(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2023-520916
(P2023-520916A)
(43)公表日　令和5年5月22日(2023.5.22)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）	
C07D	*403/04*	*(2006.01)*	C07D	403/04	CSP	4C050	
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00		4C063	
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	35/00		4C065	
A61P	*25/00*	*(2006.01)*	A61P	25/00		4C086	
A61P	*37/02*	*(2006.01)*	A61P	37/02			

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全432頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-561080(P2022-561080)
(86)(22)出願日　令和3年4月8日(2021.4.8)
(85)翻訳文提出日　令和4年10月6日(2022.10.6)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/026481
(87)国際公開番号　WO2021/207554
(87)国際公開日　令和3年10月14日(2021.10.14)
(31)優先権主張番号　63/044,318
(32)優先日　令和2年6月25日(2020.6.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/126,494
(32)優先日　令和2年12月16日(2020.12.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/007,331
最終頁に続く

(71)出願人　522340978
リミックス セラピューティクス インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３９， ケンブリッジ， ワン ケンドール スクエア， ビルディング ６００，４ティーエイチ フロア
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
最終頁に続く

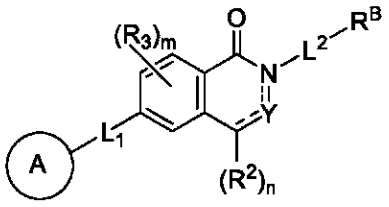
(54)【発明の名称】　スプライシングを調整するための化合物及び方法

(57)【要約】
本開示は、とりわけ、核酸スプライシング、例えば、プレｍＲＮＡのスプライシングを調整する化合物及び関連する組成物、並びにそれらの使用の方法を特徴とする。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｖ）の化合物
【化６３４】



(V)

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体
［式中：
Ａは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、これらのそれぞれは１個若しくは複数個のＲ^{1}で任意選択で置換されており；
Ｒ^{Ｂ}は、Ｂ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキルであり、ここで、アルキル及びヘテロアルキルは、１個若しくは複数個のＲ^{10}で置換されており；
Ｂは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、これらのそれぞれは１個若しくは複数個のＲ^{1}で任意選択で置換されており；
これらのそれぞれは１個若しくは複数個のＲ^{1}で任意選択で置換されており；Ｌ^{1}及びＬ^{2}のそれぞれは、独立に、非存在、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキレン、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｎ（Ｒ^{4}）Ｃ（Ｏ）－、又は－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4}）－であり、ここで、各アルキレン及びヘテロアルキレンは、１個若しくは複数個のＲ^{7}で任意選択で置換されており；
Ｙは、Ｎ、Ｃ（Ｒ^{6a}）、又はＣ（Ｒ^{6a}）（Ｒ^{6b}）であり、ここで、Ｙを含む環における破線は、原子価が許容するように単結合又は二重結合でよく；
各Ｒ^{1}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルケニレン－アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ヘテロアリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、オキソ、－ＯＲ^{Ａ}、－ＮＲ^{Ｂ}Ｒ^{Ｃ}、－ＮＲ^{Ｂ}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{Ｄ}、－ＮＯ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{Ｂ}Ｒ^{Ｃ}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{Ｄ}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{Ｄ}、又は－Ｓ（Ｏ）$_{x}$Ｒ^{Ｄ}であり、ここで、各アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のＲ^{5}で任意選択で置換されているか；或いは
２個のＲ^{1}基は、それらが付着している原子と一緒になって、３～７員シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールを形成し、ここで、各シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のＲ^{5}で任意選択で置換されており；
各Ｒ^{2}は、独立に、水素又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキルであり；
Ｒ^{3}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、ハロ、シアノ、－ＯＲ^{Ａ}、－ＮＲ^{Ｂ}Ｒ^{Ｃ}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{Ｄ}、又は－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{Ｄ}であり；
Ｒ^{4}は、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキルであり；
各Ｒ^{5}は、独立に、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、オキソ、シアノ、－ＯＲ^{Ａ}、－ＮＲ^{Ｂ}Ｒ^{Ｃ}、－ＮＲ^{Ｂ}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{Ｄ}、－ＮＯ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{Ｂ}Ｒ^{Ｃ}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{Ｄ}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{Ｄ}、又は－Ｓ（Ｏ）$_{x}$Ｒ^{Ｄ}であり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及

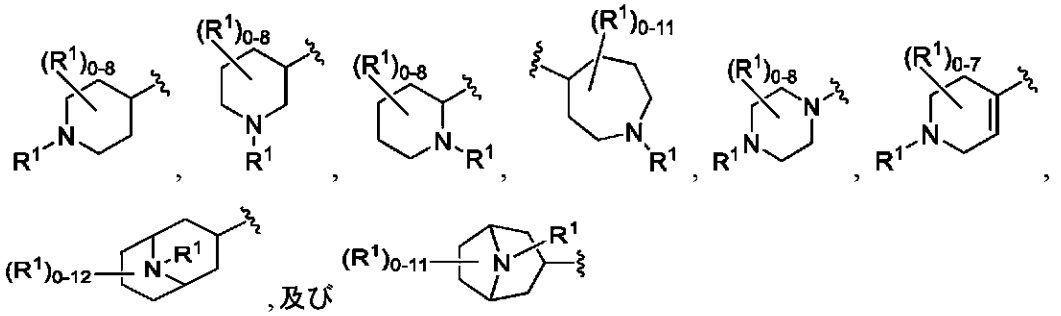
びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のＲ^{7}で任意選択で置換されており；
Ｒ^{6a}及びＲ^{6b}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、又はハロであり；
各Ｒ^{7}は、独立に、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、オキソ、又は－ＯＲ^{A}であり；
各Ｒ^{A}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、又は－Ｓ（Ｏ）$_{x}$Ｒ^{D}であり；
各Ｒ^{B}及びＲ^{C}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、－ＯＲ^{A}であるか；或いはＲ^{B}及びＲ^{C}は、それらが付着している原子と一緒に、１個若しくは複数個のＲ^{9}で任意選択で置換されている３～７員ヘテロシクリル環を形成し；
各Ｒ^{D}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－アリール、又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ヘテロアリールであり；
各Ｒ^{9}及びＲ^{10}は、独立に、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル又はハロであり；
ｎは、０、１、又は２であり；
ｍは、０、１、２、又は３であり；
ｘは、０、１、又は２である］。

【請求項２】
Ａが、ヘテロシクリル又はヘテロアリールである、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】
Ａが、窒素含有ヘテロシクリル又は窒素含有ヘテロアリールである、請求項１～２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４】
Ａが、

【化６３５】

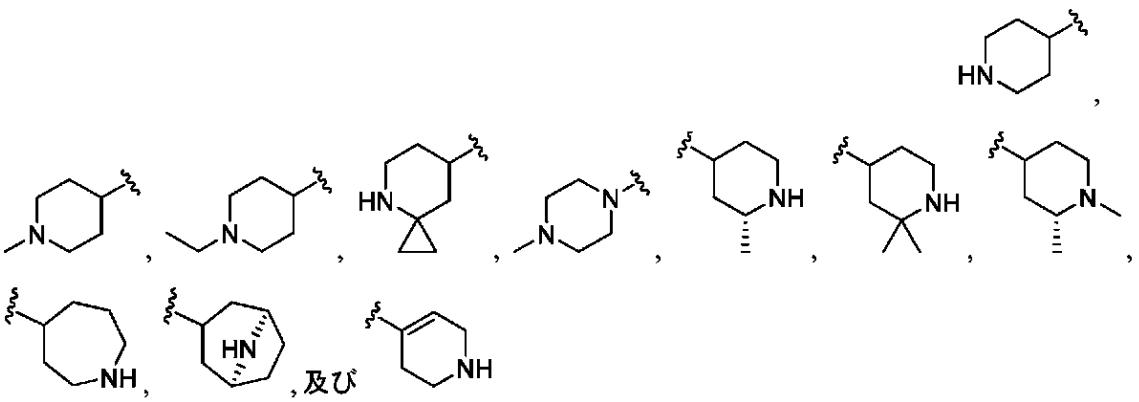


,及び

から選択され、式中、Ｒ^{1}は、請求項１において記載した通りである、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５】
Ａが、

【化６３６】

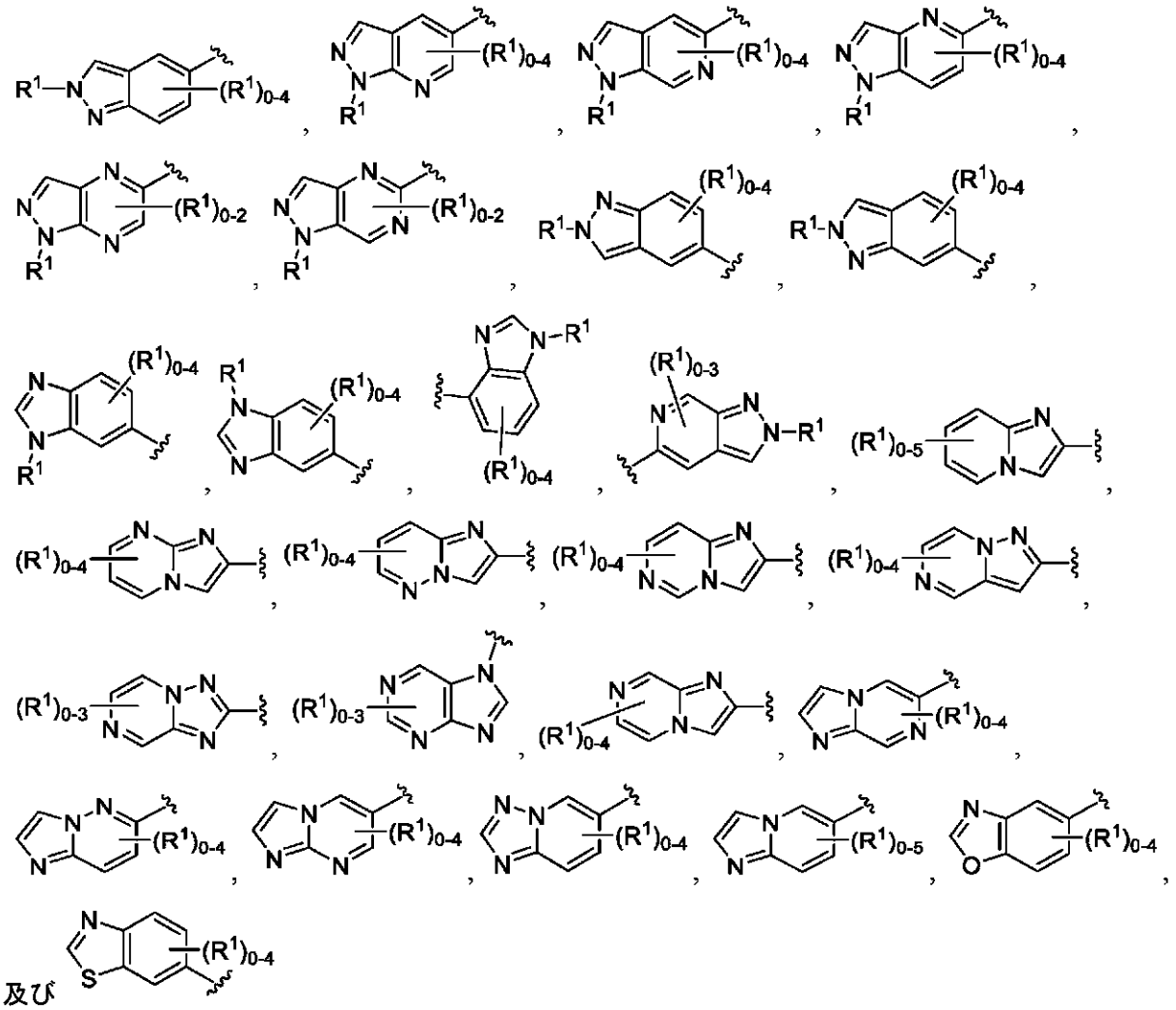


から選択される、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６】

Ａが、

【化６３７】

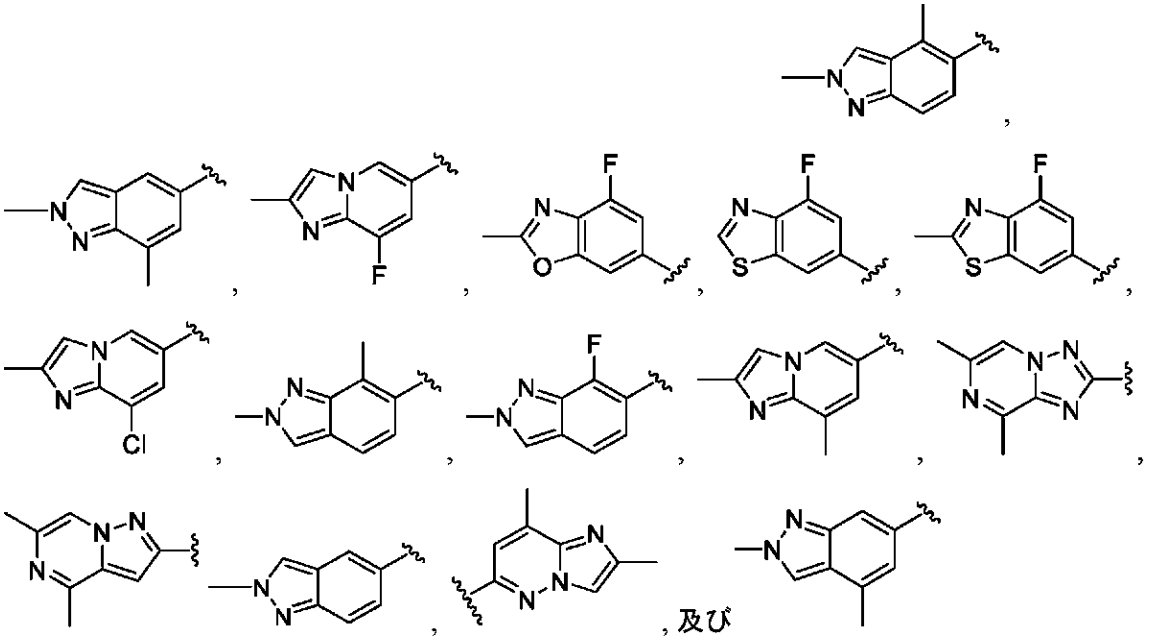


から選択され、式中、Ｒ^{1}は、請求項１において記載した通りである、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７】

Ａが、

【化６３８】



から選択される、請求項６に記載の化合物。

【請求項８】

Ｂが、ヘテロアリール又はヘテロシクリルである、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物。

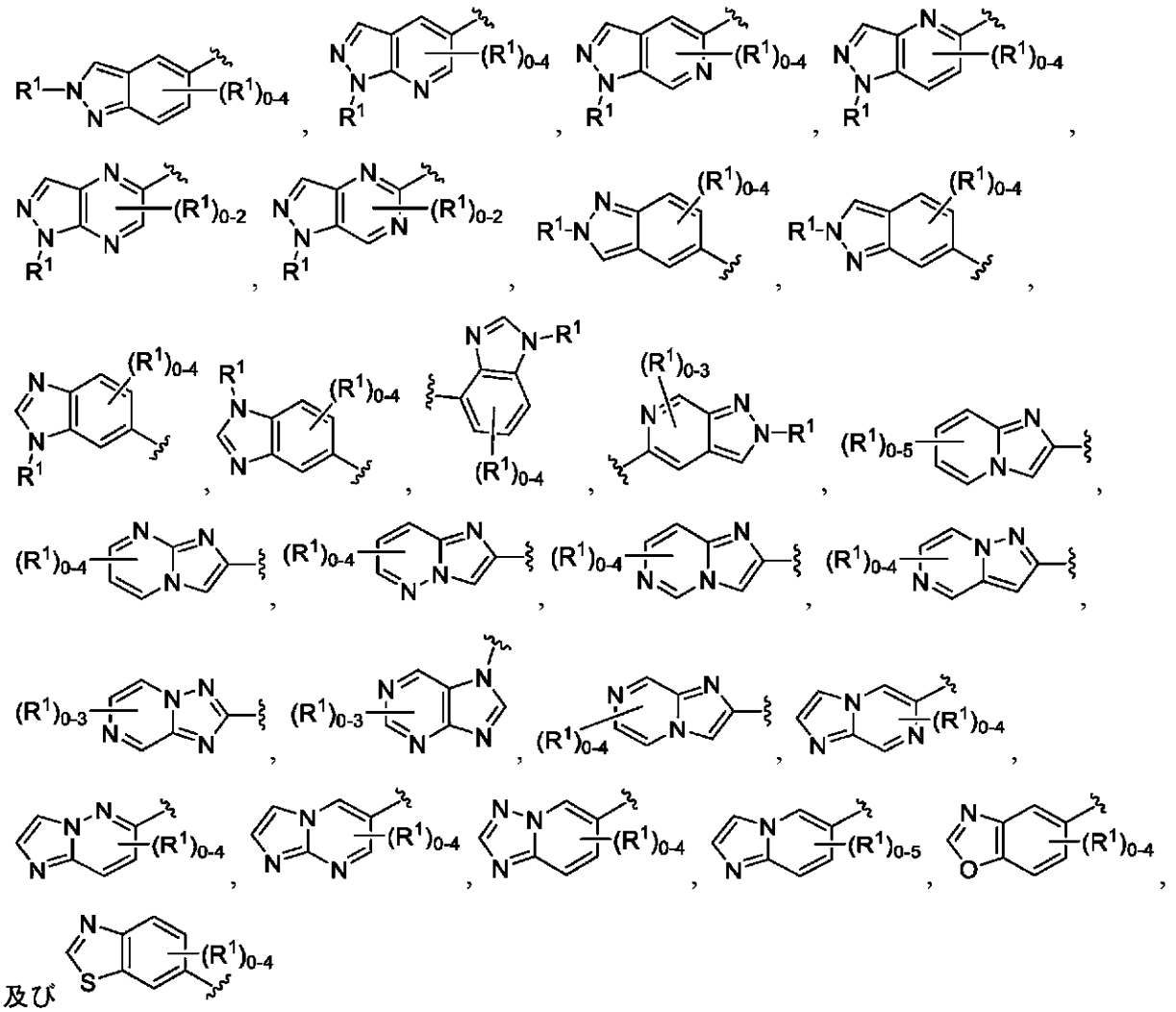
【請求項９】

Ｂが、窒素含有ヘテロアリール又は窒素含有ヘテロシクリルである、請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１０】

Ｂが、

【化６３９】



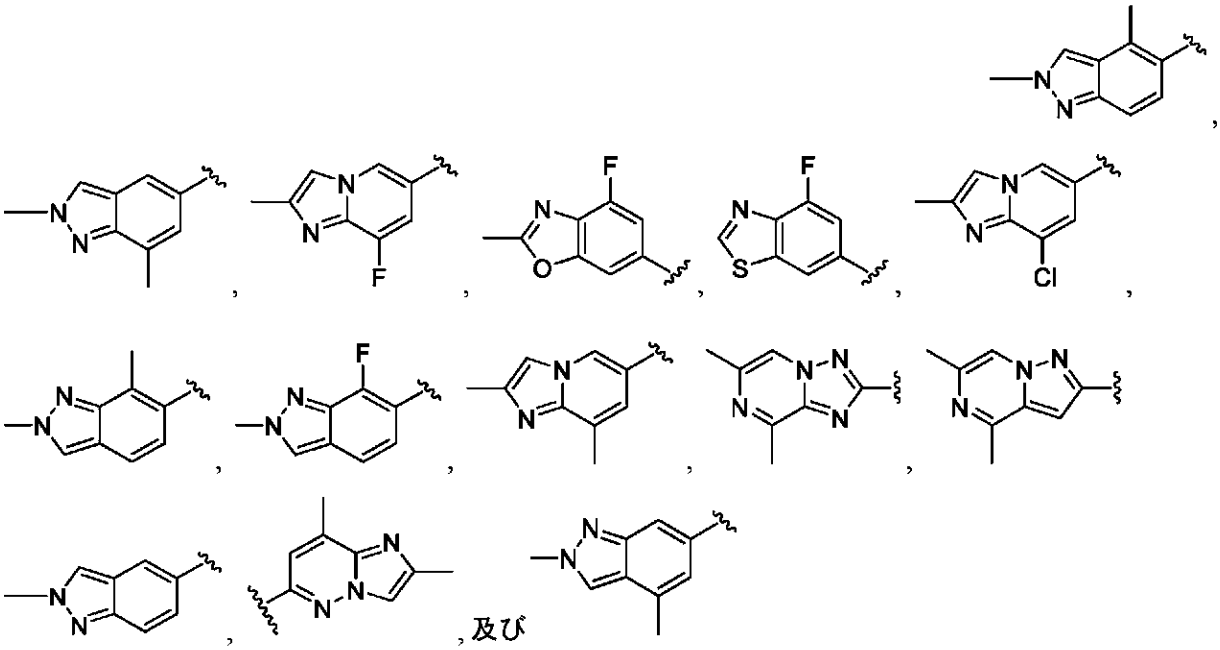
及び

から選択され、式中、Ｒ１は、請求項１において記載した通りである、請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１１】

