晩攪拌した。反応を、室温の水 (10 mL) の添加によってクエンチした。得られた混合物を EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 x 10 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、メチル 2-ブロモ-5-クロロ-3-メトキシベンゾエート (0.8 g、61.72 %) を得た。

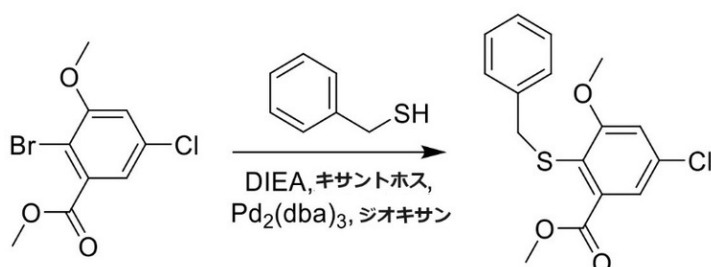
10

## 【0219】

工程 3. メチル 2-(ベンジルスルファニル)-5-クロロ-3-メトキシベンゾエート

## 【0220】

## 【化35】



20

## 【0221】

100 mL の丸底フラスコに、メチル 2-ブロモ-5-クロロ-3-メトキシベンゾエート (1.6 g、5.724 mmol、1.00 当量)、ベンジルメルカプタン (0.85 g、6.869 mmol、1.2 当量)、DIEA (2.22 g、17.172 mmol、3.0 当量)、キサントホス (0.66 g、1.145 mmol、0.2 当量)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.52 g、0.572 mmol、0.1 当量)、ジオキサン (15 mL) を入れた。得られた混合物を窒素雰囲気下にて 100 °C で一晩攪拌した。得られた混合物を EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (1 x 10 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、メチル 2-(ベンジルスルファニル)-5-クロロ-3-メトキシベンゾエート (1.2 g、64 %) を得た。

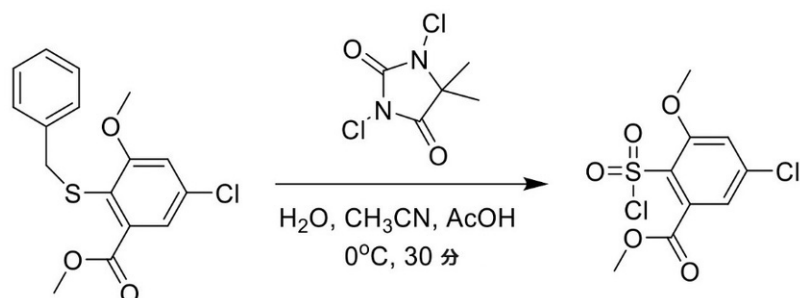
30

## 【0222】

工程 4. メチル 5-クロロ-2-(クロロスルホニル)-3-メトキシベンゾエート

## 【0223】

## 【化36】



40

## 【0224】

250 mL の丸底フラスコで、MeCN 中のメチル 2-(ベンジルスルファニル)-5

50

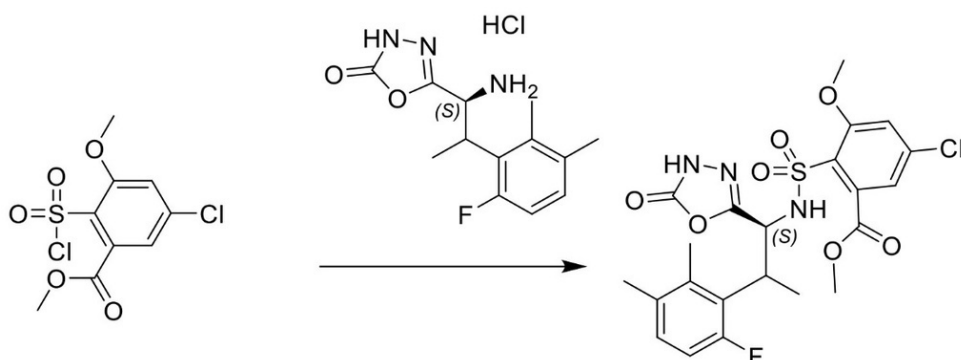
ークロロ-3-メトキシベンゾエート (1.3 g、4.027 mmol、1.00 当量) の混合物に、1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (1.59 g、8.054 mmol、2.0 当量)、AcOH (0.90 mL、15.705 mmol、3.90 当量)、および H<sub>2</sub>O (0.70 mL、38.861 mmol、9.65 当量) を 0℃ で少しずつ添加した。得られた混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。得られた混合物を EtOAc (3 x 15 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 x 10 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮することで、メチル 5-クロロ-2-(クロロスルホニル)-3-メトキシベンゾエート (1 g、83.01%) を得た。

【0225】

工程 5. メチル 5-クロロ-2-(N-((1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-3-メトキシベンゾエート

【0226】

【化 37】



【0227】

100 mL の丸底フラスコで、C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N (5 mL) 中の 5-[(1S,2R)-1-アミノ-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル]-3H-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン (200 mg、0.664 mmol、1.00 当量) の混合物に、メチル 5-クロロ-2-(クロロスルホニル)-3-メトキシベンゾエート (397.50 mg、1.328 mmol、2.0 当量) を 0℃ で滴下した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。得られた混合物を EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 x 10 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、メチル 5-クロロ-2-(N-((1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-3-メトキシベンゾエート (100 mg、28%) を得た。

【0228】

工程 6. 5-クロロ-2-(N-((1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-3-メトキシ安息香酸

【0229】

10

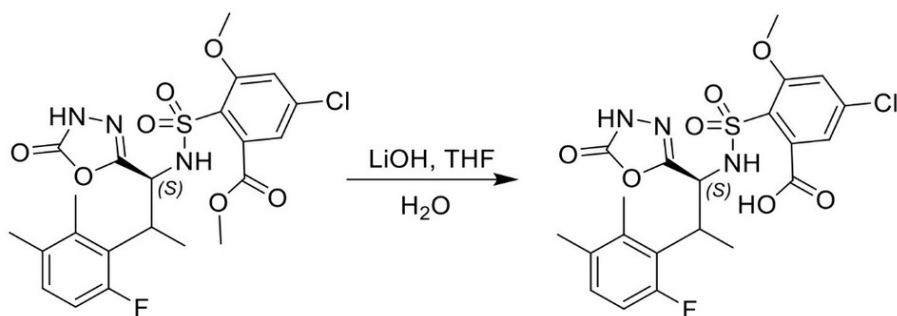
20

30

40

50

## 【化 3 8】



10

## 【0 2 3 0】

8 mL の丸底フラスコに、THF (3 mL) 中の 5-クロロ-2-(N-((1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-3-メトキシベンゾエート (100 mg、0.189 mmol、1.00 当量)、水 (1 mL)、および LiOH・H<sub>2</sub>O (15.90 mg、0.378 mmol、2.0 当量) を室温で添加した。得られた混合物を 60 °C で 2 時間攪拌した。混合物を pH 5 まで酸性化した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製することで、5-クロロ-2-(N-((1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-3-メトキシ安息香酸 (70 mg, 71.91%) を得た。

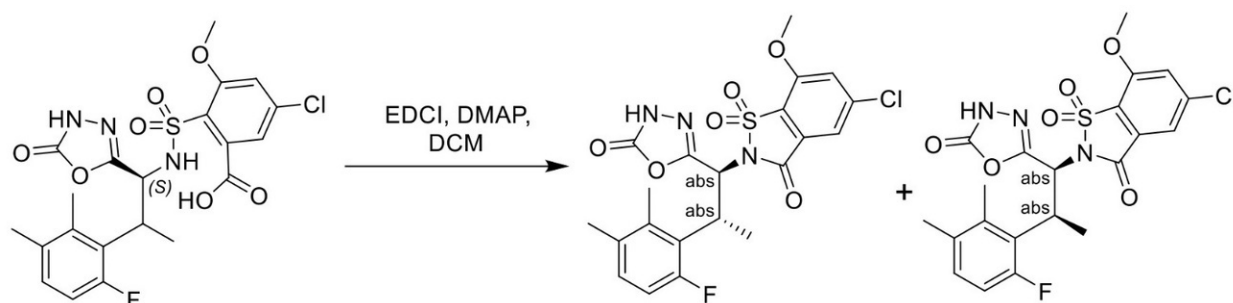
20

## 【0 2 3 1】

工程 7. 5-((1S, 2S)-1-(5-クロロ-7-メトキシ-1,1-ジオキシド-3-オキソベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、および、5-((1S, 2R)-1-(5-クロロ-7-メトキシ-1,1-ジオキシド-3-オキソベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン

## 【0 2 3 2】

## 【化 3 9】



40

## 【0 2 3 3】

20 mL の丸底フラスコに、5-クロロ-2-{[(1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4H-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル]スルファモイル}-3-メトキシ安息香酸 (120 mg、0.233 mmol、1.00 当量)、EDCI (89.52 mg、0.466 mmol、2.0 当量)、DMAP (2.85 mg、0.023 mmol、0.1 当量)、および DCM (3 mL) を室温で添加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。得られた混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 x 10 mL) で洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。粗生成物をキラル分取 HPLC によ

50

て精製することで、以下を得た。

【0234】

第1の異性体 (9.4 mg、8%)。LC-MS- (ES, m/z) : [M+H] : 496.10.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  7.79–7.67 (m, 2H), 7.15–7.04 (m, 1H), 6.83 (dd, J=12.1, 8.4 Hz, 1H), 6.01–5.89 (m, 1H), 4.61 (dd, J=12.1, 6.9 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.34 (d, J=36.4 Hz, 6H), 1.38 (d, J=7.0 Hz, 3H)。

【0235】

第2の異性体 : (1.1 mg, 5.7%)。LC-MS : (ES, m/z) : [M+H] : 496.10.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  7.73 (d, J=4.7 Hz, 2H), 7.13–7.02 (m, 1H), 6.83 (dd, J=12.0, 8.5 Hz, 1H), 5.95 (d, J=11.7 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.37 (d, J=6.9 Hz, 3H)。

【0236】

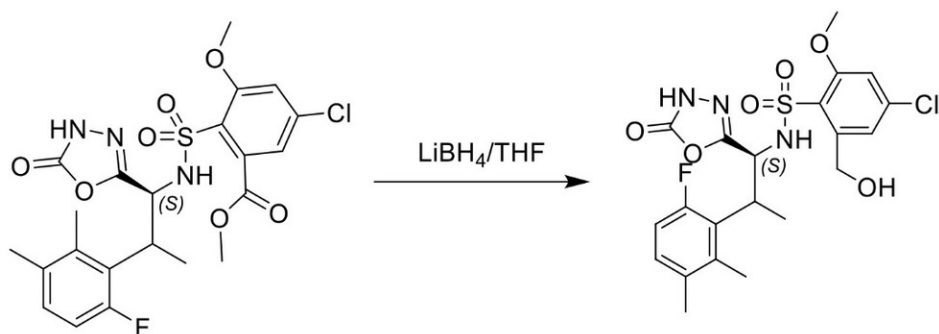
実施例5および6 : 5-((1S, 2S)-1-(5-クロロ-7-メトキシ-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、および、5-((1S, 2R)-1-(5-クロロ-7-メトキシ-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(H)-オン

【0237】

工程1. 4-クロロ-(N-((1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-(ヒドロキシメチル)-6-メトキシベンゼンスルホンアミド

【0238】

【化40】



【0239】

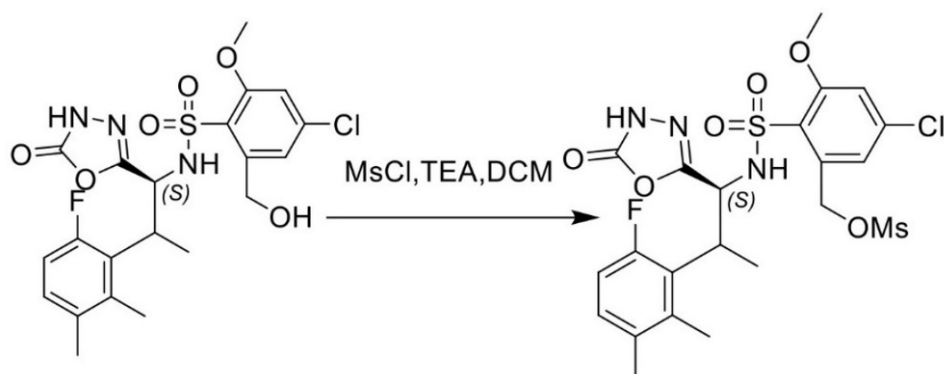
50 mLの丸底フラスコに、5-クロロ-2-(N-((1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-3-メトキシベンゾエート (200 mg、0.379 mmol、1.00当量)、THF (3 mL)、およびTHF中の2 MのLiBH<sub>4</sub> (284.12  $\mu$ L、0.569 mmol、1.5当量)を0℃で添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応を水でクエンチした。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、4-クロロ-(N-[(1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4H-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル]-2-(ヒドロキシメチル)-6-メトキシベンゼンスルホンアミド (50 mg、26.40%)を得た。

【0240】

工程 2. 5-クロロ-2-(N-((1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-3-メトキシベンジルメタンスルホネート

【0241】

【化41】



10

【0242】

8 mL のバイアルに、4-クロロ-N-[(1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4H-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル]-2-(ヒドロキシメチル)-6-メトキシベンゼンスルホンアミド (100 mg、0.200 mmol、1.00 当量)、DCM (3 mL)、および TEA (83.41  $\mu$ L、0.600 mmol、3 当量) を添加した。この後に、MsCl (600.07  $\mu$ L、0.600 mmol、3 当量) を 0°C で滴下した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。残渣を分取 TLC によって精製することで、5-クロロ-2-(N-((1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-3-メトキシベンジルメタンスルホネート (50 mg、43.25%) を得た。

20

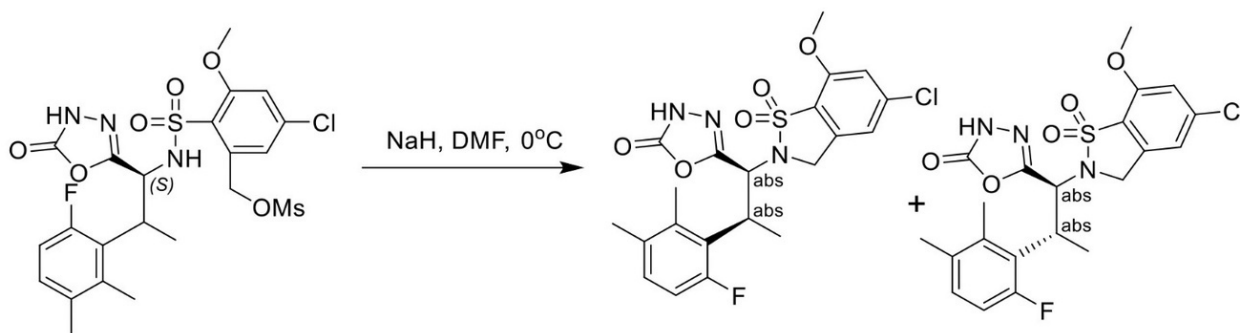
【0243】

工程 3. 5-((1S,2S)-1-(5-クロロ-7-メトキシ-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、および 5-((1S,2R)-1-(5-クロロ-7-メトキシ-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン

30

【0244】

【化42】



40

【0245】

25 mL の丸底フラスコに、5-クロロ-2-(N-((1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-3-メトキシベンジルメタンスルホネート

50

スルホネート（50 mg、0.087 mmol、1.00 当量）および DMF（2 mL）を添加した。この後に、NaH（11 mg、0.46 mmol、5.30 当量）を 0℃で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて室温で 1 時間攪拌した。反応を水でクエンチした。得られた混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。濾過後、濾液を濃縮した。残渣を分取 TLC によって精製した。粗生成物をキラル分取 HPLC によって精製した。これにより、以下を得た。

【0246】

第 1 の異性体：（2.7 mg、6.5%）。LC-MS：（ES，m/z）：[M-H]<sup>+</sup>：480.05。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz，メタノール-d<sub>4</sub>）δ 7.15–6.94（m，3H），6.81（dd，J=12.0，8.4 Hz，1H），5.37（d，J=11.4 Hz，1H），4.70（d，J=14.7 Hz，1H），4.13（d，J=14.6 Hz，1H），3.92（d，J=9.3 Hz，4H），3.79（s，1H），2.40（s，3H），2.26（s，3H），1.35（d，J=6.9 Hz，3H）。

10

【0247】

第 2 の異性体：（9.1 mg，21.8%）。LC-MS：（ES，m/z）：[M+H]<sup>+</sup>：482.10。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz，メタノール-d<sub>4</sub>）δ 7.24（d，J=3.9 Hz，2H），7.06（dd，J=8.4，5.8 Hz，1H），6.83（dd，J=12.1，8.4 Hz，1H），5.29（d，J=11.6 Hz，1H），4.83–4.69（m，2H），4.03（s，4H），2.34（s，3H），2.25（s，3H），1.44（dd，J=7.0，1.2 Hz，3H）。

20

【0248】

実施例 7 および 8：5-（（1S，2S）-1-（6-クロロ-1，1-ジオキシド-3，4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1，2]チアジン-2-イル）-2-（6-フルオロ-2，3-ジメチルフェニル）プロピル）-1，3，4-オキサジアゾール-2（3H）-オン、および 5-（（1S，2R）-1-（6-クロロ-1，1-ジオキシド-3，4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1，2]チアジン-2-イル）-2-（6-フルオロ-2，3-ジメチルフェニル）プロピル）-1，3，4-オキサジアゾール-2（3H）-オンの合成

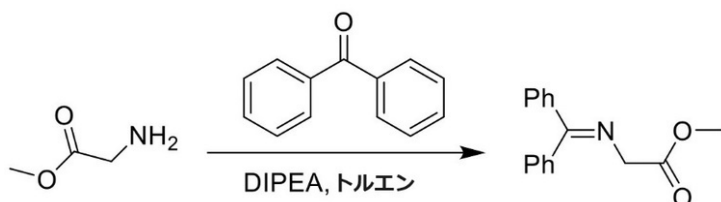
【0249】

30

工程 1. メチル 2-〔（ジフェニルメチリデン）アミノ〕アセテート

【0250】

【化 43】



【0251】

40

トルエン中のメチル 2-アミノアセテート塩酸塩（12.6 g、100.358 mmol、1 当量）の攪拌混合物に、ベンゾフェノン（36.58 g、200.716 mmol、2 当量）を室温で添加した。得られた混合物を 120℃で 30 分間攪拌した。上記混合物に DIPEA（25.94 g、200.716 mmol、2 当量）を 120℃で 3 時間かけて滴下した。得られた混合物をさらに 120℃で 3 時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、メチル 2-〔（ジフェニルメチリデン）アミノ〕アセテート（8 g、31.47%）を得た。

【0252】

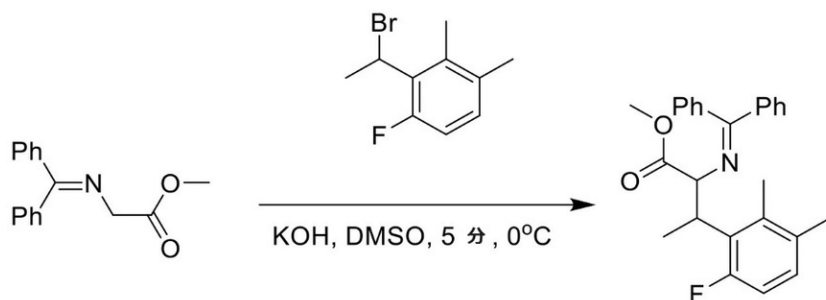
工程 2. メチル 2-（（ジフェニルメチレン）アミノ）-3-（6-フルオロ-2，3-

50

ジメチルフェニル) ブタノエート

【0253】

【化44】



10

【0254】

DMSO中のメチル2-[(ジフェニルメチリデン)アミノ]アセテート(8g、31.583mmol、1当量)の攪拌混合物に、KOH(5.32g、94.821mmol、3.00当量)を少しずつ25℃で添加した。得られた混合物を25℃で5分間攪拌した。上記混合物に、2-(1-ブロモエチル)-1-フルオロ-3,4-ジメチルベンゼン(7.30g、31.587mmol、1.00当量)を25℃で滴下した。得られた混合物を室温でさらに2時間攪拌した。混合物をHCl(2M)でpH7に酸性化した。得られた混合物をEtOAc(3x100mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(2x200mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、それ以上精製することなく、次の工程で直接使用した。

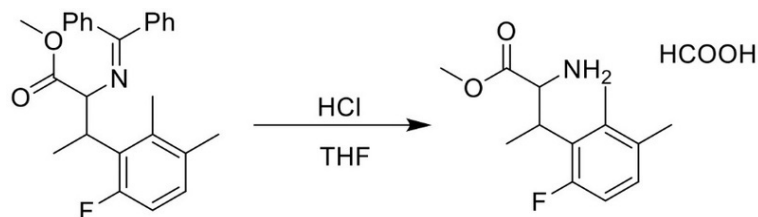
20

【0255】

工程3. メチル2-アミノ-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタノエート、ギ酸

【0256】

【化45】



30

【0257】

THF中のメチル2-[(ジフェニルメチリデン)アミノ]-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタノエート(8g、19.827mmol、1当量)の攪拌混合物に、塩化水素(5mL、137.137mmol、6.92当量)を室温で滴下した。得られた混合物を室温で10分間攪拌した。混合物をNaOH(1N)でpH7に塩基性化した。得られた混合物をEtOAc(3x25mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1x50mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、ギ酸、メチル2-アミノ-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタノエート(2.5g、44.19%)を得た。

40

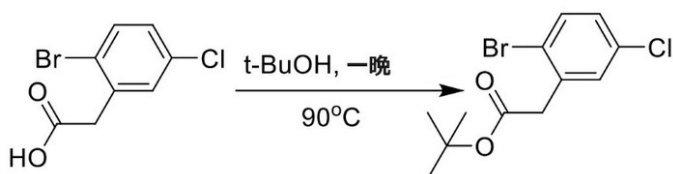
【0258】

工程4. tert-ブチル2-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)アセテート

【0259】

50

## 【化 4 6】



## 【0 2 6 0】

250 mL の丸底フラスコに、(2-ブロモ-5-クロロフェニル)酢酸 (5 g、20.041 mmol、1.00 当量) および *t*-BuOH (50 mL) を室温で添加した。混合物に  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (25 g、114.6 mmol、5.72 当量) を添加した。得られた混合物を 90 °C で一晩撹拌した。反応を水でクエンチした。得られた混合物を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 × 100 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、*tert*-ブチル 2-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)アセテートを得た (5 g, 81.64%)。

10

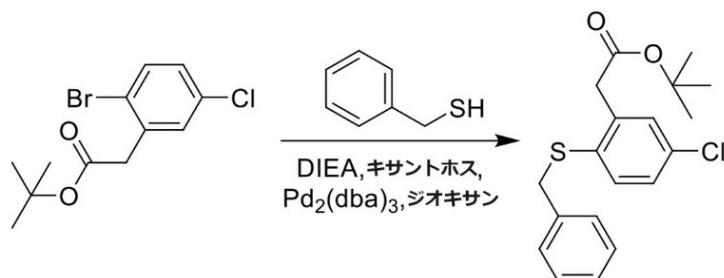
## 【0 2 6 1】

工程 5. *tert*-ブチル 2-[2-(ベンジルスルファニル)-5-クロロフェニル]アセテート

## 【0 2 6 2】

20

## 【化 4 7】



## 【0 2 6 3】

30

40 mL のバイアルに、*tert*-ブチル 2-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)アセテート (2 g、6.545 mmol、1.00 当量) およびジオキサン (6 mL、82.636 mmol)、DIEA (2.54 g、19.635 mmol、3 当量)、ベンジルメルカプタン (0.98 g、7.854 mmol、1.2 当量)、キサントホス (378.68 mg、0.655 mmol、0.1 当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (299.65 mg、0.327 mmol、0.05 当量) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて 100 °C で一晩撹拌した。反応を水でクエンチした。得られた混合物を EtOAc (3 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 × 50 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、*tert*-ブチル 2-[2-(ベンジルスルファニル)-5-クロロフェニル]アセテート (1.5 g, 65.7%) を得た。

40

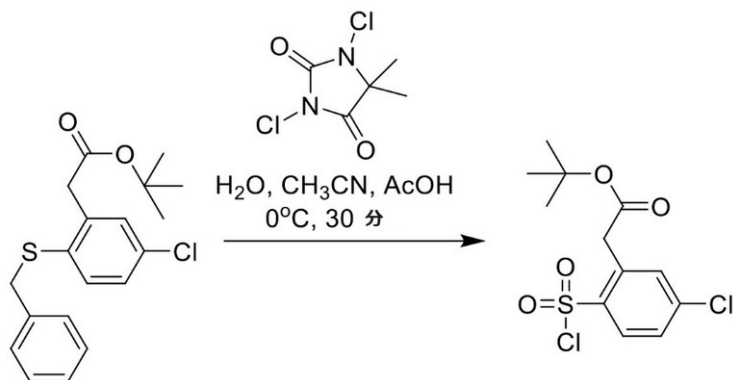
## 【0 2 6 4】

工程 6. *tert*-ブチル 2-[5-クロロ-2-(クロロスルホニル)フェニル]アセテート

## 【0 2 6 5】

50

## 【化 4 8】



10

## 【0 2 6 6】

50 mL の丸底フラスコに、tert-ブチル 2-〔2-（ベンジルスルファニル）-5-クロロフェニル〕アセテート（5.5 g、15.850 mmol、1.00 当量）、MECN（30 mL、76.099 mmol）、CH<sub>3</sub>COOH（3.6 mL、21.093 mmol）、H<sub>2</sub>O（1.8 mL、21.093 mmol）を添加した。上記混合物に、1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン（6.25 g、31.700 mmol、2 当量）を 0℃ で添加した。得られた混合物を℃ でさらに 30 分間攪拌した。反応を水でクエンチした。得られた混合物を、EtOAc（3 x 20 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（1 x 100 mL）で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、tert-ブチル 2-〔5-クロロ-2-（クロロスルホニル）フェニル〕アセテート（3.65 g、70.8 %）を得た。

20

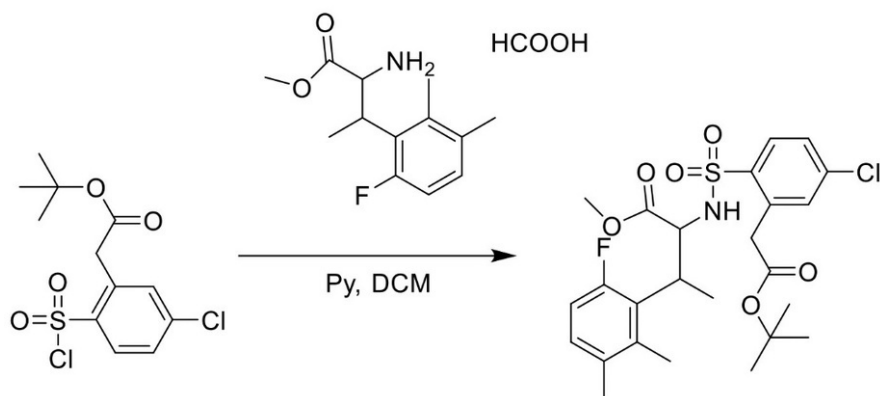
## 【0 2 6 7】

工程 7. メチル 2-（（2-（2-（tert-ブトキシ）-2-オキソエチル）-4-クロロフェニル）スルホンアミド）-3-（6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル）ブタノエート

## 【0 2 6 8】

## 【化 4 9】

30



40

## 【0 2 6 9】

ピリジン中のメチル 2-アミノ-3-（6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル）ブタノエート（2 g、8.358 mmol、1 当量）の攪拌混合物に、tert-ブチル 2-〔5-クロロ-2-（クロロスルホニル）フェニル〕アセテート（3.67 g、11.283 mmol、1.35 当量）を 0℃ で滴下した。得られた混合物を室温で 60 分間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、メチル 2-（（2-（2-（tert-ブトキシ）-2-オキソエチル）-4-クロロフェニル）スルホンアミド）-3-（6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル）ブタノエート（4.2 g、95.1 %）を得た。

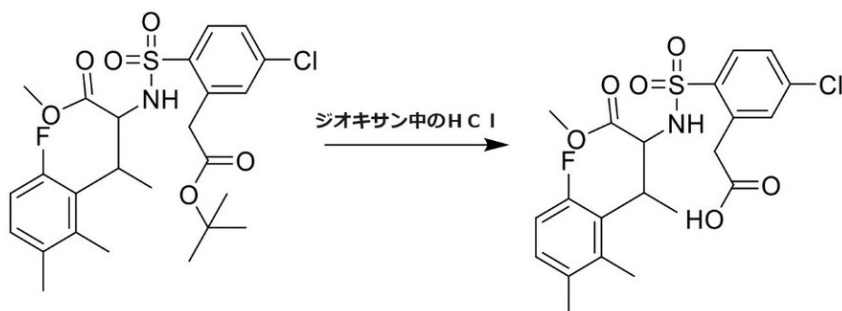
50

【0270】

工程 8. 2 - (5-クロロ-2-(N-(3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-メトキシ-1-オキソブタン-2-イル)スルファモイル)フェニル)酢酸

【0271】

【化50】



10

【0272】

メチル 2 - ( (2 - (2 - (tert-ブトキシ) - 2 - オキソエチル) - 4 - クロロフェニル)スルホンアミド) - 3 - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジメチルフェニル)ブタノエート (4.3 g、8.143 mmol、1 当量) の攪拌混合物に、1, 4 - ジオキサン中 4 N の HCl (40 mL、819.919 mmol、100.69 当量) を室温で添加する。得られた混合物を空気雰囲気下にて 45 °C で 1 時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、2 - (5 - クロロ - 2 - (N - (3 - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジメチルフェニル) - 1 - メトキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)スルファモイル)フェニル)酢酸 (2.4 g、62.5%) を得た。

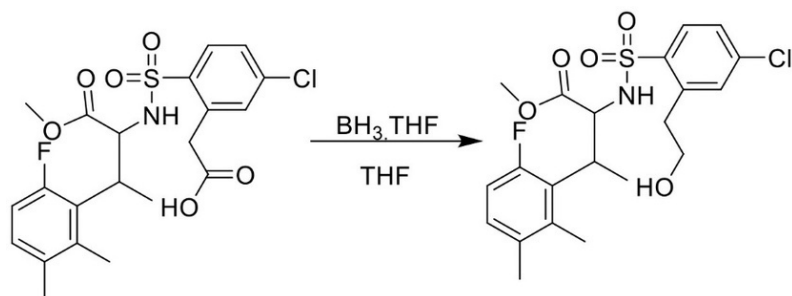
20

【0273】

工程 9. 2 - [4 - クロロ - 2 - (2 - ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド] - 3 - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジメチルフェニル)ブタノエート

【0274】

【化51】



30

【0275】

BH<sub>3</sub>.THF (2.92 mL、2.924 mmol、1.2 当量) の攪拌混合物に、THF (10 mL) 中の 2 - (5 - クロロ - 2 - (N - (3 - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジメチルフェニル) - 1 - メトキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル)スルファモイル)フェニル)酢酸 (1.15 g、2.437 mmol、1 当量) を窒素雰囲気下にて室温で滴下した。得られた混合物を室温で 10 分間攪拌した。反応を室温の MeOH (0.5 mL) の添加によってクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、メチル 2 - [4 - クロロ - 2 - (2 - ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド] - 3 - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジメチルフェニル)ブタノエート (770 mg、63.5%) を得た。

40

【0276】

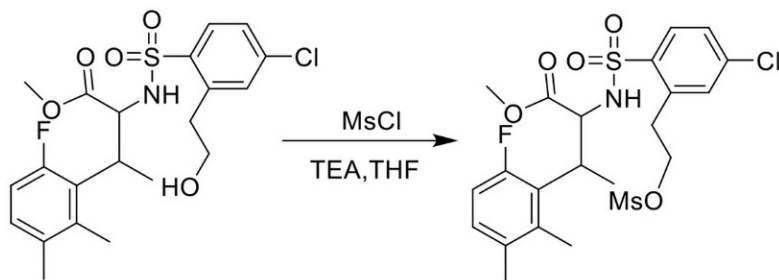
工程 10 : メチル 2 - ( (4 - クロロ - 2 - (2 - (メチルスルホニル)オキシ)エチル) - 3 - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジメチルフェニル)ブタノエート

50

ル) フェニル) スルホンアミド) - 3 - (6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル) ブタノエート

【0277】

【化52】



10

【0278】

100 mL の丸底フラスコに、メチル 2-〔4-クロロ-2-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド〕-3-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル)ブタノエート (770 mg, 1.681 mmol, 1 当量) および DCM (4 mL) を添加した。上記混合物に、DCM 中の 2 M の MsCl (1.68 mL, 3.844 mmol, 2 当量) を 0℃ で滴下した。得られた混合物を室温でさらに 1 時間攪拌した。反応を水でクエンチした。得られた混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 x 25 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、メチル 2-((4-クロロ-2-(2-((メチルスルホニル)オキシ)エチル)フェニル)スルホンアミド)-3-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル)ブタノエート (745 mg, 82.66%) を得た。

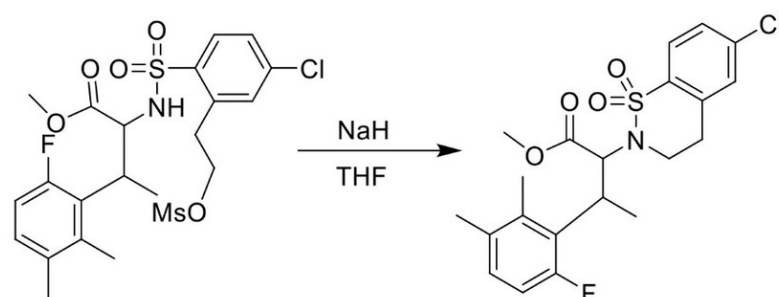
20

【0279】

工程 11: メチル 2-(6-クロロ-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1, 2]チアジン-2-イル)-3-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル)ブタノエート

【0280】

【化53】



40

【0281】

100 mL の 3 口丸底フラスコに、メチル 2-((4-クロロ-2-(2-((メチルスルホニル)オキシ)エチル)フェニル)スルホンアミド)-3-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル)ブタノエート (740 mg, 1.381 mmol, 1 当量) およびテトラヒドロフラン (7.73 mL, 107.202 mmol, 77.65 当量) を添加した。上記混合物に、水素化ナトリウム (83 mg, 3.459 mmol, 2.51 当量) を 0℃ で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて室温で一晩攪拌した。反応を水でクエンチした。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、メチル 2-(6-クロロ-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1, 2]チアジン-2-イル)-3-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル)ブタノエート (740 mg, 1.381 mmol, 1 当量) を得た。

50

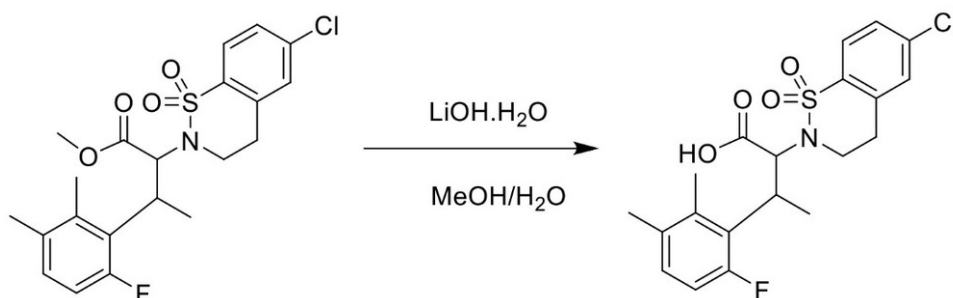
ル) ブタノエート (600 mg、98.79%) を得た。

【0282】

工程12: 2-(6-クロロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタン酸

【0283】

【化54】



10

【0284】

水中のメチル 2-(6-クロロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタノエート (600 mg、1.364 mmol、1当量) および MeOH (5 mL、123.495 mmol、90.55当量) の攪拌混合物に、水酸化リチウム (181.22 mg、4.320 mmol、5当量) を室温で少しずつ添加した。得られた混合物を 60℃で4時間攪拌した。混合物を室温に冷ました。混合物を HCl (2M) で pH 6 に酸性化した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、2-(6-クロロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタン酸 (404 mg、69.6%) を得た。

20

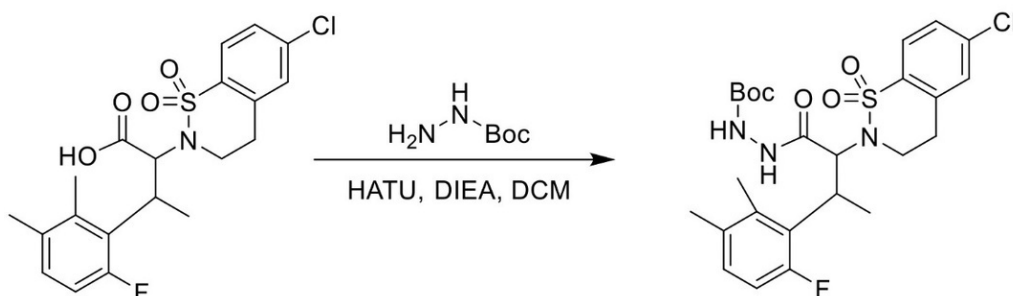
【0285】

工程13: tert-ブチル 2-(2-(6-クロロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタノイル)ヒドラジン-1-カルボキシレート

30

【0286】

【化55】



40

【0287】

DCM中の 2-(6-クロロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタン酸 (460 mg、1.080 mmol、1当量) および HATU (616.01 mg、1.620 mmol、1.5当量) の攪拌混合物に、tert-ブトキシカルボヒドラジド (214.12 mg、1.620 mmol、1.5当量) を室温で少しずつ添加した。上記混合物に DIEA (564.38 μL、3.240 mmol、3当量) を 0℃で滴下した。得られた混合物を室温でさらに20分間攪拌した。得られた混合物を真空

50

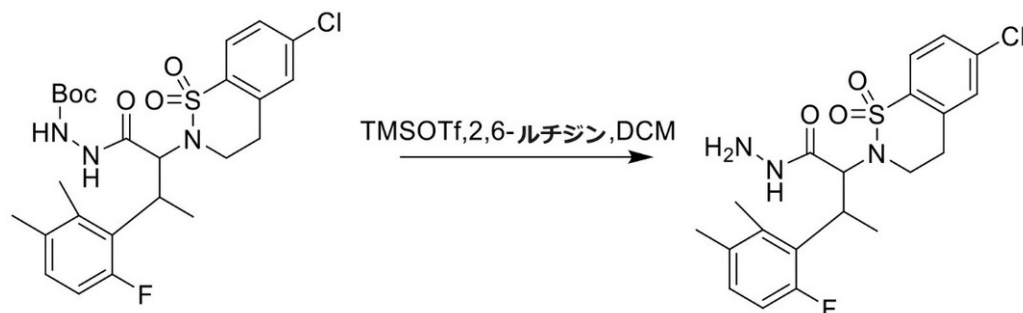
下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、tert-ブチル 2- (2- (6-クロロ-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [e] [1, 2] チアジン-2-イル) -3- (6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル) ブタノイル) ヒドラジン-1-カルボキシレート (583 mg、99.9%) を得た。

【0288】

工程14. 2- (6-クロロ-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [e] [1, 2] チアジン-2-イル) -3- (6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル) ブタンヒドラジド

【0289】

【化56】



10

20

【0290】

100 mL の丸底フラスコに、tert-ブチル 2- (2- (6-クロロ-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [e] [1, 2] チアジン-2-イル) -3- (6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル) ブタノイル) ヒドラジン-1-カルボキシレート (550 mg、1.018 mmol、1 当量) および 2, 6-ルチジン (2372.33  $\mu$ L、20.360 mmol、20 当量) を添加した。上記混合物に、TMSOTf (3621.65 mg、16.288 mmol、16 当量) を 0°C で添加した。得られた混合物を室温でさらに 1 時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、2- (6-クロロ-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [e] [1, 2] チアジン-2-イル) -3- (6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル) ブタンヒドラジド (430 mg、95.97%) を得た。

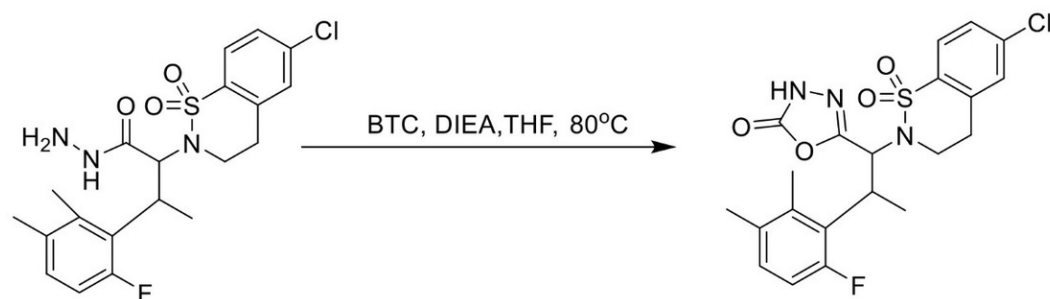
30

【0291】

工程15. 5- (1- (6-クロロ-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [e] [1, 2] チアジン-2-イル) -2- (6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル) プロピル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2 (3H) -オン

【0292】

【化57】



40

【0293】

20 mL のバイアルに、THF 中の 2- (6-クロロ-1, 1-ジオキシド-3, 4-

50

ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタンヒドラジド(430mg、0.341mmol、1当量)、DIEA(392.96μL、2.255mmol、2.5当量)、およびジトリクロロメチルカーボネート(133.90mg、0.451mmol、0.5当量)を添加した。得られた混合物を80℃で1時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、5-(1-(6-クロロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン(375mg、89.19%)を得た。

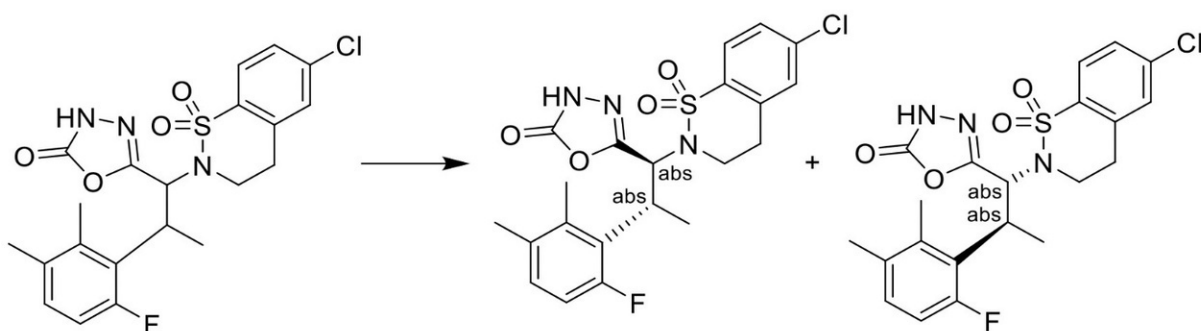
10

【0294】

工程16. 5-((1S,2S)-1-(6-クロロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン

【0295】

【化58】



20

【0296】

粗生成物をキラル分取HPLCにより精製した。これにより、2つの主要な生成物が得られた。

30

【0297】

第1の異性体：(21.6mg, 4.29%)。LC-MS：(ES, m/z)：[M-H]：464.00。H-NMR(CD<sub>3</sub>OD, ppm)：<sup>1</sup>H NMR(300MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 7.72(d, J=8.4Hz, 1H), 7.44-7.36(m, 2H), 7.02-6.97(dd, J=8.4, 5.8Hz, 1H), 6.77-6.70(dd, J=12.1, 8.4Hz, 1H), 5.53-5.48(dd, J=11.7, 1.5Hz, 1H), 4.09-3.80(m, 3H), 3.21-2.94(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.20(s, 3H), 1.43-1.40(dd, J=6.9, 1.2Hz, 3H)。

【0298】

第2の異性体：(28.7mg, 17.94%)。LC-MS m/z：464(M-1)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 7.56(d, J=8.4Hz, 1H), 7.33(dd, J=8.4, 2.1Hz, 1H), 7.22(d, J=2.0Hz, 1H), 7.00(dd, J=8.4, 5.7Hz, 1H), 6.72(dd, J=12.0, 8.4Hz, 1H), 5.45(d, J=11.3Hz, 1H), 3.91(dq, J=13.6, 6.9Hz, 1H), 3.71(dt, J=14.0, 7.2Hz, 1H), 3.60-3.45(m, 1H), 2.92-2.64(m, 2H), 2.39-2.15(m, 6H), 1.25(d, J=6.8Hz, 3H)。

40

【0299】

実施例9および10：5-((1S,2S)-1-(7-クロロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン

50

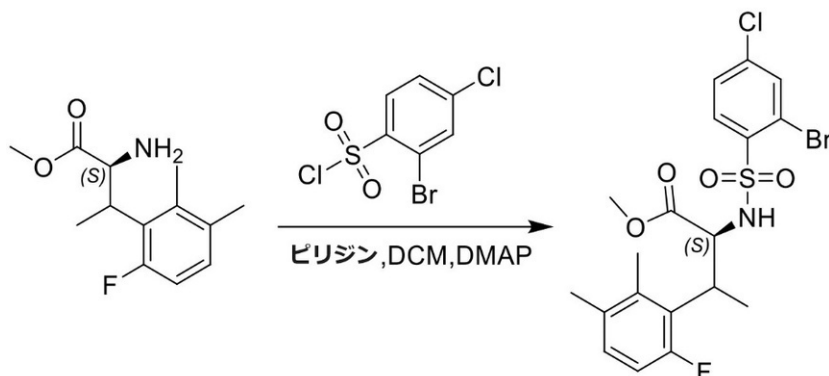
4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、および5-((1S,2R)-1-(7-クロロ-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン

【0300】

工程1. メチル(2S)-2-(2-ブロモ-4-クロロベンゼンスルホンアミド)-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタノエート

【0301】

【化59】



10

20

【0302】

100 mLの丸底フラスコに、メチル(2S)-2-アミノ-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタノエート(1 g、4.179 mmol、1.00当量)、DMAP(51.05 mg、0.418 mmol、0.1当量)、ピリジン(10 mL)を室温で添加した。上記混合物に、DCM(10 mL)中の2-ブロモ-4-クロロベンゼンスルホンクロリド(1.82 g、6.269 mmol、1.5当量)を0℃で滴下した。得られた混合物を室温でさらに2時間攪拌した。得られた混合物をEtOAc(2 x 100 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1 x 100 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、メチル(2S)-2-(2-ブロモ-4-クロロベンゼンスルホンアミド)-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタノエート(1.75 g、84.98%)を得た。

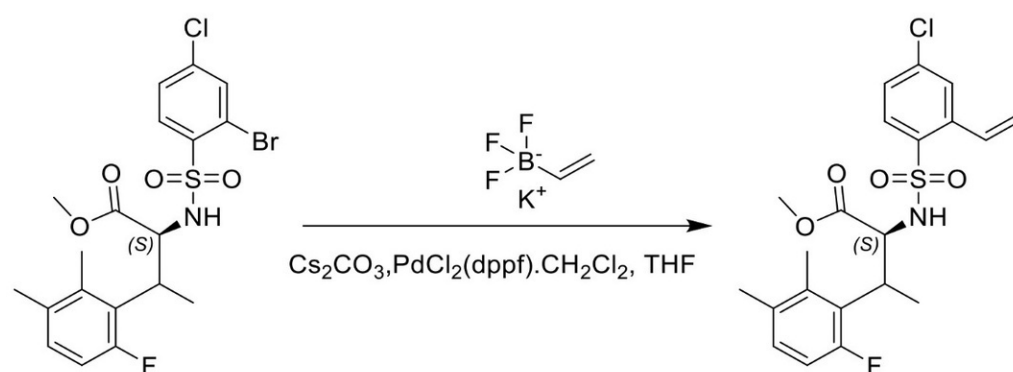
30

【0303】

工程2. メチル(2S)-2-(4-クロロ-2-エチニルベンゼンスルホンアミド)-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタノエート

【0304】

【化60】



40

50

## 【0305】

20 mL の密封管に、メチル (2S) - 2 - (2 - ブロモ - 4 - クロロベンゼンスルホンアミド) - 3 - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジメチルフェニル) ブタノエート (1 g、2.029 mmol、1 当量)、カリウムエテニルトリフルオロボラヌイド (299.01 mg、2.232 mmol、1.1 当量)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.98 g、6.087 mmol、3 当量)、THF (5 mL)、 $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL)、および  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (142.44 mg、0.203 mmol、0.1 当量) を室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて 90 °C で 1.5 時間攪拌した。得られた混合物を EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 x 100 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、メチル (2S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - エテニルベンゼンスルホンアミド) - 3 - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジメチルフェニル) ブタノエート (780 mg、87.4 %) を得た。

10

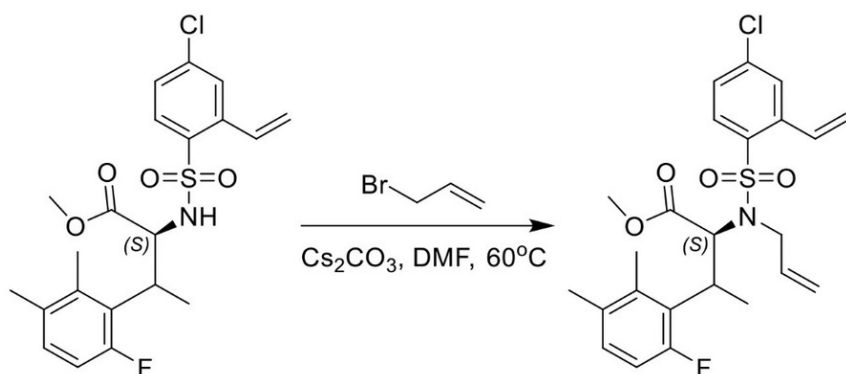
## 【0306】

工程 3. (2S) - 3 - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジメチルフェニル) - 2 - [N - (プロプ - 2 - エン - 1 - イル) 4 - クロロ - 2 - エテニルベンゼンスルホンアミド] ブタノエート

## 【0307】

## 【化 6 1】

20



30

## 【0308】

100 mL の丸底フラスコに、メチル (2S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - エテニルベンゼンスルホンアミド) - 3 - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジメチルフェニル) ブタノエート (1.5 g、3.410 mmol、1 当量)、臭化アリル (412.49 mg、3.410 mmol、1 当量)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3.33 g、10.230 mmol、3 当量)、および DMF (15 mL) を室温で添加した。得られた混合物を空気雰囲気下にて 60 °C で 1 時間攪拌した。得られた混合物を EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 x 100 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、メチル (2S) - 3 - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジメチルフェニル) - 2 - [N - (プロプ - 2 - エン - 1 - イル) 4 - クロロ - 2 - エテニルベンゼンスルホンアミド] ブタノエート (1.4 g、85.54 %) を得た。

40

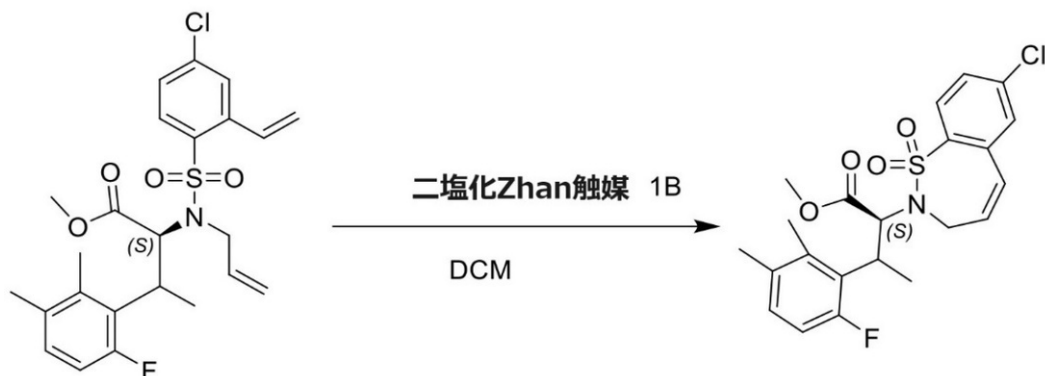
## 【0309】

工程 4. メチル (2S) - 2 - (7 - クロロ - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [f] [1, 2] チアゼピン - 2 (3H) - イル) - 3 - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジメチルフェニル) ブタノエート

## 【0310】

50

## 【化 6 2】



10

## 【0 3 1 1】

100 mL の丸底フラスコに、メチル (2S) - 3 - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジメチルフェニル) - 2 - [N - (プロブ - 2 - エン - 1 - イル) 4 - クロロ - 2 - エテニルベンゼンスルホンアミド] ブタノエート (1.68 g、3.500 mmol、1 当量)、[1, 3 - ビス (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) イミダゾリジン - 2 - イリデン] ( { [5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - イソプロポキシフェニル] メチリデン } ) ルテニウムジウイド (ruthenium diuide) ジクロリド (128.41 mg、0.175 mmol、0.05 当量)、および DCM (20 mL) を室温で添加した。得られた混合物を空気雰囲気下にて室温で一晩攪拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、メチル (2S) - 2 - (7 - クロロ - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [f] [1, 2] チアゼピン - 2 (3H) - イル) - 3 - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジメチルフェニル) ブタノエート (1.36 g、86.0%) を得た。

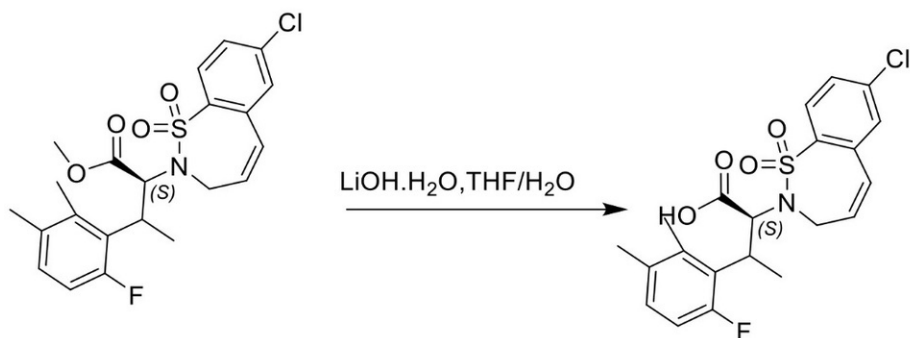
20

## 【0 3 1 2】

工程 5. (2S) - 2 - (7 - クロロ - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [f] [1, 2] チアゼピン - 2 (3H) - イル) - 3 - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジメチルフェニル) ブタン酸

## 【0 3 1 3】

## 【化 6 3】



30

## 【0 3 1 4】

20 mL のバイアルに、メチル (2S) - 2 - (7 - クロロ - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [f] [1, 2] チアゼピン - 2 (3H) - イル) - 3 - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジメチルフェニル) ブタノエート (300 mg、0.664 mmol、1 当量)、LiOH · H<sub>2</sub>O (278.56 mg、6.639 mmol、3 当量)、THF (9 mL)、および H<sub>2</sub>O (3 mL) を室温で添加した。得られた混合物を空気雰囲気下にて室温で一晩攪拌した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、(2S) - 2 - (7 - クロロ - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [f] [1, 2] チアゼピン - 2 (3H) - イル) - 3 - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジメチルフェニル) ブタン酸 (315 mg、32.51%) を得た。

40

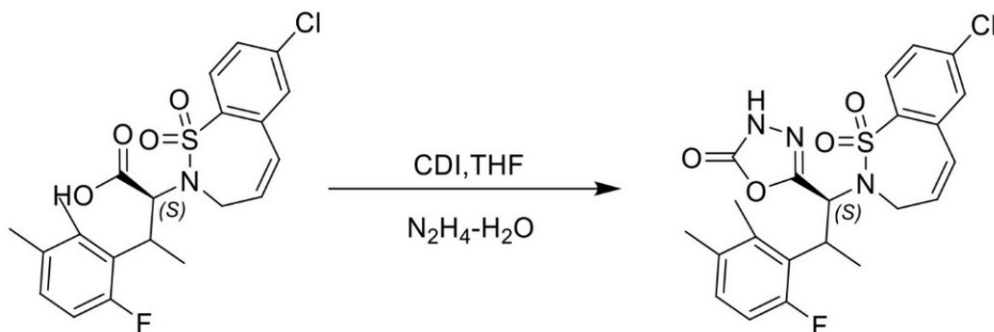
50

【0315】

工程 6. 5 - ( (1S) - 1 - (7-クロロ-1, 1-ジオキシドベンゾ [f] [1, 2] チアゼピン-2 (3H) -イル) - 2 - (6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル) プロピル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2 (3H) -オン

【0316】

【化64】



10

【0317】

10 mL のバイアルに、(2S) - 2 - (7-クロロ-1, 1-ジオキシドベンゾ [f] [1, 2] チアゼピン-2 (3H) -イル) - 3 - (6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル) бутан酸 (380 mg、0.868 mmol、1 当量)、CDI (365.84 mg、2.257 mmol、2.6 当量)、および THF (7.6 mL) を室温で添加した。得られた混合物を空気雰囲気下にて室温で 0.5 時間攪拌した。上記混合物に、ヒドラジン水和物 (130.32 mg、2.604 mmol、3 当量) を 0℃ で少しずつ添加した。得られた混合物を 0℃ でさらに 1 時間攪拌した。得られた混合物を EtOAc (2 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (1 x 10 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。25 mL の丸底フラスコに、ジオキサン (0.5 mL) 中の上記の粗生成物と CDI (365.84 mg、2.257 mmol、2.6 当量) を室温で添加した。得られた混合物を空気雰囲気下にて室温で 0.5 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、5 - ( (1S) - 1 - (7-クロロ-1, 1-ジオキシドベンゾ [f] [1, 2] チアゼピン-2 (3H) -イル) - 2 - (6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル) プロピル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2 (3H) -オン (340 mg、82%) を得た。

20

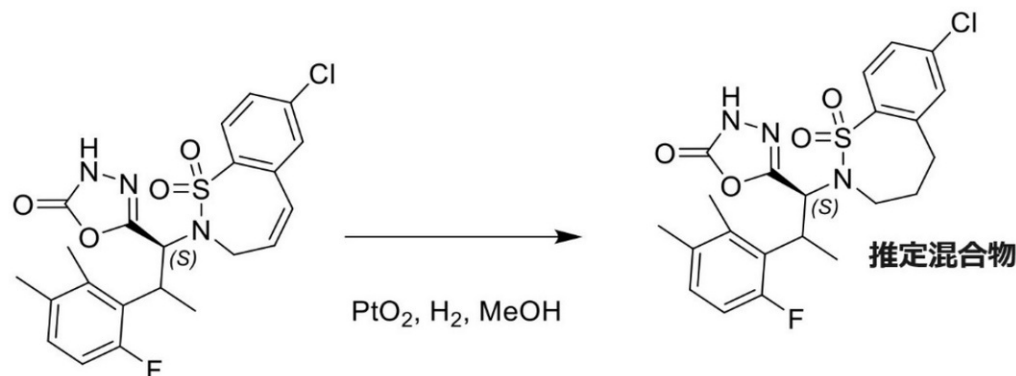
30

【0318】

工程 7. 5 - ( (1S) - 1 - (7-クロロ-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ [f] [1, 2] チアゼピン-2 (3H) -イル) - 2 - (6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル) プロピル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2 (3H) -オン

【0319】

【化65】



40

50

## 【0320】

5-((1S)-1-(7-クロロ-1,1-ジオキシドベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン(280mg、0.586mmol、1当量)およびMeOH(25mL)の攪拌溶液／混合物に、PtO<sub>2</sub>(200mg、0.881mmol、1.50当量)を水素雰囲気下にて室温で添加した。得られた混合物を水素雰囲気下にて室温で2時間攪拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをMeOH(2×5mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、5-((1S)-1-(7-クロロ-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン(34mg、11.9%)を得た。

10

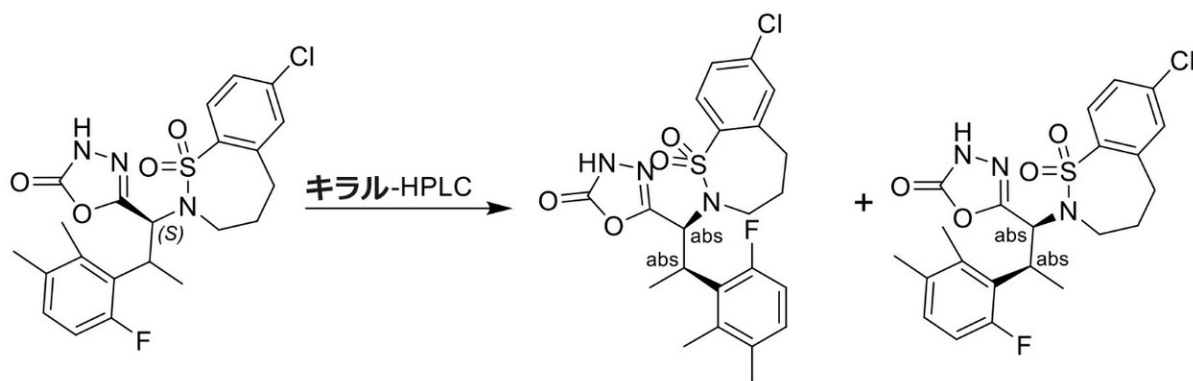
## 【0321】

工程8. 5-((1S,2R)-1-(7-クロロ-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、および5-((1S,2S)-1-(7-クロロ-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン

20

## 【0322】

## 【化66】



30

## 【0323】

5-((1S)-1-(7-クロロ-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン(95mg)の純粋な化合物をキラルクロマトグラフィーによって精製した。これにより、以下を得た。

## 【0324】

第1の異性体(40.7mg)。LC-MS:(ES,m/z):[M-H]<sup>+</sup>=478.00.<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ12.32(s,1H),7.64(d,J=8.4Hz,1H),7.49-7.31(m,2H),6.94(dd,J=8.3,5.8Hz,1H),6.53(s,1H),5.21(d,J=11.1Hz,1H),3.83(dd,J=11.5,6.8Hz,1H),3.50(d,J=8.2Hz,2H),3.02(d,J=10.6Hz,1H),2.95(s,1H),2.22(d,J=15.8Hz,6H),1.52-1.07(m,5H)。

40

## 【0325】

第2の異性体(5.9mg)。LC-MS(ES,m/z):[M-H]<sup>+</sup>=478.