Ｂが、

【化６４０】

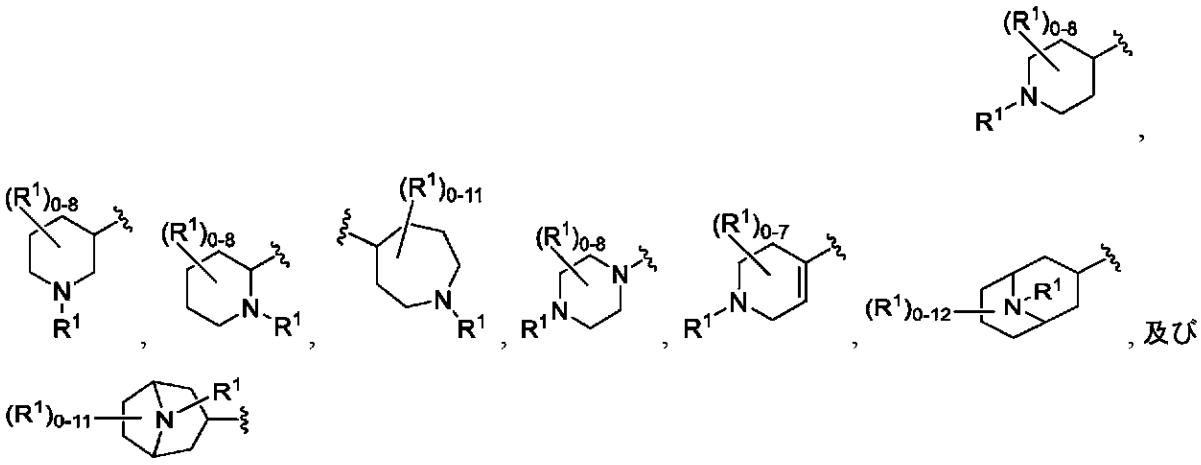


から選択される、請求項４９～５８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１２】

Ｂが、

【化６４１】

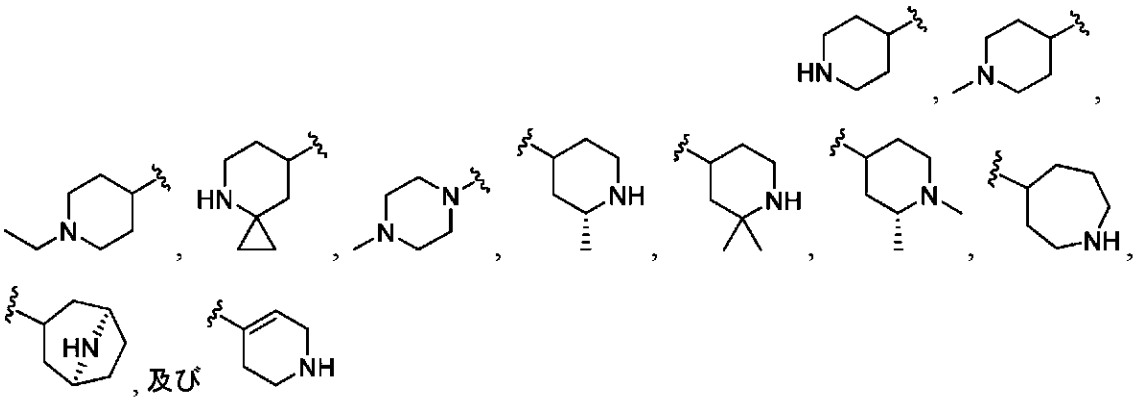


から選択され、式中、Ｒ^{1}は、請求項１において記載した通りである、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１３】

Ｂが、

【化６４２】



から選択される、請求項１２に記載の化合物。

【請求項１４】

Ｌ^{1}及びＬ^{2}のそれぞれが、独立に、非存在である、請求項１～１３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１５】

Ｙが、Ｃ（Ｒ^{6a}）（例えば、ＣＨ）又はＮである、請求項１～１５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１６】

Ｒ^{2}が、水素である、請求項１～１５のいずれか一項に記載の化合物。

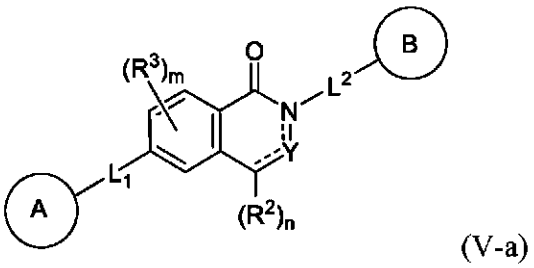
【請求項１７】

ｎが、１又は２である、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１８】

式（Ｖ）の化合物が、式（Ｖ－ａ）の化合物

【化６４３】



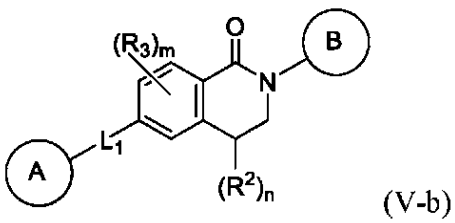
(V-a)

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体であり、式中、Ａ、Ｂ、Ｌ^{1}、Ｌ^{2}、Ｙ、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、ｍ、ｎ、及びそのサブ変数は、請求項１に記載されている通りである、請求項１～１７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１９】

式（Ｖ）の化合物が、式（Ｖ－ｂ）の化合物

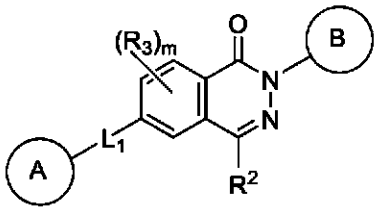
【化６４４】



(V-b)

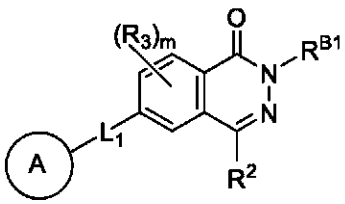
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体で

あり、式中、Ａ、Ｂ、Ｌ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、及びそのサブ変数は、請求項１に記載されている通りである、請求項１～１８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２０】
式（Ｖ）の化合物が、式（Ｖ－ｃ）の化合物
【化６４５】



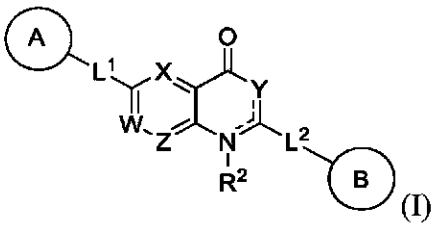
(V-c)

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体であり、式中、Ａ、Ｂ、Ｌ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、及びそのサブ変数は、請求項１に記載されている通りである、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２１】
式（Ｖ）の化合物が、式（Ｖ－ｄ）の化合物
【化６４６】



(V-d)

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体であり、式中、Ａ、Ｂ、Ｌ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、及びそのサブ変数は、請求項１に記載されている通りである、請求項１～２０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２２】
式（Ｖ）の化合物が、表５において列挙されている化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である、請求項１～２２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２３】
式（Ｉ）の化合物
【化６４７】



(I)

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体
［式中：
Ａ及びＢは、それぞれ独立に、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、これらのそれぞれは１個若しくは複数個のＲ^{1}で任意選択で置換されており；
Ｌ^{1}及びＬ^{2}のそれぞれは、独立に、非存在、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキレン、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ^{8}）－、－Ｎ（Ｒ^{8}）Ｃ（Ｏ）－、

又は－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－であり、ここで、各アルキレン及びヘテロアルキレンは、１個若しくは複数個のＲ^{9}で任意選択で置換されており；

Ｗ、Ｘ、及びＺのそれぞれは、独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）又はＮであり；

Ｙは、Ｎ、Ｎ（Ｒ^{4a}）、Ｃ（Ｒ^{4b}）、又はＣ（Ｒ^{4b}）（Ｒ^{4c}）であり、ここで、Ｙを含む環における破線は、原子価が許容するように単結合又は二重結合でよく；

各Ｒ^{1}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルケニレン－アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ヘテロアリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、オキソ、－ＯＲ^{A}、－ＮＲ^{B}Ｒ^{C}、－ＮＲ^{B}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、－ＮＯ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{B}Ｒ^{C}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{D}、又は－Ｓ（Ｏ）$_{x}$Ｒ^{D}であり、ここで、各アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のＲ^{5}で任意選択で置換されているか；或いは

２個のＲ^{1}基は、それらが付着している原子と一緒になって、３～７員シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールを形成し、ここで、各シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のＲ^{5}で任意選択で置換されており；

Ｒ^{2}は、非存在、水素、又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキルであり；

Ｒ^{3}は、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、ハロ、シアノ、－ＯＲ^{A}、－ＮＲ^{B}Ｒ^{C}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、又は－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{D}であり；

Ｒ^{4a}は、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキルであり；

Ｒ^{4b}及びＲ^{4c}のそれぞれは、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、ハロ、又は－ＯＲ^{A}であり；

各Ｒ^{5}は、独立に、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、オキソ、シアノ、－ＯＲ^{A}、－ＮＲ^{B}Ｒ^{C}、－ＮＲ^{B}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、－ＮＯ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{B}Ｒ^{C}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{D}、又は－Ｓ（Ｏ）$_{x}$Ｒ^{D}であり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のＲ^{6}で任意選択で置換されており；

各Ｒ^{6}は、独立に、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、オキソ、又は－ＯＲ^{A}であり；

各Ｒ^{8}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキルであり；

各Ｒ^{9}は、独立に、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、シクロアルキル、ハロ、シアノ、オキソ、－ＯＲ^{A}、－ＮＲ^{B}Ｒ^{C}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、又は－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{D}であり；

各Ｒ^{A}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、又は－Ｓ（Ｏ）$_{x}$Ｒ^{D}であり；

各Ｒ^{B}及びＲ^{C}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、－ＯＲ^{A}であるか；或いは

Ｒ^{B}及びＲ^{C}は、それらが付着している原子と一緒に、１個若しくは複数個のＲ^{10}で任意選択で置換されている３～７員ヘテロシクリル環を形成し；

各Ｒ^{D}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテ

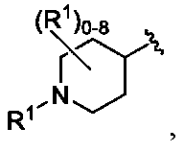
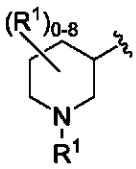
ロシクリル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ１～Ｃ６アルキレン－アリール、又はＣ１～Ｃ６アルキレン－ヘテロアリールであり；
各Ｒ１０は、独立に、Ｃ１～Ｃ６－アルキル又はハロであり；
ｘは、０、１、又は２である］。

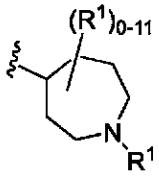
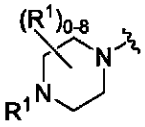
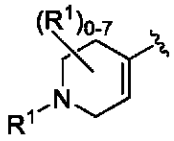
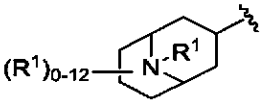
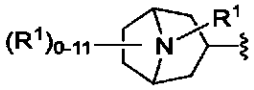
【請求項２４】
Ａが、ヘテロシクリル又はヘテロアリールである、請求項２３に記載の化合物。

【請求項２５】
Ａが、窒素含有ヘテロシクリル又は窒素含有ヘテロアリールである、請求項２３～２４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２６】
Ａが、

【化６４８】

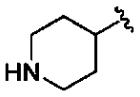
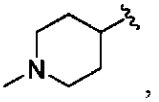
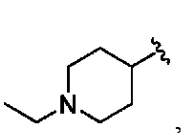
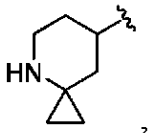
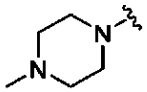
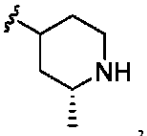
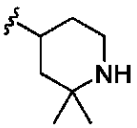
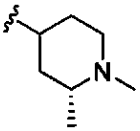
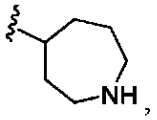
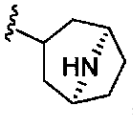
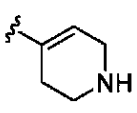

,

,

,

,

,

,

,及び


から選択され、式中、Ｒ１は、請求項２３において記載した通りである、請求項２３～２５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２７】
Ａが、

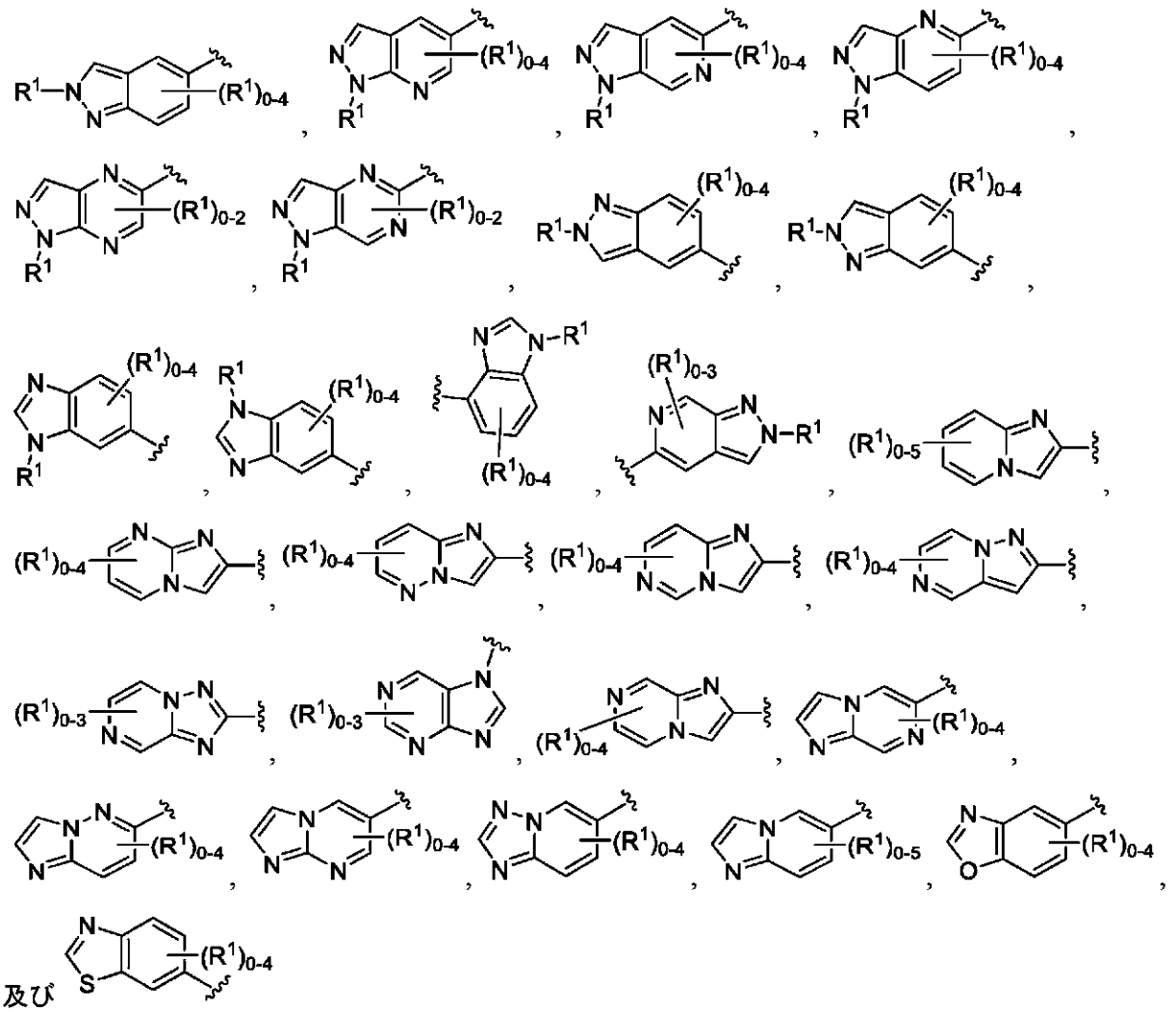
【化６４９】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,及び


から選択される、請求項２６に記載の化合物。

【請求項２８】
Ａが、

【化６５０】

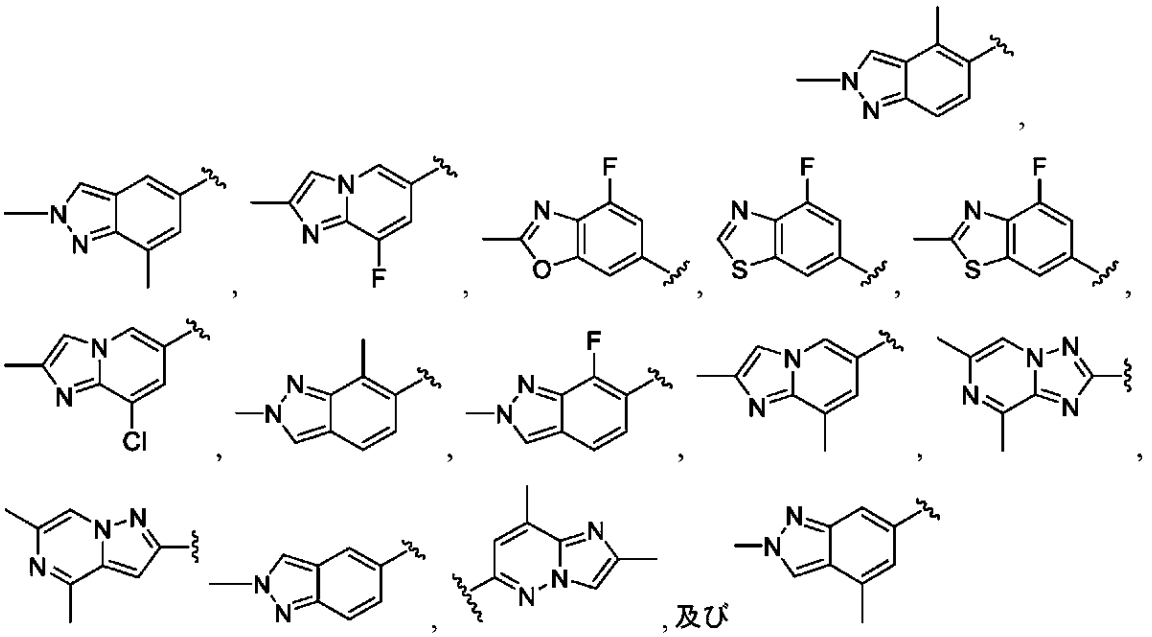


から選択され、式中、Ｒ^{1}は、請求項２３において記載した通りである、請求項２３～２５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２９】

Ａが、

【化６５１】



から選択される、請求項２８に記載の化合物。

【請求項３０】

Ｂが、ヘテロシクリル又はヘテロアリールである、請求項２３～２９のいずれか一項に記載の化合物。

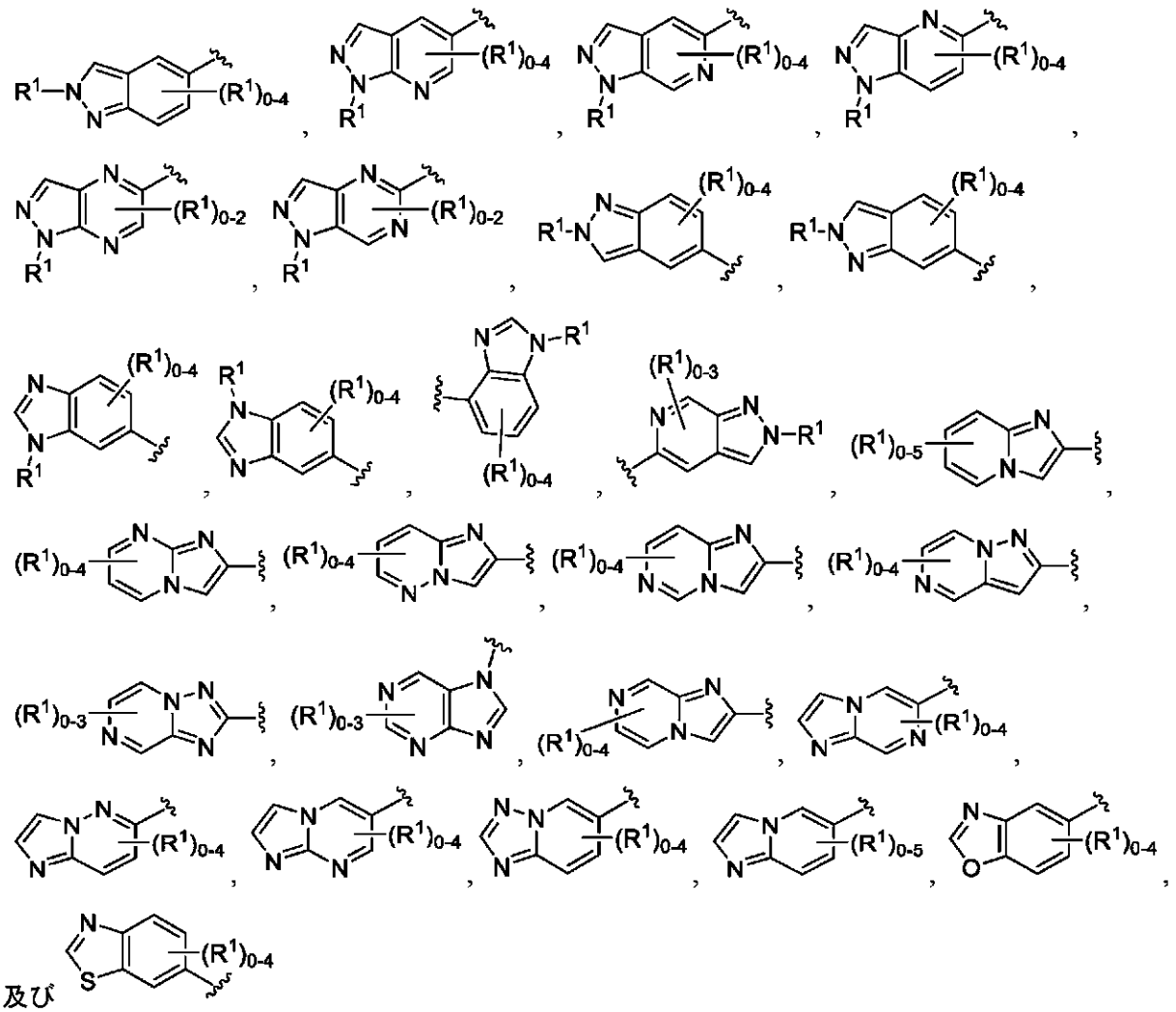
【請求項３１】

Ｂが、窒素含有ヘテロアリール又は窒素含有ヘテロシクリルである、請求項２３～３０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３２】

Ｂが、

【化６５２】

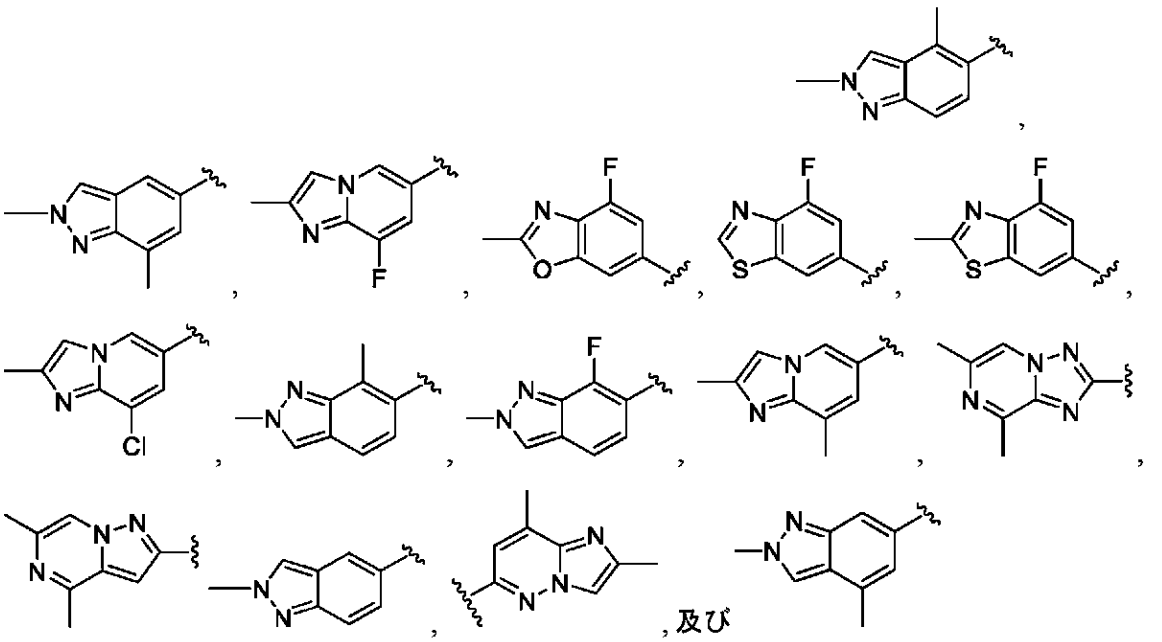


から選択され、式中、Ｒ^{1}は、請求項２３において記載した通りである、請求項２３～３１のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３３】

Ｂが、

【化６５３】

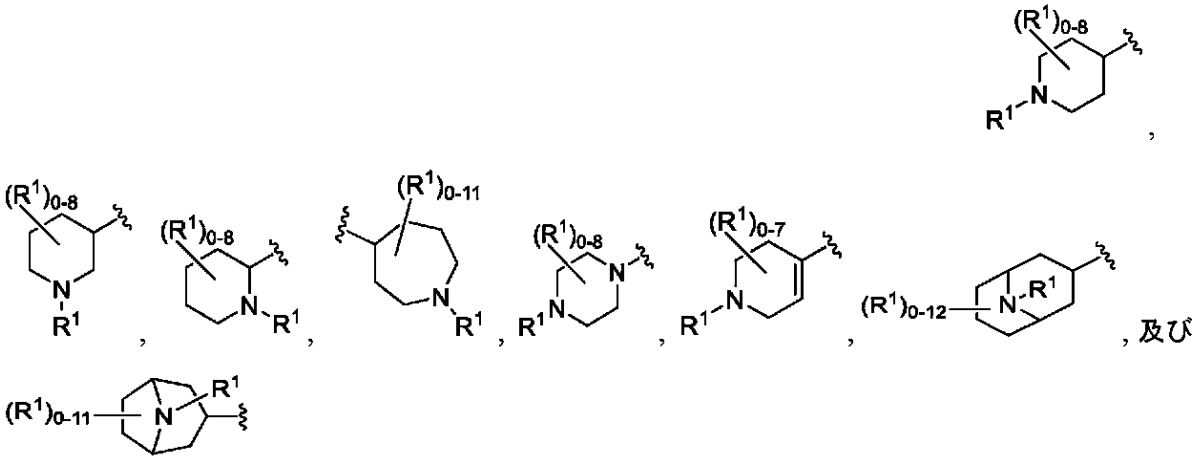


から選択される、請求項３２に記載の化合物。

【請求項３４】

Ｂが、

【化６５４】

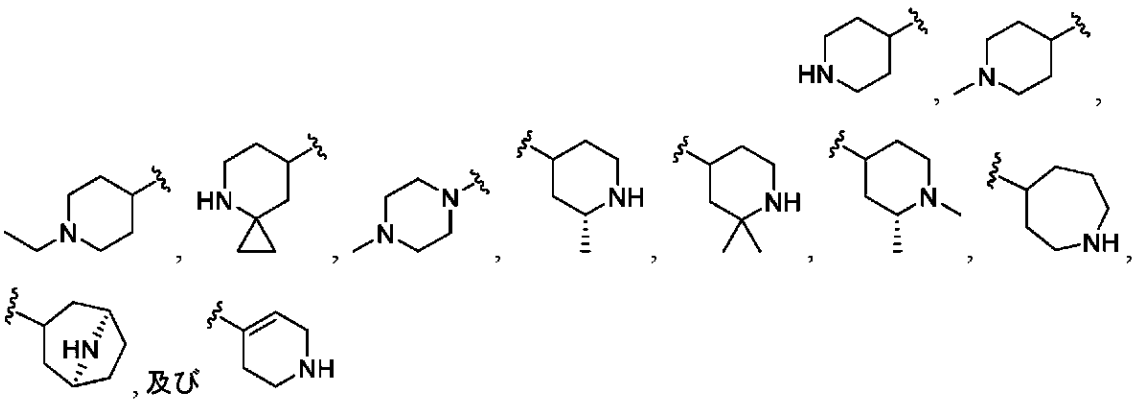


から選択され、式中、Ｒ^{1}は、請求項２３において記載した通りである、請求項２３～３１のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３５】

Ａが、

【化６５５】



から選択される、請求項３４に記載の化合物。

【請求項３６】

Ｌ^{1}及びＬ^{2}のそれぞれが、独立に、非存在である、請求項２３～３５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３７】

Ｗが、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）である、請求項２３～３６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３８】

Ｘが、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）である、請求項２３～３７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３９】

Ｚが、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）である、請求項２３～３８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４０】

Ｙが、Ｎ（Ｒ^{4a}）又はＣ（Ｒ^{4b}）である、請求項２３～３９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４１】

Ｙが、ＮＨである、請求項２３～４０のいずれか一項に記載の化合物。

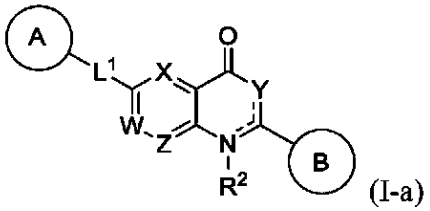
【請求項４２】

Ｒ^{2}が、非存在である。請求項１～４１のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４３】

式（Ｉ）の化合物が、式（Ｉ－ａ）の化合物

【化６５６】



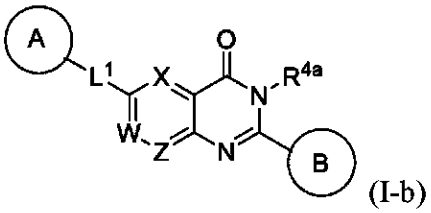
(I-a)

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体であり、式中、Ａ、Ｂ、Ｌ^{1}、Ｗ、Ｘ、Ｚ、Ｒ^{4a}、及びそのサブ変数は、請求項１に記載されている通りである、請求項２３～４２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４４】

式（Ｉ）の化合物が、式（Ｉ－ｂ）の化合物

【化６５７】



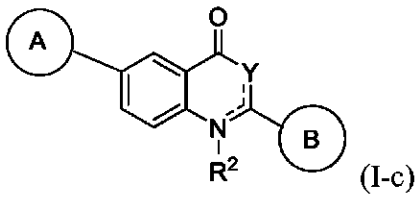
(I-b)

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体であり、式中、Ａ、Ｂ、Ｌ^{1}、Ｗ、Ｘ、Ｚ、Ｒ^{4a}、及びそのサブ変数は、請求項１に記載されている通りである、請求項２３～４３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４５】

式（Ｉ）の化合物が、式（Ｉ－ｃ）の化合物

【化６５８】



(I-c)

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体であり、式中、Ａ、Ｂ、Ｙ、Ｒ^{2}、及びそのサブ変数は、請求項１に記載されている通りである、請求項２３～４４のいずれか一項に記載の化合物。

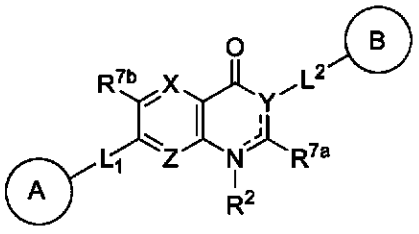
【請求項４６】

式（Ｉ）の化合物が、表１において列挙されている化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である、請求項１～４５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４７】

式（ＩＩＩ）の化合物

【化６５９】



(III)

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体

［式中：

Ａ及びＢは、それぞれ独立に、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、これらのそれぞれは１個若しくは複数個のＲ^{1}で任意選択で置換されており；

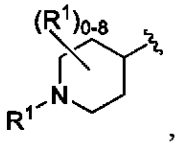
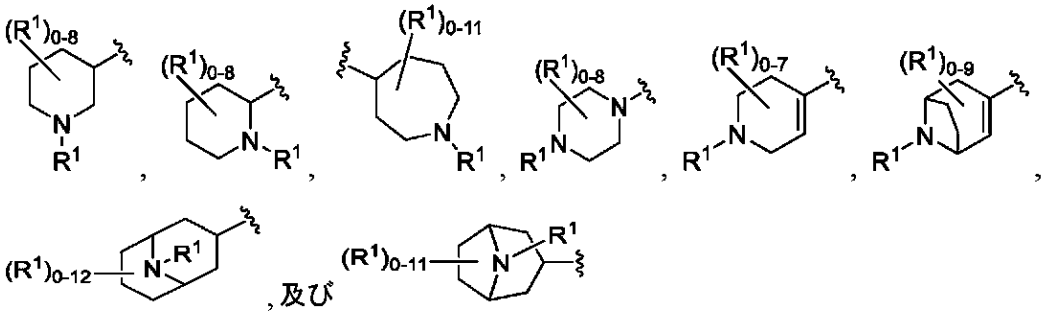
Ｌ^{1}及びＬ^{2}のそれぞれは、独立に、非存在、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキレン、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ^{8}）－、－Ｎ（Ｒ^{8}）Ｃ（Ｏ）－、又は－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－であり、ここで、各アルキレン及びヘテロアルキレンは、１個若しくは複数個のＲ^{9}で任意選択で置換されており；

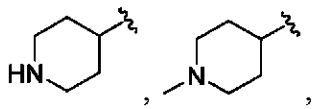
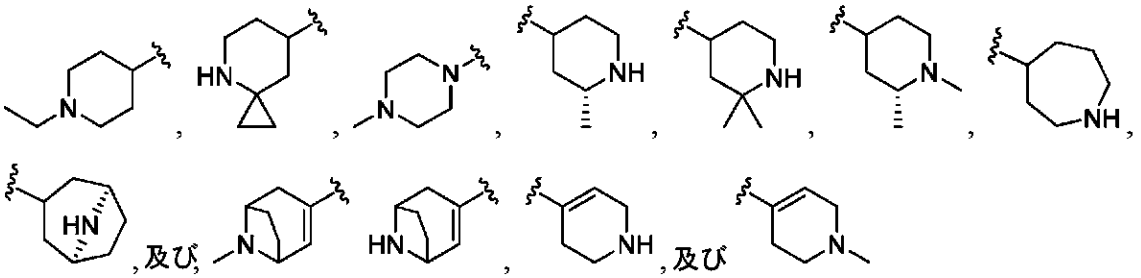
Ｘ及びＺのそれぞれは、独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）又はＮであり；

Ｙは、Ｎ、Ｃ、又はＣ（Ｒ^{4b}）であり、ここで、Ｙを含む環における破線は、原子価

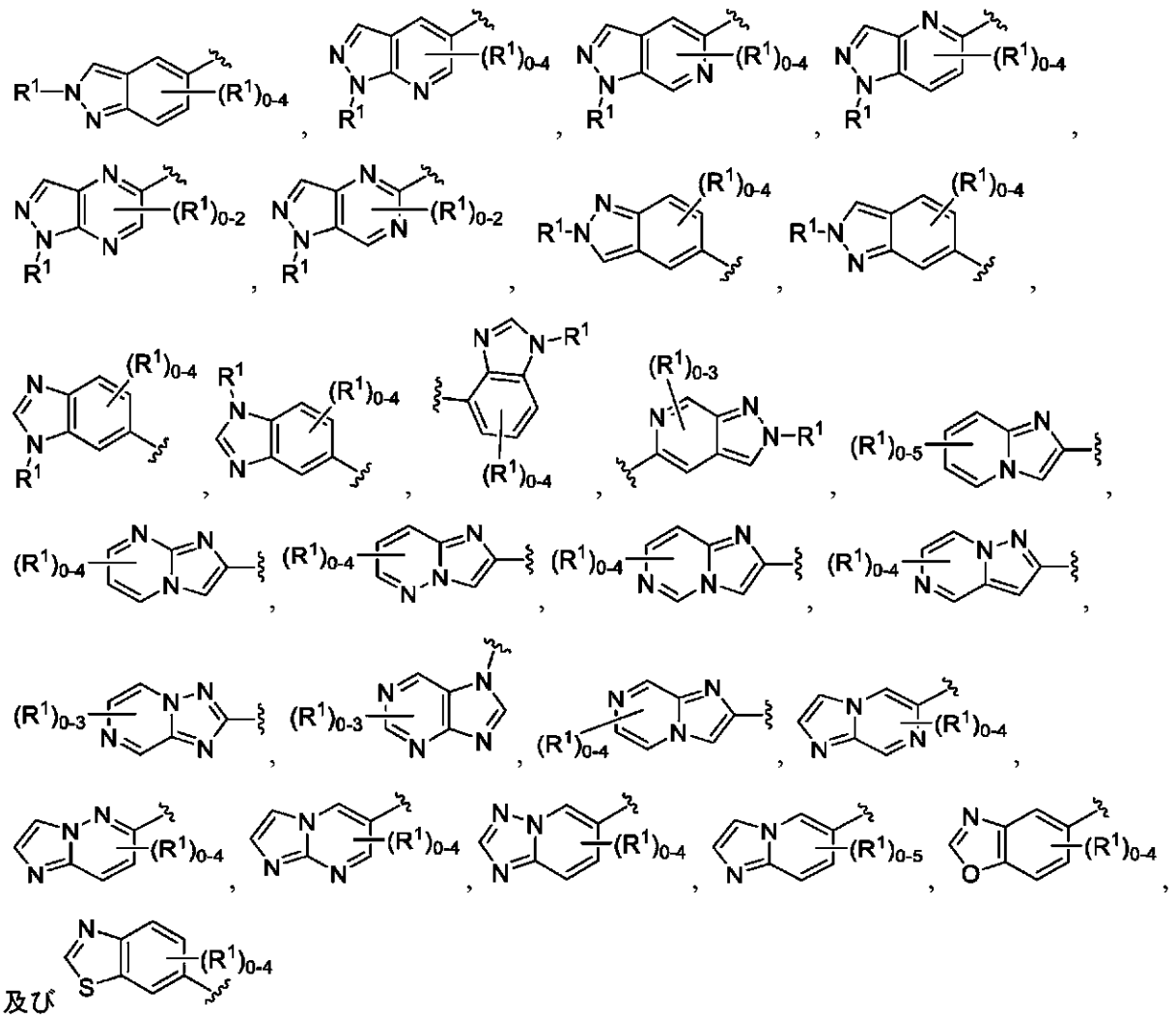
が許容するように単結合又は二重結合でよく；
各R^1は、独立に、水素、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニル、C_2～C_6－アルキニル、C_1～C_6－ヘテロアルキル、C_1～C_6－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、C_1～C_6アルキレン－アリール、C_1～C_6アルケニレン－アリール、C_1～C_6アルキレン－ヘテロアリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、オキソ、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-NR^BC(O)R^D$、$-NO_2$、$-C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OR^D$、又は$-S(O)_xR^D$であり、ここで、各アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のR^5で任意選択で置換されているか；或いは
２個のR^1基は、それらが付着している原子と一緒になって、３～７員シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールを形成し、ここで、各シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のR^5で任意選択で置換されており；
R^2は、非存在、水素、又はC_1～C_6－アルキルであり；
R^3は、水素、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニル、C_2～C_6－アルキニル、C_1～C_6－ヘテロアルキル、C_1～C_6－ハロアルキル、ハロ、シアノ、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、又は$-C(O)OR^D$であり；
R^{4b}は、水素、C_1～C_6－アルキル、C_1～C_6－ヘテロアルキル、又はC_1～C_6－ハロアルキルであり；
各R^5は、独立に、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニル、C_2～C_6－アルキニル、C_1～C_6－ヘテロアルキル、C_1～C_6－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、オキソ、シアノ、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-NR^BC(O)R^D$、$-NO_2$、$-C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OR^D$、又は$-S(O)_xR^D$であり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のR^6で任意選択で置換されており；
各R^6は、独立に、C_1～C_6－アルキル、C_1～C_6－ヘテロアルキル、C_1～C_6－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、オキソ、又は$-OR^A$であり；
R^{7a}は、水素、C_1～C_6－アルキル、C_1～C_6－ヘテロアルキル、C_1～C_6－ハロアルキル、ハロ、シアノ、オキソ、又は$-OR^A$であり；
R^{7b}は、水素、C_1～C_6－アルキル、C_1～C_6－ヘテロアルキル、C_1～C_6－ハロアルキル、ハロ、シアノ、又は$-OR^A$であり；
各R^8は、独立に、水素、C_1～C_6－アルキル、又はC_1～C_6－ハロアルキルであり；
各R^9は、独立に、C_1～C_6－アルキル、C_1～C_6－ヘテロアルキル、C_1～C_6－ハロアルキル、シクロアルキル、ハロ、シアノ、オキソ、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、又は$-C(O)OR^D$であり；
各R^Aは、独立に、水素、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C_1～C_6アルキレン－アリール、C_1～C_6アルキレン－ヘテロアリール、$-C(O)R^D$、又は$-S(O)_xR^D$であり；
各R^B及びR^Cは、独立に、水素、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、$-OR^A$であるか；或いは
R^B及びR^Cは、それらが付着している原子と一緒に、１個若しくは複数個のR^{10}で任意選択で置換されている３～７員ヘテロシクリル環を形成し；
各R^Dは、独立に、水素、C_1～C_6アルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、C_1～C_6ヘテロアルキル、C_1～C_6ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、C_1～C_6アルキレン－アリール、又はC_1～C_6アルキレン－ヘテロアリールであり；