50

0.5.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.32 (s, 1H), 7.64 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J=8.3, 2.2$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 6.94 (t,  $J=7.0$  Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.20 (d,  $J=11.1$  Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.53 (d,  $J=16.6$  Hz, 2H), 2.98 (dd,  $J=20.6, 7.5$  Hz, 2H), 2.21 (d,  $J=15.8$  Hz, 6H), 1.55–1.08 (m, 5H).

【0326】

実施例 11 および 12: 5-((1S, 2S)-1-(7-クロロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、および 5-((1S, 2R)-1-(7-クロロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オンの合成

10

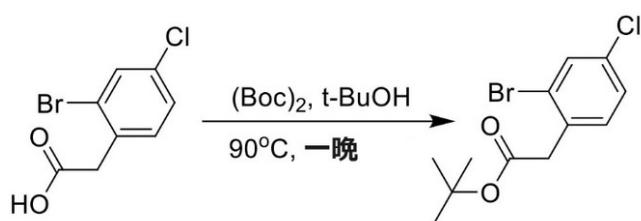
【0327】

工程 1. tert-ブチル 2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)アセテート

【0328】

【化 6 7】

20



【0329】

250 mL の丸底フラスコに、(2-ブロモ-4-クロロフェニル)酢酸 (5 g、20.041 mmol、1 当量) および t-BuOH (50 mL、526.152 mmol) を室温で添加した。上記混合物に、(Boc) $_2$ O (20 g、91.638 mmol) を室温で少しずつ添加した。得られた混合物を 90°C でさらに一晩攪拌した。反応を水でクエンチした。得られた混合物を EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 x 100 mL) で洗浄し、無水 Na $_2$ SO $_4$  で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、tert-ブチル 2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)アセテート (6.7 g、98.46%) を得た。

30

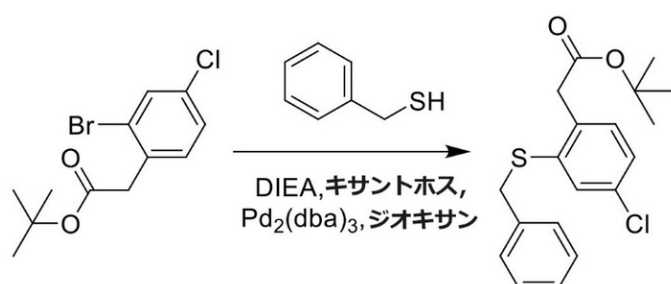
【0330】

工程 2. tert-ブチル 2-[2-(ベンジルスルファニル)-4-クロロフェニル]アセテート

【0331】

【化 6 8】

40



50

## 【0332】

250 mL の丸底フラスコに、tert-ブチル 2- (2-ブロモ-4-クロロフェニル) アセテート (6 g、19.634 mmol、1 当量) およびジオキサン (50 mL、590.198 mmol) を室温で添加した。上記混合物に、DIEA (10.26 mL、58.902 mmol、3 当量)、キサントホス (1.14 g、1.963 mmol、0.1 当量)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (898.95 mg、0.982 mmol、0.05 当量)、ベンジルメルカプタン (2.77 mL、23.561 mmol、1.2 当量) を室温で少しずつ添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて 100 °C でさらに 3 時間攪拌した。反応を水でクエンチした。得られた混合物を EtOAc (3 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 x 500 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、tert-ブチル 2- [2- (ベンジルスルファニル) -4-クロロフェニル] アセテート (7.3 g、95.91%) を得た。

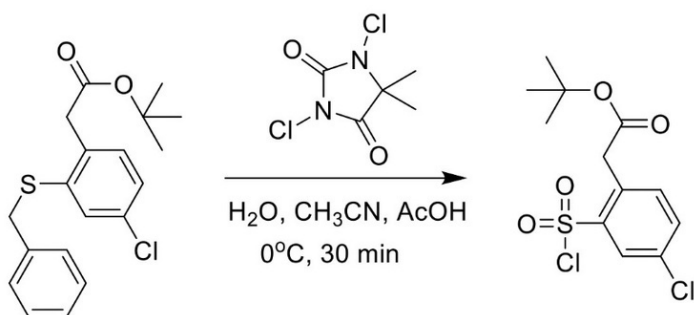
10

## 【0333】

工程 3. tert-ブチル 2- [4-クロロ-2- (クロロスルホニル) フェニル] アセテート

## 【0334】

## 【化 69】



20

## 【0335】

50 mL の 3 口丸底フラスコに、tert-ブチル 2- [2- (ベンジルスルファニル) -4-クロロフェニル] アセテート (3 g、8.599 mmol、1 当量) および CH<sub>3</sub>CN (20 mL) を室温で添加した。上記混合物に、H<sub>2</sub>O (2 mL)、AcOH (3 mL)、および 1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (3.39 g、17.198 mmol、2 当量) を窒素雰囲気下にて 0 °C で少しずつ添加した。得られた混合物を 0 °C でさらに 30 分間攪拌した。反応を 0 °C の水の添加によってクエンチした。得られた混合物を EtOAc (2 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 x 100 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、tert-ブチル 2- [4-クロロ-2- (クロロスルホニル) フェニル] アセテート (2.24 g、80.1%) を得た。

30

## 【0336】

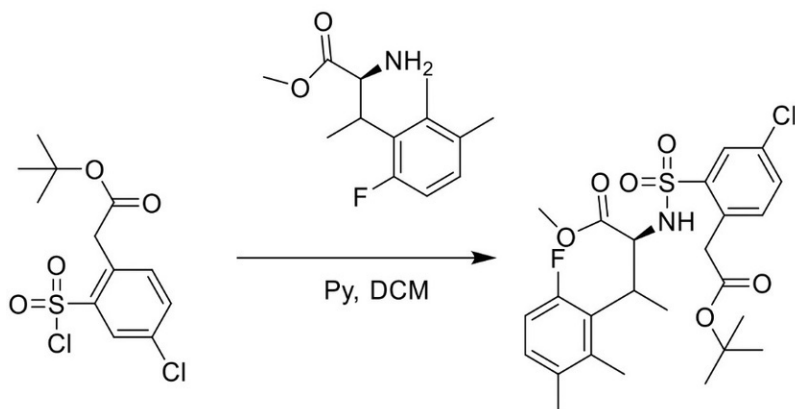
工程 4. メチル- (2S) -2- ( (2- (2- (tert-ブトキシ) -2-オキソエチル) -5-クロロフェニル) スルホンアミド) -3- (6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル) ブタノエート

40

## 【0337】

50

## 【化 7 0】



10

## 【0338】

50 mL の丸底フラスコに、メチル (2S) - 2 - アミノ - 3 - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジメチルフェニル) ブタノエート (1.4 g、5.851 mmol、1.00 当量) および DCM (20 mL) を室温で添加した。上記混合物に、ピリジン (1.39 mL、17.553 mmol、3 当量) および tert - ブチル 2 - [4 - クロロ - 2 - (クロロスルホニル) フェニル] アセテート (2.28 g、7.021 mmol、1.2 当量) を 0 °C で滴下した。得られた混合物を室温でさらに 2 時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、メチル (2S) - 2 - ( (2 - (2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキシエチル) - 5 - クロロフェニル) スルホンアミド) - 3 - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジメチルフェニル) ブタノエート (2.64 g、85.46 %) を得た。

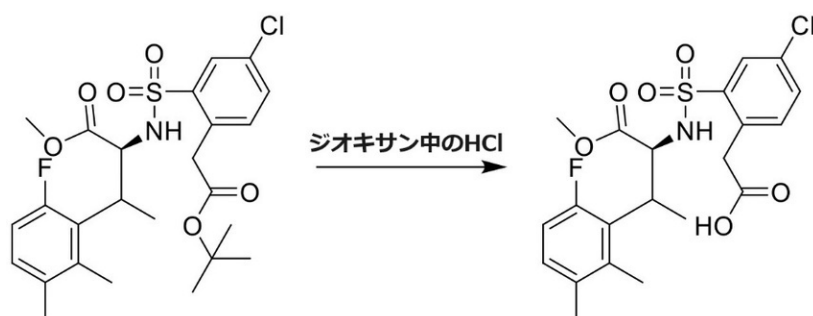
20

## 【0339】

工程 5. 2 - (4 - クロロ - 2 - (N - ( (2S) - 3 - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジメチルフェニル) - 1 - メトキシ - 1 - オキシブタン - 2 - イル) スルファモイル) フェニル) 酢酸

## 【0340】

## 【化 7 1】



30

## 【0341】

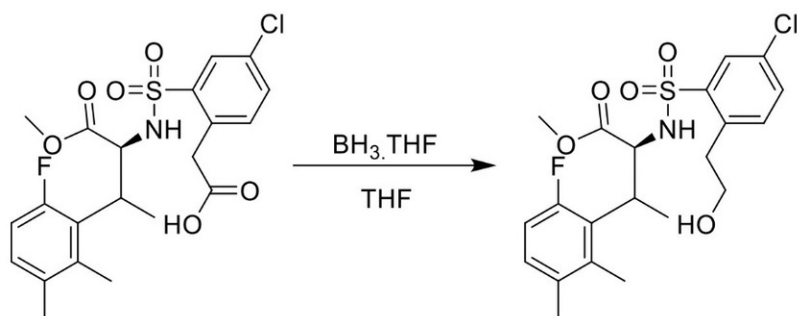
100 mL の丸底フラスコにおいて、1, 4 - ジオキサン (5 mL) 中のメチル (2S) - 2 - {2 - [2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキシエチル] - 5 - クロロベンゼンスルホンアミド} - 3 - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジメチルフェニル) ブタノエート (2.64 g、5.000 mmol、1 当量) および 4 N の HCl を室温で添加した。得られた混合物を 50 °C で 2 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、2 - (4 - クロロ - 2 - (N - ( (2S) - 3 - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジメチルフェニル) - 1 - メトキシ - 1 - オキシブタン - 2 - イル) スルファモイル) フェニル) 酢酸 (2.25 g、95.36 %) を得た。

40

## 【0342】

50

工程 6. メチル (2S) - 2 - [5-クロロ-2-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド] - 3 - (6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタノエート  
 【0343】  
 【化72】



10

【0344】

BH<sub>3</sub>・THF (10.17 mL、10.172 mmol、2 当量) の攪拌溶液に、テトラヒドロフラン (20 mL) 中の 2-(4-クロロ-2-(N-((2S)-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-メトキシ-1-オキソブタン-2-イル)スルファモイル)フェニル)酢酸 (2.4 g、5.086 mmol、1 当量) を窒素雰囲気下にて室温で 10 分間かけて滴下した。反応を室温の MeOH でクエンチした。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、メチル (2S) - 2 - [5-クロロ-2-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド] - 3 - (6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタノエート (1.18 g、50.67%) を得た。

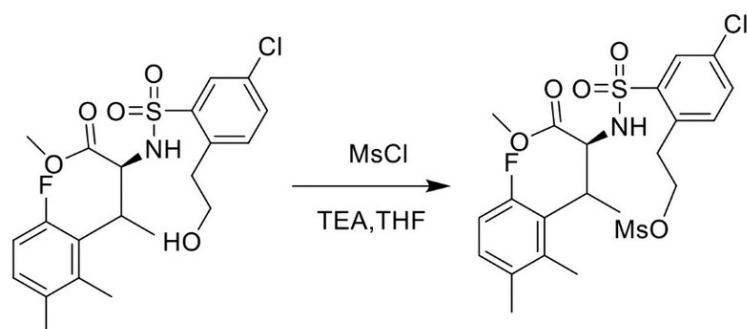
20

【0345】

工程 7. メチル (2S) - 2 - ((5-クロロ-2-(2-(メチルスルホニル)オキシ)エチル)フェニル)スルホンアミド] - 3 - (6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタノエート

【0346】

【化73】



30

【0347】

100 mL の丸底フラスコに、メチル (2S) - 2 - [5-クロロ-2-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド] - 3 - (6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタノエート (1.18 g、2.577 mmol、1 当量) および DCM (10 mL) を室温で添加した。上記混合物に、TEA (2.15 mL、15.462 mmol、6 当量) およびメタンスルホニルクロリド (2.58 mL、5.154 mmol、2 当量) を 0℃ で滴下した。得られた混合物を 0℃ でさらに 1 時間攪拌した。反応を室温の水でクエンチした。得られた混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 x 60 mL) で洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで

40

50

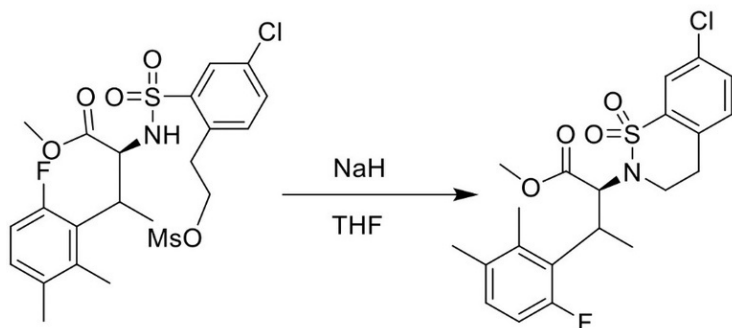
、メチル（2S）-2-〔5-クロロ-2-〔2-（メタンスルホニルオキシ）エチル〕ベンゼンスルホンアミド〕-3-（6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル）ブタノエート（870mg, 63%）を得た。

【0348】

工程8．メチル（2S）-2-（7-クロロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル）-3-（6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル）ブタノエート

【0349】

【化74】



10

【0350】

50mLの3口丸底フラスコに、メチル（2S）-2-〔5-クロロ-2-〔2-（メタンスルホニルオキシ）エチル〕ベンゼンスルホンアミド〕-3-（6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル）ブタノエート（870mg, 1.623mmol, 1当量）およびテトラヒドロフラン（10mL）を室温で添加した。上記混合物に、0℃でNaH（58.42mg, 2.434mmol, 1.5当量）を少しずつ添加した。得られた混合物を室温でさらに一晩攪拌した。飽和NH<sub>4</sub>Cl（水溶液）（10mL）を室温で添加することによって反応をクエンチした。得られた混合物をEtOAc（2×20mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（1×60mL）で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、メチル（2S）-2-（7-クロロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル）-3-（6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル）ブタノエート（560mg, 78.4%）を得た。

20

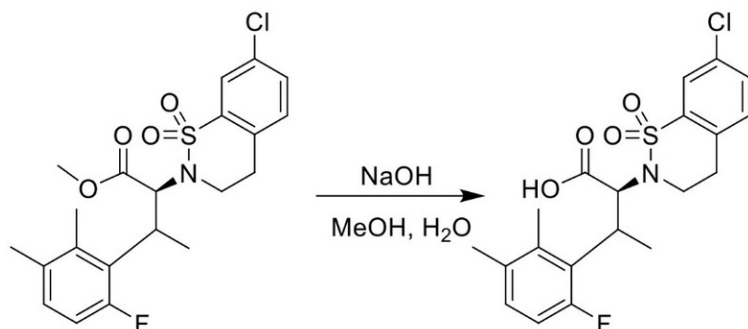
30

【0351】

工程9．（2S）-2-（7-クロロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル）-3-（6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル）ブタン酸

【0352】

【化75】



40

【0353】

MeOH（10mL, 24.699mmol）中のメチル（2S）-2-（7-クロロ

50

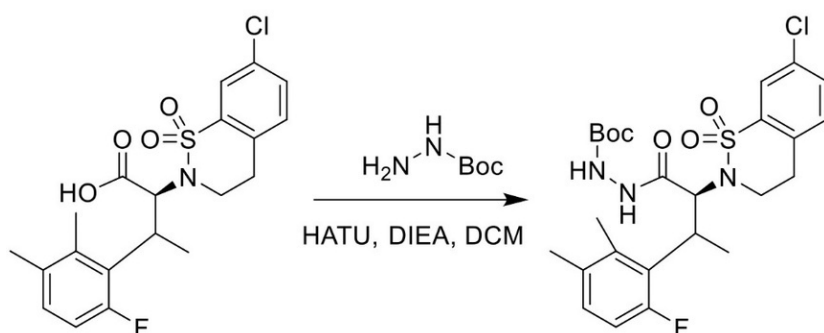
－1，1－ジオキシド－3，4－ジヒドロ－2H－ベンゾ[e][1，2]チアジン－2－イル）－3－（6－フルオロ－2，3－ジメチルフェニル）ブタノエート（550mg、1.250mmol、1当量）の攪拌混合物に、NaOH（100.01mg、2.500mmol、2当量）およびH<sub>2</sub>O（2mL、11.102mmol）を室温で滴下した。得られた混合物を60℃で一晩攪拌した。混合物をHCl（2M）でpH6に酸性化した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、（2S）－2－（7－クロロ－1，1－ジオキシド－3，4－ジヒドロ－2H－ベンゾ[e][1，2]チアジン－2－イル）－3－（6－フルオロ－2，3－ジメチルフェニル）ブタン酸（510mg、95.78%）を得た。

【0354】

工程10：tert-ブチル2－（（2S）－2－（7－クロロ－1，1－ジオキシド－3，4－ジヒドロ－2H－ベンゾ[e][1，2]チアジン－2－イル）－3－（6－フルオロ－2，3－ジメチルフェニル）ブタノイル）ヒドラジン－1－カルボキシレート

【0355】

【化76】



【0356】

50mLの丸底フラスコに、（2S）－2－（7－クロロ－1，1－ジオキシド－3，4－ジヒドロ－2H－ベンゾ[e][1，2]チアジン－2－イル）－3－（6－フルオロ－2，3－ジメチルフェニル）ブタン酸（500mg、1.174mmol、1当量）およびDCM（5mL）を室温で添加した。上記混合物に、HATU（669.58mg、1.761mmol、1.5当量）、DIEA（613.48μL、3.522mmol、3当量）、およびtert-ブトキシカルボヒドラジド（232.74mg、1.761mmol、1.5当量）を室温で少しずつ添加した。得られた混合物を室温でさらに1時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、tert-ブチル2－（（2S）－2－（7－クロロ－1，1－ジオキシド－3，4－ジヒドロ－2H－ベンゾ[e][1，2]チアジン－2－イル）－3－（6－フルオロ－2，3－ジメチルフェニル）ブタノイル）ヒドラジン－1－カルボキシレート（520mg、82.0%）を得た。

【0357】

工程11：（2S）－2－（7－クロロ－1，1－ジオキシド－3，4－ジヒドロ－2H－ベンゾ[e][1，2]チアジン－2－イル）－3－（6－フルオロ－2，3－ジメチルフェニル）ブタンヒドラジド

【0358】

10

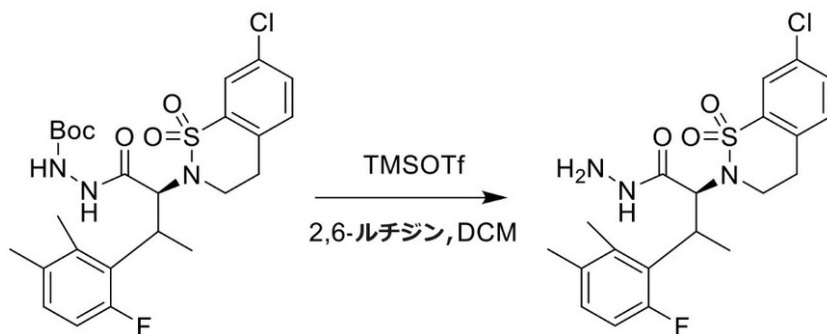
20

30

40

50

## 【化 7 7】



10

## 【0359】

50 mL の丸底フラスコに、tert-ブチル 2-((2S)-2-(7-クロロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタノイル)ヒドラジン-1-カルボキシレート (520 mg、0.963 mmol、1 当量) および DCM (20 mL) を室温で添加した。上記混合物に 2,6-ルチジン (2063.55 mg、19.260 mmol、20 当量) を添加した。混合物に、トリメチルシリルトリフレート (3423.98 mg、15.408 mmol、16 当量) を 0℃ で滴下した。得られた混合物を室温でさらに 1 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、(2S)-2-(7-クロロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタンヒドラジド (290 mg、68.5%) を得た。

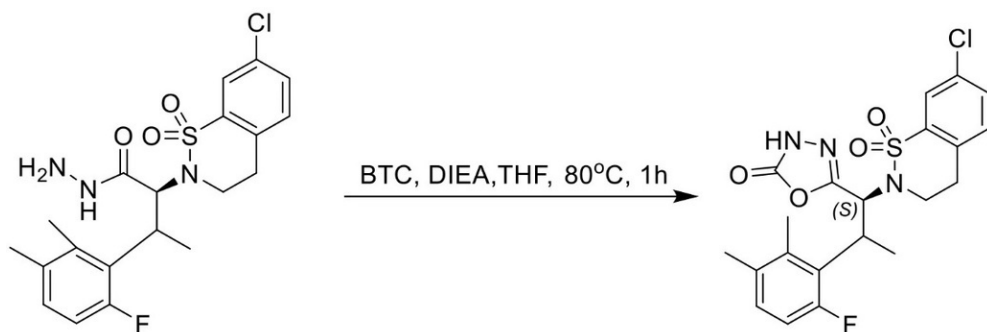
20

## 【0360】

工程 12: 5-((1S)-1-(7-クロロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン

## 【0361】

## 【化 7 8】



30

## 【0362】

THF (3 mL) 中の (2S)-2-(7-クロロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタンヒドラジド (280 mg、0.636 mmol、1 当量) の攪拌混合物に、DIEA (277.16 μL、1.590 mmol、2.5 当量) およびトリホスゲン (94.43 mg、0.318 mmol、0.5 当量) を室温で滴下した。得られた混合物を 80℃ で 1 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、5-((1S)-1-(7-クロロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン (290 mg、68.5%) を得た。

40

50

ル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2 (3H) - オン (270 mg、91.05%) を得た。

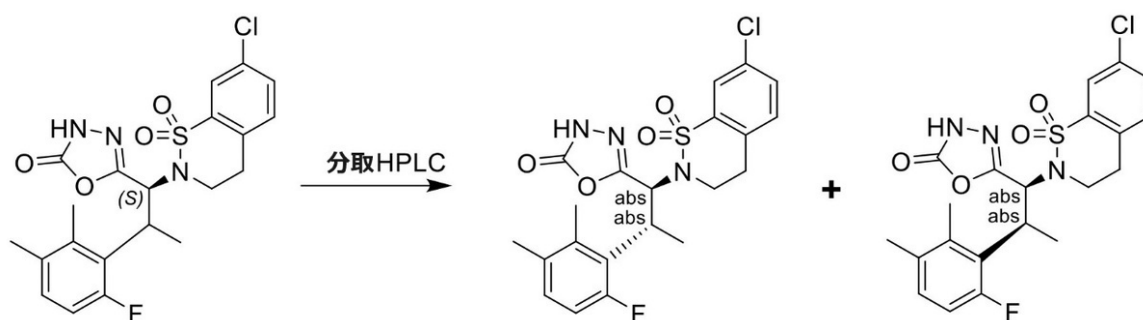
【0363】

工程13.5 - ((1S, 2S) - 1 - (7-クロロ-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1, 2]チアジン-2-イル) - 2 - (6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル) プロピル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2 (3H) - オン、および5 - ((1S, 2R) - 1 - (7-クロロ-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1, 2]チアジン-2-イル) - 2 - (6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル) プロピル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2 (3H) - オン

10

【0364】

【化79】



20

【0365】

粗生成物 (270 mg) を分取HPLCによって精製することで以下を得た。

【0366】

第1の異性体: (39.7 mg, 14.56%) . LC-MS (ES, m/z) : M-H = 464.05. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 7.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 11.9, 8.3 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.90 (dq, J = 13.1, 6.7 Hz, 1H), 3.69 (dt, J = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 3.52 (ddd, J = 13.4, 7.6, 5.8 Hz, 1H), 2.88 (dt, J = 16.8, 6.5 Hz, 1H), 2.82-2.66 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.40-1.19 (m, 3H) .

30

【0367】

第2の異性体: (32.4 mg, 12.01%) . LC-MS (ES, m/z) : M-H = 464.05. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 7.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 12.0, 8.4 Hz, 1H), 5.52 (dd, J = 11.7, 1.7 Hz, 1H), 4.18-3.75 (m, 3H), 3.23-2.87 (m, 2), 2.31 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.42 (dd, J = 6.9, 1.2 Hz, 3H) .

40

【0368】

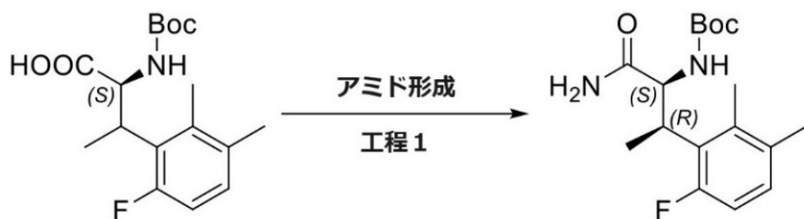
実施例13: 6-クロロ-2 - ((1S, 2R) - 2 - (6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル) - 1 - (2H-テトラゾール-5-イル) プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1, 2]チアジン1, 1-ジオキシド

【0369】

工程1. tert-ブチルN - [(1S, 2R) - 1 - カルバモイル-2 - (6-フルオ

50

ロ-2, 3-ジメチルフェニル) プロピル] カルバメート  
 【0370】  
 【化80】



10

【0371】

THF (50 mL) 中の (2S)-2-[[ (tert-ブトキシ) カルボニル] アミノ]-3-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル) ブタン酸 (1.0 g、3.073 mmol、1.0 当量)、トリエチルアミン (471  $\mu$ L、3.379 mmol、1.1 当量)、およびクロロギ酸エチル (323  $\mu$ L、3.378 mmol、1.099 当量) の溶液を -10°C に冷却した。1 時間後、アンモニア溶液 (H<sub>2</sub>O 中 25%、25 mL) を滴下し、反応を一晩継続した。溶媒を真空内で除去し、残渣を EtOAc に溶解させた。有機層を 1 M の Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、水、およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。残渣を FCC により精製することで、tert-ブチル N-[(1S, 2R)-1-カルバモイル-2-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル) プロピル] カルバメートを単一のジアステレオ異性体 (550 mg、1.695 mmol、収率 52%) として得た。LC-MS: m/z = 325.0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.02-6.91 (m, 3H), 6.80 (dd, J = 11.6, 8.3 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.32 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 3.42 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 2.18 (s, 6H), 1.40 (s, 9H), 1.22-1.14 (m, 3H).

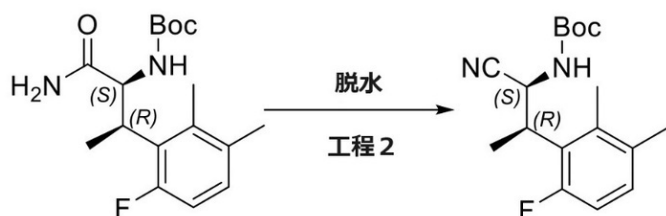
20

【0372】

工程2. tert-ブチル N-[(1S, 2R)-1-シアノ-2-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル) プロピル] カルバメート

【0373】

【化81】



30

【0374】

トリフルオロ酢酸無水物 (354  $\mu$ L、2.547 mmol、1.502 当量) を、ピリジン (16.5 mL) 中の tert-ブチル N-[(1S, 2R)-1-カルバモイル-2-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル) プロピル] カルバメート (550 mg、1.695 mmol、1.0 当量) の溶液に 0°C で滴下した。反応を室温で一晩継続した。溶媒を真空内で除去した。残渣を FCC により精製することで、tert-ブチル N-[(1S, 2R)-1-シアノ-2-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル) プロピル] カルバメート (400 mg、1.306 mmol、収率 76%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.4, 5.9 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 12.0, 8.4 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 11.7, 7.0 Hz, 1H), 2.25 (s, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.21 (

40

50

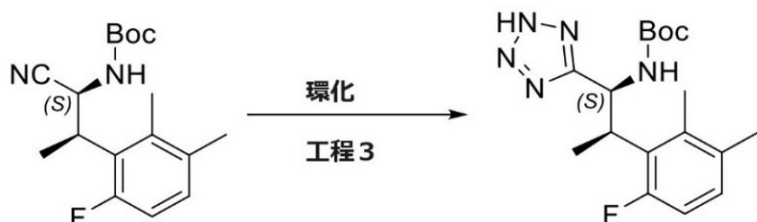
d,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ , 3 H).