各Ｒ^{10}は、独立に、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル又はハロであり；
ｘは、０、１、又は２である］。
【請求項４８】
Ａが、ヘテロシクリル又はヘテロアリールである、請求項４７に記載の化合物。
【請求項４９】
Ａが、窒素含有ヘテロシクリル又は窒素含有ヘテロアリールである、請求項４７～４８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５０】
Ａが、
【化６６０】


,

から選択され、式中、Ｒ^{1}は、請求項４７において記載した通りである、請求項４７～４９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５１】
Ａが、
【化６６１】



から選択される、請求項５０に記載の化合物。
【請求項５２】
Ａが、

【化６６２】

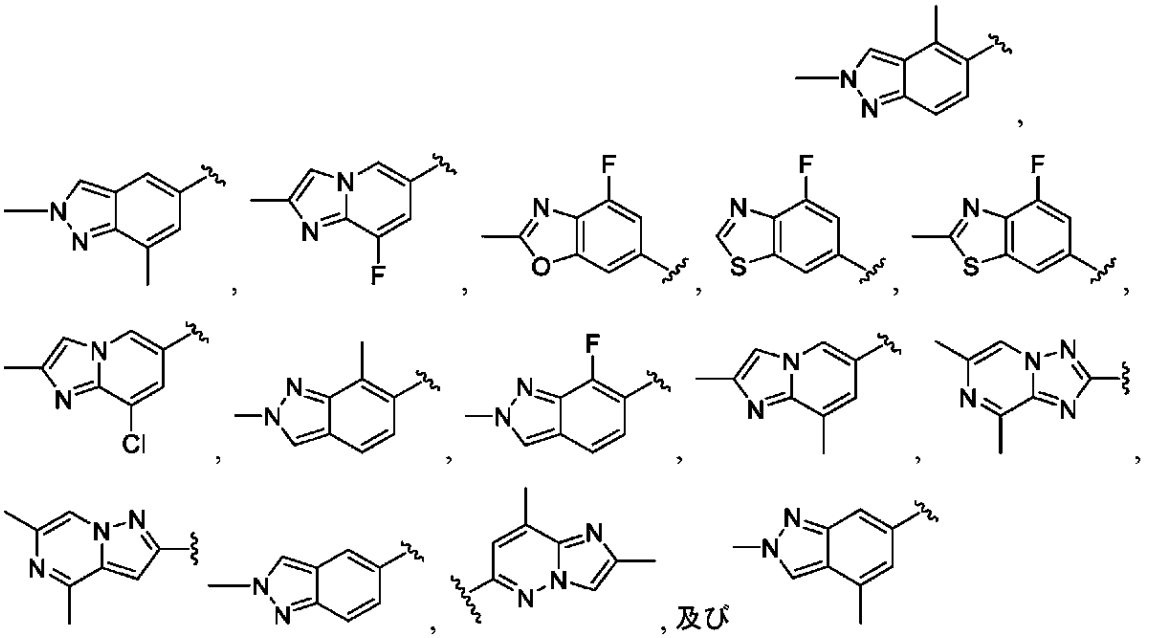


から選択され、式中、Ｒ１は、請求項４７において記載した通りである、請求項４７～４９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５３】

Ａが、

【化６６３】



から選択される、請求項５２に記載の化合物。

【請求項５４】

Ｂが、ヘテロアリール又はヘテロシクリルである、請求項４７～５３のいずれか一項に記載の化合物。

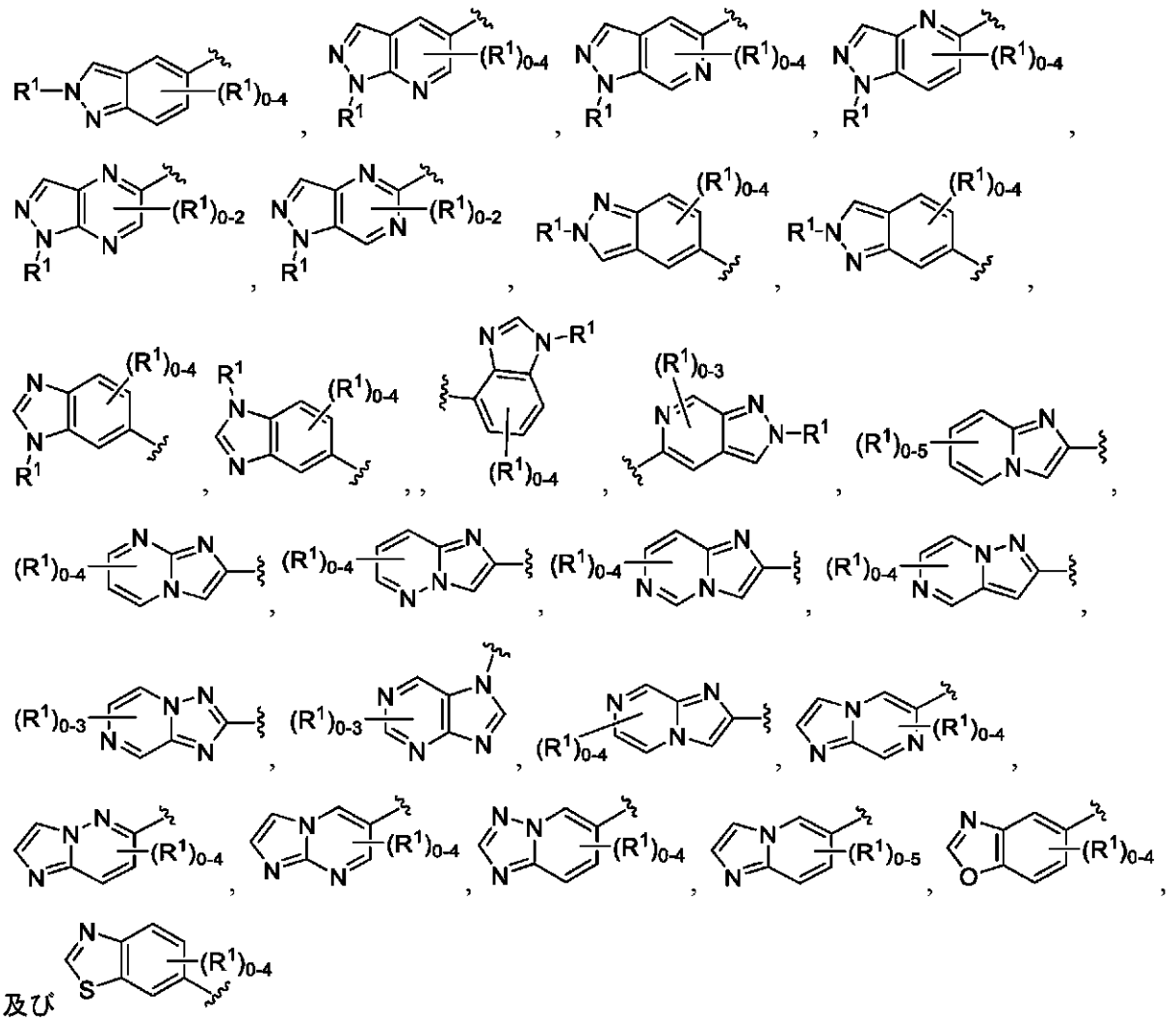
【請求項５５】

Ｂが、窒素含有ヘテロアリール又は窒素含有ヘテロシクリルである、請求項４７～５４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５６】

Ｂが、

【化６６４】

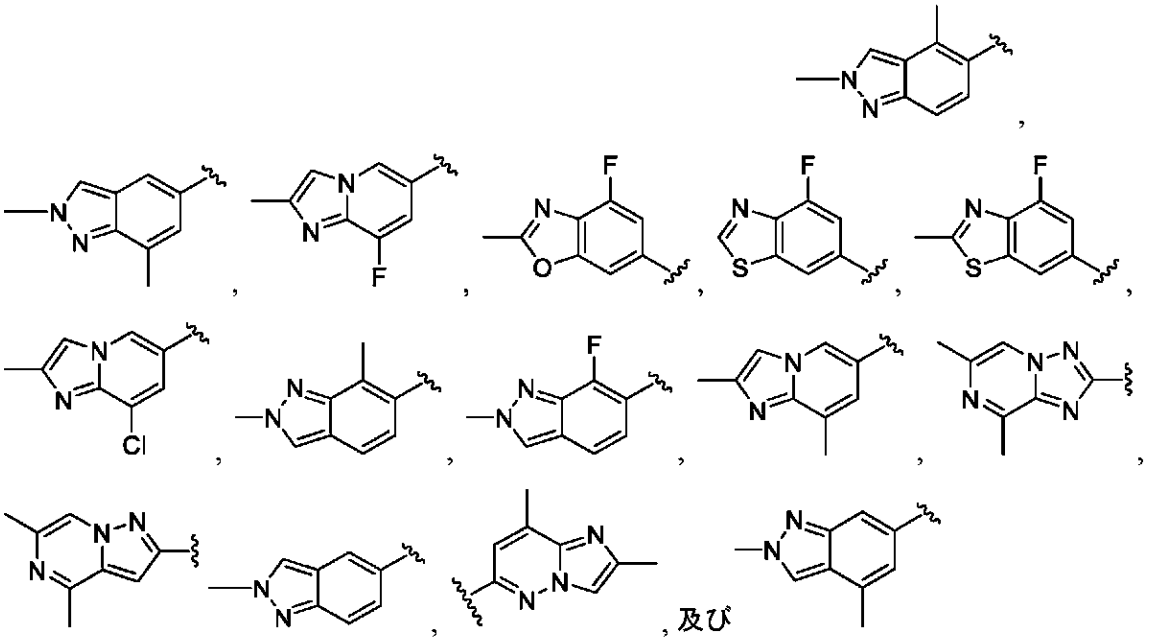


から選択され、式中、Ｒ^{1}は、請求項４７において記載した通りである、請求項４７～５５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５７】

Ｂが、

【化６６５】

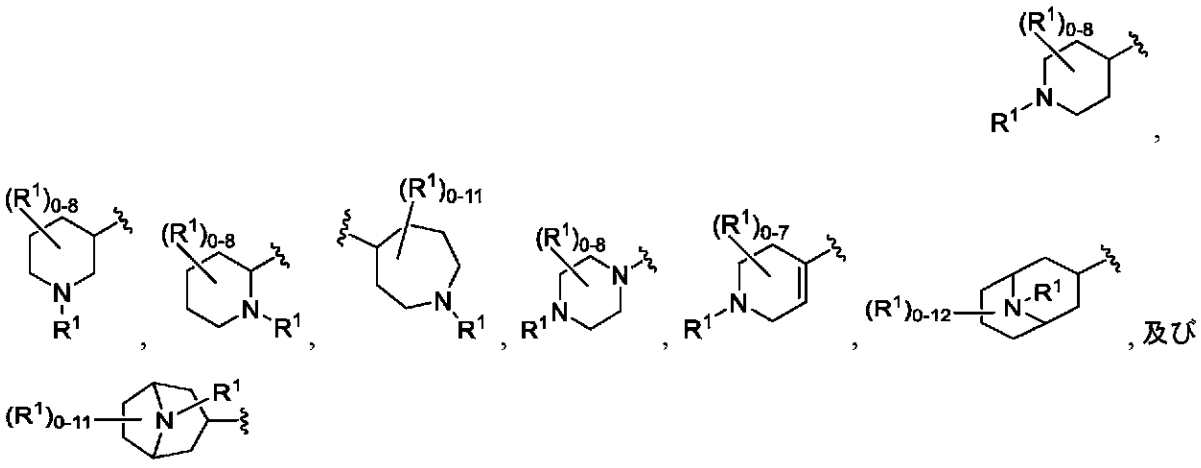


から選択される、請求項５６に記載の化合物。

【請求項５８】

Ｂが、

【化６６６】

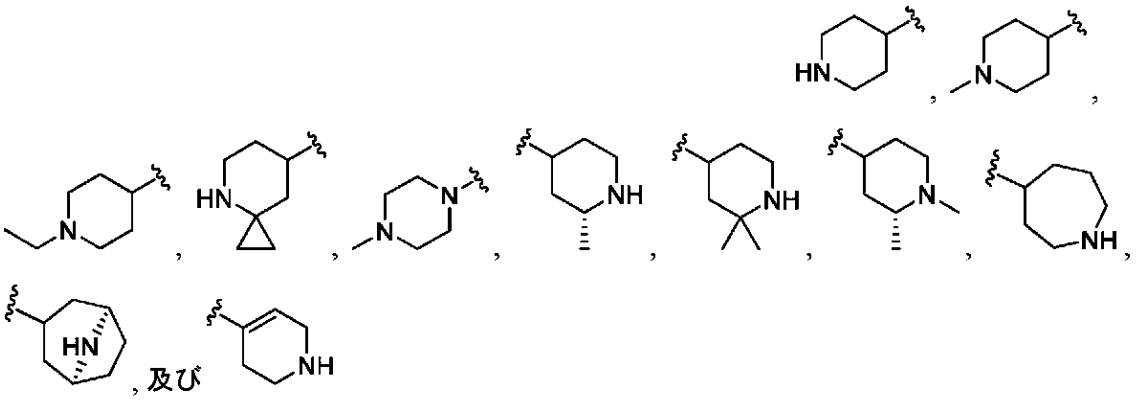


から選択され、式中、Ｒ１は、請求項４７において記載した通りである、請求項４７～５５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５９】

Ｂが、

【化６６７】



から選択される、請求項５８に記載の化合物。

【請求項６０】

Ｌ[1]及びＬ[2]のそれぞれが、独立に、非存在である、請求項４７～５９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６１】

Ｘが、Ｃ（Ｒ[3]）（例えば、ＣＨ）である、請求項４７～６０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６２】

Ｚが、Ｃ（Ｒ[3]）（例えば、ＣＨ）である、請求項４７～６１のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６３】

Ｙが、Ｎ又はＣ（Ｒ[4b]）である、請求項４７～６２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６４】

Ｙが、Ｎである、請求項４７～６３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６５】

Ｒ[2]が、非存在である。請求項４７～６４のいずれか一項に記載の化合物。

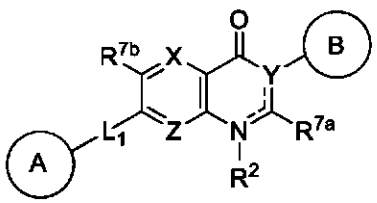
【請求項６６】

Ｒ[7a]及びＲ[7b]のそれぞれが、独立に、水素である、請求項４７～６５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６７】

式（ＩＩＩ）の化合物が、式（ＩＩＩ－ａ）の化合物

【化６６８】



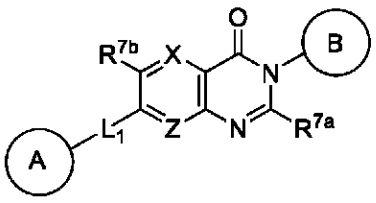
(III-a)

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体であり、式中、Ａ、Ｂ、Ｌ[1]、Ｘ、Ｚ、Ｒ[7a]、Ｒ[7b]、及びそのサブ変数は、請求項４７に記載されている通りである、請求項４７～６６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６８】

式（ＩＩＩ）の化合物が、式（ＩＩＩ－ｂ）の化合物

【化６６９】



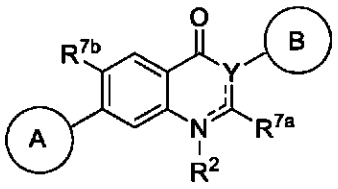
(III-b)

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体であり、式中、Ａ、Ｂ、Ｌ^{1}、Ｘ、Ｚ、Ｒ^{7a}、Ｒ^{7b}、及びそのサブ変数は、請求項４７に記載されている通りである、請求項４７～６７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６９】

式（ＩＩＩ）の化合物が、式（ＩＩＩ－ｃ）の化合物

【化６７０】



(III-c)

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体であり、式中、Ａ、Ｂ、Ｙ、Ｒ^{2}、Ｒ^{7a}、Ｒ^{7b}、及びそのサブ変数は、請求項４７に記載されている通りである、請求項４７～６８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７０】

式（ＩＩＩ）の化合物が、表３において列挙されている化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である、請求項４７～６９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７１】

請求項１～７０のいずれか一項に記載の化合物、及び薬学的に許容される添加剤を含む、医薬組成物。

【請求項７２】

前記化合物が、標的核酸（例えば、ＲＮＡ、例えば、プレｍＲＮＡ）を変化させる、請求項１～７０のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項７１に記載の医薬組成物。

【請求項７３】

前記化合物が、標的核酸（例えば、ＲＮＡ、例えば、プレｍＲＮＡ）に結合する、請求項１～７０のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項７１に記載の医薬組成物。

【請求項７４】

前記化合物が、標的核酸（例えば、ＲＮＡ、例えば、プレｍＲＮＡ）を安定化する、請求項１～７０のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項７１に記載の医薬組成物。

【請求項７５】

前記化合物が、例えば、ｑＰＣＲによって決定するように、標的核酸（例えば、ＲＮＡ、例えば、プレｍＲＮＡ）上のスプライス部位におけるスプライシングを約０．５％、１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくはそれ以上増加させる、請求項１～７０のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項７１に記載の医薬組成物。

【請求項７６】

前記化合物が、例えば、ｑＰＣＲ％によって決定するように、標的核酸（例えば、ＲＮＡ、例えば、プレｍＲＮＡ）上のスプライス部位におけるスプライシングを約０．５％、

１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくはそれ以上減少させる、請求項１～７０のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項７１に記載の医薬組成物。

【請求項７７】

核酸（例えば、ＤＮＡ、ＲＮＡ、例えば、プレｍＲＮＡ）のスプライシングを調整する方法であって、前記核酸と、請求項１～７０のいずれか一項に記載の式（Ｉ）、式（ＩＩＩ）若しくは式（Ｖ）の化合物、又は請求項７１に記載の医薬組成物とを接触させることを含む、方法。

【請求項７８】

前記化合物が、例えば、ｑＰＣＲによって決定するように、標的核酸（例えば、ＲＮＡ、例えば、プレｍＲＮＡ）上のスプライス部位におけるスプライシングを約０．５％、１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくはそれ以上増加させる、請求項７７に記載の方法。

【請求項７９】

前記化合物が、例えば、ｑＰＣＲによって決定するように、標的核酸（例えば、ＲＮＡ、例えば、プレｍＲＮＡ）上のスプライス部位におけるスプライシングを約０．５％、１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくはそれ以上減少させる、請求項７７に記載の方法。

【請求項８０】

スプライソゾームの構成要素（例えば、主要なスプライソゾーム構成要素又は主要でないスプライソゾーム構成要素）、核酸（例えば、ＤＮＡ、ＲＮＡ、例えば、プレｍＲＮＡ）、及び式（Ｉ）、式（ＩＩＩ）若しくは式（Ｖ）の化合物を含む複合体を形成させる方法であって、前記核酸（例えば、ＤＮＡ、ＲＮＡ、例えば、プレｍＲＮＡ）と、請求項１～７０のいずれか一項に記載の式（Ｉ）、式（ＩＩＩ）若しくは式（Ｖ）の化合物、又は請求項７１に記載の医薬組成物とを接触させることを含む、方法。

【請求項８１】

スプライソゾームの前記構成要素が、式（Ｉ）、式（ＩＩＩ）若しくは式（Ｖ）の化合物の存在下で前記核酸に補充される、請求項８０に記載の方法。

【請求項８２】

核酸（例えば、ＤＮＡ、ＲＮＡ、例えば、プレｍＲＮＡ）の高次構造を変化させる方法であって、前記核酸と、請求項１～７０のいずれか一項に記載の式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、又は請求項７１に記載の医薬組成物とを接触させることを含む、方法。

【請求項８３】

前記変化させることが、前記核酸において湾曲を形成することを含む、請求項８２に記載の方法。

【請求項８４】

前記変化させることが、前記核酸において湾曲を安定化することを含む、請求項８２に記載の方法。

【請求項８５】

前記変化させることが、前記核酸において湾曲を低減させることを含む、請求項８２に記載の方法。

【請求項８６】

前記核酸が、スプライス部位を含む、請求項８２～８５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項８７】

対象において疾患若しくは障害を処置する方法であって、前記対象に請求項１～７０のいずれか一項に記載の式（Ｉ）、式（ＩＩＩ）若しくは式（Ｖ）の化合物、又は請求項７１に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【請求項８８】

前記疾患若しくは障害が、増殖性疾患（例えば、がん、良性新生物、又は血管形成）を含む、請求項８７に記載の方法。

【請求項８９】

前記疾患若しくは障害が、非増殖性疾患（例えば、神経系疾患、自己免疫障害、免疫不全障害、リソソーム蓄積症、心血管状態、代謝性障害、呼吸状態、腎疾患、又は感染症）を含む、請求項８７～８８のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

優先権主張

本出願は、２０２０年４月８日に出願された米国特許出願第６３／００７，３３１号明細書；２０２０年６月２５日に出願された米国特許出願第６３／０４４，３１８号明細書；２０２０年８月３１日に出願された米国特許出願第６３／０７２，９２２号明細書；及び２０２０年１２月１６日に出願された米国特許出願第６３／１２６，４９４号明細書に対する優先権を主張する。上記の出願のそれぞれの開示は、参照により本明細書中にその全体が組み込まれている。

【背景技術】

【０００２】

選択的スプライシングは高等真核生物においてタンパク質多様性の主要な原因であり、組織特異的又は発達段階特異的な様式で頻繁に制御される。プレｍＲＮＡにおける疾患が関連する選択的スプライシングパターンは、スプライス部位シグナル又は配列モチーフ及び制御スプライシング因子における変化にマップされることが多い（Ｆａｕｓｔｉｎｏ ａｎｄ Ｃｏｏｐｅｒ （２００３），Ｇｅｎｅｓ Ｄｅｖ １７（４）：４１９－３７）。ＲＮＡ発現を調整する現在の治療は、オリゴヌクレオチドターゲティング及び遺伝子療法が関与する。しかし、これらのモダリティのそれぞれは、現在提示されているような独特の課題を示す。このため、スプライシングを標的とする小分子化合物の開発を含めたＲＮＡ発現を調整する新規な技術が必要とされている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００３】

【非特許文献１】Ｆａｕｓｔｉｎｏ ａｎｄ Ｃｏｏｐｅｒ （２００３），Ｇｅｎｅｓ Ｄｅｖ １７（４）：４１９－３７

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００４】

本開示は、とりわけ、核酸スプライシング、例えば、プレｍＲＮＡのスプライシングを調整する化合物及び関連する組成物、並びにその使用の方法を特徴とする。一実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。本開示は、例えば、核酸（例えば、プレｍＲＮＡ、又は核内低分子リボヌクレオタンパク質（ｓｎＲＮＰ）若しくはスプライソゾームの核酸構成要素）、タンパク質（例えば、ｓｎＲＮＰ若しくはスプライソゾームのタンパク質構成要素、例えば、スプライシング機構のメンバー、例えば、Ｕ１、Ｕ２、Ｕ４、Ｕ５、Ｕ６、Ｕ１１、Ｕ１２、Ｕ４ａｔａｃ、Ｕ６ａｔａｃ ｓｎＲＮＰの１つ若しくは複数）、或いはこれらの組合せを標的とし、実施形態では、これに結合するか、又はこれと複合体を形成する、本開示の化合物（例えば、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、及びその薬学的に許容される

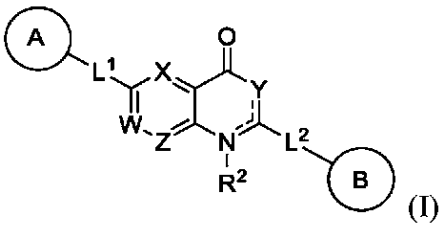
塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体）並びにその組成物を使用する方法をさらに提供する。別の態様において、本明細書に記載されている化合物は、例えば、スプライス部位におけるスプライシングを増加又は減少させることによって、核酸（例えば、プレｍＲＮＡ又はｍＲＮＡ（例えば、プレｍＲＮＡ、及びプレｍＲＮＡから生じたｍＲＮＡ））の組成又は構造を変化させるために使用し得る。一部の実施形態では、スプライシングを増加又は減少させることは、産生される遺伝子産物（例えば、ＲＮＡ又はタンパク質）のレベルの調整をもたらす。

別の態様において、本明細書に記載されている化合物は、疾患、障害若しくは状態、例えば、スプライシング、例えば、選択的スプライシングと関連する疾患、障害若しくは状態の予防及び／又は処置のために使用し得る。一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物（例えば、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体）並びにその組成物は、対象における増殖性疾患、障害若しくは状態（例えば、望まれない細胞増殖によって特性決定される疾患、障害若しくは状態、例えば、がん又は良性新生物）の予防及び／又は処置のために使用される。一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物（例えば、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体）並びにその組成物は、非増殖性疾患、障害若しくは状態の予防及び／又は処置のために使用される。一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物（例えば、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体）並びにその組成物は、対象における神経系疾患若しくは障害、自己免疫疾患若しくは障害、免疫不全疾患若しくは障害、リソソーム蓄積疾患若しくは障害、心血管疾患若しくは障害、代謝性疾患若しくは障害、呼吸器疾患若しくは障害、腎疾患若しくは障害、又は感染症の予防及び／又は処置のために使用される。

【０００５】

一態様において、本開示は、式（Ｉ）の化合物

【化１】



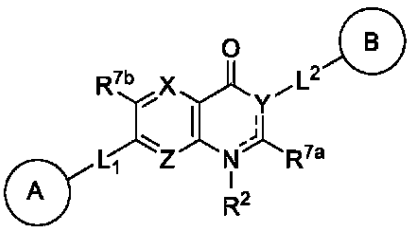
(I)

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体を提供し、ここで、Ａ、Ｂ、Ｌ^{1}、Ｌ^{2}、Ｗ、Ｘ、Ｙ、Ｚ、Ｒ^{2}、及びそのサブ変数のそれぞれは、本明細書に記載されているように定義される。

【０００６】

別の態様において、本開示は、式（ＩＩＩ）の化合物

【化２】



(III)

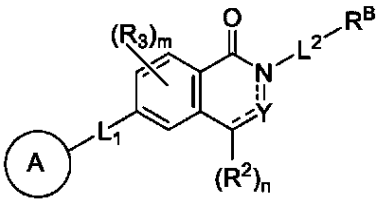
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体を提供し、ここで、Ａ、Ｂ、Ｌ^{1}、Ｌ^{2}、Ｘ、Ｙ、Ｚ、Ｒ^{2}、Ｒ^{7a}、Ｒ^{7b}、及びそのサ

ブ変数のそれぞれは、本明細書に記載されているように定義される。

【０００７】

別の態様において、本開示は、式（Ｖ）の化合物

【化３】



(V)

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体を提供し、ここで、Ａ、R^B、L^1、L^2、Ｙ、R^2、R^3、ｍ、ｎ、及びそのサブ変数のそれぞれは、本明細書に記載されているように定義される。

【０００８】

別の態様において、本発明は、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体、及び任意選択で薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物を提供する。一実施形態では、本明細書に記載されている医薬組成物は、有効量（例えば、治療的有効量）の式（Ｉ）、（ＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体を含む。

【０００９】

別の態様において、本開示は、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体によって、スプライシング、例えば、核酸（例えば、ＤＮＡ又はＲＮＡ、例えば、プレｍＲＮＡ）のスプライシングを調整するための方法を提供する。別の態様において、本開示は、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体によって、スプライシング、例えば、核酸（例えば、ＤＮＡ又はＲＮＡ、例えば、プレｍＲＮＡ）のスプライシングを調整することにおいて使用するための組成物を提供する。スプライシングの調整は、スプライシングに関与している任意のステップに影響を与えることを含み得、スプライシング事象の上流又は下流の事象を含み得る。例えば、一部の実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物は、標的、例えば、標的核酸（例えば、ＤＮＡ若しくはＲＮＡ、例えば、ＲＮＡ前駆体、例えば、プレｍＲＮＡ）、標的タンパク質、又はこれらの組合せ（例えば、ｓｎＲＮＰ及びプレｍＲＮＡ）に結合する。標的は、プレｍＲＮＡ、又はスプライシング機構の構成要素、例えば、Ｕ１ｓｎＲＮＰにおけるスプライス部位を含み得る。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物は、標的核酸（例えば、ＤＮＡ又はＲＮＡ、例えば、ＲＮＡ前駆体、例えば、プレｍＲＮＡ）、標的タンパク質、又はこれらの組合せを変化させる。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物は、参照（例えば、正常又は異常な細胞又は組織における式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物の非存在）に対して、標的核酸（例えば、ＲＮＡ、例えば、ＲＮＡ前駆体、例えば、プレｍＲＮＡ）上のスプライス部位におけるスプライシングを約０．５％若しくはそれ以上（例えば、約１％、２％、３％、４％、５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、７５％、９０％、９５％、若しくはそれ以上）増加又は減少させる。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物の存在は、参照（例えば、正常又は異常な細胞又は組織における式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物の非存在）に対して、標的核酸（例えば、ＲＮＡ）の転写の約０．５％若しくはそれ以上（例えば、約１％、２％、３％、４％、５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、７５％、９０％、９５％、若しくはそれ以上）の増加又は減少をもたらす。

【００１０】

別の態様において、本開示は、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体、或いは関連する組成物を投与することによって、対象において疾患、障害若しくは状態を予防及び／又は処置するための方法を提供する。一部の実施形態では、疾患若しくは障害は、望まれない又は異常なスプライシングを引き起こす。一部の実施形態では、疾患若しくは障害は、増殖性疾患、障害若しくは状態である。例示的な増殖性疾患は、がん、良性新生物、又は血管形成を含む。他の実施形態では、本開示は、非増殖性疾患、障害若しくは状態を処置及び／又は予防するための方法を提供する。また他の実施形態では、本開示は、神経系疾患若しくは障害、自己免疫疾患若しくは障害、免疫不全疾患若しくは障害、リソソーム蓄積疾患若しくは障害、心血管疾患若しくは障害、代謝性疾患若しくは障害、呼吸器疾患若しくは障害、腎疾患若しくは障害、又は感染症を処置及び／又は予防するための方法を提供する。

【００１１】

別の態様において、本開示は、生体試料又は対象において、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体によって、標的タンパク質の発現（例えば、産生のレベル又は速度）を下方制御する方法を提供する。別の態様において、本開示は、生体試料又は対象において、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体によって、標的タンパク質の発現（例えば、の産生のレベル又は速度）を上方制御する方法を提供する。別の態様において、本開示は、生体試料又は対象において、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体によって、標的タンパク質のアイソフォームを変化させる方法を提供する。本開示の別の態様は、生体試料又は対象において、標的タンパク質の活性を阻害する方法に関する。一部の実施形態では、生体試料、細胞、又は対象への式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物の投与は、細胞成長の阻害又は細胞死の誘発を含む。

【００１２】

別の態様において、本開示は、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体、或いは関連する組成物を投与することによって、対象において疾患、障害若しくは状態を予防及び／又は処置することにおいて使用するための組成物を提供する。一部の実施形態では、疾患若しくは障害は、望まれない又は異常なスプライシングを引き起こす。一部の実施形態では、疾患若しくは障害は、増殖性疾患、障害若しくは状態である。例示的な増殖性疾患には、がん、良性新生物、又は血管形成が含まれる。他の実施形態では、本開示は、非増殖性疾患、障害若しくは状態を処置及び／又は予防するための方法を提供する。また他の実施形態では、本開示は、神経系疾患若しくは障害、自己免疫疾患若しくは障害、免疫不全疾患若しくは障害、リソソーム蓄積疾患若しくは障害、心血管疾患若しくは障害、代謝性疾患若しくは障害、呼吸器疾患若しくは障害、腎疾患若しくは障害、又は感染症を処置及び／又は予防することにおいて使用するための組成物を提供する。

【００１３】

別の態様において、本開示は、生体試料又は対象において、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体によって、標的タンパク質の発現（例えば、産生のレベル又は速度）を下方制御することにおいて使用するための組成物を提供する。別の態様において、本開示は、生体試料又は対象において、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体によって、標的タンパク質の発現（例えば、産生のレベル又は速度）を上方制御することにおいて使用するための組成物を提供する。別の態様において、本開示は、生体試料又は対象において、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体によって、標的タンパク質のアイ

ソフォームを変化させることにおいて使用するための組成物を提供する。本開示の別の態様は、生体試料又は対象において、標的タンパク質の活性の阻害において使用するための組成物に関する。一部の実施形態では、生体試料、細胞、又は対象への式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物の投与は、細胞成長の阻害又は細胞死の誘発を含む。

【００１４】

別の態様において、本開示は、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、又はその医薬組成物を有する容器を含むキットを特徴とする。ある特定の実施形態では、本明細書に記載されているキットは、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、又はその医薬組成物を投与するための説明書をさらに含む。

【００１５】

本開示のありとあらゆる態様において、一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物、標的核酸（例えば、ＤＮＡ、ＲＮＡ、例えば、プレｍＲＮＡ）、又は標的タンパク質は、米国特許第８，７２９，２６３号明細書、米国特許出願公開第２０１５／０００５２８９号明細書、国際公開第２０１４／０２８４５９号パンフレット、国際公開第２０１６／１２８３４３号パンフレット、国際公開第２０１６／１９６３８６号パンフレット、国際公開第２０１７／１００７２６号パンフレット、国際公開第２０１８／２３２０３９号パンフレット、国際公開第２０１８／０９８４４６号パンフレット、国際公開第２０１９／０２８４４０号パンフレット、国際公開第２０１９／０６０９１７号パンフレット、国際公開第２０１９／１９９９７２号パンフレット、及び国際公開第２０２０／００４５９４号パンフレットの１つにおいて記載されている化合物、標的核酸（例えば、ＤＮＡ、ＲＮＡ、例えば、プレｍＲＮＡ）、又は標的タンパク質以外の化合物、標的核酸（例えば、ＤＮＡ、ＲＮＡ、例えば、プレｍＲＮＡ）、又は標的タンパク質である。一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物、標的核酸（例えば、ＤＮＡ、ＲＮＡ、例えば、プレｍＲＮＡ）、又は標的タンパク質は、それらのそれぞれのその全体が参照により本明細書中に組み込まれている、米国特許第８，７２９，２６３号明細書、米国特許出願公開第２０１５／０００５２８９号明細書、国際公開第２０１４／０２８４５９号パンフレット、国際公開第２０１６／１２８３４３号パンフレット、国際公開第２０１６／１９６３８６号パンフレット、国際公開第２０１７／１００７２６号パンフレット、国際公開第２０１８／２３２０３９号パンフレット、国際公開第２０１８／０９８４４６号パンフレット、国際公開第２０１９／０２８４４０号パンフレット、国際公開第２０１９／０６０９１７号パンフレット、国際公開第２０１９／１９９９７２号パンフレット、及び国際公開第２０２０／００４５９４号パンフレットの１つにおいて記載されている化合物、標的核酸（例えば、ＤＮＡ、ＲＮＡ、例えば、プレｍＲＮＡ）、又は標的タンパク質である。

【００１６】

１つ若しくは複数の本発明の実施形態の詳細を本明細書において記載する。本発明の他の特徴、目的、及び利点は、詳細な説明、実施例、及び特許請求の範囲から明らかとなる。

【発明を実施するための形態】

【００１７】

選択した化学の定義

特定の官能基及び化学用語の定義を下記でより詳細に記載する。化学元素は元素周期表、ＣＡＳバージョン、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｐｈｙｓｉｃｓ，７５th Ｅｄ．、内表紙に従って同定され、特定の官能基は一般にその中に記載されているように定義される。さらに、有機化学の一般的原理、並びに特定の官能基部分及び反応性は、Ｔｈｏｍａｓ Ｓｏｒｒｅｌｌ，Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｂｏｏｋｓ，Ｓａｕｓａｌｉｔｏ，１９９９；Ｓｍｉｔｈ ａｎｄ Ｍａｒｃｈ，Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ

Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，５ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，２００１；Ｌａｒｏｃｋ，Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８９；及びＣａｒｒｕｔｈｅｒｓ，Ｓｏｍｅ Ｍｏｄｅｒｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，３ｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，１９８７に記載されている。

【００１８】

本明細書において使用する略語は、化学及び生物学の技術分野におけるそれらの通常の意味を有する。本明細書において記載する化学構造及び式は、化学の技術分野において公知の化学原子価の標準的な規則に従って構成される。

【００１９】

値の範囲が列挙されているとき、その範囲内の各値及び部分範囲を包含することが意図される。例えば、「C_1～C_6アルキル」は、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_1～C_6、C_1～C_5、C_1～C_4、C_1～C_3、C_1～C_2、C_2～C_6、C_2～C_5、C_2～C_4、C_2～C_3、C_3～C_6、C_3～C_5、C_3～C_4、C_4～C_6、C_4～C_5、及びC_5～C_6アルキルを包含することを意図する。

【００２０】

下記の用語は下記で提示する意味を有することを意図し、本発明の記載及び意図する範囲を理解することにおいて有用である。

【００２１】

本明細書において使用する場合、「アルキル」は、１～２４個の炭素原子を有する直鎖状若しくは分岐状の飽和炭化水素基の基を指す（「C_1～C_{24}アルキル」）。一部の実施形態では、アルキル基は、１～１２個の炭素原子を有する（「C_1～C_{12}アルキル」）。一部の実施形態では、アルキル基は、１～８個の炭素原子を有する（「C_1～C_8アルキル」）。一部の実施形態では、アルキル基は、１～６個の炭素原子を有する（「C_1～C_6アルキル」）。一部の実施形態では、アルキル基は、２～６個の炭素原子を有する（「C_2～C_6アルキル」）。一部の実施形態では、アルキル基は、１個の炭素原子を有する（「C_1アルキル」）。C_1～C_6アルキル基の例には、メチル（C_1）、エチル（C_2）、ｎ－プロピル（C_3）、イソプロピル（C_3）、ｎ－ブチル（C_4）、ｔｅｒｔ－ブチル（C_4）、ｓｅｃ－ブチル（C_4）、イソ－ブチル（C_4）、ｎ－ペンチル（C_5）、３－ペンタニル（C_5）、アミル（C_5）、ネオペンチル（C_5）、３－メチル－２－ブタニル（C_5）、第三級アミル（C_5）、及びｎ－ヘキシル（C_6）が含まれる。アルキル基のさらなる例には、ｎ－ヘプチル（C_7）、ｎ－オクチル（C_8）などが含まれる。アルキル基の各実体例は、独立に、任意選択で置換されていてもよく、すなわち、非置換でよいか（「非置換アルキル」）、又は１個若しくは複数個の置換基、例えば、１～５個の置換基、１～３個の置換基、若しくは１個の置換基で置換されていてもよい（「置換アルキル」）。ある特定の実施形態では、アルキル基は、非置換C_1～C_{10}アルキル（例えば、－CH_3）である。ある特定の実施形態では、アルキル基は、置換C_1～C_6アルキルである。

【００２２】

本明細書において使用する場合、「アルケニル」は、２～２４個の炭素原子、１個若しくは複数個の炭素－炭素二重結合、及び０個の三重結合を有する直鎖状若しくは分岐状の炭化水素基の基を指す（「C_2～C_{24}アルケニル」）。一部の実施形態では、アルケニル基は、２～１０個の炭素原子を有する（「C_2～C_{10}アルケニル」）。一部の実施形態では、アルケニル基は、２～８個の炭素原子を有する（「C_2～C_8アルケニル」）。一部の実施形態では、アルケニル基は、２～６個の炭素原子を有する（「C_2～C_6アルケニル」）。一部の実施形態では、アルケニル基は、２個の炭素原子を有する（「C_2アルケニル」）。１個若しくは複数個の炭素－炭素二重結合は、内部（例えば、２－ブテニルにおける）又は末端（例えば、１－ブテニルにおける）であり得る。C_2～C_4アルケ

ニル基の例には、エテニル（C_2）、１－プロペニル（C_3）、２－プロペニル（C_3）、１－ブテニル（C_4）、２－ブテニル（C_4）、ブタジエニル（C_4）などが含まれる。C_2～C_6アルケニル基の例には、上記のC_2～$_4$アルケニル基、並びにペンテニル（C_5）、ペンタジエニル（C_5）、ヘキセニル（C_6）などが含まれる。アルケニルのさらなる例には、ヘプテニル（C_7）、オクテニル（C_8）、オクタトリエニル（C_8）などが含まれる。アルケニル基の各実体例は、独立に、任意選択で置換されていてもよく、すなわち、非置換でよいか（「非置換アルケニル」）、又は１個若しくは複数個の置換基、例えば、１～５個の置換基、１～３個の置換基、若しくは１個の置換基で置換されていてもよい（「置換アルケニル」）。ある特定の実施形態では、アルケニル基は、非置換C_1～C_{10}アルケニルである。ある特定の実施形態では、アルケニル基は、置換C_2～C_6アルケニルである。

【００２３】

本明細書において使用する場合、用語「アルキニル」は、２～２４個の炭素原子、１個若しくは複数個の炭素－炭素三重結合を有する直鎖状若しくは分岐状の炭化水素基の基を指す（「C_2～C_{24}アルケニル」）。一部の実施形態では、アルキニル基は、２～１０個の炭素原子を有する（「C_2～C_{10}アルキニル」）。一部の実施形態では、アルキニル基は、２～８個の炭素原子を有する（「C_2～C_8アルキニル」）。一部の実施形態では、アルキニル基は、２～６個の炭素原子を有する（「C_2～C_6アルキニル」）。一部の実施形態では、アルキニル基は、２個の炭素原子を有する（「C_2アルキニル」）。１個若しくは複数個の炭素－炭素三重結合は、内部（例えば、２－ブチニルにおける）又は末端（例えば、１－ブチニルにおける）であり得る。C_2～C_4アルキニル基の例には、エチニル（C_2）、１－プロピニル（C_3）、２－プロピニル（C_3）、１－ブチニル（C_4）、２－ブチニル（C_4）などが含まれる。アルキニル基の各実体例は、独立に、任意選択で置換されていてもよく、すなわち、非置換でよいか（「非置換アルキニル」）、又は１個若しくは複数個の置換基、例えば、１～５個の置換基、１～３個の置換基、若しくは１個の置換基で置換されていてもよい（「置換アルキニル」）。ある特定の実施形態では、アルキニル基は、非置換C_2～$_{10}$アルキニルである。ある特定の実施形態では、アルキニル基は、置換C_2～$_6$アルキニルである。