【0375】

工程3. *tert*-ブチル N-[(1*S*, 2*R*)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(2*H*-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)プロピル]カルバメート

【0376】

【化82】



10

【0377】

DMF (20.0 mL) 中の *tert*-ブチル N-[(1*S*, 2*R*)-1-シアノ-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル]カルバメート (400 mg、1.306 mmol、1.0 当量) の溶液に、アジ化ナトリウム (127 mg、1.954 mmol、4 当量) を添加し、その後、 $\text{NH}_4\text{Cl}$  (279 mg、5.216 mmol、4 当量) を添加した。反応を  $110^\circ\text{C}$  で一晩行った。混合物を冷却し、EtOAc で希釈し、水、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  の 10% 溶液、ブラインで 2 回洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮することで、*tert*-ブチル N-[(1*S*, 2*R*)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(2*H*-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)プロピル]カルバメート (360 mg、1.03 mmol、収率 75%) を得た。LC-MS:  $m/z = 349.95$  [ $M+H$ ] $^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7.79 (d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 1 H), 6.91 (dd,  $J = 8.4, 5.8 \text{ Hz}$ , 1 H), 6.75 (dd,  $J = 11.8, 8.4 \text{ Hz}$ , 1 H), 5.41 (t,  $J = 9.9 \text{ Hz}$ , 1 H), 3.82 (q,  $J = 8.1, 6.6 \text{ Hz}$ , 1 H), 2.09 (d,  $J = 5.5 \text{ Hz}$ , 6 H), 1.36 (d,  $J = 9.2 \text{ Hz}$ , 12 H).

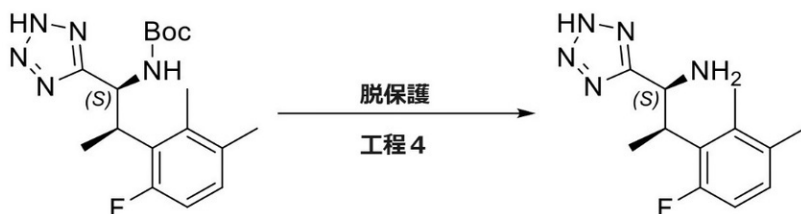
20

【0378】

工程4. (1*S*, 2*R*)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(2*H*-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)プロパン-1-アミン

【0379】

【化83】



40

【0380】

ジオキサン (5.152 mL、20.608 mmol、20 当量) 中の *tert*-ブチル N-[(1*S*, 2*R*)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(2*H*-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)プロピル]カルバメート (360 mg、1.03 mmol、1.0 当量) および 4 M の  $\text{HCl}$  の混合物を、完全な変換が観察されるまで室温で 2 時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、その後、残渣をトルエンと 2 回共蒸発させ、高真空下で乾燥させることで、(1*S*, 2*R*)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(2*H*-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)プロパン-1-アミンを塩酸塩 (290 mg、1.02 mmol、収率 100%) として得た。

50

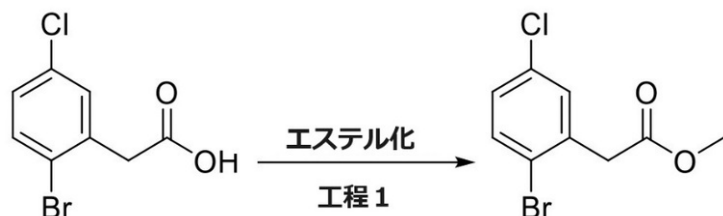
LC-MS:  $m/z = 349.95$   $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 9.16 (s, 3H), 6.97 (dd,  $J = 8.4, 5.9$  Hz, 1H), 6.82 (dd,  $J = 11.8, 8.4$  Hz, 1H), 5.06 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 3.99 (d,  $J = 18.4$  Hz, 1H), 2.05 (d,  $J = 10.5$  Hz, 6H), 1.55–1.42 (m, 3H).

【0381】

工程5. メチル2-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)アセテート

【0382】

【化84】



10

【0383】

MeOH (40 mL) 中の2-ブロモ-5-クロロフェニル酢酸 (2.0 g、8.016 mmol、1.0当量) の冷却した溶液に、塩化チオニル (2.339 mL、32.069 mmol、4.0当量) を滴下した。混合物を室温に温めて、2時間攪拌した。反応が完了した後、揮発物を減圧下で除去した。残渣を飽和  $NaHCO_3$  に懸濁させ、DCMで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させることで、メチル2-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)アセテートを無色液体 (2.11 g、収率100%) として得た。 $^1H$  NMR (300 MHz, クロロホルム- $d$ )  $\delta$  7.49 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 8.5, 2.5$  Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.73 (s, 3H).

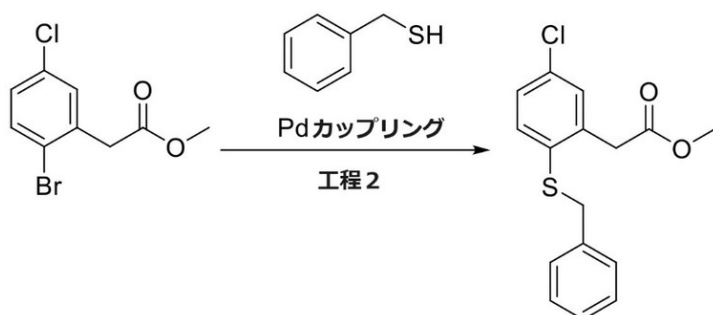
20

【0384】

工程6. メチル2-[2-(ベンジルスルファニル)-5-クロロフェニル]アセテート

【0385】

【化85】



30

【0386】

ジオキサン (19 mL) 中のメチル2-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)アセテート (1.91 g、7.248 mmol、1.0当量) の溶液に、DIPEA (2.525 mL、14.497 mmol、2.0当量)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) [ $Pd_2(dba)_3$ ] (332 mg、0.363 mmol、0.05当量)、およびキサントホス (294 mg、0.508 mmol、0.07当量) を添加した。混合物を完全に脱気し、15分間絶えず攪拌しながらアルゴンでパージした。その後、反応容器を110℃に予熱した油浴に浸漬し、ベンジメルカプタン (0.817 mL、6.96 mmol、0.96当量) をシリンジで添加した。反応容器を密封し、反応を20時間継続した。完了後、混合物を室温に冷ました。揮発物を真空内で除去した。残渣を

40

50

EtOAcに再溶解させ、シリカゲルのパッドに通して濾過した。濾液を濃縮し、FCCにより精製することで、メチル 2-〔2-(ベンジルスルファニル)-5-クロロフェニル〕アセテート (2.18 g、7.106 mmol、収率 98%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.34-7.20 (m, 6H), 4.16 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.60 (s, 3H)。

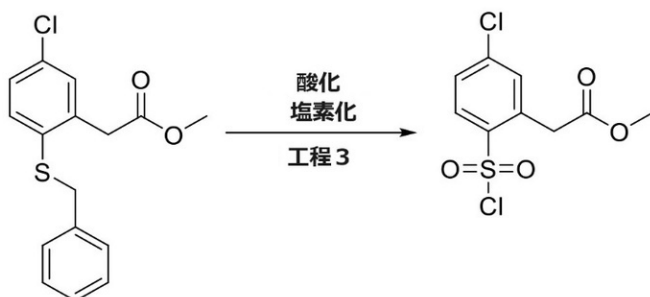
【0387】

工程 7. メチル 2-〔5-クロロ-2-(クロロスルホニル)フェニル〕アセテート

【0388】

【化 86】

10



【0389】

20

氷酢酸 (7.95 mL) および水 (1.6 mL) 中のメチル 2-〔2-(ベンジルスルファニル)-5-クロロフェニル〕アセテート (530 mg、1.728 mmol、1.0 当量) の冷却溶液に、N-クロロスクシンイミド (923 mg、6.912 mmol、4.0 当量) を少しずつ添加した。混合物を 0℃で 20 分間攪拌し、冷却浴を除去し、反応を室温で 30 分間継続した。完了後、反応混合物を Et<sub>2</sub>O で希釈し、水で 6 回洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を FCC により精製することで、メチル 2-〔5-クロロ-2-(クロロスルホニル)フェニル〕アセテート (488 mg、1.724 mmol、収率 100%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56-7.45 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.75 (s, 3H)。

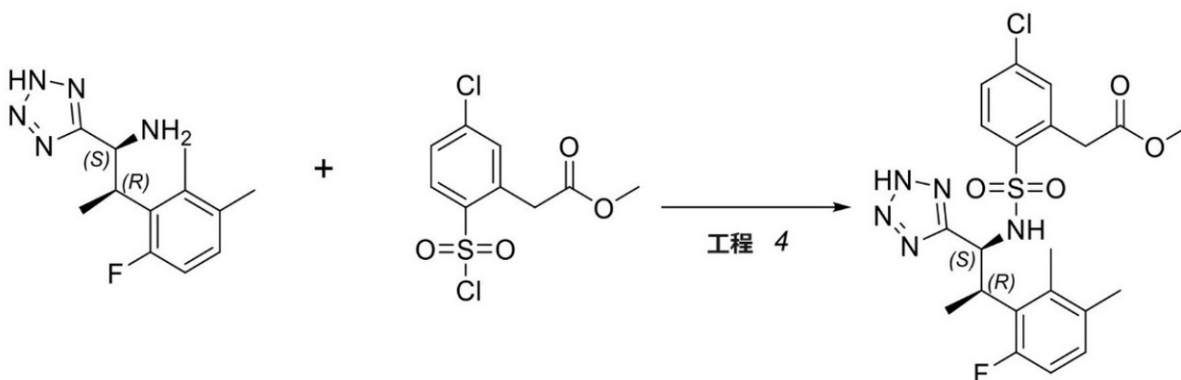
30

【0390】

工程 8. メチル 2-(5-クロロ-2-(N-((1S, 2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(2H-テトラゾール-5-イル)プロピル)スルファモイル)フェニル)アセテート

【0391】

【化 87】



40

【0392】

ピリジン (5 mL) 中の (1S, 2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(2H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)プロパン-1-アミン

50

(493 mg、1.725 mmol、1.0 当量) の溶液に、メチル 2-〔5-クロロ-2-(クロロスルホニル)フェニル〕アセテート(0.488 g、1.724 mmol、1.0 当量)を DCM 溶液(5 mL)として滴下し、混合物を室温で一晩攪拌した。ピリジンを減圧下で除去し、固形の残渣を FCC により精製することで、メチル 2-(5-クロロ-2-(N-((1S, 2R)-2-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル)-1-(2H-テトラゾール-5-イル)プロピル)スルファモイル)フェニル)アセテート(655 mg、1.321 mmol、収率 77%)を得た。LC-MS: m/z = 494.08 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.38 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 11.8, 8.3 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 3.79-3.64 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.19 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

10

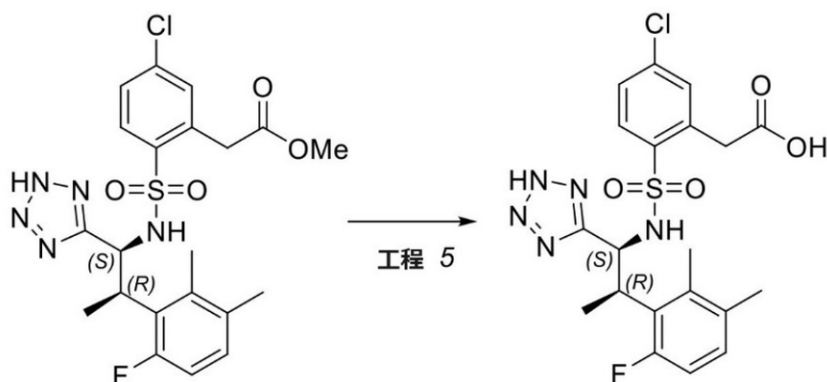
【0393】

工程 9. 2-(5-クロロ-2-(N-((1S, 2R)-2-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル)-1-(2H-テトラゾール-5-イル)プロピル)スルファモイル)フェニル)酢酸

【0394】

【化 88】

20



30

【0395】

THF (7.0 mL) および水 (1.75 mL) 中のメチル 2-(5-クロロ-2-(N-((1S, 2R)-2-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル)-1-(2H-テトラゾール-5-イル)プロピル)スルファモイル)フェニル)アセテート(350 mg、0.706 mmol、1.0 当量)の攪拌溶液に、リチウムヒドロキシド水和物(65 mg、1.549 mmol、2.2 当量)を添加した。反応を室温で一晩行った。混合物を 1 M の HCl で pH 1~2 に酸性化し、DCM で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮することで、2-(5-クロロ-2-(N-((1S, 2R)-2-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル)-1-(2H-テトラゾール-5-イル)プロピル)スルファモイル)フェニル)酢酸(340 mg、収率 100%)を、それ以上精製することなく、次の工程に使用した。LC-MS: m/z = 480.12 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.32 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 11.7, 8.2 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.76-3.65 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

40

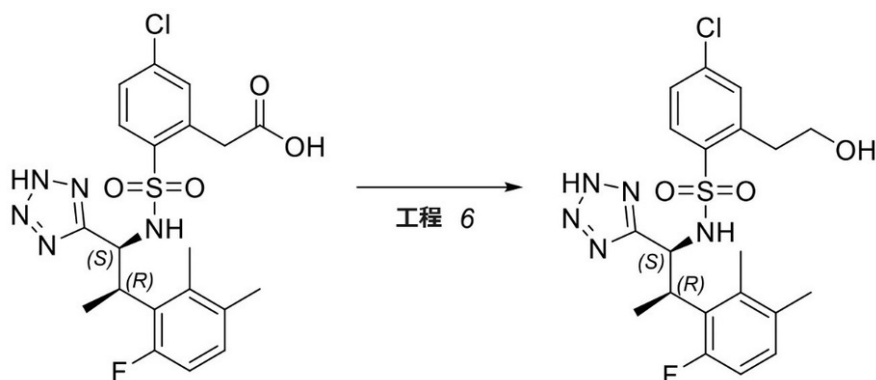
【0396】

50

工程 10：4-クロロ-N-[(1S, 2R)-2-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル)-1-(2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)プロピル]-2-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼン-1-スルホンアミド

【0397】

【化89】



10

【0398】

THF (6.25 mL) 中の 2-(5-クロロ-2-(N-[(1S, 2R)-2-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル)-1-(2H-テトラゾール-5-イル)プロピル]スルファモイル)フェニル)酢酸 (125 mg、0.259 mmol、1.0 当量) の溶液に、ボランジメチルスルフィド錯体 (0.246 mL、2.594 mmol、10 当量) を添加した。反応を室温で一晩継続した。完了後に、混合物を 0℃ に冷却し、MeOH でゆっくりとクエンチした。揮発物を減圧下で除去し、残渣を FCC によって精製することで、4-クロロ-N-[(1S, 2R)-2-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル)-1-(2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)プロピル]-2-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼン-1-スルホンアミド (80 mg、0.171 mmol、収率 66%) を得た。LC-MS:  $m/z = 468.3, 470.2 [M+H]^+$ 、 $466.4, 468.4 [M-H]^-$

20

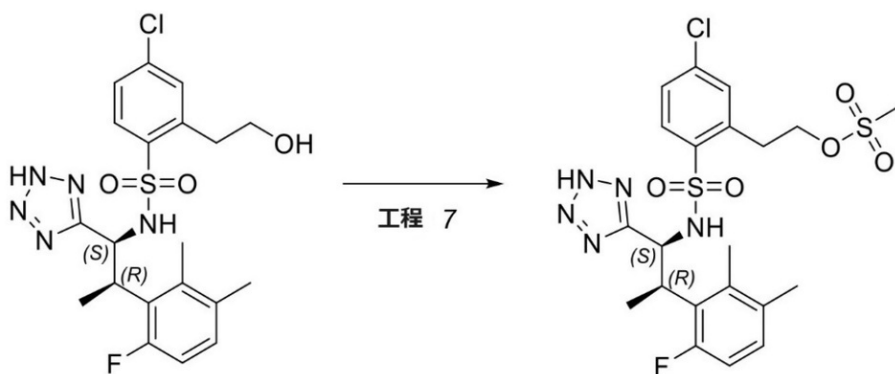
【0399】

工程 11：5-クロロ-2-(N-[(1S, 2R)-2-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル)-1-(2H-テトラゾール-5-イル)プロピル]スルファモイル)フェネチルメタンスルホネート

30

【0400】

【化90】



40

【0401】

DCM (4.8 mL) 中の 4-クロロ-N-[(1S, 2R)-2-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル)-1-(2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)プロピル]-2-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼン-1-スルホンアミド (80 mg、0.171 mmol、1.0 当量) の溶液に、トリエチルアミン (0.071 mL、0.

50

509 mmol、3当量) およびメタンスルホニルクロリド (0.026 mL、0.336 mmol、1.965当量) を0℃で添加した。混合物を0℃で2時間攪拌し、その後、冷却浴を除去し、反応を室温で2時間継続した。反応を水でクエンチし、DCMで抽出した。有機層を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固させた。粗製の5-クロロ-2-(N-((1S, 2R)-2-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル)-1-(2H-テトラゾール-5-イル)プロピル)スルファモイル)フェネチルメタンスルホネート (96 mg、収率100%) を、それ以上精製することなく次の工程で使用した。LC-MS: m/z = 546.4, 548.3 [M+H]<sup>+</sup>

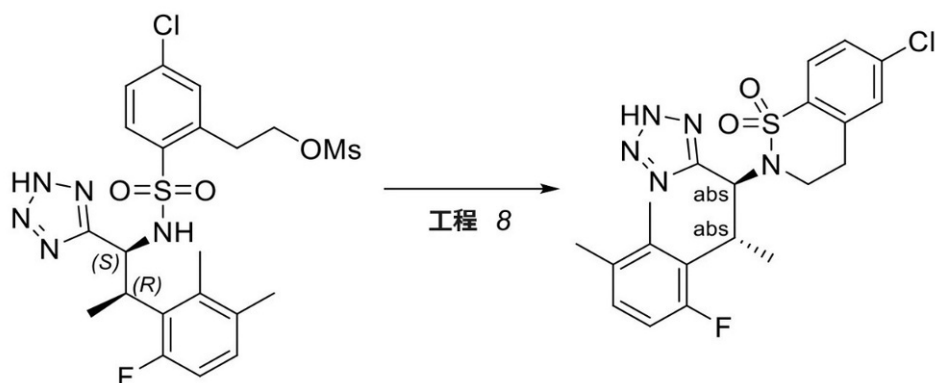
【0402】

工程12: 6-クロロ-2-((1S, 2R)-2-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル)-1-(2H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1, 2]チアジン1, 1-ジオキシド

10

【0403】

【化91】



20

【0404】

THF (9.6 mL) 中の5-クロロ-2-(N-((1S, 2R)-2-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル)-1-(2H-テトラゾール-5-イル)プロピル)スルファモイル)フェネチルメタンスルホネート (96 mg、0.176 mmol、1.0当量) の溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中60%、15 mg、0.352 mmol、2当量) を添加した。反応を室温で2時間継続した。混合物を10% NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>水溶液に注ぎ、DCMで抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をpHPLCによって精製することで、6-クロロ-2-((1S, 2R)-2-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル)-1-(2H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1, 2]チアジン1, 1-ジオキシド (10 mg、0.023 mmol、収率13%) を得た。LC-MS: m/z = 448.16, 450.19 [M+H]<sup>+</sup>、1x-Clパターン。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 12.1, 8.4 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.05 (dq, J = 13.3, 6.9 Hz, 1H), 3.03 (dt, J = 15.4, 7.1 Hz, 1H), 2.69 (dt, J = 16.9, 6.4 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.50 (dd, J = 6.9, 1.2 Hz, 3H).

30

40

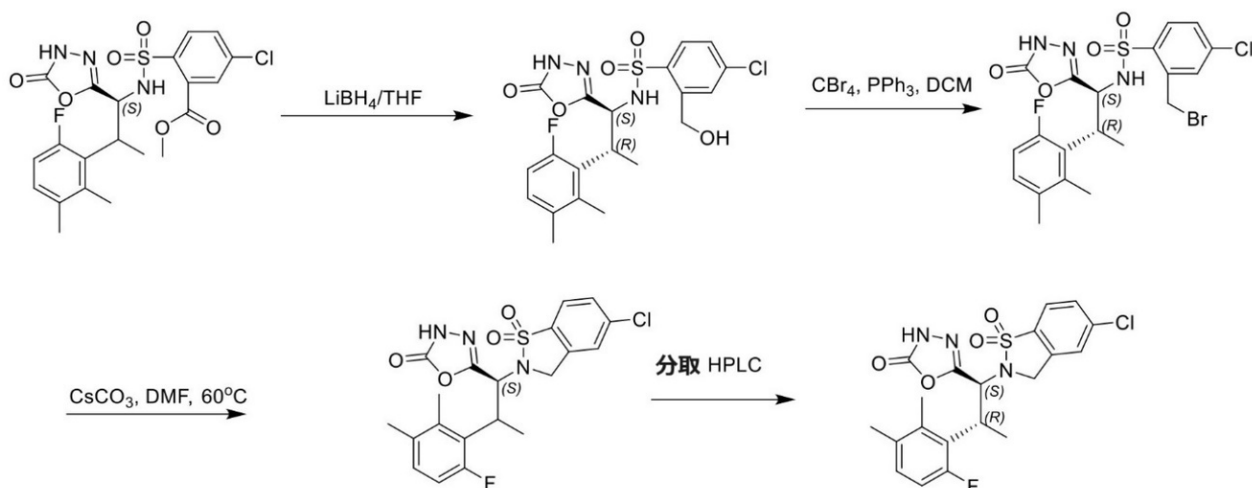
【0405】

実施例14: 5-((1S, 2R)-1-(5-クロロ-1, 1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)-2-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル)プロピル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2(3H)-オンの合成

【0406】

50

## 【化 9 2】



10

## 【0407】

工程 1：4-クロロ-N-[(1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4H-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル]-2-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミドの合成

50 mL の丸底フラスコに、THF (2 mL) 中のメチル 5-クロロ-2-(N-[(1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンゾエート (222 mg、0.45 mmol、1.00 当量) を添加した。上記混合物に、THF 中の 1 M の  $\text{LiBH}_4$  溶液 (0.54 mL、0.54 mmol、1.2 当量) を  $0^\circ\text{C}$  で滴下した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応を室温の水でクエンチした。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、4-クロロ-N-[(1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4H-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル]-2-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミド (127 mg、60.6%) を得た。

20

## 【0408】

工程 2：2-(ブロモメチル)-4-クロロ-N-[(1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4H-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル]ベンゼンスルホンアミドの合成

DCM 中の 4-クロロ-N-[(1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4H-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル]-2-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミド (128 mg、0.27 mmol、1 当量) および四臭化炭素 (135 mg、0.41 mmol、1.5 当量) の攪拌溶液に、トリフェニルホスフィン (143 mg、0.54 mmol、2 当量) を  $0^\circ\text{C}$  で少しずつ添加した。得られた混合物を  $40^\circ\text{C}$  で一晩攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を分取 TLC (PE/EtOAc 1:1) によって精製することで、2-(ブロモメチル)-4-クロロ-N-[(1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4H-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル]ベンゼンスルホンアミド (87 mg、60%) を得た。

30

40

## 【0409】

工程 3：5-[(1S)-1-(5-クロロ-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル]-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オンの合成

DMF 中の 2-(ブロモメチル)-4-クロロ-N-[(1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4H-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル]ベンゼンスルホンアミド (87 mg、0.16 mmol、1 当

50

量)の攪拌溶液に、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (106.4 mg、0.33 mmol、2 当量)を室温で少しずつ添加した。得られた混合物を60℃で60分間攪拌した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、5-((1*S*)-1-(5-クロロ-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3*H*)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3*H*)-オン (50 mg、67.76%)を得た。

【0410】

工程4：5-((1*S*, 2*R*)-1-(5-クロロ-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3*H*)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3*H*)-オンの合成

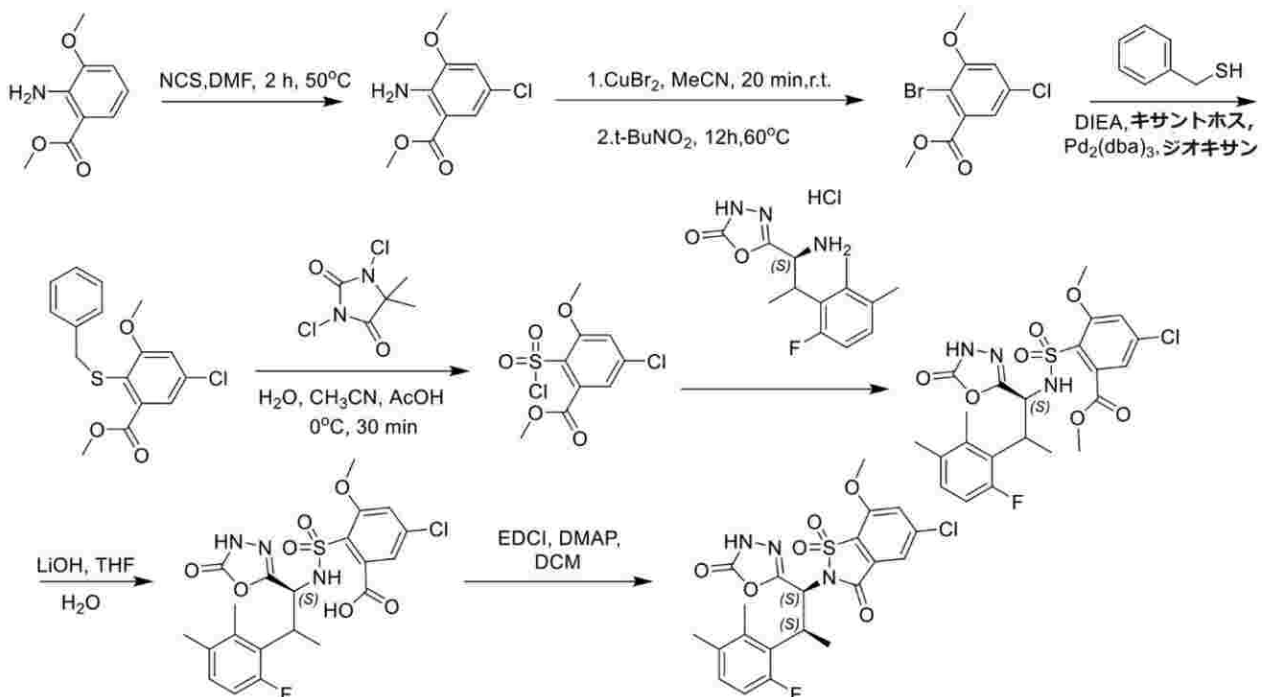
粗生成物 (50 mg) をキラル分取 HPLC により精製した。これにより、5-クロロ-2-[(1*S*, 2*R*)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4*H*-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル]-3*H*-1ラムダ6,2-ベンゾチアゾール-1,1-ジオン (25.1 mg、45.8%)を得た。LCMS: (ES, m/z): (M-H) = 450.05,  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  7.91-7.81 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.06-6.97 (dd,  $J=8.4, 5.8$  Hz, 1H), 6.84-6.79 (dd,  $J=12.0, 8.3$  Hz, 1H), 5.30-5.27 (dd,  $J=11.5, 1.5$  Hz, 1H), 4.89-4.66 (d,  $J=14.6$  Hz, 2H), 4.00-3.92 (d,  $J=14.6$  Hz, 1H), 2.39-2.36 (s, 3H), 2.33-2.17 (s, 3H), 1.43-1.37 (d,  $J=6.9$  Hz, 3H)。

【0411】

実施例15：5-((1*R*, 2*S*)-1-(5-クロロ-7-メトキシ-1,1-ジオキシド-3-オキソベンゾ[d]イソチアゾール-2(3*H*)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3*H*)-オン

【0412】

【化93】



【0413】

工程1：メチル2-アミノ-5-クロロ-3-メトキシベンゾエートの合成

100 mL の丸底フラスコに、DMF (20 mL) 中のメチル 2-アミノ-3-メトキシベンゾエート (2 g、11 mmol、1 当量) および NCS (1.62 g、12.1 mmol、1.1 当量) を室温で添加した。得られた混合物を 50 °C で 2 時間攪拌した。得られた混合物を EtOAc (3 x 15 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 x 10 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、メチル 2-アミノ-5-クロロ-3-メトキシベンゾエート (2 g, 84%) を得た。

【0414】

工程 2：メチル 2-ブロモ-5-クロロ-3-メトキシベンゾエートの合成

100 mL の丸底フラスコに、メチル 2-アミノ-5-クロロ-3-メトキシベンゾエート (1 g、4.6 mmol、1 当量)、CuBr<sub>2</sub> (2.07 g、9.3 mmol、2 当量)、および CH<sub>3</sub>CN (10 mL) を室温で添加した。得られた混合物を室温で 20 分間攪拌した。t-BuNO<sub>2</sub> (0.86 g、8.3 mmol、1.8 等量) を添加した。得られた混合物を室温で 30 分間攪拌し、その後、得られた混合物を 60 °C で一晩攪拌した。反応を室温の水 (10 mL) の添加によってクエンチした。得られた混合物を EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 x 10 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、メチル 2-ブロモ-5-クロロ-3-メトキシベンゾエート (0.8 g, 61.7%) を得た。

【0415】

工程 3：メチル 2-(ベンジルスルファニル)-5-クロロ-3-メトキシベンゾエートの合成

100 mL の丸底フラスコに、メチル 2-ブロモ-5-クロロ-3-メトキシベンゾエート (1.6 g、5.7 mmol、1 当量)、ベンジルメルカプタン (0.85 g、6.9 mmol、1.2 当量)、DIEA (2.2 g、17.2 mmol、3 当量)、キサントホス (0.66 g、1.15 mmol、0.2 当量)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.52 g、0.57 mmol、0.1 当量)、ジオキサン (15 mL) を入れた。得られた混合物を窒素雰囲気下にて 100 °C で一晩攪拌した。得られた混合物を EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (1 x 10 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、メチル 2-(ベンジルスルファニル)-5-クロロ-3-メトキシベンゾエート (1.2 g, 65%) を得た。

【0416】

工程 4：メチル 5-クロロ-2-(クロロスルホニル)-3-メトキシベンゾエートの合成

250 mL の丸底フラスコに、MeCN 中のメチル 2-(ベンジルスルファニル)-5-クロロ-3-メトキシベンゾエート (1.3 g、4 mmol、1 当量) の混合物に、1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (1.6 g、8 mmol、2 当量)、AcOH (0.90 mL、15.7 mmol、3.9 当量)、および H<sub>2</sub>O (0.70 mL) を 0 °C で少しずつ添加した。得られた混合物を 0 °C で 30 分間攪拌した。得られた混合物を EtOAc (3 x 15 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 x 10 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮することで、メチル 5-クロロ-2-(クロロスルホニル)-3-メトキシベンゾエート (1 g, 83.1%) を得た。

【0417】

工程 5：メチル 5-クロロ-2-(N-((1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-3-メトキシベンゾエートの合成

100 mL の丸底フラスコに、ピリジン (5 mL) 中の 5-[(1S)-1-アミノ-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル]-3H-1,3,4-オキ

10

20

30

40

50

サジアゾール-2-オン塩酸塩 (200 mg、0.66 mmol、1当量) の混合物に、メチル5-クロロ-2-(クロロスルホニル)-3-メトキシベンゾエート (400 mg、1.33 mmol、2当量) を0℃で滴下した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を水でクエンチした。得られた混合物をEtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 x 10 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、メチル5-クロロ-2-(N-((1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-3-メトキシベンゾエート (100 mg, 28.5%) を得た。

10

【0418】

工程6: 5-クロロ-2-(N-((1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-3-メトキシ安息香酸の合成

8 mL の丸底フラスコに、THF (3 mL) 中のメチル5-クロロ-2-{[(1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4H-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル]スルファモイル}-3-メトキシベンゾエート (100 mg、0.19 mmol、1当量)、水 (1 mL)、およびLiOH・H<sub>2</sub>O (15.9 mg、0.38 mmol、2.0当量) を室温で添加した。得られた混合物を60℃で2時間攪拌した。混合物をpH 5まで酸性化した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製することで、5-クロロ-2-{[(1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4H-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル]スルファモイル}-3-メトキシ安息香酸 (70 mg, 71.9%) を得た。

20

【0419】

工程7: 5-((1S, 2R)-1-(5-クロロ-7-メトキシ-1,1-ジオキシド-3-オキソベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オンの合成

20 mL の丸底フラスコに、5-クロロ-2-{[(1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4H-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル]スルファモイル}-3-メトキシ安息香酸 (120 mg、0.23 mmol、1.00当量)、EDCI (89.5 mg、0.47 mmol、2.0当量)、DMAP (2.85 mg、0.023 mmol、0.1当量)、およびDCM (3 mL) を室温で添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。得られた混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 x 10 mL) で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。粗生成物をキラル分取HPLCによって精製することで、5-((1S, 2R)-1-(5-クロロ-7-メトキシ-1,1-ジオキシド-3-オキソベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン (9.4 mg, 8.12%) を得た。LC-MS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 496.10<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 7.73 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 8.4, 5.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 12.1, 8.4 Hz, 1H), 5.95 (dd, J = 11.9, 2.9 Hz, 1H), 4.61 (dq, J = 13.4, 7.0 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.38 (d, J = 7.0 Hz, 3H) .

30

40

【0420】

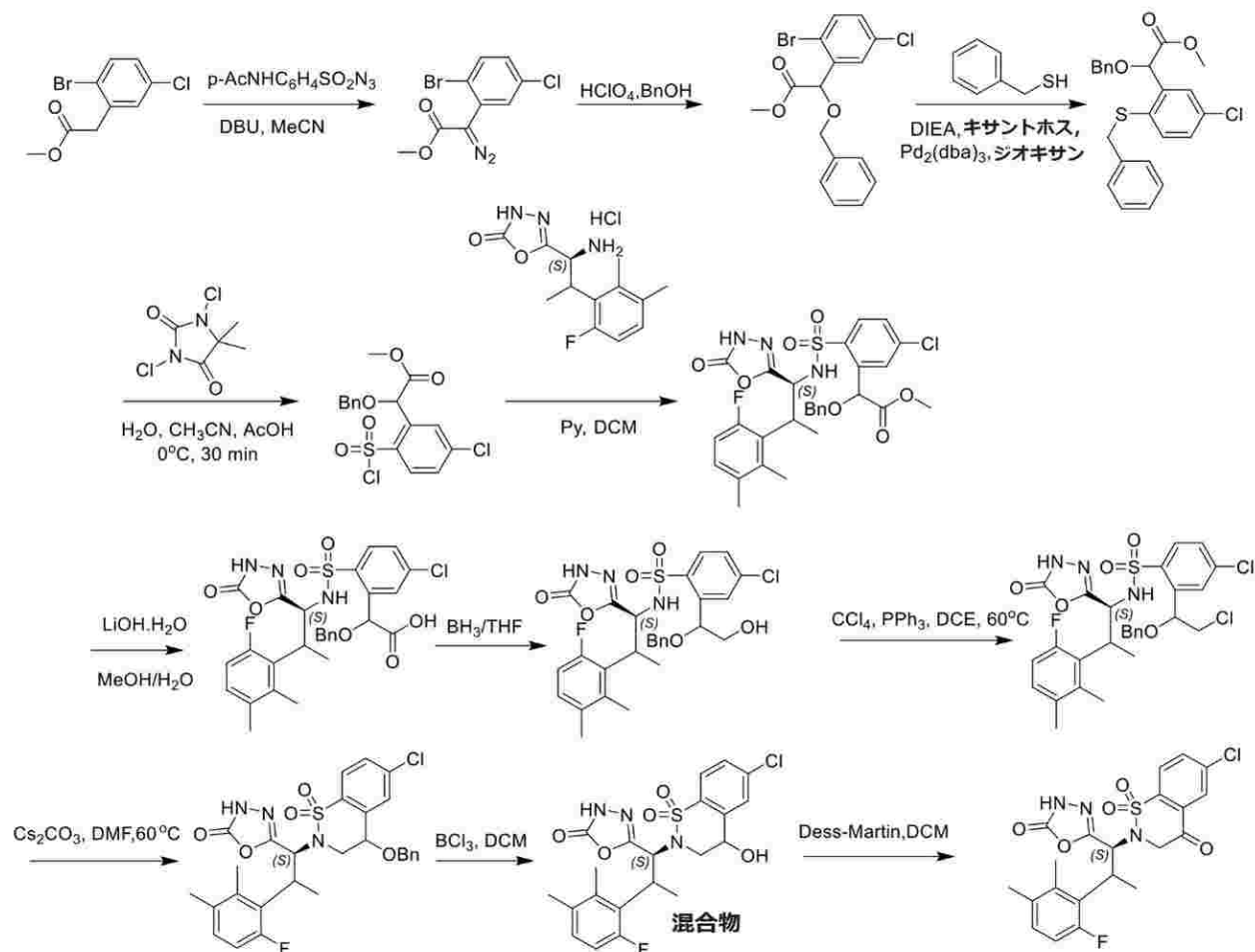
実施例16: 5-((1S)-1-(6-クロロ-1,1-ジオキシド-4-オキソ-3

50

， 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン

【0421】

【化94】



10

20

30

【0422】

工程1：メチル2-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)-2-ジアゾアセテートの合成  
ACN(100mL)中のメチル2-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)アセテート(10g、37.9mmol、1当量)の攪拌溶液／混合物に、4-アセトアミドベンゼン-1-スルホンアジド(13.7g、56.9mmol、1.5当量)、DBU(9.98mL、66.8mmol、1.8当量)を0℃で滴下した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。飽和NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)(100mL)を室温で添加することによって反応をクエンチした。得られた混合物をEtOAc(3x100mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1x200mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、メチル2-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)-2-ジアゾアセテート(10g、91%)を得た。

40

【0423】

工程2：メチル2-(ベンジルオキシ)-2-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)アセテート  
メチル2-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)アセテートの合成

メチル2-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)-2-ジアゾアセテート(11g、38mmol、1当量)およびフェニルメタノール(41.1g、380mmol、10当量)の攪拌溶液に、HClO<sub>4</sub>(700μL、12.2mmol、0.32当量)を0℃

50

で滴下した。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、メチル2-(ベンジルオキシ)-2-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)アセテート(9.3 g, 66.2%)を得た。

#### 【0424】

工程3：メチル2-(ベンジルオキシ)-2-[2-(ベンジルスルファニル)-5-クロロフェニル]アセテートの合成

ジオキサン(162 mL)中のメチル2-(ベンジルオキシ)-2-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)アセテート(9.3 g、25.2 mmol、1当量)の攪拌混合物に、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(2.3 g、2.52 mmol、0.1当量)、キサントホス(2.54 g、4.38 mmol、0.2当量)、およびDIEA(9.76 g、75.5 mmol、3当量)、ベンジルメルカプタン(3.75 g、30.2 mmol、1.2当量)を室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて100℃で3日間攪拌した。得られた混合物をEtOAc(200 mL)で希釈した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをEtOAc(2×100 mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、メチル2-(ベンジルオキシ)-2-[2-(ベンジルスルファニル)-5-クロロフェニル]アセテート(7 g、60.6%)を得た。

10

#### 【0425】

工程4：合成により、メチル2-(ベンジルオキシ)-2-[5-クロロ-2-(クロロスルホニル)フェニル]アセテートを得る。

20

アセトニトリル中のメチル2-(ベンジルオキシ)-2-[2-(ベンジルスルファニル)-5-クロロフェニル]アセテート(8.83 g、21.4 mmol、1当量)およびH<sub>2</sub>O(3.47 mL)の攪拌溶液／混合物に、AcOH(6 mL)を0℃で添加した。上記混合物に、1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(8.43 g、42.8 mmol、2当量)を0℃で少しずつ添加した。得られた混合物を0℃でさらに30分間攪拌した。反応を、0℃で水／氷(25 mL)を添加することでクエンチした。得られた混合物をEtOAc(2×100 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1×400 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、メチル2-(ベンジルオキシ)-2-[5-クロロ-2-(クロロスルホニル)フェニル]アセテート(8.2 g、98.5%)を得た。

30

#### 【0426】

工程5：メチル2-(ベンジルオキシ)-2-(5-クロロ-2-(N-((1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-3H-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)フェニル)アセテートの合成

ピリジン(25 mL)中の5-[((1S)-1-アミノ-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-3H-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン塩酸塩(5.75 g、19.1 mmol、0.9当量)の攪拌溶液に、DCM(100 mL)中のメチル2-(ベンジルオキシ)-2-[5-クロロ-2-(クロロスルホニル)フェニル]アセテート(8.2 g、21.1 mmol、1当量)を0℃で滴下した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。得られた混合物をDCM(100 mL)で希釈した。得られた混合物を1×250 mLのブラインで洗浄した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、メチル2-(ベンジルオキシ)-2-(5-クロロ-2-(N-((1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)フェニル)アセテート(7.1 g、65.03%)を得た。

40

#### 【0427】

50

工程 6：2-（ベンジルオキシ）-2-（5-クロロ-2-（N-（（1S）-2-（6-フルオロ-2，3-ジメチルフェニル）-1-（5-オキソ-4，5-ジヒドロ-1，3，4-オキサジアゾール-2-イル）プロピル）スルファモイル）フェニル）酢酸の合成

MeOH（32 mL）中のメチル 2-（ベンジルオキシ）-2-（5-クロロ-2-（N-（（1S）-2-（6-フルオロ-2，3-ジメチルフェニル）-1-（5-オキソ-4，5-ジヒドロ-1，3，4-オキサジアゾール-2-イル）プロピル）スルファモイル）フェニル）アセテート（6.4 g、10.4 mmol、1 当量）および H<sub>2</sub>O（32 mL）の攪拌溶液／混合物に、LiOH・H<sub>2</sub>O（2172 mg、51.8 mmol、5 当量）を室温で少しずつ添加した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。得られた混合物を水（20 mL）で希釈した。混合物を HCl（2 M）で pH 6 に酸性化した。得られた混合物を EtOAc（3 x 100 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（1 x 200 mL）で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、それ以上精製することなく、次の工程で直接使用した。

10

【0428】

工程 7：2-〔1-（ベンジルオキシ）-2-ヒドロキシエチル〕-4-クロロ-N-〔（1S）-2-（6-フルオロ-2，3-ジメチルフェニル）-1-（5-オキソ-4 H-1，3，4-オキサジアゾール-2-イル）プロピル〕ベンゼンスルホンアミドの合成

THF（62 mL）中の 2-（ベンジルオキシ）-2-（5-クロロ-2-（N-（（1S）-2-（6-フルオロ-2，3-ジメチルフェニル）-1-（5-オキソ-4，5-ジヒドロ-1，3，4-オキサジアゾール-2-イル）プロピル）スルファモイル）フェニル）酢酸（6.2 g、10.3 mmol、1 当量）の攪拌溶液に、1 M の BH<sub>3</sub>-THF（62 mL、62 mmol、6 当量）を 0℃ で滴下した。得られた混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応を室温の MeOH（2 mL）の添加によってクエンチした。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、2-〔1-（ベンジルオキシ）-2-ヒドロキシエチル〕-4-クロロ-N-〔（1S）-2-（6-フルオロ-2，3-ジメチルフェニル）-1-（5-オキソ-4 H-1，3，4-オキサジアゾール-2-イル）プロピル〕ベンゼンスルホンアミド（2.4 g、39.63%）を得た。

20

【0429】

工程 8：2-〔1-（ベンジルオキシ）-2-クロロエチル〕-4-クロロ-N-〔（1S）-2-（6-フルオロ-2，3-ジメチルフェニル）-1-（5-オキソ-4 H-1，3，4-オキサジアゾール-2-イル）プロピル〕ベンゼンスルホンアミドの合成

DCE 中の 2-〔1-（ベンジルオキシ）-2-ヒドロキシエチル〕-4-クロロ-N-〔（1S）-2-（6-フルオロ-2，3-ジメチルフェニル）-1-（5-オキソ-4 H-1，3，4-オキサジアゾール-2-イル）プロピル〕ベンゼンスルホンアミド（1.32 g、0.053 mmol、1 当量）および PPh<sub>3</sub>（1173 mg、4.47 mmol、2 当量）の攪拌溶液に、CCl<sub>4</sub>（619 mg、4.03 mmol、1.8 当量）を 0℃ で添加した。得られた混合物を 60℃ で 15 分間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、2-〔1-（ベンジルオキシ）-2-クロロエチル〕-4-クロロ-N-〔（1S）-2-（6-フルオロ-2，3-ジメチルフェニル）-1-（5-オキソ-4 H-1，3，4-オキサジアゾール-2-イル）プロピル〕ベンゼンスルホンアミド（615 mg、45.2%）を得た。

30

40

【0430】

工程 9：5-（（1S）-1-（4-（ベンジルオキシ）-6-クロロ-1，1-ジオキシド-3，4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ[e][1，2]チアジン-2-イル）-2-（6-フルオロ-2，3-ジメチルフェニル）プロピル）-1，3，4-オキサジアゾール-2（3H）-オンの合成

DMF 中の 2-〔1-（ベンジルオキシ）-2-クロロエチル〕-4-クロロ-N-〔

50

(1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4H-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル]ベンゼンスルホンアミド(325mg、0.53mmol、1当量)の攪拌混合物に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(522mg、1.60mmol、3当量)を室温で少しずつ添加した。得られた混合物を60℃で60分間攪拌した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、5-(1S)-1-(4-(ベンジルオキシ)-6-クロロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン(225mg、73.6%)を得た。

【0431】

工程10: 5-(1S)-1-(6-クロロ-4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オンの合成

DCM(1.9mL)中の5-(1S)-1-(4-(ベンジルオキシ)-6-クロロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン(225mg、0.39mmol、1当量)の攪拌溶液/混合物に、窒素雰囲気下にて0℃で三塩化ホウ素(1.57mL、1.57mmol、4当量)を滴下した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応を0℃の水でクエンチした。得られた混合物をEtOAc(3x10mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1x20mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。残渣を分取TLCによって精製することで、5-(1S)-1-(6-クロロ-4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン(130mg、68.58%)を得た。

【0432】

工程11: 5-(1S)-1-(6-クロロ-1,1-ジオキシド-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オンの合成

DCM中の5-(1S)-1-(6-クロロ-4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン(130mg、0.27mmol、1当量)の攪拌溶液/混合物に、Desse-Martin(228mg、0.54mmol、2当量)を室温で少しずつ添加した。得られた混合物を室温で60分間攪拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをDCM(2x10mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、5-(1S)-1-(6-クロロ-4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン(55.8mg、42.4%)を得た。

【0433】

LC-MS(ES, m/z): M-H=477.95. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 7.87-7.61(m, 3H), 7.02-6.99(dd, J=8.4, 5.7Hz, 1H), 6.77-6.72(dd, J=12.1, 8.3Hz, 1H), 5.61-5.50(dd, J=11.9, 1.9Hz, 1H), 4.67-4.62(d, 1H), 3.92-3.86(m, 1H), 2.34-2.03(m, 6H), 1.47-1.45(dd, J=6.9, 1.2Hz, 2H), 1.29-1.2

10

20

30

40

50

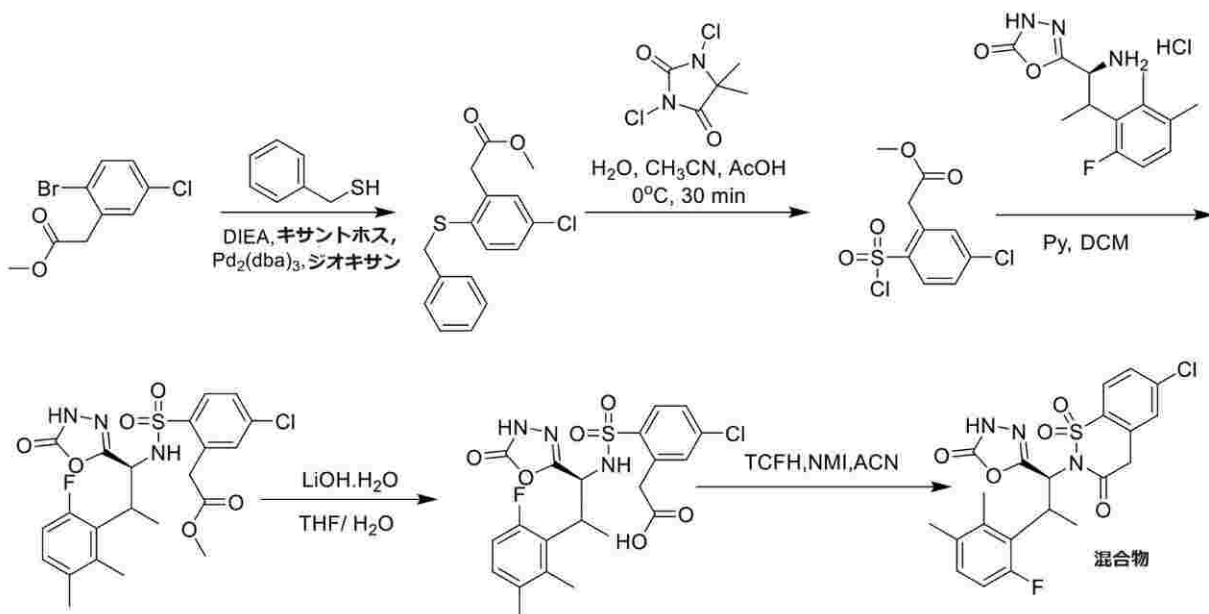
7 (dd,  $J = 21.6, 6.8 \text{ Hz}$ , 1H).

【0434】

実施例 17: 5-((1S)-1-(6-クロロ-1,1-ジオキシド-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン

【0435】

【化95】



10

20

40

50

【0436】

工程 1: メチル 2-[2-(ベンジルスルファニル)-5-クロロフェニル]アセテートの合成

100 mL の丸底フラスコに、メチル 2-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)アセテート (1 g、3.80 mmol、1 当量)、ジオキサン (10 mL、118 mmol)、およびベンジルメルカプタン (0.57 g、4.55 mmol、1.2 当量)、DIEA (1.47 g、11.4 mmol、3 当量) を添加した。上記混合物に、キサントホス (0.22 g、0.38 mmol、0.1 当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.17 g、0.19 mmol、0.05 当量) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて  $100^\circ\text{C}$  で一晩攪拌した。反応を水でクエンチした。得られた混合物を EtOAc ( $3 \times 20 \text{ mL}$ ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( $1 \times 35 \text{ mL}$ ) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、メチル 2-[2-(ベンジルスルファニル)-5-クロロフェニル]アセテート (1 g, 85.9%) を得た。

30

【0437】

工程 2: メチル 2-[5-クロロ-2-(クロロスルホニル)フェニル]アセテートの合成

50 mL の 3 口丸底フラスコに、メチル 2-[2-(ベンジルスルファニル)-5-クロロフェニル]アセテート (400 mg, 1.30 mmol, 1 当量) および  $\text{CH}_3\text{CN}$  (4 mL) を添加した。これに続いて、 $\text{H}_2\text{O}$  (244  $\mu\text{L}$ 、13.5 mmol、10 当量)、 $\text{AcOH}$  (280  $\mu\text{L}$ 、4.9 mmol、3.8 当量)、1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (513 mg、2.6 mmol、2 当量) を  $0^\circ\text{C}$  で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて  $0^\circ\text{C}$  で 30 分間攪拌した。反応を水でクエンチした。得られた混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブライン

で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。濾過後、濾液を濃縮した。これにより、メチル 2-〔5-クロロ-2-(クロロスルホニル)フェニル〕アセテート (300 mg、81.3%) を得た。

#### 【0438】

工程 3：メチル 2-(5-クロロ-2-(N-((1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)フェニル)アセテートの合成

8 mL のバイアルに、5-〔(1S)-1-アミノ-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル〕-3H-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン塩酸塩 (50 mg、0.17 mmol、1 当量) およびピリジン (2 mL、25 mmol、152 当量) を添加した。この後、DCM 中のメチル 2-〔5-クロロ-2-(クロロスルホニル)フェニル〕アセテート (141 mg、0.5 mmol、3 当量) を 0℃ で滴下した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、メチル 2-(5-クロロ-2-(N-((1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)フェニル)アセテート (80 mg、94.3%) を得た。

#### 【0439】

工程 4：2-(5-クロロ-2-(N-((1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)フェニル)酢酸の合成

8 mL のバイアルに、メチル 2-(5-クロロ-2-(N-((1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)フェニル)アセテート (20 mg、0.039 mmol、1 当量)、THF (1 mL)、水和リチウム (4.92 mg、0.12 mmol、3 当量)、 $\text{H}_2\text{O}$  (0.3 mL) を添加した。得られた混合物を 60℃ でさらに 2 時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、それ以上精製することなく、次の工程で直接使用した。

#### 【0440】

工程 5：5-((1S)-1-(6-クロロ-1,1-ジオキシド-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オンの合成

8 mL のバイアルに、2-(5-クロロ-2-(N-((1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)フェニル)酢酸 (40 mg、0.080 mmol、1 当量)、ACN (2 mL)、クロロ-N,N,N',N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロスフェート (27 mg、0.096 mmol、1.2 当量)、および N-メチルイミダゾール (23  $\mu\text{L}$ 、0.28 mmol、3.5 当量) を添加した。得られた混合物を 60℃ で一晩攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を分取 TLC によって精製することで、5-((1S)-1-(6-クロロ-1,1-ジオキシド-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オンを得た。(0.6 mg, 1.56%)  
 LC-MS (ES, m/z): [M-H]: 479.00.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.3, 5.7 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 11.8, 8.4 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.62 (s, 3H), 4.48-4.35 (m, 1H), 2.08 (d, J = 15.7 Hz, 6H), 1.52-1.42 (m, 3H), 1.3

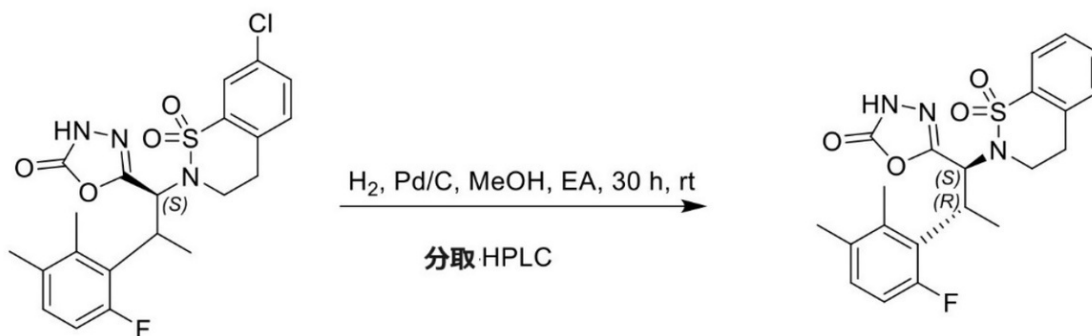
1 (s, 3H) .

【0441】

実施例18：5-((1S, 2R)-1-(1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン

【0442】

【化96】



10

【0443】

50 mLの丸底フラスコに、5-((1S)-1-(7-クロロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン(120 mg、0.26 mmol、1当量)およびMeOH(5 mL)、EtOAc(5 mL)を室温で添加した。上記混合物に、Pd/C(10%) (274 mg、2.6 mmol、10当量)を室温で少しずつ添加した。得られた混合物を水素雰囲気下にて室温で一晩攪拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをMeOH(3 x 10 mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物(100 mg)を分取HPLCによって精製することで、5-((1S, 2R)-1-(1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン(22.2 mg、21.56%)を得た。LC-MS(ES, m/z): M-H=430.10. <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 7.74(dd, J=7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.56-7.30(m, 2H), 7.26(d, J=7.6 Hz, 1H), 6.95(dd, J=8.4, 5.7 Hz, 1H), 6.70(dd, J=12.1, 8.4 Hz, 1H), 5.57(dd, J=11.8, 1.2 Hz, 1H), 4.24-3.71(m, 3H), 3.19-3.01(m, 1H), 2.89(dt, J=17.2, 7.0 Hz, 1H), 2.33(s, 3H), 2.19(s, 3H), 1.42(dd, J=7.0, 1.2 Hz, 3H) .