【００２４】

本明細書において使用する場合、用語「ハロアルキル」は、少なくとも１個の炭素原子、並びにＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＩからなる群から選択される少なくとも１個のハロゲンを含む非環状の安定な直鎖状若しくは分岐鎖、又はこれらの組合せを指す。ハロゲンであるＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＩは、ハロアルキル基の任意の位置において配置し得る。例示的なハロアルキル基には、これらに限定されないが、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CH_2-CF_3$、$-CH_2-CCl_3$、$-CH_2-CBr_3$、$-CH_2-CI_3$、$-CH_2-CH_2-CH(CF_3)-CH_3$、$-CH_2-CH_2-CH(Br)-CH_3$、及び$-CH_2-CH=CH-CH_2-CF_3$が含まれる。ハロアルキル基の各実体例は、独立に、任意選択で置換されていてもよく、すなわち、非置換でよいか（「非置換ハロアルキル」）、又は１個若しくは複数個の置換基、例えば、１～５個の置換基、１～３個の置換基、若しくは１個の置換基で置換されていてもよい（「置換ハロアルキル」）。

【００２５】

本明細書において使用する場合、用語「ヘテロアルキル」は、少なくとも１個の炭素原子、並びにＯ、Ｎ、Ｐ、Ｓｉ、及びＳからなる群から選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含む非環状の安定な直鎖状若しくは分岐鎖、又はこれらの組合せを指し、ここで、窒素及び硫黄原子は、任意選択で酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は、任意選択で四級化されていてもよい。ヘテロ原子であるＯ、Ｎ、Ｐ、Ｓ、及びＳｉは、ヘテロアルキル基の任意の位置において配置し得る。例示的なヘテロアルキル基には、これらに限定されないが、$-CH_2-CH_2-O-CH_3$、$-CH_2-CH_2-NH-CH_3$、$-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$、$-CH_2-S-CH_2-CH_3$、$-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$、$-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$、$-CH=CH-O-CH_3$

、－Ｓｉ（ＣＨ３）３、－ＣＨ２－ＣＨ＝Ｎ－ＯＣＨ３、－ＣＨ＝ＣＨ－Ｎ（ＣＨ３）－ＣＨ３、－Ｏ－ＣＨ３、及び－Ｏ－ＣＨ２－ＣＨ３が含まれる。２個又は３個までのヘテロ原子は、連続的、例えば、－ＣＨ２－ＮＨ－ＯＣＨ３及び－ＣＨ２－Ｏ－Ｓｉ（ＣＨ３）３であり得る。「ヘテロアルキル」が列挙され、それに続いて特定のヘテロアルキル基が列挙される、例えば、－ＣＨ２Ｏ、－ＮＲ^{C}Ｒ^{D}などの場合、ヘテロアルキル及び－ＣＨ２Ｏ又は－ＮＲ^{C}Ｒ^{D}という用語は、重複するものでないか、又は相互排他的でないことが理解される。むしろ、特定のヘテロアルキル基は、明確さを加えるために列挙される。このように、用語「ヘテロアルキル」は、本明細書において特定のヘテロアルキル基、例えば、－ＣＨ２Ｏ、－ＮＲ^{C}Ｒ^{D}などを除外すると解釈すべきではない。ヘテロアルキル基の各実体例は、独立に、任意選択で置換されていてもよく、すなわち、非置換でよいか（「非置換ヘテロアルキル」）、又は１個若しくは複数個の置換基、例えば、１～５個の置換基、１～３個の置換基、若しくは１個の置換基で置換されていてもよい（「置換ヘテロアルキル」）。

【００２６】

本明細書において使用する場合、「アリール」は、芳香族環系において提供される６～１４個の環炭素原子及び０個のヘテロ原子を有する単環式又は多環式（例えば、二環式若しくは三環式）４ｎ＋２芳香族環系（例えば、環状配列において共有された６個、１０個、若しくは１４個のπ電子を有する）の基を指す（「Ｃ６～Ｃ１４アリール」）。一部の実施形態では、アリール基は、６個の環炭素原子を有する（「Ｃ６アリール」；例えば、フェニル）。一部の実施形態では、アリール基は、１０個の環炭素原子を有する（「Ｃ１０アリール」；例えば、ナフチル、例えば、１－ナフチル及び２－ナフチル）。一部の実施形態では、アリール基は、１４個の環炭素原子を有する（「Ｃ１４アリール」；例えば、アントラシル）。アリール基は、例えば、Ｃ６～Ｃ１０員アリールとして記載してもよく、ここで、用語「員」は、部分内の非水素環原子を指す。アリール基は、フェニル、ナフチル、インデニル、及びテトラヒドロナフチルを含む。アリール基の各実体例は、独立に、任意選択で置換されていてもよく、すなわち、非置換でよいか（「非置換アリール」）、又は１個若しくは複数個の置換基で置換されていてもよい（「置換アリール」）。ある特定の実施形態では、アリール基は、非置換Ｃ６～Ｃ１４アリールである。ある特定の実施形態では、アリール基は、置換Ｃ６～Ｃ１４アリールである。

【００２７】

本明細書において使用する場合、「ヘテロアリール」は、芳香族環系において提供される環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子（ここで、各ヘテロ原子は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される）を有する５～１０員の単環式又は二環式４ｎ＋２芳香族環系（例えば、環状配列において共有された６個若しくは１０個のπ電子を有する）の基を指す（「５～１０員ヘテロアリール」）。１個若しくは複数個の窒素原子を含有するヘテロアリール基において、付着点は、原子価が許容するように炭素又は窒素原子でよい。ヘテロアリール二環式環系は、１つ又は両方の環において１個若しくは複数個のヘテロ原子を含むことができる。「ヘテロアリール」はまた、上記に定義されているようなヘテロアリール環が１個若しくは複数個のアリール基と縮合している環系を含み、ここで、付着点は、アリール又はヘテロアリール環上であり、このような場合、環員の数は、縮合（アリール／ヘテロアリール）環系における環員の数を示す。１個の環がヘテロ原子を含有しない二環式ヘテロアリール基（例えば、インドリル、キノリニル、カルバゾリルなど）において、付着点は、いずれかの環、すなわち、ヘテロ原子を担持する環（例えば、２－インドリル）又はヘテロ原子を含有しない環（例えば、５－インドリル）上であり得る。ヘテロアリール基は、例えば、６～１０員ヘテロアリールと記載してもよく、ここで、用語「員」は、部分内の非水素環原子を指す。ヘテロアリール基の各実体例は、独立に、任意選択で置換されていてもよく、すなわち、非置換でよいか（「非置換ヘテロアリール」）、又は１個若しくは複数個の置換基、例えば、１～５個の置換基、１～３個の置換基、若しくは１個の置換基で置換されていてもよい（「置換ヘテロアリール」）。

【００２８】

１個のヘテロ原子を含有する例示的な５員ヘテロアリール基には、これらに限定されないが、ピロリル、フラニル及びチオフェニルが含まれる。２個のヘテロ原子を含有する例示的な５員ヘテロアリール基には、これらに限定されないが、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、及びイソチアゾリルが含まれる。３個のヘテロ原子を含有する例示的な５員ヘテロアリール基には、これらに限定されないが、トリアゾリル、オキサジアゾリル、及びチアジアゾリルが含まれる。４個のヘテロ原子を含有する例示的な５員ヘテロアリール基には、これらに限定されないが、テトラゾリルが含まれる。１個のヘテロ原子を含有する例示的な６員ヘテロアリール基には、これらに限定されないが、ピリジニルが含まれる。２個のヘテロ原子を含有する例示的な６員ヘテロアリール基には、これらに限定されないが、ピリダジニル、ピリミジニル、及びピラジニルが含まれる。３個又は４個のヘテロ原子を含有する例示的な６員ヘテロアリール基には、これらに限定されないが、それぞれ、トリアジニル及びテトラジニルが含まれる。１個のヘテロ原子を含有する例示的な７員ヘテロアリール基には、これらに限定されないが、アゼピニル、オキセピニル、及びチエピニルが含まれる。例示的な５，６－二環式ヘテロアリール基には、これらに限定されないが、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイソフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンズチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンズチアジアゾリル、インドリジニル、及びプリニルが含まれる。例示的な６，６－二環式ヘテロアリール基には、これらに限定されないが、ナフチリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キノキサリニル、フタラジニル、及びキナゾリニルが含まれる。他の例示的なヘテロアリール基には、ヘム及びヘム誘導体が含まれる。

【００２９】

本明細書において使用する場合、「シクロアルキル」は、非芳香族環系において３～１０個の環炭素原子（「C_3～C_{10}シクロアルキル」）及び０個のヘテロ原子を有する非芳香族環状炭化水素基の基を指す。一部の実施形態では、シクロアルキル基は、３～８個の環炭素原子を有する（「C_3～C_8シクロアルキル」）。一部の実施形態では、シクロアルキル基は、３～６個の環炭素原子を有する（「C_3～C_6シクロアルキル」）。一部の実施形態では、シクロアルキル基は、３～６個の環炭素原子を有する（「C_3～C_6シクロアルキル」）。一部の実施形態では、シクロアルキル基は、５～１０個の環炭素原子を有する（「C_5～C_{10}シクロアルキル」）。シクロアルキル基は、例えば、C_4～C_7員シクロアルキルと記載してもよく、ここで、用語「員」は、部分内の非水素環原子を指す。例示的なC_3～C_6シクロアルキル基には、これらに限定されないが、シクロプロピル（C_3）、シクロプロペニル（C_3）、シクロブチル（C_4）、シクロブテニル（C_4）、シクロペンチル（C_5）、シクロペンテニル（C_5）、シクロヘキシル（C_6）、シクロヘキセニル（C_6）、シクロヘキサジエニル（C_6）などが含まれる。例示的なC_3～C_8シクロアルキル基には、これらに限定されないが、上記のC_3～C_6シクロアルキル基、及びシクロヘプチル（C_7）、シクロヘプテニル（C_7）、シクロヘプタジエニル（C_7）、シクロヘプタトリエニル（C_7）、シクロオクチル（C_8）、シクロオクテニル（C_8）、クバニル（C_8）、ビシクロ［１．１．１］ペンタニル（C_5）、ビシクロ［２．２．２］オクタニル（C_8）、ビシクロ［２．１．１］ヘキサニル（C_6）、ビシクロ［３．１．１］ヘプタニル（C_7）などが含まれる。例示的なC_3～C_{10}シクロアルキル基には、これらに限定されないが、上記のC_3～C_8シクロアルキル基、及びシクロノニル（C_9）、シクロノネニル（C_9）、シクロデシル（C_{10}）、シクロデセニル（C_{10}）、オクタヒドロ－１Ｈ－インデニル（C_9）、デカヒドロナフタレニル（C_{10}）、スピロ［４．５］デカニル（C_{10}）などが含まれる。上記の例が例示するように、ある特定の実施形態では、シクロアルキル基は、単環式（「単環式シクロアルキル」）であるか、又は縮合環系、架橋環系若しくはスピロ環系、例えば、二環式系（「二環式シクロアルキル」）を含有し、飽和でよいか、又は部分不飽和でよい。「シクロアルキル」はまた、上記に定義されているようなシクロアルキル環が１個若しくは複数個のアリー

ル基と縮合している環系を含み、ここで、付着点はシクロアルキル環上にあり、このような場合、炭素の数は、シクロアルキル環系における炭素の数を引き続き示す。シクロアルキル基の各実体例は、独立に、任意選択で置換されていてもよく、すなわち、非置換でよいか（「非置換シクロアルキル」）、又は１個若しくは複数個の置換基で置換されていてもよい（「置換シクロアルキル」）。ある特定の実施形態では、シクロアルキル基は、非置換C_3～C_{10}シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、シクロアルキル基は、置換C_3～C_{10}シクロアルキルである。

【００３０】

「ヘテロシクリル」は、本明細書において使用するように、環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有する３～１０員非芳香族環系の基を指し、ここで、各ヘテロ原子は、窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リン、及びケイ素から独立に選択される（「３～１０員ヘテロシクリル」）。１個若しくは複数個の窒素原子を含有するヘテロシクリル基において、付着点は、原子価が許容するように炭素又は窒素原子でよい。ヘテロシクリル基は、単環式（「単環式ヘテロシクリル」）又は縮合環系、架橋環系若しくはスピロ環系、例えば、二環式系（「二環式ヘテロシクリル」）でよく、飽和でよいか、又は部分不飽和でよい。ヘテロシクリル二環式環系は、１個又は両方の環において１個若しくは複数個のヘテロ原子を含むことができる。「ヘテロシクリル」はまた、上記に定義されているようなヘテロシクリル環が１個若しくは複数個のシクロアルキル基と縮合している環系（ここで、付着点は、シクロアルキル又はヘテロシクリル環上にある）、又は上記に定義されているようなヘテロシクリル環が１個若しくは複数個のアリール又はヘテロアリール基と縮合している環系（ここで、付着点は、ヘテロシクリル環上にある）を含み、このような場合、環員の数は、ヘテロシクリル環系における環員の数を引き続き示す。ヘテロシクリル基は、例えば、３～７員ヘテロシクリルと記載してもよく、ここで、用語「員」は、部分内の非水素環原子、すなわち、炭素、窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リン、及びケイ素を指す。ヘテロシクリルの各実体例は、独立に、任意選択で置換されていてもよく、すなわち、非置換でよいか（「非置換ヘテロシクリル」）、又は１個若しくは複数個の置換基で置換されていてもよい（「置換ヘテロシクリル」）。ある特定の実施形態では、ヘテロシクリル基は、非置換３～１０員ヘテロシクリルである。ある特定の実施形態では、ヘテロシクリル基は、置換３～１０員ヘテロシクリルである。

【００３１】

１個のヘテロ原子を含有する例示的な３員ヘテロシクリル基には、これらに限定されないが、アジルジニル、オキシラニル、チオレニルが含まれる。１個のヘテロ原子を含有する例示的な４員ヘテロシクリル基には、これらに限定されないが、アゼチジニル、オキセタニル及びチエタニルが含まれる。１個のヘテロ原子を含有する例示的な５員ヘテロシクリル基には、これらに限定されないが、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ジヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリル及びピロリル－２，５－ジオンが含まれる。２個のヘテロ原子を含有する例示的な５員ヘテロシクリル基には、これらに限定されないが、ジオキソラニル、オキサスルフラニル、ジスルフラニル、及びオキサゾリジン－２－オンが含まれる。３個のヘテロ原子を含有する例示的な５員ヘテロシクリル基には、これらに限定されないが、トリアゾリニル、オキサジアゾリニル、及びチアジアゾリニルが含まれる。１個のヘテロ原子を含有する例示的な６員ヘテロシクリル基には、これらに限定されないが、ピペリジニル（例えば、２，２，６，６－テトラメチルピペリジニル）、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、ピリジノニル（例えば、１－メチルピリジン２－オニル）、及びチアニルが含まれる。２個のヘテロ原子を含有する例示的な６員ヘテロシクリル基には、これらに限定されないが、ピペラジニル、モルホリニル、ピリダジノニル（２－メチルピリダジン－３－オニル）、ピリミジノニル（例えば、１－メチルピリミジン－２－オニル、３－メチルピリミジン－４－オニル）、ジチアニル、ジオキサニルが含まれる。２個のヘテロ原子を含有する例示的な６員ヘテロシクリル基には、これらに限定されないが、トリアジナニルが含まれる。１個のヘテロ原子を含有する例示的な７員ヘテロシクリル基には、これらに限定されないが、

アゼパニル、オキセパニル及びチエパニルが含まれる。１個のヘテロ原子を含有する例示的な８員ヘテロシクリル基には、これらに限定されないが、アゾカニル、オキセカニル及びチオカニルが含まれる。例示的なＣ$_6$アリール環に縮合している５員ヘテロシクリル基（本明細書において、５，６－二環式ヘテロシクリル環とまた称される）には、これらに限定されないが、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリノニルなどが含まれる。例示的なヘテロシクリル環に縮合している５員ヘテロシクリル基（本明細書において、５，５－二環式ヘテロシクリル環とまた称される）には、これらに限定されないが、オクタヒドロピロロピロリル（例えば、オクタヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロリル）などが含まれる。例示的なヘテロシクリル環に縮合している６員ヘテロシクリル基（４，６員ヘテロシクリル環とまた称される）には、これらに限定されないが、ジアザスピロノナニル（例えば、２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナニル）が含まれる。例示的なアリール環に縮合している６員ヘテロシクリル基（本明細書において、６，６－二環式ヘテロシクリル環とまた称される）には、これらに限定されないが、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルなどが含まれる。例示的なシクロアルキル環に縮合している６員ヘテロシクリル基（本明細書において、６，７－二環式ヘテロシクリル環とまた称される）には、これらに限定されないが、アザビシクロオクタニル（例えば、（１，５）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタニル）が含まれる。例示的なシクロアルキル環に縮合している６員ヘテロシクリル基（本明細書において、６，８－二環式ヘテロシクリル環とまた称される）には、これらに限定されないが、アザビシクロノナニル（例えば、９－アザビシクロ［３．３．１］ノナニル）が含まれる。

【００３２】

用語「アルキレン」、「アルケニレン」、「アルキニレン」、「ハロアルキレン」、「ヘテロアルキレン」、「シクロアルキレン」又は「ヘテロシクリレン」は、単独で又は別の置換基の部分として、他に記述しない限り、それぞれ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキル、又はヘテロシクリルに由来する二価の基を意味する。例えば、用語「アルケニレン」は、単独で又は別の置換基の部分として、他に記述しない限り、アルケンに由来する二価の基を意味する。アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ハロアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、又はヘテロシクリレン基は、例えば、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$員アルキレン、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$員アルケニレン、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$員アルキニレン、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$員ハロアルキレン、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$員ヘテロアルキレン、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$員シクロアルキレン、又はＣ$_3$～Ｃ$_8$員ヘテロシクリレンとして記載してもよく、ここで、用語「員」は、部分内の非水素原子を指す。ヘテロアルキレン及びヘテロシクリレン基の場合、ヘテロ原子はまた、鎖末端の一方又は両方を占有することができる（例えば、アルキレンオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミノなど）。またさらに、連結基の配向は連結基の式が書かれる方向によって示されない。例えば、式－Ｃ（Ｏ）$_2$Ｒ’－は、－Ｃ（Ｏ）$_2$Ｒ’－及び－Ｒ’Ｃ（Ｏ）$_2$－の両方を表し得る。

【００３３】

本明細書において使用する場合、用語「シアノ」又は「－ＣＮ」は、三重結合によって窒素原子に接合している炭素原子、例えば、Ｃ≡Ｎを有する置換基を指す。

【００３４】

本明細書において使用する場合、用語「ハロゲン」又は「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を指す。

【００３５】

本明細書において使用する場合、用語「ヒドロキシ」は、－ＯＨを指す。

【００３６】

本明細書において使用する場合、用語「ニトロ」は、窒素原子に結合した２個の酸素原子、例えば、－ＮＯ$_2$を有する置換基を指す。

【００３７】

本明細書において使用する場合、用語「核酸塩基」は、本明細書において使用する場合、ヌクレオシド（デオキシリボ核酸（ＤＮＡ）及びリボ核酸（ＲＮＡ）の基本的構造ブロック）内の糖に連結していることが見出される窒素含有生物化合物である。一次、又は天然に存在する核酸塩基は、それぞれ、Ｃ、Ｇ、Ａ、Ｔ、及びＵと略される、シトシン（ＤＮＡ及びＲＮＡ）、グアニン（ＤＮＡ及びＲＮＡ）、アデニン（ＤＮＡ及びＲＮＡ）、チミン（ＤＮＡ）及びウラシル（ＲＮＡ）である。Ａ、Ｇ、Ｃ、及びＴはＤＮＡにおいて現れるため、これらの分子はＤＮＡ塩基と称される；Ａ、Ｇ、Ｃ、及びＵはＲＮＡ塩基と称される。アデニン及びグアニンは、プリンと称される（Ｒと略される）分子の二重環クラスに属する。シトシン、チミン、及びウラシルは全てピリミジンである。遺伝コードの正常な部分として機能しない他の核酸塩基は、天然に存在しないものと称される。一実施形態では、核酸塩基は、例えば、アルキル（例えば、メチル）、ハロ、－Ｏ－アルキル、又は他の修飾で化学修飾されていてもよい。