20

30

【0444】

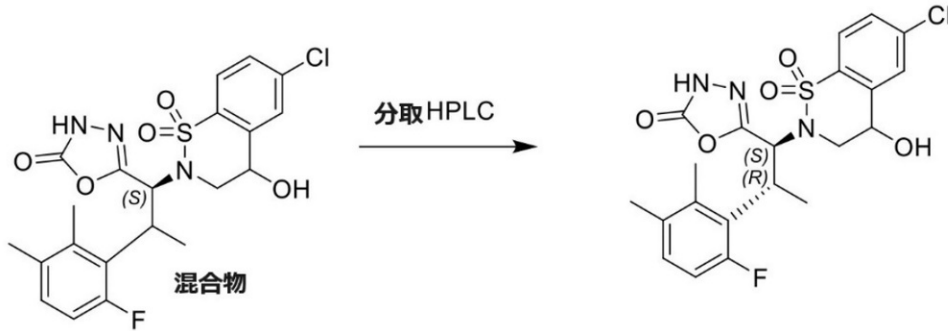
実施例19：5-((1S, 2R)-1-(6-クロロ-4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン

40

【0445】

50

## 【化 9 7】



10

## 【0 4 4 6】

実施例 16（工程 11）からの粗生成物（90 mg）をキラル分取 HPLC によって精製した。これにより、5-（（1*S*，2*R*）-1-（6-クロロ-4-ヒドロキシ-1，1-ジオキシド-3，4-ジヒドロ-2*H*-ベンゾ[e][1，2]チアジン-2-イル）-2-（6-フルオロ-2，3-ジメチルフェニル）プロピル）-1，3，4-オキサジアゾール-2（3*H*）-オンを得た。（19.7 mg，21.9%）。LC-MS（ES，*m/z*）：M-H=480.08。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，メタノール-*d*<sub>4</sub>）δ 7.77-7.31（m，3H），6.99-6.63（m，1H），5.55-5.51（dd，*J*=11.9，1.9 Hz，1H），4.87-4.60（m，1H），3.96-3.74（m，2H），3.28-3.25（m，1H），2.33-2.13（m，6H），1.45-1.26（m，2H）。

20

## 【0 4 4 7】

実施例 20：5-（（1*S*）-1-（6-クロロ-4-メチル-1，1-ジオキシド-3，4-ジヒドロ-2*H*-ベンゾ[e][1，2]チアジン-2-イル）-2-（6-フルオロ-2，3-ジメチルフェニル）プロピル）-1，3，4-オキサジアゾール-2（3*H*）-オン

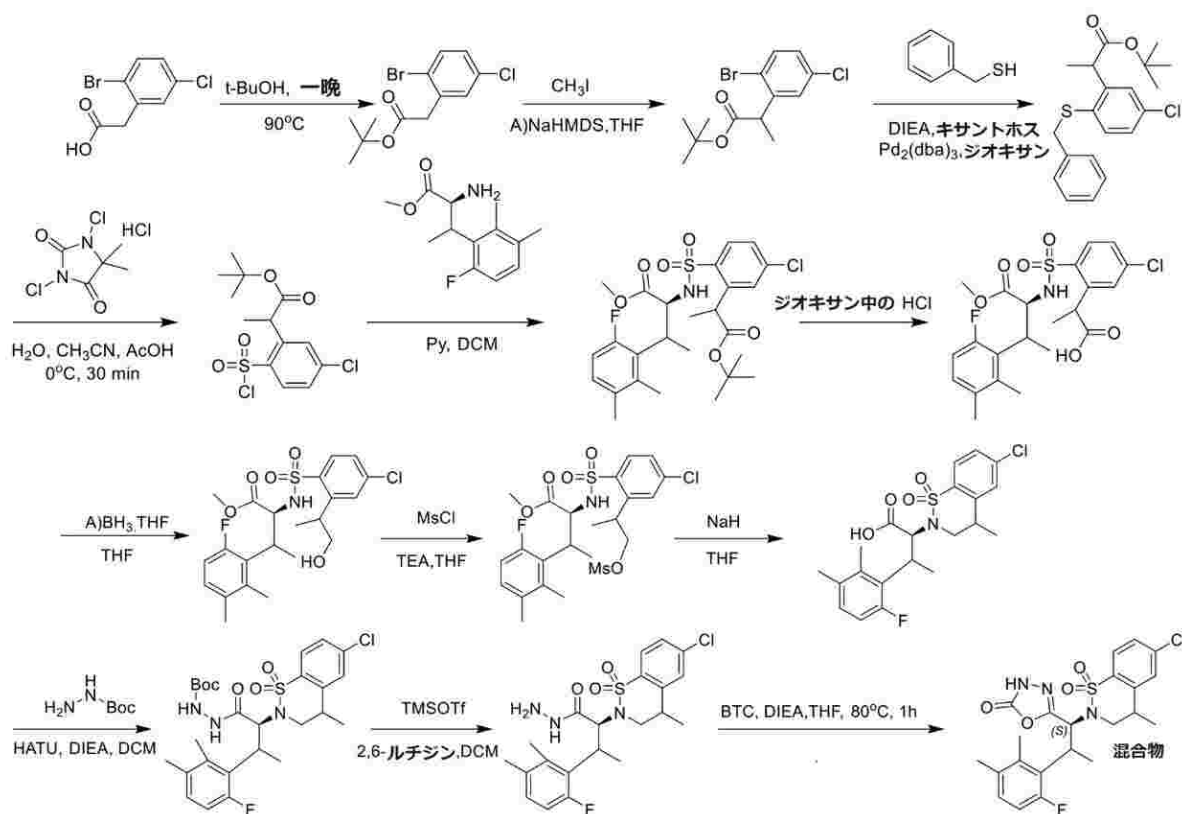
## 【0 4 4 8】

30

40

50

## 【化 9 8】



10

20

## 【0 4 4 9】

工程 1: *tert*-ブチル 2-(2-プロモ-5-クロロフェニル)プロパノエートの合成

250 mL の 3 口丸底フラスコに、*tert*-ブチル 2-(2-プロモ-5-クロロフェニル)アセテート (4 g、13 mmol、1 当量) および THF (40 mL) を室温で添加した。上記混合物に、 $\text{NaHMDS}$  (3.60 g、19.6 mmol、1.5 当量) を 0℃ で滴下した。得られた混合物を室温でさらに 45 分間攪拌した。上記混合物に、ヨウ化メチル (2.79 g、19.6 mmol、1.5 当量) を 0℃ で滴下した。得られた混合物を室温でさらに 3 時間攪拌した。反応を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (水溶液) で 0℃ でクエンチした。得られた混合物を  $\text{EtOAc}$  (3 x 35 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 x 100 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、*tert*-ブチル 2-(2-プロモ-5-クロロフェニル)プロパノエート (3 g、71.7%) を得た。

30

## 【0 4 5 0】

工程 2: *tert*-ブチル 2-[2-(ベンジルスルファニル)-5-クロロフェニル]プロパノエートの合成

40 mL のバイアルに、*tert*-ブチル 2-(2-プロモ-5-クロロフェニル)プロパノエート (2 g、6.3 mmol、1 当量)、ジオキサン (7 mL)、DIEA (2426 mg、18.8 mmol、3 当量)、およびベンジルメルカプタン (933 mg、7.5 mmol、1.2 当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (286 mg、0.31 mmol、0.05 当量)、キサントホス (362 mg、0.63 mmol、0.10 当量) を室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて 100℃ で一晩攪拌した。反応を室温の水でクエンチした。得られた混合物を  $\text{EtOAc}$  (3 x 25 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 x 35 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、*tert*-ブチル 2-[2-(ベンジルスルファニル)-5-クロロフェニル]プロ

40

50

ロパノエート (1 g, 44%) を得た。

【0451】

工程3: tert-ブチル 2-[5-クロロ-2-(クロロスルホニル)フェニル]プロパノエートの合成

100 mL の丸底フラスコに、tert-ブチル 2-[2-(ベンジルスルファニル)-5-クロロフェニル]プロパノエート (1.3 g, 3.6 mmol, 1 当量) および ACN (20 mL) を室温で添加した。上記混合物に、AcOH (3 mL)、H<sub>2</sub>O (2 mL)、および 1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (1.4 g, 7.2 mmol, 2 当量) を 0℃ で滴下した。得られた混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。反応を室温の水でクエンチした。得られた混合物を EtOAc (3 x 15 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 x 25 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、tert-ブチル 2-[5-クロロ-2-(クロロスルホニル)フェニル]プロパノエート (1.1 g, 90.2%) を得た。

10

【0452】

工程4: メチル-(2S)-2-((2-(1-(tert-ブトキシ)-1-オキソプロパン-2-イル)-4-クロロフェニル)スルホンアミド)-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタノエート

40 mL のバイアルに、メチル-(2S)-2-アミノ-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタノエート (500 mg, 2.1 mmol, 1 当量) およびピリジン (5 mL, 0.44 mmol) を室温で添加した。上記混合物に、DCM 中の tert-ブチル 2-[5-クロロ-2-(クロロスルホニル)フェニル]プロパノエート (1.1 g, 3.2 mmol, 1.6 当量) を 0℃ で滴下した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、メチル-(2S)-2-((2-(1-(tert-ブトキシ)-1-オキソプロパン-2-イル)-4-クロロフェニル)スルホンアミド)-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタノエート (900 mg, 79.5%) を得た。

20

【0453】

工程5: 2-(5-クロロ-2-(N-((2S)-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-メトキシ-1-オキソブタン-2-イル)スルファモイル)フェニル)プロパン酸の合成

100 mL の丸底フラスコに、メチル-(2S)-2-{2-[1-(tert-ブトキシ)-1-オキソプロパン-2-イル]-4-クロロベンゼンスルホンアミド}-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタノエート (500 mg, 0.92 mmol, 1 当量) および 1,4-ジオキササン (5 mL) 中の HCl (ガス)、DCM (2 mL) を室温で添加した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、2-(5-クロロ-2-(N-((2S)-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-メトキシ-1-オキソブタン-2-イル)スルファモイル)フェニル)プロパン酸 (300 mg, 67%) を得た。

30

40

【0454】

工程6: メチル-(2S)-2-((4-クロロ-2-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)スルホンアミド)-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタノエートの合成

20 mL のバイアルに、テトラヒドロフラン (3 mL) 中の BH<sub>3</sub>-THF (1.23 mL, 1.2 mmol, 2 当量) および 2-(5-クロロ-2-(N-((2S)-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-メトキシ-1-オキソブタン-2-イル)スルファモイル)フェニル)プロパン酸 (300 mg, 0.62 mmol, 1 当量) を室温で添加した。得られた混合物を室温で 20 分間攪拌した。反応を 0℃ の MeOH

50

でクエンチした。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を分取TLCによって精製することで、メチル(2S)-2-[4-クロロ-2-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド]-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタノエート(40mg、41.2%)を得た。

#### 【0455】

工程7：メチル(2S)-2-(4-クロロ-2-(1-(メチルスルホニル)オキシ)プロパン-2-イル)フェニル)スルホンアミド)-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタノエートの合成

50mLの丸底フラスコに、メチル(2S)-2-[4-クロロ-2-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド]-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタノエート(120mg、0.25mmol、1当量)およびDCM(5mL)、TEA(212μL、1.5mmol、6当量)を室温で添加した。上記混合物に、DCM中の2Mのメタンスルホニルクロリド(254μL、0.51mmol、2当量)を0℃で滴下した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応を室温の水でクエンチした。得られた混合物をDCM(3x15mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1x50mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取TLCによって精製することで、メチル(2S)-2-{4-クロロ-2-[1-(メタンスルホニルオキシ)プロパン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド}-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタノエート(40mg、85.8%)を得た。

#### 【0456】

工程8：(2S)-2-(6-クロロ-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタン酸の合成

50mLの3口丸底フラスコに、メチル(2S)-2-{4-クロロ-2-[1-(メタンスルホニルオキシ)プロパン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド}-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタノエート(100mg、0.18mmol、1当量)およびテトラヒドロフラン(10mL)を室温で入れた。上記混合物に、水素化ナトリウム(60%)(65.4mg、2.73mmol、15当量)を0℃で滴下した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を1MのHClでpH6に酸性化した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、(2S)-2-(6-クロロ-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタン酸(60mg、75.0%)を得た。

#### 【0457】

工程9：tert-ブチル2-(2S)-2-(6-クロロ-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタノイル)ヒドラジン-1-カルボキシレート

50mLの丸底フラスコに、(2S)-2-(6-クロロ-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタン酸(20mg、0.045mmol、1当量)、DCM(3mL)、tert-ブトキシカルボヒドラジド(7.81mg、0.06mmol、1.3当量)、DIEA(17.6mg、0.14mmol、3当量)、およびHATU(25.9mg、0.07mmol、1.5当量)を室温で添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。得られた混合物をDCM(3x25mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1x35mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取TLCによって精製することで、tert-ブチル2-(2S)-2-(6-クロロ-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-3-(6

ーフルオロ-2, 3-ジメチルフェニル) ブタノイル) ヒドラジン-1-カルボキシレート (20 mg、79.40%) を得た。

【0458】

工程10: (2S)-2-(6-クロロ-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1, 2]チアジン-2-イル)-3-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル) ブタンヒドラジドの合成

20 mLのバイアルに、tert-ブチル 2-(2S)-2-(6-クロロ-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1, 2]チアジン-2-イル)-3-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル) ブタノイル) ヒドラジン-1-カルボキシレート (20 mg、0.04 mmol、1当量) および DCM (2 mL)、2, 6-ルチジン (77.4 mg、0.72 mmol、20当量) を室温で添加した。上記混合物に、トリメチルシリルトリフレート (128 mg、0.58 mmol、16当量) を0℃で滴下した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、(2S)-2-(6-クロロ-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1, 2]チアジン-2-イル)-3-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル) ブタンヒドラジド (10 mg、61.03%) を得た。

10

【0459】

工程11: 5-((1S)-1-(6-クロロ-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1, 2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル) プロピル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2(3H)-オンの合成

8 mLのバイアルに、THF (1 mL) 中の(2S)-2-(6-クロロ-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1, 2]チアジン-2-イル)-3-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル) ブタンヒドラジド (10 mg、0.022 mmol、1当量)、DIEA (7.1 mg、0.055 mmol、2.5当量)、およびジトリクロロメチルカーボネート (3.3 mg、0.011 mmol、0.5当量) を室温で添加した。得られた混合物を80℃で1時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物をキラル分取HPLCによって精製した。これにより、6-クロロ-2-[(1S)-2-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) プロピル]-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-1ラムダ6, 2-ベンゾチアジン-1, 1-ジオン (4.6 mg、43.4%) を得た。LC-MS m/z: 478 (M-1). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.98 (s, 1H), 7.77 (dd, J=8.4, 3.6 Hz, 1H), 7.61-7.48 (m, 2H), 7.03 (dd, J=8.6, 6.0 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J=12.5, 8.4, 4.3 Hz, 1H), 5.41 (dd, J=11.7, 2.0 Hz, 1H), 4.08-3.94 (m, 1H), 3.81 (q, J=8.7, 8.2 Hz, 1H), 3.71-3.55 (m, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.27 (d, J=8.6 Hz, 3H), 2.17 (d, J=2.2 Hz, 3H), 1.30 (td, J=13.3, 12.5, 6.9 Hz, 6H).

20

30

40

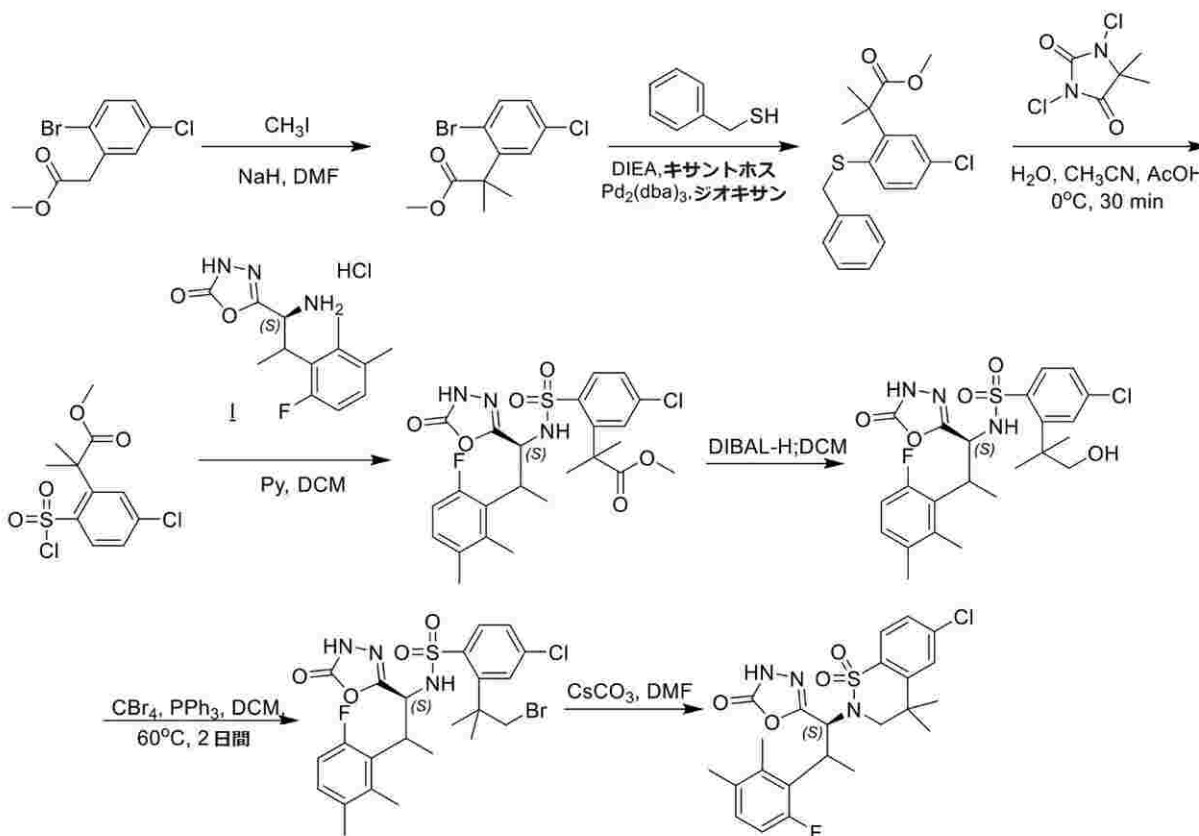
【0460】

実施例21: 5-((1S)-1-(6-クロロ-4, 4-ジメチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1, 2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル) プロピル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2(3H)-オン

【0461】

50

## 【化 9 9】



10

20

## 【0462】

工程 1：メチル 2-（2-ブロモ-5-クロロフェニル）-2-メチルプロパノエートの合成

DMF 中のメチル 2-（2-ブロモ-5-クロロフェニル）アセテート（5 g、18.9 mmol、1 当量）の溶液に、水素化ナトリウム（油中 60%、3 g）を 0℃で添加した。混合物を 1 時間攪拌した。CH<sub>3</sub>I（3.5 mL、57 mmol、3 当量）を添加し、混合物を室温に温め、一晩攪拌した。反応を室温で飽和 NH<sub>4</sub>Cl（水溶液）でクエンチした。得られた混合物を EtOAc（3 x 50 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（3 x 50 mL）で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、メチル 2-（2-ブロモ-5-クロロフェニル）-2-メチルプロパノエート（4.2 g、75.9%）を得た。

30

## 【0463】

工程 2：メチル 2-〔2-（ベンジルスルファニル）-5-クロロフェニル〕-2-メチルプロパノエートの合成

50 mL の丸底フラスコに、メチル 2-（2-ブロモ-5-クロロフェニル）-2-メチルプロパノエート（2.54 g、8.7 mmol、1 当量）およびジオキサン（25 mL）を室温で添加した。上記混合物に、DIEA（4.6 mL、26.3 mmol、3 当量）、キサントホス（1.01 g、1.74 mmol、0.2 当量）、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>（0.80 g、0.87 mmol、0.1 当量）、ベンジルメルカプタン（1.23 mL、10.4 mmol、1.2 当量）を室温で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて 110℃でさらに一晩攪拌した。得られた混合物を EtOAc（3 x 50 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（1 x 200 mL）で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、メチル 2-〔2-（ベンジルスルファニル）-5-クロロフェニル〕-2-メチルプロパノエート（900 g、30.85%）を得た。

40

50

## 【0464】

工程3：メチル2-[5-クロロ-2-(クロロスルホニル)フェニル]-2-メチルプロパノエートの合成

CH<sub>3</sub>CN (10 mL) 中のメチル2-[2-(ベンジルスルファニル)-5-クロロフェニル]-2-メチルプロパノエート (900 mg、2.7 mmol、1当量) の攪拌溶液に、AcOH (1.5 mL)、H<sub>2</sub>O (1 mL)、および1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (1060 mg、5.4 mmol、2.0当量) を0℃で少しずつ添加した。得られた混合物を0℃で30分間攪拌した。得られた混合物をEtOAc (2 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 x 50 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、メチル2-[5-クロロ-2-(クロロスルホニル)フェニル]-2-メチルプロパノエート (620 g、74.1%) を得た。

10

## 【0465】

工程4：メチル2-(5-クロロ-2-(N-((1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)フェニル)-2-メチルプロパノエートの合成

DCM (5 mL、78.7 mmol) 中の5-[(1S)-1-アミノ-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル]-3H-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン塩酸塩 (620 mg、2.06 mmol、1当量) の攪拌溶液に、ピリジン (500 μL、6.2 mmol、3当量) およびメチル2-[5-クロロ-2-(クロロスルホニル)フェニル]-2-メチルプロパノエート (767 mg、2.47 mmol、1.2当量) を0℃で少しずつ添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、メチル2-(5-クロロ-2-(N-((1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)フェニル)-2-メチルプロパノエート (764 mg、69%) を得た。

20

## 【0466】

工程5：4-クロロ-N-[(1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4H-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル]-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

DCM中のメチル2-(5-クロロ-2-(N-((1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)フェニル)-2-メチルプロパノエート (210 mg、0.39 mmol、1当量) の攪拌溶液に、DIBAL-H (780 μL、1.2 mmol、3当量) を窒素雰囲気下にて0℃で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて室温で30分間攪拌した。上記混合物に、DIBAL-H (390 μL、0.58 mmol、1.5当量) を0℃で滴下した。得られた混合物を室温でさらに30分間攪拌した。反応を0℃の水でクエンチした。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、4-クロロ-N-[(1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4H-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル]-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (70 mg、35.2%) を得た。

30

40

## 【0467】

工程6：-(1-ブロモ-2-メチルプロパン-2-イル)-4-クロロ-N-[(1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4H-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル]ベンゼンスルホンアミドの合成

DCM中の4-クロロ-N-[(1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェ

50

ニル) - 1 - (5-オキソ-4H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) プロピル] - 2 - (1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド (50 mg、0.098 mmol、1 当量) および  $\text{PPh}_3$  (51 mg、0.2 mmol、2 当量) の攪拌溶液に、 $\text{CBr}_4$  (49 mg、0.15 mmol、1.5 当量) を室温で少しずつ添加した。得られた混合物を 40 °C で 2 日間攪拌した。残渣を分取 TLC (PE/EtOAc 1:1) によって精製することで、2 - (1-ブロモ-2-メチルプロパン-2-イル) - 4-クロロ-N - [(1S) - 2 - (6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル) - 1 - (5-オキソ-4H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) プロピル] ベンゼンスルホンアミド (35 mg、62.3%) を得た。

【0468】

工程 7: 5 - ((1S) - 1 - (6-クロロ-4, 4-ジメチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1, 2]チアジン-2-イル) - 2 - (6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル) プロピル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2 (3H) - オンの合成

25 mL の丸底フラスコに、2 - (1-ブロモ-2-メチルプロパン-2-イル) - 4-クロロ-N - [(1S) - 2 - (6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル) - 1 - (5-オキソ-4H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) プロピル] ベンゼンスルホンアミド (30 mg、0.052 mmol、1 当量) および DMF (500  $\mu\text{L}$ ) を室温で添加した。上記混合物に、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (34 mg、0.10 mmol、2 当量) を室温で添加した。得られた混合物を 60 °C で 1 時間攪拌した。粗生成物 (25 mg) を分取 HPLC によって精製することで、5 - ((1S) - 1 - (6-クロロ-4, 4-ジメチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1, 2]チアジン-2-イル) - 2 - (6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル) プロピル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2 (3H) - オン (4.0 mg、15.5%) を得た。LC-MS: (ES, m/z): [M-H]<sup>+</sup> = 492.05. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.04-7.02 (dd, J = 8.4, 5.8 Hz, 1H), 6.80-6.75 (dd, J = 12.0, 8.4 Hz, 1H), 5.68-5.65 (m, 1H), 3.92-3.64 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.50-1.45 (m, 3H), 1.29 (s, 3H)。

【0469】

実施例 22: 5 - ((1S, 2R) - 1 - (6-クロロ-4, 4-ジフルオロ-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1, 2]チアジン-2-イル) - 2 - (6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル) プロピル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2 (3H) - オン

【0470】

10

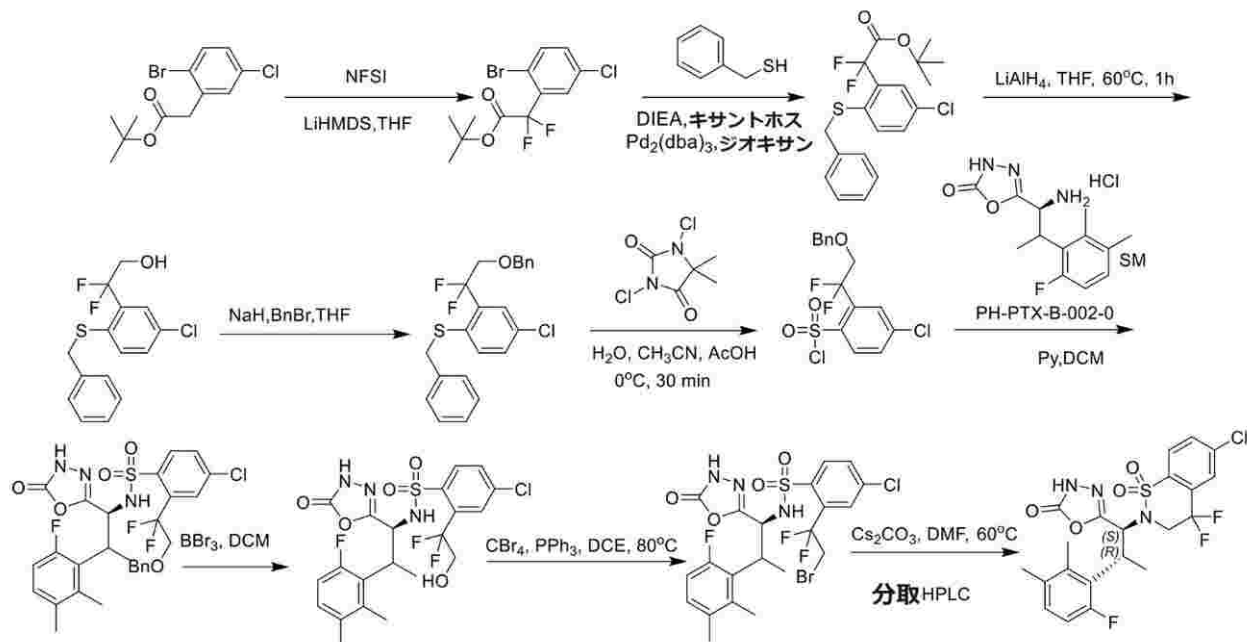
20

30

40

50

## 【化100】



10

## 【0471】

20

工程1：tert-ブチル2-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)-2,2-ジフルオロアセテートの合成

250 mLの丸底フラスコにおいて、THF (100 mL) 中のtert-ブチル2-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)アセテート (10 g、32.7 mmol、1当量) の溶液に、LiHMDS (THF中1 M、163 mL) をN<sub>2</sub>雰囲気下にて-78°Cで滴下した。反応混合物を10分間-78°Cで攪拌した。その後、3 mLのTHF中のN-フルオロベンゼンスルホンイミド (31 g、98.2 mmol、3当量) の溶液を滴下し、混合物を10時間攪拌した。反応を水/飽和NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) でクエンチし、その後、混合物をEtOAc (2×150 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (300 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空中で濃縮することで、粗生成物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー (PE) によって直接精製した。これにより、tert-ブチル2-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)-2,2-ジフルオロアセテート (7 g、62.6%) を得た。

30

## 【0472】

工程2：tert-ブチル2-[2-(ベンジルスルファニル)-5-クロロフェニル]-2,2-ジフルオロアセテートの合成

250 mLの丸底フラスコに、ジオキサン (112 mL) 中のtert-ブチル2-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)-2,2-ジフルオロアセテート (7 g、20.5 mmol、1当量)、ベンジルメルカプタン (3050 mg、24.6 mmol、1.2当量)、DIEA (7950 mg、61.5 mmol、3当量)、キサントホス (2372 mg、4.1 mmol、0.2当量)、およびPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1877 mg、2.1 mmol、0.1当量) を室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて110°Cで2時間攪拌した。反応を室温の水でクエンチした。得られた混合物をEtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3×10 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、tert-ブチル2-[2-(ベンジルスルファニル)-5-クロロフェニル]-2,2-ジフルオロアセテート (4.9 g、59.0%) を得た。

40

## 【0473】

工程3：2-[2-(ベンジルスルファニル)-5-クロロフェニル]-2,2-ジフル

50

## オロエタノールの合成

100 mLの3口丸底フラスコに、THF中のtert-ブチル2-[2-(ベンジルスルファニル)-5-クロロフェニル]-2,2-ジフルオロアセテート(3800 mg、9.9 mmol、1当量)の溶液を添加し、その後、LiAlH<sub>4</sub>(THF中2 mol/L)(10 mL、20 mmol、2.0当量)を室温で滴下した。得られた混合物を、空気雰囲気下にて60℃で30分間攪拌した。反応を室温の水でクエンチした。得られた混合物をDCMで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、2-[2-(ベンジルスルファニル)-5-クロロフェニル]-2,2-ジフルオロエタノール(1033 mg、33.2%)を得た。

10

【0474】

## 工程4：2-[2-(ベンジルオキシ)-1,1-ジフルオロエチル]-1-(ベンジルスルファニル)-4-クロロベンゼンの合成

50 mLの丸底フラスコに、THF中の2-[2-(ベンジルスルファニル)-5-クロロフェニル]-2,2-ジフルオロエタノール(1033 mg、3.3 mmol、1当量)の溶液を添加し、窒素雰囲気下にて0℃で30分間、60% NaH(118 mg、4.9 mmol、1.5当量)で処理し、その後、(ブロモメチル)ベンゼン(674 mg、3.94 mmol、1.2当量)を0℃で滴下した。得られた混合物を空気雰囲気下にて室温で一晩攪拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、2-[2-(ベンジルオキシ)-1,1-ジフルオロエチル]-1-(ベンジルスルファニル)-4-クロロベンゼン(1069 mg、80.5%)を得た。

20

【0475】

## 工程5：2-[2-(ベンジルオキシ)-1,1-ジフルオロエチル]-4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの合成

50 mLの丸底フラスコに、MeCN中の2-[2-(ベンジルオキシ)-1,1-ジフルオロエチル]-1-(ベンジルスルファニル)-4-クロロベンゼン(1069 mg、2.6 mmol、1当量)の溶液を添加した。混合物に、H<sub>2</sub>O(590 μL)およびAcOH(855 μL)を0℃で添加し、その後、1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(1040 mg、5.3 mmol、2.0当量)を0℃で少しずつ添加した。得られた混合物を空気雰囲気下にて0℃で30分間攪拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、2-[2-(ベンジルオキシ)-1,1-ジフルオロエチル]-4-クロロベンゼンスルホニルクロリド(800 mg、79.5%)を得た。

30

【0476】

## 工程6：2-[2-(ベンジルオキシ)-1,1-ジフルオロエチル]-4-クロロ-N-[(1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4H-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル]ベンゼンスルホンアミドの合成

5-[(1S)-1-アミノ-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル]-3H-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン塩酸塩(237 mg、0.79 mmol、1当量)およびピリジン(3 mL)の攪拌溶液に、DCM中の2-[2-(ベンジルオキシ)-1,1-ジフルオロエチル]-4-クロロベンゼンスルホニルクロリド(300 mg、0.79 mmol、1当量)を0℃で滴下した。得られた混合物をEtOAc(2 x 10 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1 x 20 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、2-[2-(ベンジルオキシ)-1,1-ジフルオロエチル]-4-クロロ-N-[(1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4H-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル]ベンゼンスルホンアミド(300 mg、62.5%)を得た。

40

【0477】

50

工程 7: 4-クロロ-2-(1, 1-ジフルオロ-2-ヒドロキシエチル)-N-[(1S)-2-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル]ベンゼンスルホンアミドの合成

25 mL の丸底フラスコに、DCM (2 mL) 中の 2-[2-(ベンジルオキシ)-1-ジフルオロエチル]-4-クロロ-N-[(1S)-2-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル]ベンゼンスルホンアミド (587 mg、0.96 mmol、1 当量) を添加し、その後、 $\text{BBr}_3$  (2900  $\mu\text{L}$ 、2.9 mmol、3.0 当量) を 0 °C で滴下した。得られた混合物を空気雰囲気下にて 0 °C で 30 分間攪拌した。その後、得られた混合物を空気雰囲気下にて室温で 2 時間攪拌した。反応を 0 °C の水でクエンチした。得られた混合物を DCM (2 x 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、4-クロロ-2-(1, 1-ジフルオロ-2-ヒドロキシエチル)-N-[(1S)-2-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル]ベンゼンスルホンアミド (300 mg、60%) を得た。

10

【0478】

工程 8: 2-(2-ブロモ-1, 1-ジフルオロエチル)-4-クロロ-N-[(1S)-2-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル]ベンゼンスルホンアミドの合成

25 mL の丸底フラスコにおいて、DCE (3 mL) 中の 4-クロロ-2-(1, 1-ジフルオロ-2-ヒドロキシエチル)-N-[(1S)-2-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル]ベンゼンスルホンアミド (232 mg、0.45 mmol、1 当量)、および  $\text{CBr}_4$  (222 mg、0.67 mmol、1.5 当量) の溶液を添加した。混合物に、 $\text{PPh}_3$  (234 mg、0.89 mmol、2 当量) を室温で少しずつ添加した。得られた混合物を空気雰囲気下にて 80 °C で一晩攪拌した。残渣を分取 TLC によって精製することで、2-(2-ブロモ-1, 1-ジフルオロエチル)-4-クロロ-N-[(1S)-2-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル]ベンゼンスルホンアミド (184 mg、70.8%) を得た。

20

30

【0479】

工程 9: 5-((1S, 2R)-1-(6-クロロ-4, 4-ジフルオロ-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1, 2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル)プロピル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2(3H)-オンの合成

DMF (2 mL、1.29 mmol) 中の 2-(2-ブロモ-1, 1-ジフルオロエチル)-4-クロロ-N-[(1S)-2-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル]ベンゼンスルホンアミド (185 mg、0.32 mmol、1 当量) の攪拌溶液に、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (207 mg、0.63 mmol、2 当量) を室温で少しずつ添加した。得られた混合物を 60 °C で 1 時間攪拌した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、5-((1S)-1-(6-クロロ-4, 4-ジフルオロ-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1, 2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル)プロピル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2(3H)-オン (75 mg、47.1%) を得た。

40

【0480】

生成物 (75 mg) を分取 HPLC によってさらに精製することで、6-クロロ-4, 4-ジフルオロ-2-[(1S, 2R)-2-(6-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル]

50

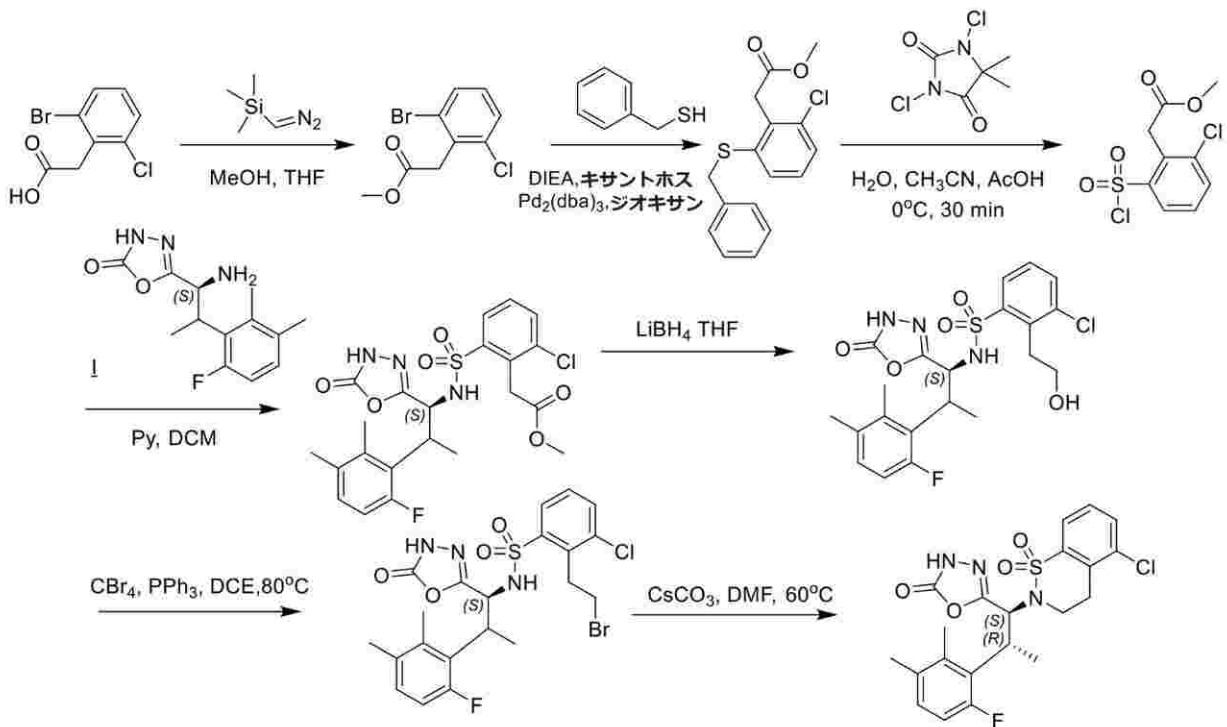
−3H−1ラムダ6, 2−ベンゾチアジン−1, 1−ジオン (17.7mg、23.4%)を得た。LC−MS (ES, m/z): [M/2+H]<sup>+</sup>=251.90. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO−d<sub>6</sub>) δ 12.28 (s, 1H), 8.05−8.00 (m, 2H), 7.95−7.92 (dd, J=8.5, 2.1Hz, 1H), 7.08−7.03 (dd, J=8.4, 5.8Hz, 1H), 6.91−6.84 (dd, J=12.3, 8.4Hz, 1H), 5.65−5.60 (m, 1H), 4.62−4.54 (m, 2H), 3.95−3.88 (tt, J=13.5, 6.3Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.33−1.24 (m, 3H).

【0481】

実施例23: 5−((1S, 2R)−1−(5−クロロ−1, 1−ジオキシド−3, 4−ジヒドロ−2H−ベンゾ[e][1, 2]チアジン−2−イル)−2−(6−フルオロ−2, 3−ジメチルフェニル)プロピル)−1, 3, 4−オキサジアゾール−2(3H)−オン

【0482】

【化101】



【0483】

工程1: メチル2−(2−ブロモ−6−クロロフェニル)アセテートの合成

40mLの丸底フラスコに、(2−ブロモ−6−クロロフェニル)酢酸(3g、12mmol、1当量)、トリメチルシリルジアゾメタン(2.75g、24mmol、2.0当量)、THF(30mL)、およびMeOH(10mL)を室温で添加した。その後、トリメチルシリルジアゾメタン(2.75g、24mmol、2.0当量)を0°Cで添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて室温で3時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、メチル2−(2−ブロモ−6−クロロフェニル)アセテート(3g、94.7%)を得た。

【0484】

工程2: メチル2−[2−(ベンジルスルファニル)−6−クロロフェニル]アセテートの合成

40mLの丸底フラスコに、メチル2−(2−ブロモ−6−クロロフェニル)アセテート(3.2g、12.1mmol、1当量)、ベンジルメルカプタン(1809mg、14.6mmol、1.2当量)、DIEA(4708mg、36mmol、3.0当量)

、キサントホス（1405mg、2.4mmol、0.2当量）、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （1112mg、1.2mmol、0.1当量）、およびジオキサン（20mL）を室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて100℃で一晩攪拌した。得られた混合物をEtOAc（3×20mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（2×10mL）で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをDCM（3×10mL）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、メチル2-[2-(ベンジルスルファニル)-6-クロロフェニル]アセテート（3g、80.5%）を得た。

【0485】

工程3：メチル2-[2-クロロ-6-(クロロスルホニル)フェニル]アセテートの合成

8mLのバイアルに、2-[2-(ベンジルスルファニル)-6-クロロフェニル]アセテート（1000mg、3.26mmol、1当量）および $\text{CH}_3\text{CN}$ （10mL）を室温で添加した。上記混合物に、 $\text{H}_2\text{O}$ （500 $\mu\text{L}$ ）および $\text{AcOH}$ （700 $\mu\text{L}$ ）を添加し、その後、1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン（1284mg、6.5mmol、2当量）を0℃で滴下した。得られた混合物を0℃でさらに30分間攪拌した。得られた混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、メチル2-[2-クロロ-6-(クロロスルホニル)フェニル]アセテート（800mg、86.7%）を得た。

【0486】

工程4：メチル2-(2-クロロ-6-(N-((1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)フェニル)アセテートの合成

40mLのバイアルに、メチル2-[2-クロロ-6-(クロロスルホニル)フェニル]アセテート（1000mg、3.5mmol、1当量）、ピリジン（2mL）、およびDCM（10mL）を添加した。混合物に、5-[(1S)-1-アミノ-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル]-3H-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン（937mg、3.53mmol、1当量）を0℃で添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。得られた混合物をDCMで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、メチル2-(2-クロロ-6-(N-((1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)フェニル)アセテート（500mg、27.7%）を得た。

【0487】

工程5：3-クロロ-N-[(1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4H-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル]-2-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミドの合成

20mLのバイアルに、2-(2-クロロ-6-(N-((1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)フェニル)アセテート（600mg、1.17mmol、1当量）、THF（3mL）、その後、1Mの $\text{LiBH}_4$ （879 $\mu\text{L}$ 、1.76mmol、1.5当量）を滴下した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、3-クロロ-N-[(1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4H-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル]-2-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド（200mg、35.3%）を得た。

## 【0488】

工程6：2-（2-ブロモエチル）-3-クロロ-N-〔（1S）-2-（6-フルオロ-2，3-ジメチルフェニル）-1-（5-オキソ-4H-1，3，4-オキサジアゾール-2-イル）プロピル〕ベンゼンスルホンアミドの合成

40 mLのバイアルに、3-クロロ-N-〔（1S）-2-（6-フルオロ-2，3-ジメチルフェニル）-1-（5-オキソ-4H-1，3，4-オキサジアゾール-2-イル）プロピル〕-2-（2-ヒドロキシエチル）ベンゼンスルホンアミド（400 mg、0.83 mmol、1当量）、DCE（10 mL）、PPh<sub>3</sub>（433 mg、1.65 mmol、2.0当量）、およびCBr<sub>4</sub>（411 mg、1.24 mmol、1.5当量）を添加した。得られた混合物を80℃で一晩攪拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、2-（2-ブロモエチル）-3-クロロ-N-〔（1S）-2-（6-フルオロ-2，3-ジメチルフェニル）-1-（5-オキソ-4H-1，3，4-オキサジアゾール-2-イル）プロピル〕ベンゼンスルホンアミド（90 mg、19.9%）を得た。

10

## 【0489】

工程7：5-（（1S，2R）-1-（5-クロロ-1，1-ジオキシド-3，4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1，2]チアジン-2-イル）-2-（6-フルオロ-2，3-ジメチルフェニル）プロピル）-1，3，4-オキサジアゾール-2（3H）-オンの合成

8 mLのバイアルに、2-（2-ブロモエチル）-3-クロロ-N-〔（1S）-2-（6-フルオロ-2，3-ジメチルフェニル）-1-（5-オキソ-4H-1，3，4-オキサジアゾール-2-イル）プロピル〕ベンゼンスルホンアミド（80 mg、0.15 mmol、1当量）、DMF（2 mL）、およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（95.3 mg、0.29 mmol、2当量）を室温で添加した。得られた混合物を60℃で30分間攪拌した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。粗生成物をキラル分取HPLCによって精製した。これにより、5-クロロ-2-〔（1S，2R）-2-（6-フルオロ-2，3-ジメチルフェニル）-1-（5-オキソ-4H-1，3，4-オキサジアゾール-2-イル）プロピル〕-3，4-ジヒドロ-1ラムダ6，2-ベンゾチアジン-1，1-ジオン（18.1 mg、26.5%）を得た。LCMS（ES，m/z）：M-H=464.10. <sup>1</sup>H NMR（300 MHz，メタノール-d<sub>4</sub>）δ 7.77（dd，J=7.9，1.2 Hz，1H），7.62（dd，J=8.1，1.3 Hz，1H），7.48-7.37（m，1H），7.00（dd，J=8.5，5.8 Hz，1H），6.74（dd，J=12.1，8.4 Hz，1H），5.52（dd，J=11.8，1.7 Hz，1H），4.19（dt，J=14.3，7.0 Hz，1H），4.04（dt，J=14.8，6.5 Hz，1H），3.94-3.84（m，1H），3.03（td，J=6.8，2.4 Hz，2H），2.33（s，3H），2.21（s，3H），1.43（dd，J=6.9，1.2 Hz，3H）。

20

30

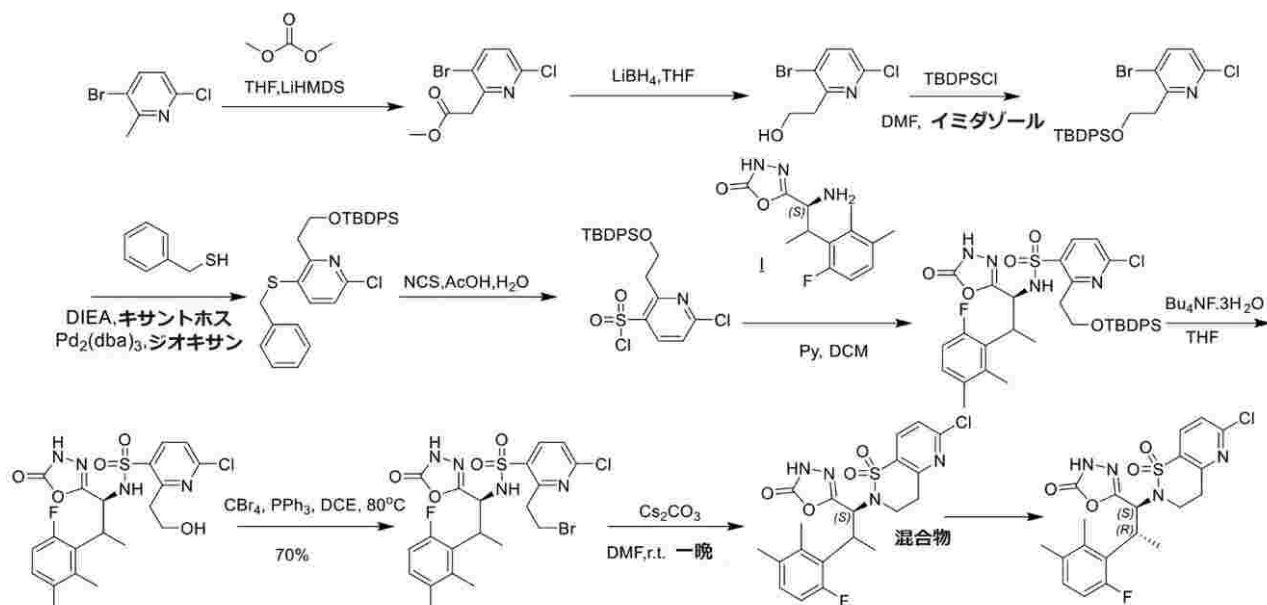
## 【0490】

実施例24：5-（（1S，2R）-1-（6-クロロ-1，1-ジオキシド-3，4-ジヒドロ-2H-ピリド[2，3-e][1，2]チアジン-2-イル）-2-（6-フルオロ-2，3-ジメチルフェニル）プロピル）-1，3，4-オキサジアゾール-2（3H）-オン

40

## 【0491】

## 【化 1 0 2】



10

## 【0 4 9 2】

工程 1：メチル 2-（3-ブromo-6-クロロピリジン-2-イル）アセテートの合成

THF 中の 3-ブromo-6-クロロ-2-メチルピリジン（5 g、24.2 mmol、1 当量）および LiHMDS（36.3 mL、36.3 mmol、1.5 当量）の溶液を窒素雰囲気下にて 0℃ で 1 時間撹拌した。上記混合物に、ジメチルカーボネート（3.06 mL、36.3 mmol、1.5 当量）を 0℃ で少しずつ添加した。得られた混合物を 0℃ で 1 時間撹拌した。飽和 NH<sub>4</sub>Cl（水溶液）（200 mL）を室温で添加することによって反応をクエンチした。得られた混合物を EtOAc（2×200 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（1×200 mL）で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、メチル 2-（3-ブromo-6-クロロピリジン-2-イル）アセテート（5.54 g、86.5%）を得た。

20

30

## 【0 4 9 3】

工程 2：2-（3-ブromo-6-クロロピリジン-2-イル）エタノールの合成

50 mL の丸底フラスコに、メチル 2-（3-ブromo-6-クロロピリジン-2-イル）アセテート（5.54 g、20.9 mmol、1 当量）および THF（55 mL）を室温で添加した。上記混合物に、LiBH<sub>4</sub>（15.7 mL、31.4 mmol、1.5 当量）を 0℃ で滴下した。反応混合物を 35℃ で一晩撹拌した。得られた混合物を EtOAc（30 mL）で希釈した。溶液を 1×90 mL の HCl（0.5 M）で洗浄した。水相を EtOAc（2×30 mL）で再抽出した。合わせた有機層をブライン（1×30 mL）で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、2-（3-ブromo-6-クロロピリジン-2-イル）エタノール（3.36 g、67.8%）を得た。

40

## 【0 4 9 4】

工程 3：3-ブromo-2-〔2-〔（tert-ブチルジフェニルシリル）オキシ〕エチル〕-6-クロロピリジンの合成

20 mL のバイアルに、2-（3-ブromo-6-クロロピリジン-2-イル）エタノール（3.36 g、14.2 mmol、1 当量）、DMF（33 mL）、イミダゾール（3.87 g、56.8 mmol、4 当量）、および TBDPSCl（5.54 mL、21.3 mmol、1.5 当量）を室温で添加した。得られた混合物を空気雰囲気下にて室温で 1 時間撹拌した。得られた混合物を水でクエンチし、EtOAc（2×50 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（1×50 mL）で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥さ

50

せた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取TLCによって精製することで、3-ブromo-2-{2-[tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ]エチル}-6-クロロピリジン(6.69g、99.2%)を得た。

【0495】

工程4: 3-(ベンジルスルファニル)-2-{2-[tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ]エチル}-6-クロロピリジンの合成

10 mLのバイアルに、3-ブromo-2-{2-[tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ]エチル}-6-クロロピリジン(520mg、1.1mmol、1当量)、ジオキサン(3mL)、DIEA(381μL、2.19mmol、2当量)、キサントホス(63mg、0.11mmol、0.1当量)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(50mg、0.06mmol、0.05当量)、およびベンジルメルカプタン(166μL、1.42mmol、1.3当量)を室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて85℃で3時間攪拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをEtOAc(3×10mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取TLCによって精製することで、3-(ベンジルスルファニル)-2-{2-[tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ]エチル}-6-クロロピリジン(210mg、37%)を得た。

10

【0496】

工程5: 2-(2-(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)エチル)-6-クロロピリジン-3-塩化スルホニルの合成

25 mLの丸底フラスコに、3-(ベンジルスルファニル)-2-{2-[tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ]エチル}-6-クロロピリジン(1.5g、2.90mmol、1当量)、AcOH(13.5mL)、およびH<sub>2</sub>O(4.50mL)を室温で添加した。上記混合物に、NCS(1.16g、8.69mmol、3当量)を0℃で少しずつ添加した。反応混合物を室温でさらに2時間攪拌した。得られた混合物をEtOAc(2×20mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(1×10mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、2-[2-[tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ]エチル]-6-クロロピリジン-3-スルホニルクロリド(950mg、66.4%)を得た。

20

【0497】

工程6: 2-(2-(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)エチル)-6-クロロ-N-((1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)ピリジン-3-スルホンアミドの合成

20 mLのバイアルに、2-[2-[tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ]エチル]-6-クロロピリジン-3-スルホニルクロリド(0.93g、1.89mmol、1当量)およびピリジン(3mL)を室温で添加した。上記混合物に、DCM(3mL)中の5-[(1S)-1-アミノ-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル]-3H-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン(500mg、1.89mmol、1当量)を0℃で滴下した。得られた混合物を室温でさらに1時間攪拌した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、2-(2-(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)エチル)-6-クロロ-N-((1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)ピリジン-3-スルホンアミド(840mg、61.6%)を得た。

30

40

【0498】

工程7: 6-クロロ-N-[(1S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4H-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル]-2-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-スルホンアミドの合成

50 mLの丸底フラスコに、THF(17mL)中の2-(2-(tert-ブチル

50

ジフェニルシリル) オキシ) エチル) - 6 - クロロ - N - ( ( 1 S ) - 2 - ( 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジメチルフェニル ) - 1 - ( 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) プロピル ) ピリジン - 3 - スルホンアミド ( 8 4 8 m g 、 1 . 1 7 m m o l 、 1 当量 ) および T B A F ( 3 6 7 m g 、 1 . 4 1 m m o l 、 1 . 2 当量 ) を室温で添加した。得られた混合物を空気雰囲気下にて室温で一晩攪拌した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、6 - クロロ - N - [ ( 1 S ) - 2 - ( 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジメチルフェニル ) - 1 - ( 5 - オキソ - 4 H - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) プロピル ] - 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピリジン - 3 - スルホンアミド ( 4 6 4 m g 、 8 1 . 6 % ) を得た。

【 0 4 9 9 】

工程 8 : 6 - クロロ - 2 - ( 2 - クロロエチル ) - N - [ ( 1 S ) - 2 - ( 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジメチルフェニル ) - 1 - ( 5 - オキソ - 4 H - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) プロピル ] ピリジン - 3 - スルホンアミドの合成

1 0 m L の丸底フラスコに、6 - クロロ - N - [ ( 1 S ) - 2 - ( 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジメチルフェニル ) - 1 - ( 5 - オキソ - 4 H - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) プロピル ] - 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピリジン - 3 - スルホンアミド ( 4 6 4 m g 、 0 . 9 6 m m o l 、 1 当量 ) 、 D C E ( 2 m L ) 、 C B r <sub>4</sub> ( 4 7 0 m g 、 1 . 4 4 m m o l 、 1 . 5 当量 ) 、および P P h <sub>3</sub> ( 5 0 1 m g 、 1 . 9 1 m m o l 、 2 当量 ) を室温で添加した。反応混合物を空気雰囲気下にて 7 0 ° C で 1 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、6 - クロロ - 2 - ( 2 - クロロエチル ) - N - [ ( 1 S ) - 2 - ( 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジメチルフェニル ) - 1 - ( 5 - オキソ - 4 H - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) プロピル ] ピリジン - 3 - スルホンアミド ( 2 7 8 m g 、 5 7 . 7 % ) を得た。

【 0 5 0 0 】

工程 9 : 5 - ( ( 1 S , 2 R ) - 1 - ( 6 - クロロ - 1 , 1 - ジオキシド - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 3 - e ] [ 1 , 2 ] チアジン - 2 - イル ) - 2 - ( 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジメチルフェニル ) プロピル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オンの合成

1 0 m L のバイアルに、2 - ( 2 - ブロモエチル ) - 6 - クロロ - N - [ ( 1 S ) - 2 - ( 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジメチルフェニル ) - 1 - ( 5 - オキソ - 4 H - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) プロピル ] ピリジン - 3 - スルホンアミド ( 1 3 6 m g 、 0 . 2 5 m m o l 、 1 当量 ) 、 C s <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 3 6 0 m g 、 1 . 1 0 m m o l 、 2 当量 ) 、 D M F ( 4 . 1 m L ) を室温で添加した。得られた混合物を空気雰囲気下にて室温で一晩攪拌した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、5 - ( ( 1 S ) - 1 - ( 6 - クロロ - 1 , 1 - ジオキシド - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 3 - e ] [ 1 , 2 ] チアジン - 2 - イル ) - 2 - ( 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジメチルフェニル ) プロピル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オン ( 1 5 0 m g 、 5 8 . 2 % ) を得た。生成物を逆相フラッシュクロマトグラフィーによってさらに精製した。これにより、5 - ( ( 1 S , 2 R ) - 1 - ( 6 - クロロ - 1 , 1 - ジオキシド - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 3 - e ] [ 1 , 2 ] チアジン - 2 - イル ) - 2 - ( 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジメチルフェニル ) プロピル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オン ( 3 3 . 4 m g 、 6 0 . 4 2 % ) を得た。L C M S ( E S , m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 6 7 . 0 5 . <sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , メタノール - d <sub>4</sub> ) δ 8 . 1 7 ( d , J = 8 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 5 0 ( d , J = 8 . 4 H z , 1 H ) , 7 . 0 1 ( d d , J = 8 . 5 , 5 . 7 H z , 1 H ) , 6 . 7 5 ( d d , J = 1 2 . 1 , 8 . 4 H z , 1 H ) , 5 . 5 5 ( d d , J = 1 1 . 7 , 1 . 9 H z , 1 H ) , 4 . 1 9 ( d t , J = 1 4 . 7 , 7 . 2 H z , 1 H ) , 4 . 0 5 ( d d d , J = 1 5 . 1 , 6 . 9 , 5 . 6 H z , 1 H ) , 3 . 9 0 ( d t d , J = 1 2 . 7 , 7 . 6 , 6 . 1 H z , 1 H ) , 3 . 2 1 ( d t , J = 1 8 . 6 , 6 . 3 H z , 1 H ) , 2 . 9 4 ( d t , J = 1 8 . 6 ,

10

20

30

40

50

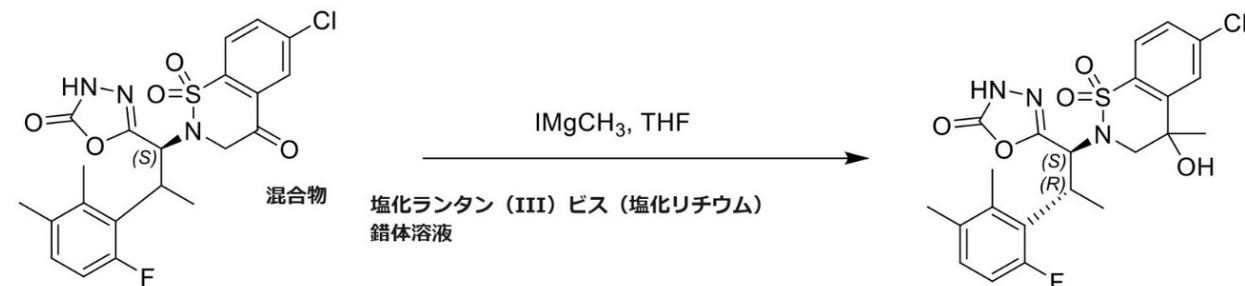
7.2 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.43 (dd, J = 7.0, 1.2 Hz, 3H).

【0501】

実施例25：5-((1S, 2R)-1-(6-クロロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン

【0502】

【化103】



10

【0503】

THF (0.80 mL) 中の実施例16 (20 mg、0.042 mmol、1当量) および塩化ランタン(III)ビス(塩化リチウム)錯体溶液 (81 μL、0.042 mmol、1当量) の攪拌混合物に、ヨード(メチル)マグネシウム (417 μL、0.42 mmol、10当量) を窒素雰囲気下にて0℃で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて室温で1時間攪拌した。反応を0℃で飽和NH<sub>4</sub>Cl (水溶液) (2 mL) の添加によりクエンチした。得られた混合物をEtOAc (3 x 3 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (1 x 10 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、5-((1S, 2R)-1-(6-クロロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン (20 mg、97%) を得た。粗生成物 (20 mg) をキラル分取HPLCにより精製した。これにより、6-クロロ-2-[(1S, 2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4H-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル]-4-ヒドロキシ-4-メチル-3H-1ラムダ6,2-ベンゾチアジン-1,1-ジオン (3.4 mg、16.5%) を得た。LC-MS (ES, m/z) : M-H = 494.05. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 7.75-7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71-7.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.51-7.49 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.00-6.96 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 1H), 6.75-6.70 (dd, J = 11.9, 8.4 Hz, 1H), 5.63-5.60 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.97-3.83 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.78-3.63 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.45-1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

20

30

40

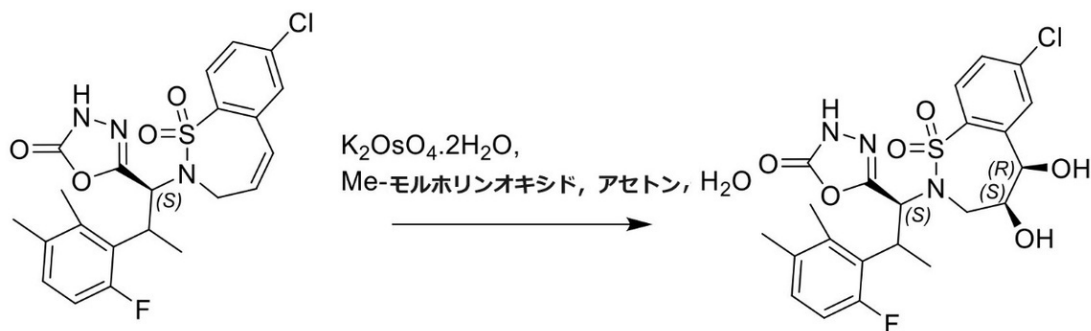
【0504】

実施例26：5-((1S)-1-(4S, 5R)-7-クロロ-4,5-ジヒドロキシ-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン

【0505】

50

## 【化 1 0 4】



10

## 【0 5 0 6】

100 mL の丸底フラスコに、5-((1S)-1-(7-クロロ-1,1-ジオキシドベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン(100 mg、0.21 mmol、1当量)、アセトン(2 mL、NMO(73.5 mg、0.63 mmol、3当量)、 $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (38.6 mg、0.10 mmol、0.5当量)、および $\text{H}_2\text{O}$ (2 mL)を室温で添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをEtOAc(2×10 mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、(5-((1S)-1-(4S,5R)-7-クロロ-4,5-ジヒドロキシ-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン(4.0 mg、3.7%)を得た。LCMS(ES, m/z): [M-H]<sup>+</sup>=510.10. <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 7.96(s, 1H), 7.82(dd, J=16.9, 8.3 Hz, 1H), 7.43(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.15-6.86(m, 1H), 6.70(dd, J=12.0, 8.4 Hz, 1H), 5.74-5.59(m, 2H), 4.23-3.96(m, 2H), 3.89-3.51(m, 2H), 2.25(d, J=24.2 Hz, 6H), 1.39-1.28(m, 1H), 0.90(s, 2H).