【００３８】

本明細書において使用する場合、用語「核酸」は、一本鎖又は二本鎖形態のデオキシリボ核酸（ＤＮＡ）又はリボ核酸（ＲＮＡ）及びそのポリマーを指す。用語「核酸」は、遺伝子、ｃＤＮＡ、プレｍＲＮＡ、又はｍＲＮＡを含む。一実施形態では、核酸分子は、合成（例えば、化学的合成）又は組換えである。明確に限定されていなければ、この用語は、参照核酸と同様の結合特性を有する天然ヌクレオチドの類似体又は誘導体を含有する核酸を包含し、天然に存在するヌクレオチドと同様の様式で代謝される。他に示さない限り、特定の核酸配列はまた、その保存的に修飾されたバリアント（例えば、縮重コドン置換体）、対立遺伝子、オーソログ、ＳＮＰ、及び相補性配列、並びに明示的に示された配列を暗黙的に包含する。

【００３９】

本明細書において使用する場合、「オキソ」は、カルボニル、すなわち、－Ｃ（Ｏ）－を指す。

【００４０】

記号

【化４】

“〰”

は、式（Ｉ）の化合物に関して本明細書において使用するように、化合物内の別の部分又は官能基への付着点を指す。

【００４１】

本明細書に定義されているようなアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリール基は、任意選択で置換されている。一般に、用語「置換されている」は、用語「任意選択で」が先行するか、又は先行しないかに関わらず、基（例えば、炭素又は窒素原子）上に存在する少なくとも１個の水素が、許容される置換基、例えば、置換によって、安定な化合物、例えば、転位、環化、脱離、又は他の反応によって転換を自発的に起こさない化合物をもたらす置換基で置き換えられていることを意味する。他に示さない限り、「置換」基は、基の１つ若しくは複数の置換可能な位置において置換基を有し、任意の所与の構造における複数の位置が置換されているとき、置換基は各位置において同じ又は異なる。用語「置換されている」は、有機化合物の全ての許容される置換基、例えば、安定な化合物の形成をもたらす本明細書に記載されている置換基のいずれかによる置換を含むことを意図する。本開示は、安定な化合物に達するためのありとあらゆるこのような組合せを意図する。本発明の目的のために、ヘテロ原子、例えば、窒素は、水素置換基及び／又はヘテロ原子の原子価を満たし、且つ安定な部分の形成をもたらす本明細書に記載のような任意の適切な置換基を有し得る。

【００４２】

２個若しくはそれより多い置換基は任意選択で接合して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクリル基を形成し得る。このようないわゆる環形成置換基は典型的には、必ずしもではないが、環状ベース構造に付着していることが見出される。一実施形態では、環形成置換基は、ベース構造の隣接するメンバーに付着している。例えば、環状ベース構造の隣接するメンバーに付着している２個の環形成置換基は、縮合環構造を生じさせる。別の実施形態では、環形成置換基は、ベース構造の単一のメンバーに付着している。例えば、環状ベース構造の単一のメンバーに付着している２個の環形成置換基は、スピロ環状構造を生じさせる。さらに別の実施形態では、環形成置換基は、ベース構造の隣接していないメンバーに付着している。

【００４３】

本明細書において提供する化合物は、本明細書の下記で集合的に「異性体」（又は「異性体形態」）と称される、これらに限定されないが、ｃｉｓ－及びｔｒａｎｓ－形態；Ｅ－及びＺ－形態；ｅｎｄｏ－及びｅｘｏ－形態；Ｒ－、Ｓ－、及びｍｅｓｏ－形態；Ｄ－及びＬ－形態；ｄ－及びｌ－形態；（＋）及び（－）形態；ケト－、エノール－、及びエノレート－形態；ｓｙｎ－及びａｎｔｉ－形態；向斜－及び背斜－形態；α－及びβ－形態；アキシアル及びエクアトリアル形態；舟形－、いす－、ねじれ－、封筒－、及び半いす－形態；並びにこれらの組合せを含めた１つ若しくは複数の特定の幾何形態、光学形態、鏡像異性形態、ジアステレオマー形態、エピマー形態、立体異性形態、互変異性形態、配座形態、又はアノマーの形態で存在し得る。

【００４４】

本明細書に記載されている化合物は、１個若しくは複数個の不斉中心を含むことができ、このように、様々な異性体形態、例えば、エナンチオマー及び／又はジアステレオマーで存在することができる。例えば、本明細書に記載されている化合物は、個々のエナンチオマー、ジアステレオマー若しくは幾何異性体形態でよいか、又はラセミ混合物、及び１つ若しくは複数の立体異性体が濃縮している混合物を含めた立体異性体の混合物の形態でよい。一実施形態では、化合物において示される立体化学配置は、絶対的であるよりむしろ相対的である。異性体は、キラル高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）、並びにキラル塩の形成及び結晶化を含めた当業者に公知の方法によって混合物から単離することができるか；又は好ましい異性体は、不斉合成によって調製することができる。例えば、Ｊａｃｑｕｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒｓ，Ｒａｃｅｍａｔｅｓ ａｎｄ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ（Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８１）；Ｗｉｌｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ ３３：２７２５（１９７７）；Ｅｌｉｅｌ，Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｃａｒｂｏｎ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ（ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，ＮＹ，１９６２）；及びＷｉｌｅｎ，Ｔａｂｌｅｓ ｏｆ Ｒｅｓｏｌｖｉｎｇ Ａｇｅｎｔｓ ａｎｄ Ｏｐｔｉｃａｌ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ ｐ．２６８（Ｅ．Ｌ．Ｅｌｉｅｌ，Ｅｄ．，Ｕｎｉｖ．ｏｆ Ｎｏｔｒｅ Ｄａｍｅ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｏｔｒｅ Ｄａｍｅ，ＩＮ １９７２）を参照されたい。本開示はさらに、他の異性体が実質的に非含有である個々の異性体として、及び代わりに、様々な異性体の混合物として本明細書に記載されている化合物を包含する。

【００４５】

本明細書において使用する場合、純粋な鏡像異性化合物は、化合物の他のエナンチオマー又は立体異性体を実質的に非含有である（すなわち、鏡像体過剰）。言い換えると、化合物の「Ｓ」形態は、化合物の「Ｒ」形態を実質的に非含有であり、「Ｒ」形態が鏡像体過剰である。用語「鏡像異性的に純粋な」又は「純粋なエナンチオマー」は、化合物が７５重量％超、８０重量％超、８５重量％超、９０重量％超、９１重量％超、９２重量％超、９３重量％超、９４重量％超、９５重量％超、９６重量％超、９７重量％超、９８重量％超、９９重量％超、９９．５重量％超、又は９９．９重量％超のエナンチオマーを含むことを示す。ある特定の実施形態では、重量は、化合物の全てのエナンチオマー又は立体異性体の総重量をベースとする。

【００４６】

本明細書において提供する組成物において、鏡像異性的に純粋な化合物は、他の活性成分若しくは不活性成分と共に存在し得る。例えば、鏡像異性的に純粋なＲ－化合物を含む医薬組成物は、例えば、約９０％の添加剤及び約１０％の鏡像異性的に純粋なＲ－化合物を含むことができる。ある特定の実施形態では、このような組成物中の鏡像異性的に純粋なＲ－化合物は、化合物の総重量によって、例えば、少なくとも約９５重量％のＲ－化合物及び最大限でも約５重量％のＳ－化合物を含むことができる。例えば、鏡像異性的に純粋なＳ－化合物を含む医薬組成物は、例えば、約９０％の添加剤及び約１０％の鏡像異性的に純粋なＳ－化合物を含むことができる。ある特定の実施形態では、このような組成物中の鏡像異性的に純粋なＳ－化合物は、化合物の総重量によって、例えば、少なくとも約９５重量％のＳ－化合物及び最大限でも約５重量％のＲ－化合物を含むことができる。

【００４７】

一部の実施形態では、ジアステレオマー的に純粋な化合物は、他の活性成分若しくは不活性成分と共に存在することができる。例えば、ジアステレオマー的に純粋なｅｘｏ化合物を含む医薬組成物は、例えば、約９０％の添加剤及び約１０％のジアステレオマー的に純粋なｅｘｏ化合物を含むことができる。ある特定の実施形態では、このような組成物中のジアステレオマー的に純粋なｅｘｏ化合物は、化合物の総重量によって、例えば、少なくとも約９５重量％のｅｘｏ化合物及び最大限でも約５重量％のｅｎｄｏ化合物を含むことができる。例えば、ジアステレオマー的に純粋なｅｎｄｏ化合物を含む医薬組成物は、例えば、約９０％の添加剤及び約１０％のジアステレオマー的に純粋なｅｎｄｏ化合物を含むことができる。ある特定の実施形態では、このような組成物中のジアステレオマー的に純粋なｅｎｄｏ化合物は、化合物の総重量によって、例えば、少なくとも約９５重量％のｅｎｄｏ化合物及び最大限でも約５重量％のｅｘｏ化合物を含むことができる。

【００４８】

一部の実施形態では、異性体的に純粋な化合物は、他の活性成分若しくは不活性成分と共に存在することができる。例えば、異性体的に純粋なｅｘｏ化合物を含む医薬組成物は、例えば、約９０％の添加剤及び約１０％の異性体的に純粋なｅｘｏ化合物を含むことができる。ある特定の実施形態では、このような組成物中の異性体的に純粋なｅｘｏ化合物は、化合物の総重量によって、例えば、少なくとも約９５重量％のｅｘｏ化合物及び最大限でも約５重量％のｅｎｄｏ化合物を含むことができる。例えば、異性体的に純粋なｅｎｄｏ化合物を含む医薬組成物は、例えば、約９０％の添加剤及び約１０％の異性体的に純粋なｅｎｄｏ化合物を含むことができる。ある特定の実施形態では、このような組成物中の異性体的に純粋なｅｎｄｏ化合物は、化合物の総重量によって、例えば、少なくとも約９５重量％のｅｎｄｏ化合物及び最大限でも約５重量％のｅｘｏ化合物を含むことができる。

【００４９】

ある特定の実施形態では、活性成分は、僅かな添加剤若しくは担体を伴って、又は添加剤若しくは担体なしで製剤化することができる。

【００５０】

本明細書に記載されている化合物はまた、１つ若しくは複数の同位体置換を含み得る。例えば、Ｈは、^{1}Ｈ、^{2}Ｈ（Ｄ又は重水素）、及び^{3}Ｈ（Ｔ又はトリチウム）を含めた任意の同位体形態であり得；Ｃは、^{12}Ｃ、^{13}Ｃ、及び^{14}Ｃを含めた任意の同位体形態であり得；Ｏは、^{16}Ｏ及び^{18}Ｏを含めた任意の同位体形態であり得；Ｎは、^{14}Ｎ及び^{15}Ｎを含めた任意の同位体形態であり得；Ｆは、^{18}Ｆ、^{19}Ｆを含めた任意の同位体形態であり得るなどである。

【００５１】

用語「薬学的に許容される塩」は、本明細書に記載されている化合物上に見出される特定の置換基によって、相対的に無毒性の酸又は塩基と共に調製される活性化合物の塩を含むことを意味する。本開示の化合物が相対的に酸性官能性を含有するとき、塩基付加塩は、このような化合物の中性形態と、未希釈であるか又は適切な不活性溶媒中の十分な量の望ましい塩基とを接触させることによって得ることができる。薬学的に許容される塩基付

加塩の例には、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノ、若しくはマグネシウム塩、又は同様の塩が含まれる。本発明の化合物が相対的に塩基性の官能性を含有するとき、酸付加塩は、このような化合物の中性形態と、未希釈であるか又は適切な不活性溶媒中の十分な量の望ましい酸とを接触させることによって得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の例には、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸、又は亜リン酸などに由来するもの、並びに有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などに由来する塩が含まれる。また含まれるのは、アミノ酸、例えば、アルギン酸などの塩、及び有機酸、例えば、グルクロン酸又はグルクロン酸などの塩である（例えば、Ｂｅｒｇｅ ｅｔ ａｌ，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ ６６：１－１９（１９７７）を参照されたい）。本発明のある特定の化合物は、化合物が塩基付加塩又は酸付加塩へと変換されるのを可能とする塩基性及び酸性の官能基の両方を含有する。これらの塩は、当業者に公知の方法によって調製し得る。当業者には公知の他の薬学的に許容される担体は、本発明に適している。

【００５２】

塩の形態に加えて、本開示は、プロドラッグ形態の化合物を提供する。本明細書に記載されている化合物のプロドラッグは、生理学的条件下で化学変化を容易に起こして本発明の化合物を提供するそれらの化合物である。さらに、プロドラッグは、ｅｘ ｖｉｖｏでの環境において化学的又は生化学的方法によって本発明の化合物へと変換することができる。例えば、プロドラッグは、適切な酵素又は化学試薬を有する経皮パッチレザバー中に置かれたとき、本発明の化合物へとゆっくり変換することができる。

【００５３】

用語「溶媒和物」は、通常、加溶媒分解反応によって溶媒と会合している化合物の形態を指す。この物理的会合は、水素結合を含み得る。通常の溶媒には、水、メタノール、エタノール、酢酸、ＤＭＳＯ、ＴＨＦ、ジエチルエーテルなどが含まれる。式（Ｉ）、（ＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物は、例えば、結晶形態で調製し得、溶媒和し得る。適切な溶媒和物は、薬学的に許容される溶媒和物を含み、化学量論的溶媒和物及び非化学量論的溶媒和物の両方をさらに含む。ある特定の場合において、溶媒和物は、例えば、１個若しくは複数個の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子中に組み込まれているとき、単離することができる。「溶媒和物」は、液相溶媒和物及び単離可能な溶媒和物の両方を包含する。代表的な溶媒和物は、水和物、エタノレート、及びメタノレートを含む。

【００５４】

用語「水和物」は、水と会合している化合物を指す。典型的には、化合物の水和物中に含有される水分子の数は、水和物中の化合物分子の数に対して確定した比である。したがって、化合物の水和物は、例えば、一般式Ｒ・ｘＨ$_2$Ｏによって表してもよく、式中、Ｒは、化合物であり、ｘは、０超の数である。所与の化合物は、例えば、一水和物（ｘは、１である）、低級水和物（ｘは、０超及び１未満の数である、例えば、半水和物（Ｒ・０．５Ｈ$_2$Ｏ））、並びに多水和物（ｘは、１超の数である、例えば、二水和物（Ｒ・２Ｈ$_2$Ｏ）及び六水和物（Ｒ・６Ｈ$_2$Ｏ））を含めた複数のタイプの水和物を形成し得る。

【００５５】

用語「互変異性体」は、特定の化合物構造の互換的な形態であり、且つ水素原子及び電子の移動において異なる化合物を指す。このように、２つの構造は、π電子及び原子（通常、Ｈ）の移動によって平衡状態にあり得る。例えば、エノール及びケトンは、酸又は塩基による処理によって急速に相互変換されるため、互変異性体である。互変異性の別の例は、酸又は塩基による処理によって同様に形成されるフェニルニトロメタンのａｃｉ－及びニトロ－形態である。互変異性形態は、目的の化合物の最適な化学反応性及び生物活性の達成に関連し得る。

【００５６】

他の定義
下記の定義は、本開示を通して使用するより一般な用語である。
【００５７】
冠詞「ａ」及び「ａｎ」は、冠詞の文法上の目的語の１つ又は複数（例えば、少なくとも１つ）を指す。例として、「要素」は、１つの要素又は複数の要素を意味する。用語「及び／又は」は、他に示さない限り「及び」又は「又は」を意味する。
【００５８】
用語「約」は、当技術分野で許容の典型的な範囲内を意味するために本明細書において使用される。例えば、「約」は、平均からの約２標準偏差として理解することができる。ある特定の実施形態では、約は、±１０％を意味する。ある特定の実施形態では、約は、±５％を意味する。約が一連の数字又は範囲の前に提示されるとき、「約」は、一連の数又は範囲における数のそれぞれを修飾することができると理解される。
【００５９】
「取得する」又は「取得すること」は、本明細書において使用する場合、値又は物理的実体を「直接的に取得すること」又は「間接的に取得すること」によって、値、例えば、数値、又は画像、又は物理的実体（例えば、試料）を所有することを指す。「直接的に取得すること」は、値又は物理的実体を得るためにプロセスを行うこと（例えば、分析的方法又はプロトコルを行うこと）を意味する。「間接的に取得すること」は、別のパーティー又はソース（例えば、物理的実体又は値を直接的に取得した第三者の実験室）から値又は物理的実体を受けることを指す。値又は物理的実体を直接的に取得することは、物理的な実体における物理的変化、又は機械若しくは装置の使用を含むプロセスを行うことを含む。値を直接的に取得することの例は、ヒト対象から試料を得ることを含む。値を直接的に取得することは、機械若しくは装置、例えば、質量分析データを得るための質量分析計を使用するプロセスを行うことを含む。
【００６０】
用語「投与する」、「投与すること」又は「投与」は、本明細書において使用するように、本発明の化合物、又はその医薬組成物を埋め込むか、吸収するか、摂取するか、注射するか、吸入するか、又は他に導入することを指す。
【００６１】
本明細書において使用する場合、用語「状態」、「疾患」及び「障害」は、互換的に使用される。
【００６２】
式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物の「有効量」は、望ましい生物学的応答を引き出す、すなわち、状態を処置するのに十分な量を指す。この技術分野における当業者が認識するように、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物の有効量は、望ましい生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、処置される状態、投与のモード、並びに対象の年齢及び健康などの要因によって変化し得る。有効量は、治療的処置及び予防的処置を包含する。例えば、がんの処置において、有効量の本発明の化合物は、腫瘍量を低減させるか、又は腫瘍の成長若しくは拡散を停止し得る。
【００６３】
式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物の「治療的有効量」は、状態の処置において治療上の利点を実現するか、又はその状態と関連する１つ若しくは複数の症状を遅延若しくは最小化するのに十分な量である。一部の実施形態では、治療的有効量は、状態の処置において治療上の利点を実現するか、又はその状態と関連する１つ若しくは複数の症状を最小化するのに十分な量である。化合物の治療的有効量は、状態の処置における治療上の利点を実現する、単独での又は他の治療と組み合わせた治療剤の量を意味する。用語「治療的有効量」は、治療全体を改善するか、状態の症状若しくは原因を低減若しくは回避するか、又は別の治療剤の治療有効性を増進する量を包含することができる。
【００６４】
用語「ペプチド」、「ポリペプチド」及び「タンパク質」は互換的に使用され、ペプチ

ド結合によって共有結合的に連結されたアミノ酸残基からなる化合物を指す。タンパク質又はペプチドは、少なくとも２つのアミノ酸を含有しなければならず、その中に含むことができるアミノ酸の最大数について限度はない。ポリペプチドは、ペプチド結合によって互いに接合している２つ以上のアミノ酸を含む任意のペプチド又はタンパク質を含む。本明細書において使用する場合、この用語は、短い鎖（当技術分野で例えば、ペプチド、オリゴペプチド及びオリゴマーとまた一般に称される）、並びにより長い鎖（当技術分野でタンパク質と一般に称され、多くのタイプが存在する）の両方を指す。

【００６５】

「予防」、「予防する」及び「予防すること」は、本明細書において使用するように、前記疾患、障害若しくは状態の物理的顕在化を妨げるために、疾患、障害若しくは状態の発症の前に、治療を投与すること、例えば、本明細書に記載されている化合物（例えば、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物）を投与することを含む処置を指す。一部の実施形態では、「予防」、「予防する」及び「予防すること」は、疾患、障害若しくは状態の徴候若しくは症状が発生していないか、又はまだ観察されてこなかったことを必要とする。一部の実施形態では、処置は、予防を含み、他の実施形態では、含まない。

【００６６】

投与が意図される「対象」には、これらに限定されないが、ヒト（すなわち、任意の年齢群の男性若しくは女性、例えば、小児対象（例えば、乳児、小児、青年）又は成人対象（例えば、若年成人、中年成人、若しくは高齢成人））並びに／或いは他のヒトではない動物、例えば、哺乳動物（例えば、霊長類（例えば、カニクイザル、アカゲザル）；商業的に関連性のある哺乳動物、例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、及び／若しくはイヌ）及び鳥（例えば、商業的に関連性のある鳥、例えば、ニワトリ、アヒル、ガチョウ、及び／若しくはシチメンチョウ）が含まれる。ある特定の実施形態では、動物は、哺乳動物である。動物は、オス又はメス及び発育の任意の段階であり得る。ヒトではない動物は、トランスジェニック動物であり得る。