20

30

## 【0 5 0 7】

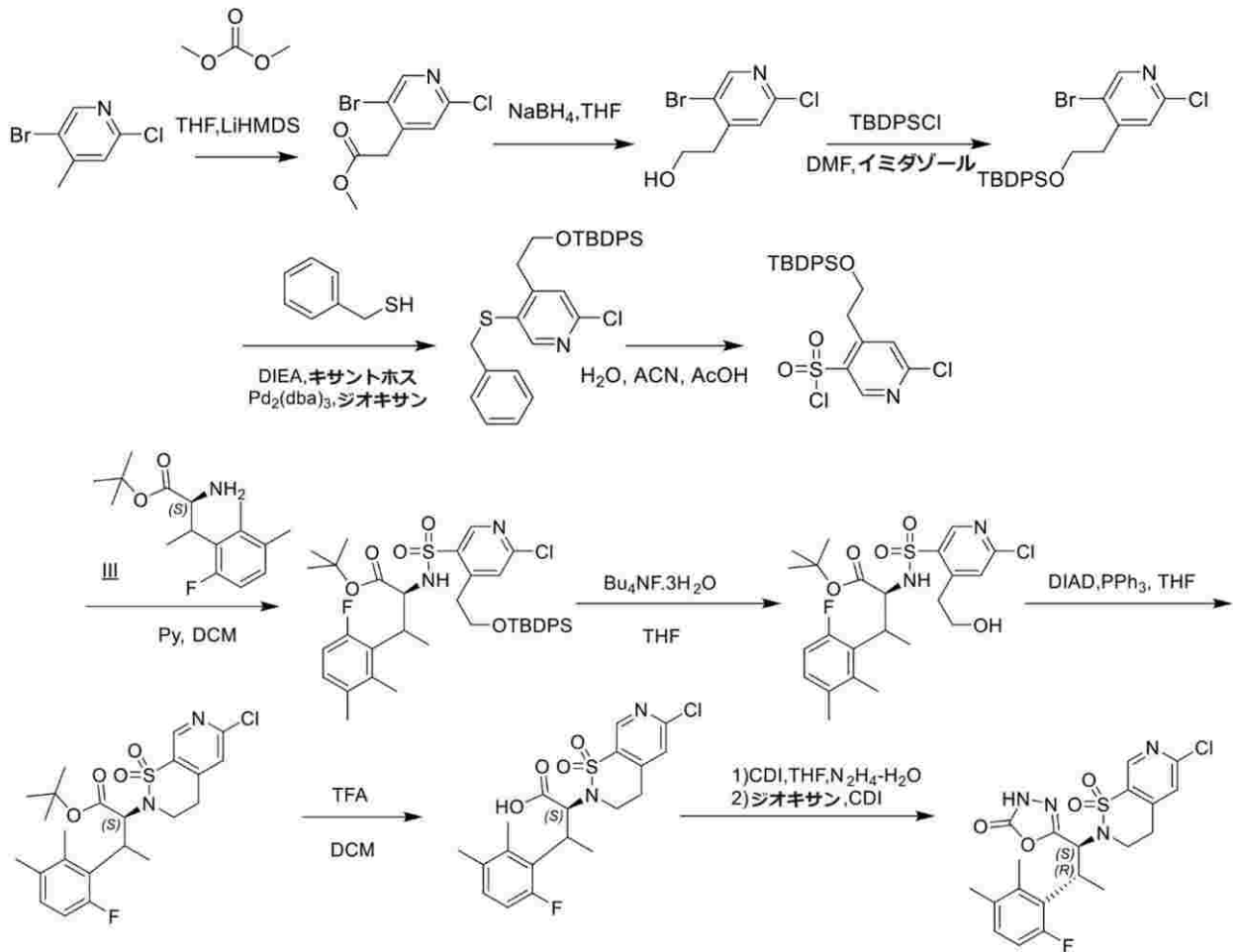
実施例 27: 5-((1S,2R)-1-(6-クロロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン

## 【0 5 0 8】

40

50

## 【化 1 0 5】



## 【 0 5 0 9】

工程 1：メチル 2-（5-ブromo-2-クロロピリジン-4-イル）アセテートの合成

THF 中の 3-ブromo-6-クロロ-2-メチルピリジン（5 g、24.2 mmol、1 当量）および LiHMDS（51 mL、51 mmol、1.5 当量）の溶液を窒素雰囲気下にて 0℃ で 1 時間攪拌した。上記混合物に、ジメチルカーボネート（4.3 mL、51 mmol、1.5 当量）を 0℃ で少しずつ添加した。得られた混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。飽和 NH<sub>4</sub>Cl（水溶液）（200 mL）を室温で添加することによって反応をクエンチした。得られた混合物を EtOAc（3 x 100 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（1 x 150 mL）で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、メチル 2-（5-ブromo-2-クロロピリジン-4-イル）アセテート（4.2 g、46.3%）を得た。

## 【 0 5 1 0】

工程 2：5-ブromo-4-（2-（（tert-ブチルジフェニルシリル）オキシ）エチル）-2-クロロピリジンの合成

40 mL のバイアルに、2-（5-ブromo-2-クロロピリジン-4-イル）エタノール（1.91 g、8.1 mmol、1 当量）、DMF（38 mL）、イミダゾール（2.20 g、32.3 mmol、4 当量）、および TBDPSCI（4.20 mL、16.2 mmol、2 当量）を室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて 35℃ で 2 時間攪拌した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、5-ブromo-4-（2-（（tert-ブチルジフェニルシリル）オキシ）エチル）-2-クロロピリジン（3.66 g、95.4%）を得た。

## 【 0 5 1 1】

工程 3: 5-(ベンジルチオ)-4-(2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)エチル)-2-クロロピリジンの合成

20 mL のバイアルに、5-ブロモ-4-{2-[(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ]エチル}-2-クロロピリジン (3.7 g、7.8 mmol、1 当量)、ジオキサン (37 mL)、キサントホス (450 mg、0.8 mmol、0.1 当量)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (356 mg、0.39 mmol、0.05 当量)、およびベンジルメルカプタン (1.1 mL、9.3 mmol、1.2 当量) を室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて 80 °C で一晩撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキを EtOAc (2×30 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、5-(ベンジルチオ)-4-(2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)エチル)-2-クロロピリジン (1.6 g、38.5%) を得た。

10

【0512】

工程 4: 4-(2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)エチル)-6-クロロピリジン-3-スルホンクロリドの合成

100 mL の丸底フラスコに、5-(ベンジルチオ)-4-{2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)エチル}-2-クロロピリジン (1.55 g、3 mmol、1 当量)、AcOH (15 mL)、および H<sub>2</sub>O (5 mL) を室温で添加した。上記混合物に、N-クロロスクシンイミド (1.2 g、9 mmol、3 当量) を 0 °C で少しずつ添加した。得られた混合物を室温でさらに 2 時間撹拌した。得られた混合物を EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1×100 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、4-{2-[(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ]エチル}-6-クロロピリジン-3-スルホンクロリド (1.5 g、100%) を得た。

20

【0513】

工程 5: tert-ブチル(2S)-2-((4-(2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)エチル)-6-クロロピリジン)-3-スルホンアミド)-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタノエートの合成

8 mL のバイアルに、中間体 III 5-[(1S)-1-アミノ-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル]-3H-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン (500 mg、1.8 mmol、1.00 当量) およびピリジン (719 μL、8.9 mmol、5 当量) を室温で添加した。上記混合物に、DCM (2 mL) 中の 4-{2-[(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ]エチル}-6-クロロピリジン-3-スルホンクロリド (1255 mg、1.8 mmol、1 当量、70%) を 0 °C で滴下した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、tert-ブチル(2S)-2-((4-(2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)エチル)-6-クロロピリジン)-3-スルホンアミド)-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタノエート (540 mg、41%) を得た。

30

【0514】

工程 6: tert-ブチル(2S)-2-[6-クロロ-4-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-スルホンアミド]-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタノエートの合成

100 mL の丸底フラスコに、tert-ブチル(2S)-2-((4-{2-[(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ]エチル}-6-クロロピリジン-3-スルホンアミド)-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタノエート (530 mg、0.72 mmol、1 当量)、THF (10 mL)、および TBAF (281 mg、1.08 mmol、1.5 当量) を室温で添加した。得られた混合物を空気雰囲気下にて室温で 1 時間撹拌した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、tert-ブチル(2S)-2-[6-クロロ-4-(2-ヒドロキシエチル)

40

50

ピリジン-3-スルホンアミド]-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタノエート(200mg、55.7%)を得た。

【0515】

工程7:tert-ブチル(2S)-2-(6-クロロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-e][1,2]チアジン-2-イル)-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタノエートの合成

10mLのバイアルに、tert-ブチル(2S)-2-[6-クロロ-4-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-スルホンアミド]-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタノエート(20mg、0.04mmol、1当量)、THF(1.6mL)、およびPPh<sub>3</sub>(83.8mg、0.32mmol、2当量)を室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて室温で20分間攪拌した。上記混合物に、DIAD(63.3μL、0.32mmol、2.00当量)を室温で滴下した。得られた混合物を室温でさらに1時間攪拌した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、tert-ブチル(2S)-2-(6-クロロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-e][1,2]チアジン-2-イル)-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタノエート(40mg、51.9%)を得た。

10

【0516】

工程8:(2S)-2-(6-クロロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-e][1,2]チアジン-2-イル)-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタン酸の合成

25mLの丸底フラスコに、tert-ブチル(2S)-2-(6-クロロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-e][1,2]チアジン-2-イル)-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタノエート(100mg、0.02mmol、1当量)、DCM(0.9mL)、およびTFA(0.3mL)を室温で入れた。得られた混合物を空気雰囲気下にて室温で2時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、(2S)-2-(6-クロロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-e][1,2]チアジン-2-イル)-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタン酸(80mg、90.5%)を得た。

20

30

【0517】

工程9:5-((1S,2R)-1-(6-クロロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オンの合成

10mLのバイアルに、(2S)-2-(6-クロロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-e][1,2]チアジン-2-イル)-3-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)ブタン酸(70mg、0.16mmol、1当量)、CDI(79.8mg、0.49mmol、3当量)、およびTHF(1.4mL)を室温で添加した。混合物を空気雰囲気下にて室温で30分間攪拌した。上記混合物に、NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O(23.9μL、0.49mmol、3当量)を0℃で滴下した。混合物を0℃でさらに30分間攪拌した。混合物をEtOAc(2×10mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(1×10mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。10mLのバイアルに、上記粗生成物、CDI(79.8mg、0.49mmol、3当量)、およびジオキサン(0.2mL)を室温で添加した。混合物を空気雰囲気下にて室温で1時間攪拌した。得られた混合物を水に注ぎ、EtOAc(3×5mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、蒸発させた。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、5-((1S,2R)-1-(6-クロロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-e][1,2]チアジン-2-イル)-2-(

40

50

6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)プロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン(21.8mg、25.9%)を得た。LCMS(ES, m/z): [M-H]<sup>+</sup>=465.05. <sup>1</sup>H NMR(300MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 8.72(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.08(s, 1H), 7.02(dd, J=8.4, 5.7Hz, 1H), 6.76(dd, J=12.1, 8.4Hz, 1H), 5.57(dd, J=11.8, 1.8Hz, 1H), 4.19(dt, J=14.2, 7.1Hz, 1H), 4.03(dt, J=14.2, 6.4Hz, 1H), 3.88(dq, J=13.3, 7.4, 6.8Hz, 1H), 3.18(dt, J=18.2, 6.6Hz, 1H), 2.95(dt, J=18.1, 6.9Hz, 1H), 2.35(s, 3H), 2.23(s, 3H), 1.45(d, J=6.8Hz, 3H).

10

【0518】

実施例A: RNR酵素活性

rapid-fire質量分析(RF/MS)アッセイを使用することで、384ウェルプレートおよびロボットプラットフォームを使用してRNR酵素活性を評価した。

【0519】

プレートレイアウトは、2つの検証された参照化合物(トリアピン(3-AP)およびヒドロキシ尿素(HU))を含んでいた。

●2連の用量反応、最高濃度: 5 μM(3-AP)および250 μM(HU)片対数。

●希釈液。

20

●4つの濃度でランダムにスポットした3連のウェルをスパイクする

○HUについて250 μM、100 μM、30 μM、および2 μM

○3-APについて5 μM、2 μM、0.6 μM、および0.04 μM

【0520】

まず、多滴管を酵素溶液で30分間飽和させた。その後、30 μLの停止溶液をカラム24に分配した。次に、15 μLの酵素をカラム1~24に分配した。次に、室温で15分間のプレインキュベーション工程を行い、その後、15 μLの基質溶液を分配した(カラム1~24)。次に、プレートを37℃で45分間インキュベートした。30 μLの停止溶液をカラム1~23に分配した。

【0521】

30

酵素反応の最終パラメータは以下の通りであった。

●インキュベーション: 37℃、45分

●[CDP]: 5 μM、[ATP]: 1mM、[NADPH]: いいえ

●[RNR] 最終: 50 nM、1:1(RNR1:RNR2)比

●最終体積: 30 μL

●停止溶液: 2 μMの15を含有する6% HCOOH

【0522】

化合物を最大50 μMまでの濃度でスクリーニングし、結果を表2に示す。

【0523】

40

## 【表 2】

表 2

| 例  | RF/MS - IC <sub>50</sub> |
|----|--------------------------|
| 1  | D                        |
| 2  | C                        |
| 3  | D                        |
| 4  | D                        |
| 5  | D                        |
| 6  | C                        |
| 7  | A                        |
| 8  | D                        |
| 9  | A                        |
| 10 | D                        |
| 11 | B                        |
| 12 | D                        |
| 13 | A                        |
| 14 | C                        |
| 15 | D                        |
| 16 | B                        |
| 17 | D                        |
| 18 | B                        |
| 19 | B                        |
| 20 | A                        |
| 21 | C                        |
| 22 | B                        |
| 23 | B                        |
| 24 | A                        |
| 25 | A                        |
| 26 | A                        |
| 27 | B                        |

A: IC<sub>50</sub> ≤ 100 nM;B: 100 nM < IC<sub>50</sub> ≤ 1 μMC: 1 μM < IC<sub>50</sub> ≤ 10 μMD: 10 μM < IC<sub>50</sub> ≤ 100 μM

NT: 試験せず

## 【0524】

## 実施例 B: AlphaLISA アッセイ

Colo320 DM細胞（ヒト大腸腺癌であるDuke C型に由来するATCC# CCL-220）を、10%ウシ胎児血清を補充した200 μLのRPMI-1640培地中に50,000細胞／ウェルの密度で96ウェル細胞培養処理アッセイプレートに播種し、37℃で一晩インキュベートした。翌日、試験化合物希釈液をTecanデジタルディスペンサーによって、最終DMSO濃度<0.5%までプレーティングした細胞に直接添加し、37℃で一晩（約16時間）インキュベートした。翌日、すべての細胞培地を細胞から取り除いた。75 μLの1×AlphaLISA溶解緩衝液を各ウェルに添加し、プレートを振盪機上で室温で30分間攪拌した。細胞の溶解およびPCHK1（S345）の検出を、AlphaLISA Sure Fireアッセイキット（Perkin Elmer #ALSU-PCHK1-A）内に含まれる試薬を用いて、製造業者の指示に従って行った。その後、10 μLの各ライセートを白色の384ウェルアッセイプレート（Perkin Elmer #6008280）に移した。5 μLのアクセプターミックスを白色の384ウェルアッセイプレートのライセートの各ウェルに添加し、暗所で60

分間、室温でインキュベートした。5  $\mu$ L のドナーミックスを薄明かり状態で白色の 384 ウェルアッセイプレートの各ウェルに添加し、60 分間、室温でインキュベートした。標準的な AlphaLISA 設定を用いて、Alpha Technology 適合プレートリーダーでプレートを読み取った。

【0525】

その結果を表 3 に示す。

【0526】

【表 3】

表 3

| 例  | Alphalisa IC <sub>50</sub> |
|----|----------------------------|
| 1  | D                          |
| 2  | D                          |
| 3  | D                          |
| 4  | D                          |
| 5  | D                          |
| 6  | D                          |
| 7  | A                          |
| 8  | D                          |
| 9  | A                          |
| 10 | D                          |
| 11 | D                          |
| 12 | D                          |
| 13 | B                          |
| 14 | D                          |
| 15 | D                          |
| 16 | B                          |
| 17 | D                          |
| 18 | C                          |
| 19 | C                          |
| 20 | A                          |
| 21 | D                          |
| 22 | B                          |
| 23 | C                          |
| 24 | A                          |
| 25 | C                          |
| 26 | C                          |
| 27 | D                          |

A: IC<sub>50</sub> ≤ 5  $\mu$ M;

B: 5  $\mu$ M < IC<sub>50</sub> ≤ 10  $\mu$ M

C: 10  $\mu$ M < IC<sub>50</sub> ≤ 50  $\mu$ M

D: 50  $\mu$ M < IC<sub>50</sub>

NT: 試験せず

【0527】

実施例 C：医薬組成物

実施例 C 1：非経口組成物

注射による投与に適切な非経口医薬組成物を調製するために、100 mg の本明細書に記載される化合物の水溶性の塩を DMSO 中に溶解させ、その後、10 mL の 0.9% 無菌食塩水と混合させる。混合物を、注入による投与に適した投与量単位形態に組み込む。

【0528】

実施例 C 2：経口組成物

経口送達用の医薬組成物を調製するために、100mgの本明細書に記載される化合物を750mgのスターチと混合させる。混合物を、経口投与に適した、例えば、硬ゼラチンカプセルなどの経口投与量単位に組み込む。

【0529】

実施例C3：舌下（硬ロゼンジ）組成物

硬ロゼンジなどの口腔送達用の医薬組成物を調製するために、100mgの本明細書に記載される化合物を、1.6mLのライトコーンシロップ、2.4mLの蒸留水、および0.42mLのミント抽出物と混ぜあわせた420mgの粉砂糖と混合させる。混合物を静かに混ぜ合わせ、型に注ぐことで、口腔投与に適したロゼンジを形成する。

【0530】

本明細書に記載される実施例と実施形態は、例示目的のためのものに過ぎず、実施形態によっては、様々な修飾または変更は本開示と添付の請求項の範囲内に含まれるものとする。

10

20

30

40

50

## 【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                    | International application No.<br>PCT/US2022/043660                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br><b>A61K 31/425 (2006.01) A61K 31/5415 (2006.01) A61K 31/542 (2006.01) A61K 31/554 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01) C07D 417/06 (2006.01) C07D 513/04 (2006.01)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                    |                                                                                                                                           |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                    |                                                                                                                                           |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                    |                                                                                                                                           |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                    |                                                                                                                                           |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                    |                                                                                                                                           |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                    |                                                                                                                                           |
| <u>Applicant and inventor search:</u><br>DOCDB, DWPI, IP Australia internal databases, PubMed                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                    |                                                                                                                                           |
| <u>Subject matter search:</u><br>STN: CAS REGISTRY, CAPLUS, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE: Chemical structures based on Formula (I) alone and in combination with keywords based on ribonucleotide reductase; keywords from Formula (I) in combination with keywords based on ribonucleotide reductase                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                    |                                                                                                                                           |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                    |                                                                                                                                           |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No.                                                                                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Documents are listed in the continuation of Box C                                  |                                                                                                                                           |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                    |                                                                                                                                           |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"D" document cited by the applicant in the international application earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"E" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                    |                                                                                                                                           |
| Date of the actual completion of the international search<br>8 November 2022                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                    | Date of mailing of the international search report<br>08 November 2022                                                                    |
| Name and mailing address of the ISA/AU<br>AUSTRALIAN PATENT OFFICE<br>PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA<br>Email address: pct@ipaaustralia.gov.au                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                    | Authorised officer<br>Joshua Fischer<br>AUSTRALIAN PATENT OFFICE<br>(ISO 9001 Quality Certified Service)<br>Telephone No. +61 2 6283 3140 |

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | International application No.                                     |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | PCT/US2022/043660                                                 |
| Category*                                             | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                      | Relevant to claim No.                                             |
| X                                                     | WO 2019/106579 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 06 June 2019 abstract; paras. [0008], [00082]-[00086]; Experimental Example 9 at paras. [000207]-[000219] and Figs. 10-12; Compound "SAC" (5-((1S,2R)-1-(5-chloro-1,1-dioxido-3-oxobenzod[isothiazol-2(3H)-yl)-2-(6-fluoro-2,3-dimethylphenyl)propyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one in Table 1 on pg. 24 | 1-5, 9-12, 15-17, 19, 21, 23, 25-28, 30, 33, 34, 37, 39-61 and 63 |
| A                                                     | AU 2017275209 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 07 December 2017 abstract; paras. [0011]-[0012]; exemplary compounds 1-350 on pages 124-197                                                                                                                                                                                                           |                                                                   |
| A                                                     | AU 2020283299 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 03 December 2020 abstract; paras. [0012]-[0018], [0144]; Example 1 in paras. [0194]-[0200]                                                                                                                                                                                                            |                                                                   |
| A                                                     | AU 2018376310 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 06 June 2019 abstract; paras. [0008]-[0023]; sulfonamide compounds 1-350 in Table 21 on pgs. 195-268                                                                                                                                                                                                  |                                                                   |
| P,A                                                   | WO 2022/187200 A1 (BOUNDLESS BIO, INC.) 09 September 2022 abstract; paras. [0005]-[0008]; exemplary compounds 1-80 in Table 1 on pgs. 21-40                                                                                                                                                                                                             |                                                                   |
|                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                   |

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)

10

20

30

40

50

|                                                                                                                                                                                                                       |                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>                                                                                                                                                                                    | International application No.<br><b>PCT/US2022/043660</b> |
| <b>Supplemental Box</b>                                                                                                                                                                                               |                                                           |
| <p><b>Continuation of Box II</b><br/>The claims do not comply with Rule 6.2(a) because they rely on references to the description and/or drawings. In this regard, claim 65 refers to a table in the description.</p> |                                                           |
| Form PCT/ISA/210 (Supplemental Box) (July 2019)                                                                                                                                                                       |                                                           |

10

20

30

40

50

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2022/043660

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
the subject matter listed in Rule 39 on which, under Article 17(2)(a)(i), an international search is not required to be carried out, including
2. ☒ Claims Nos.: 65  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
**See Supplemental Box**
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                                                                                                                                                                                                                                           |                  | International application No. |                  |                  |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|------------------|-------------|
| Information on patent family members                                                                                                                                                                                                                                  |                  | PCT/US2022/043660             |                  |                  |             |
| This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. |                  |                               |                  |                  |             |
| Patent Document/s Cited in Search Report                                                                                                                                                                                                                              |                  | Patent Family Member/s        |                  |                  |             |
| Publication Number                                                                                                                                                                                                                                                    | Publication Date | Publication Number            | Publication Date |                  |             |
| WO 2019/106579 A1                                                                                                                                                                                                                                                     | 06 June 2019     | WO 2019106579 A1              | 06 Jun 2019      |                  |             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | AU 2018377036 A1              | 18 Jun 2020      |                  |             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | AU 2018377036 B2              | 14 Apr 2022      |                  |             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | BR 112020010148 A2            | 13 Oct 2020      |                  |             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | CA 3084030 A1                 | 06 Jun 2019      |                  |             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | CN 111386260 A                | 07 Jul 2020      |                  |             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | EP 3717462 A1                 | 07 Oct 2020      |                  |             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | JP 2021504432 A               | 15 Feb 2021      |                  |             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | JP 6846574 B2                 | 24 Mar 2021      |                  |             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | KR 20200096261 A              | 11 Aug 2020      |                  |             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | MA 51224 A                    | 07 Oct 2020      |                  |             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | MX 2020005478 A               | 27 Aug 2020      |                  |             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | PH 12020550703 A1             | 26 Apr 2021      |                  |             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | RU 2020121153 A               | 29 Dec 2021      |                  |             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | SG 11202004877U A             | 29 Jun 2020      |                  |             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | TW 201925182 A                | 01 Jul 2019      |                  |             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | TW I762743 B                  | 01 May 2022      |                  |             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | US 2020361883 A1              | 19 Nov 2020      |                  |             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | AU 2017275209 A1              | 07 December 2017 | AU 2017275209 A1 | 17 Jan 2019 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  |                               |                  | AU 2017275209 B2 | 03 Oct 2019 |
| BR 112018074646 A2                                                                                                                                                                                                                                                    | 06 Mar 2019      |                               |                  |                  |             |
| CA 3025887 A1                                                                                                                                                                                                                                                         | 07 Dec 2017      |                               |                  |                  |             |
| CN 109563057 A                                                                                                                                                                                                                                                        | 02 Apr 2019      |                               |                  |                  |             |
| CN 109563057 B                                                                                                                                                                                                                                                        | 24 Jun 2022      |                               |                  |                  |             |
| EP 3466934 A1                                                                                                                                                                                                                                                         | 10 Apr 2019      |                               |                  |                  |             |
| JP WO2017209155 A1                                                                                                                                                                                                                                                    | 18 Apr 2019      |                               |                  |                  |             |
| JP 6532607 B2                                                                                                                                                                                                                                                         | 19 Jun 2019      |                               |                  |                  |             |
| KR 20190015731 A                                                                                                                                                                                                                                                      | 14 Feb 2019      |                               |                  |                  |             |
| KR 102311737 B1                                                                                                                                                                                                                                                       | 12 Oct 2021      |                               |                  |                  |             |
| KR 20210093395 A                                                                                                                                                                                                                                                      | 27 Jul 2021      |                               |                  |                  |             |
| MA 45185 A                                                                                                                                                                                                                                                            | 10 Apr 2019      |                               |                  |                  |             |
| MX 2018014762 A                                                                                                                                                                                                                                                       | 25 Apr 2019      |                               |                  |                  |             |
| PH 12018502513 A1                                                                                                                                                                                                                                                     | 21 Oct 2019      |                               |                  |                  |             |
| RU 2018145761 A                                                                                                                                                                                                                                                       | 10 Jul 2020      |                               |                  |                  |             |
| SG 11201810704W A                                                                                                                                                                                                                                                     | 28 Dec 2018      |                               |                  |                  |             |
| Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.                                                                                                                                             |                  |                               |                  |                  |             |
| Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)                                                                                                                                                                                                                            |                  |                               |                  |                  |             |

10

20

30

40

50

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                                                                                                                                                                                                                                           |                   | International application No. |                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------|------------------|
| Information on patent family members                                                                                                                                                                                                                                  |                   | PCT/US2022/043660             |                  |
| This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. |                   |                               |                  |
| Patent Document/s Cited in Search Report                                                                                                                                                                                                                              |                   | Patent Family Member/s        |                  |
| Publication Number                                                                                                                                                                                                                                                    | Publication Date  | Publication Number            | Publication Date |
| AU 2020283299 A1                                                                                                                                                                                                                                                      | 03 December 2020  | TW 201800395 A                | 01 Jan 2018      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | TW I746562 B                  | 21 Nov 2021      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | US 2020157066 A1              | 21 May 2020      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | US 10889555 B2                | 12 Jan 2021      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | US 2020399235 A1              | 24 Dec 2020      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | WO 2017209155 A1              | 07 Dec 2017      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | AU 2020283299 A1              | 03 Feb 2022      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | EP 3978017 A1                 | 06 Apr 2022      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | JP WO2020241749 A1            | 03 Dec 2020      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | KR 20220015430 A              | 08 Feb 2022      |
| AU 2018376310 A1                                                                                                                                                                                                                                                      | 06 June 2019      | MA 56065 A                    | 06 Apr 2022      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | TW 202110442 A                | 16 Mar 2021      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | US 2022226291 A1              | 21 Jul 2022      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | WO 2020241749 A1              | 03 Dec 2020      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | AU 2018376310 A1              | 16 Jul 2020      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | AU 2018376310 B2              | 02 Dec 2021      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | EP 3718545 A1                 | 07 Oct 2020      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | JP 6751212 B2                 | 02 Sep 2020      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | JP WO2019107386 A1            | 03 Sep 2020      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | KR 20200078606 A              | 01 Jul 2020      |
| WO 2022/187200 A1                                                                                                                                                                                                                                                     | 09 September 2022 | KR 102404865 B1               | 02 Jun 2022      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | MA 51228 A                    | 07 Oct 2020      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | RU 2020121162 A               | 29 Dec 2021      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | TW 201924679 A                | 01 Jul 2019      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | TW I748142 B                  | 01 Dec 2021      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | US 2020405697 A1              | 31 Dec 2020      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | WO 2019107386 A1              | 06 Jun 2019      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | WO 2022187200 A1              | 09 Sep 2022      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   |                               |                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   |                               |                  |
| End of Annex                                                                                                                                                                                                                                                          |                   |                               |                  |
| Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.<br>Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)                                                                                               |                   |                               |                  |

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

## テーマコード (参考)

**A 6 1 K 31/554 (2006.01)****A 6 1 K 31/554****C 0 7 D 513/04 (2006.01)****C 0 7 D 513/04****A 6 1 K 31/542 (2006.01)****A 6 1 K 31/542**

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N  
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,  
CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,J  
M,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY  
,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,T  
H,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ニア州 サンディエゴ キャンパス・ポイント・ドライブ 9 8 8 0 スイート 1 2 0

(72)発明者 チュオン, イエン ファム ホン

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ キャンパス・ポイント・ドライブ  
9 8 8 0 スイート 1 2 0

(72)発明者 エルスドン, レイチェル ジャネット

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ キャンパス・ポイント・ドライブ  
9 8 8 0 スイート 1 2 0

(72)発明者 マイヤー, ステファン トッド

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ キャンパス・ポイント・ドライブ  
9 8 8 0 スイート 1 2 0

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC81 BC89 BC92 CB26 GA09 GA10 GA13

GA16 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZC20 ZC41