【００６７】

本明細書において使用する場合、用語「処置」、「処置する」及び「処置すること」は、例えば、治療を投与する、例えば、本明細書に記載されている化合物（例えば、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物）を投与することによって、（例えば、本明細書に記載のような）疾患、障害若しくは状態の症状、顕在化、又は基礎的原因の１つ若しくは複数を逆転させること、軽減させること、その発症を遅延させること、又はその進行を阻害することを指す。一実施形態では、処置することは、疾患、障害若しくは状態の症状を低減すること、逆転させること、軽減させること、その発症を遅延させること、又はその進行を阻害することを含む。一実施形態では、処置することは、疾患、障害若しくは状態の顕在化を低減すること、逆転させること、軽減させること、その発症を遅延させること、又はその進行を阻害することを含む。一実施形態では、処置することは、疾患、障害若しくは状態の基礎的原因を低減すること、逆転させること、軽減させること、低減すること、又はその発症を遅延させることを含む。一部の実施形態では、「処置」、「処置する」及び「処置すること」は、疾患、障害若しくは状態の徴候若しくは症状が発生してきたか、又は観察されてきたことを必要とする。他の実施形態では、処置は、例えば、予防処置において、疾患又は状態の徴候若しくは症状の非存在下で投与し得る。例えば、処置は、症状の発症の前に影響されやすい個体に投与し得る（例えば、症状歴を踏まえて、及び／又は遺伝的若しくは他の感受性要因を踏まえて）。処置はまた、例えば、再発を遅延させるか、又は予防するために、症状が回復した後に続き得る。処置はまた、例えば、再発を遅延させるか、又は予防するために、症状が回復した後に続き得る。一部の実施形態では、処置は予防を含み、他の実施形態では、含まない。

【００６８】

「増殖性疾患」は、細胞の増殖による異常な伸長によって起こる疾患を指す（Ｗａｌｋｅｒ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｏｆ Ｂｉｏｌｏｇｙ；Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ：Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，ＵＫ，１９９０）

。増殖性疾患は、１）通常は静止細胞の病的な増殖；２）それらの正常な位置からの細胞の病的な移動（例えば、新生細胞の転移）；３）タンパク質分解酵素、例えば、マトリックスメタロプロテアーゼ（例えば、コラゲナーゼ、ゼラチナーゼ、及びエラスターゼ）の病的な発現；４）増殖網膜症及び腫瘍転移におけるような病理的血管形成；又は５）宿主免疫監視の回避及び新生細胞の除去と関連し得る。例示的な増殖性疾患には、がん（すなわち、「悪性新生物」）、良性新生物、及び血管形成が含まれる。

【００６９】

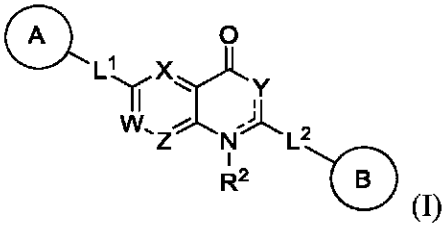
「非増殖性疾患」は、細胞の異常な増殖によって主に伸長しない疾患を指す。非増殖性疾患は、対象における任意の細胞型又は組織タイプと関連し得る。例示的な非増殖性疾患には、神経系疾患若しくは障害（例えば、リピート病）；自己免疫疾患若しくは障害；免疫不全疾患若しくは障害；リソソーム蓄積疾患若しくは障害；炎症性疾患若しくは障害；心血管状態、疾患若しくは障害；代謝性疾患若しくは障害；呼吸状態、疾患若しくは障害；腎疾患若しくは障害；及び感染症が含まれる。

【００７０】

化合物

一態様において、本開示は、式（Ｉ）の化合物

【化５】



(I)

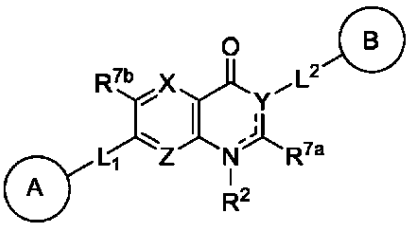
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体を特徴とし、式中、Ａ及びＢは、それぞれ独立に、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、これらのそれぞれは１個若しくは複数個のＲ^{1}で任意選択で置換されており；Ｌ^{1}及びＬ^{2}のそれぞれは、独立に、非存在、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキレン、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ^{8}）－、－Ｎ（Ｒ^{8}）Ｃ（Ｏ）－、又は－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－であり、ここで、各アルキレン及びヘテロアルキレンは、１個若しくは複数個のＲ^{9}で任意選択で置換されており；Ｗ、Ｘ、及びＺのそれぞれは、独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）又はＮであり；Ｙは、Ｎ、Ｎ（Ｒ^{4a}）、Ｃ（Ｒ^{4b}）、又はＣ（Ｒ^{4b}）（Ｒ^{4c}）であり、ここで、Ｙを含む環における破線は、原子価が許容するように単結合又は二重結合でよく；各Ｒ^{1}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルケニレン－アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ヘテロアリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、オキソ、－ＯＲ^{A}、－ＮＲ^{B}Ｒ^{C}、－ＮＲ^{B}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、－ＮＯ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{B}Ｒ^{C}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{D}、又は－Ｓ（Ｏ）$_{x}$Ｒ^{D}であり、ここで、各アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のＲ^{5}で任意選択で置換されているか；或いは２個のＲ^{1}基は、それらが付着している原子と一緒になって、３～７員シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールを形成し、ここで、各シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のＲ^{5}で任意選択で置換されており；Ｒ^{2}は、非存在、水素、又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキルであり；Ｒ^{3}は、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、ハロ、シアノ、－ＯＲ^{A}、－ＮＲ^{B}Ｒ^{C}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、又は－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{D}であり；Ｒ^{4a}は、水素、Ｃ$_{1}$

～Ｃ$_6$－アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－ヘテロアルキル、又はＣ$_1$～Ｃ$_6$－ハロアルキルであり；Ｒ^{4b}及びＲ^{4c}のそれぞれは、独立に、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－ヘテロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－ハロアルキル、ハロ、又は－ＯＲ^{A}であり；各Ｒ^{5}は、独立に、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$－アルケニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$－アルキニル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－ヘテロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、オキソ、シアノ、－ＯＲ^{A}、－ＮＲ^{B}Ｒ^{C}、－ＮＲ^{B}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、－ＮＯ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{B}Ｒ^{C}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{D}、又は－Ｓ（Ｏ）$_x$Ｒ^{D}であり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のＲ^{6}で任意選択で置換されており；各Ｒ^{6}は、独立に、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－ヘテロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、オキソ、又は－ＯＲ^{A}であり；各Ｒ^{8}は、独立に、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、又はＣ$_1$～Ｃ$_6$－ハロアルキルであり；各Ｒ^{9}は、独立に、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－ヘテロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－ハロアルキル、シクロアルキル、ハロ、シアノ、オキソ、－ＯＲ^{A}、－ＮＲ^{B}Ｒ^{C}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、又は－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{D}であり；各Ｒ^{A}は、独立に、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン－アリール、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン－ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、又は－Ｓ（Ｏ）$_x$Ｒ^{D}であり；各Ｒ^{B}及びＲ^{C}は、独立に、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、－ＯＲ^{A}であるか；或いはＲ^{B}及びＲ^{C}は、それらが付着している原子と一緒に、１個若しくは複数個のＲ^{10}で任意選択で置換されている３～７員ヘテロシクリル環を形成し；各Ｒ^{D}は、独立に、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン－アリール、又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン－ヘテロアリールであり；各Ｒ^{10}は、独立に、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル又はハロであり；ｘは、０、１、又は２である。

【００７１】

別の態様において、本開示は、式（ＩＩＩ）の化合物

【化６】



(III)

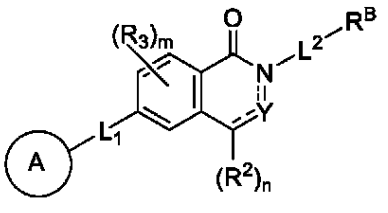
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体を特徴とし、式中、Ａ及びＢは、それぞれ独立に、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、これらのそれぞれは１個若しくは複数個のＲ^{1}で任意選択で置換されており；Ｌ^{1}及びＬ^{2}のそれぞれは、独立に、非存在、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキレン、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－ヘテロアルキレン、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ^{8}）－、－Ｎ（Ｒ^{8}）Ｃ（Ｏ）－、又は－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－であり、ここで、各アルキレン及びヘテロアルキレンは、１個若しくは複数個のＲ^{9}で任意選択で置換されており；Ｘ及びＺのそれぞれは、独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）又はＮであり；Ｙは、Ｎ、Ｃ、又はＣ（Ｒ^{4b}）であり、ここで、Ｙを含む環における破線は、原子価が許容するように単結合又は二重結合でよく；各Ｒ^{1}は、独立に、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$－アルケニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$－アルキニル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－ヘテロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン－アリール、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アル

ケニレン－アリール、C_1～C_6アルキレン－ヘテロアリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、オキソ、－OR^A、－NR^BR^C、－NR^BC（O）R^D、－NO_2、－C（O）NR^BR^C、－C（O）R^D、－C（O）OR^D、又は－S（O）$_xR^D$であり、ここで、各アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のR^5で任意選択で置換されているか；或いは２個のR^1基は、それらが付着している原子と一緒になって、３～７員シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールを形成し、ここで、各シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のR^5で任意選択で置換されており；R^2は、非存在、水素、又はC_1～C_6－アルキルであり；R^3は、水素、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニル、C_2～C_6－アルキニル、C_1～C_6－ヘテロアルキル、C_1～C_6－ハロアルキル、ハロ、シアノ、－OR^A、－NR^BR^C、－C（O）R^D、又は－C（O）OR^Dであり；R^{4b}は、水素、C_1～C_6－アルキル、C_1～C_6－ヘテロアルキル、又はC_1～C_6－ハロアルキルであり；各R^5は、独立に、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニル、C_2～C_6－アルキニル、C_1～C_6－ヘテロアルキル、C_1～C_6－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、オキソ、シアノ、－OR^A、－NR^BR^C、－NR^BC（O）R^D、－NO_2、－C（O）NR^BR^C、－C（O）R^D、－C（O）OR^D、又は－S（O）$_xR^D$であり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のR^6で任意選択で置換されており；各R^6は、独立に、C_1～C_6－アルキル、C_1～C_6－ヘテロアルキル、C_1～C_6－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、オキソ、又は－OR^Aであり；R^{7a}は、水素、C_1～C_6－アルキル、C_1～C_6－ヘテロアルキル、C_1～C_6－ハロアルキル、ハロ、シアノ、オキソ、又は－OR^Aであり；R^{7b}は、水素、C_1～C_6－アルキル、C_1～C_6－ヘテロアルキル、C_1～C_6－ハロアルキル、ハロ、シアノ、又は－OR^Aであり；各R^8は、独立に、水素、C_1～C_6－アルキル、又はC_1～C_6－ハロアルキルであり；各R^9は、独立に、C_1～C_6－アルキル、C_1～C_6－ヘテロアルキル、C_1～C_6－ハロアルキル、シクロアルキル、ハロ、シアノ、オキソ、－OR^A、－NR^BR^C、－C（O）R^D、又は－C（O）OR^Dであり；各R^Aは、独立に、水素、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C_1～C_6アルキレン－アリール、C_1～C_6アルキレン－ヘテロアリール、－C（O）R^D、又は－S（O）$_xR^D$であり；各R^B及びR^Cは、独立に、水素、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、－OR^Aであるか；或いはR^B及びR^Cは、それらが付着している原子と一緒に、１個若しくは複数個のR^{10}で任意選択で置換されている３～７員ヘテロシクリル環を形成し；各R^Dは、独立に、水素、C_1～C_6アルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、C_1～C_6ヘテロアルキル、C_1～C_6ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、C_1～C_6アルキレン－アリール、又はC_1～C_6アルキレン－ヘテロアリールであり；各R^{10}は、独立に、C_1～C_6－アルキル又はハロであり；xは、０、１、又は２である。

【００７２】

別の態様において、本開示は、式（Ｖ）の化合物

【化７】



(V)

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体を特徴とし、式中、Ａは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、これらのそれぞれは１個若しくは複数個のＲ^{1}で任意選択で置換されており；Ｒ^{Ｂ}は、Ｂ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキルであり、ここで、アルキル及びヘテロアルキルは、１個若しくは複数個のＲ^{10}で置換されており；Ｂは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、これらのそれぞれは１個若しくは複数個のＲ^{1}で任意選択で置換されており；これらのそれぞれは１個若しくは複数個のＲ^{1}で任意選択で置換されており；Ｌ^{1}及びＬ^{2}のそれぞれは、独立に、非存在、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキレン、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｎ（Ｒ^{4}）Ｃ（Ｏ）－、又は－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4}）－であり、ここで、各アルキレン及びヘテロアルキレンは、１個若しくは複数個のＲ^{9}で任意選択で置換されており；Ｙは、Ｎ、Ｃ（Ｒ^{6a}）、又はＣ（Ｒ^{6a}）（Ｒ^{6b}）であり、ここで、Ｙを含む環における破線は、原子価が許容するように単結合又は二重結合でよく；各Ｒ^{1}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルケニレン－アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ヘテロアリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、オキソ、－ＯＲ^{Ａ}、－ＮＲ^{Ｂ}Ｒ^{Ｃ}、－ＮＲ^{Ｂ}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{Ｄ}、－ＮＯ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{Ｂ}Ｒ^{Ｃ}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{Ｄ}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{Ｄ}、又は－Ｓ（Ｏ）$_{x}$Ｒ^{Ｄ}であり、ここで、各アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のＲ^{5}で任意選択で置換されているか；或いは２個のＲ^{1}基は、それらが付着している原子と一緒になって、３～７員シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールを形成し、ここで、各シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のＲ^{5}で任意選択で置換されており；各Ｒ^{2}は、独立に、水素又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキルであり；Ｒ^{3}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、ハロ、シアノ、－ＯＲ^{Ａ}、－ＮＲ^{Ｂ}Ｒ^{Ｃ}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{Ｄ}、又は－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{Ｄ}であり；Ｒ^{4}は、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキルであり；各Ｒ^{5}は、独立に、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、オキソ、シアノ、－ＯＲ^{Ａ}、－ＮＲ^{Ｂ}Ｒ^{Ｃ}、－ＮＲ^{Ｂ}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{Ｄ}、－ＮＯ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{Ｂ}Ｒ^{Ｃ}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{Ｄ}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{Ｄ}、又は－Ｓ（Ｏ）$_{x}$Ｒ^{Ｄ}であり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のＲ^{7}で任意選択で置換されており；Ｒ^{6a}及びＲ^{6b}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、又はハロであり；各Ｒ^{7}は、独立に、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、オキソ、又は－ＯＲ^{Ａ}であり；各Ｒ^{Ａ}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）

R^D、又は－Ｓ（Ｏ）$_x$$R^D$であり；各$R^B$及び$R^C$は、独立に、水素、$C_1$～$C_6$アルキル、$C_1$～$C_6$ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、－ＯR^Aであるか；或いはR^B及びR^Cは、それらが付着している原子と一緒に、１個若しくは複数個のR^9で任意選択で置換されている３～７員ヘテロシクリル環を形成し；各R^Dは、独立に、水素、C_1～C_6アルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、C_1～C_6ヘテロアルキル、C_1～C_6ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、C_1～C_6アルキレン－アリール、又はC_1～C_6アルキレン－ヘテロアリールであり；各R^9及びR^{10}は、独立に、C_1～C_6－アルキル又はハロであり；ｎは、０、１、又は２であり；ｍは、０、１、２、又は３であり；ｘは、０、１、又は２である。

【００７３】

一部の実施形態では、式（Ｖ）について、R^Bは、Ｂであり、ここで、Ｂは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、これらのそれぞれは１個若しくは複数個のR^1で任意選択で置換されている。

【００７４】

式（Ｉ）、（ＩＩＩ）及び（Ｖ）の化合物について本明細書に一般に記載されているように、Ａ又はＢのそれぞれは、独立に、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、これらのそれぞれは１個若しくは複数個のR^1で任意選択で置換されている。

【００７５】

一部の実施形態では、Ａ及びＢのそれぞれは、独立に、単環式環、例えば、単環式シクロアルキル、単環式ヘテロシクリル、単環式アリール、又は単環式ヘテロアリールである。単環式環は、飽和、部分不飽和、又は完全不飽和（例えば、芳香族）であり得る。一部の実施形態では、Ａ又はＢは、独立に、３個～１０個の環原子（例えば、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、又は１０個の環原子）を含む単環式環である。一部の実施形態では、Ａは、４員単環式環である。一部の実施形態では、Ｂは、４員単環式環である。一部の実施形態では、Ａは、５員単環式環である。一部の実施形態では、Ｂは、５員単環式環である。一部の実施形態では、Ａは、６員単環式環である。一部の実施形態では、Ｂは、６員単環式環である。一部の実施形態では、Ａは、７員単環式環である。一部の実施形態では、Ｂは、７員単環式環である。一部の実施形態では、Ａは、８員単環式環である。一部の実施形態では、Ｂは、８員単環式環である。一部の実施形態では、Ａ又はＢは、独立に、１個若しくは複数個のR^1で任意選択で置換されている単環式環である。

【００７６】

一部の実施形態では、Ａ又はＢは、独立に、二環式環、例えば、二環式シクロアルキル、二環式ヘテロシクリル、二環式アリール、又は二環式ヘテロアリールである。二環式環は、飽和、部分不飽和、又は完全不飽和（例えば、芳香族）であり得る。一部の実施形態では、Ａ又はＢは、独立に、縮合環系、架橋環系、若しくはスピロ環系を含む二環式環である。一部の実施形態では、Ａ又はＢは、独立に、４～１８個の環原子（例えば、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、又は１８個の環原子）を含む二環式環である。一部の実施形態では、Ａは、６員二環式環である。一部の実施形態では、Ｂは、６員二環式環である。一部の実施形態では、Ａは、７員二環式環である。一部の実施形態では、Ｂは、７員二環式環である。一部の実施形態では、Ａは、８員二環式環である。一部の実施形態では、Ｂは、８員二環式環である。一部の実施形態では、Ａは、９員二環式環である。一部の実施形態では、Ｂは、９員二環式環である。一部の実施形態では、Ａは、１０員二環式環である。一部の実施形態では、Ｂは、１０員二環式環である。一部の実施形態では、Ａは、１１員二環式環である。一部の実施形態では、Ｂは、１１員二環式環である。一部の実施形態では、Ａは、１２員二環式環である。一部の実施形態では、Ｂは、１２員二環式環である。一部の実施形態では、Ａ又はＢは、独立に、１個若しくは複数個のR^1で任意選択で置換されている二環式環である。

【００７７】
一部の実施形態では、Ａ又はＢは、独立に、三環式環、例えば、三環式シクロアルキル、三環式ヘテロシクリル、三環式アリール、又は三環式ヘテロアリールである。三環式環は、飽和、部分不飽和、又は完全不飽和（例えば、芳香族）であり得る。一部の実施形態では、Ａ又はＢは、独立に、縮合環系、架橋環系、若しくはスピロ環系、又はこれらの組合せを含む三環式環である。一部の実施形態では、Ａ又はＢは、独立に、６～２４個の環原子（例えば、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、２０個、２１個、２２個、２３個、又は２４個の環原子）を含む三環式環である。一部の実施形態では、Ａは、８員三環式環である。一部の実施形態では、Ｂは、８員三環式環である。一部の実施形態では、Ａは、９員三環式環である。一部の実施形態では、Ｂは、９員三環式環である。一部の実施形態では、Ａは、１０員三環式環である。一部の実施形態では、Ｂは、１０員三環式環である。一部の実施形態では、Ａ又はＢは、独立に、１個若しくは複数個のR^1で任意選択で置換されている三環式環である。

【００７８】
一部の実施形態では、Ａ又はＢは、独立に、単環式シクロアルキル、単環式ヘテロシクリル、単環式アリール、又は単環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ａ又はＢは、独立に、二環式シクロアルキル、二環式ヘテロシクリル、二環式アリール、又は二環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ａ又はＢは、独立に、三環式シクロアルキル、三環式ヘテロシクリル、三環式アリール、又は三環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ａは、単環式ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、単環式ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ａは、二環式ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、二環式ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ａは、単環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、単環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ａは、二環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、二環式ヘテロアリールである。

【００７９】
一部の実施形態では、Ａ又はＢは、独立に、窒素含有ヘテロシクリル、例えば、１個若しくは複数個の窒素原子を含むヘテロシクリルである。窒素含有ヘテロシクリルの１個若しくは複数個の窒素原子は、環の任意の位置でよい。一部の実施形態では、窒素含有ヘテロシクリルは、単環式、二環式、又は三環式である。一部の実施形態では、Ａ又はＢは、独立に、少なくとも１個、少なくとも２個、少なくとも３個、少なくとも４個、少なくとも５個、又は少なくとも６個の窒素原子を含むヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ａは、１個の窒素原子を含むヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、１個の窒素原子を含むヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ａは、２個の窒素原子を含むヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、２個の窒素原子を含むヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ａは、３個の窒素原子を含むヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、３個の窒素原子を含むヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ａは、４個の窒素原子を含むヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、４個の窒素原子を含むヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ａ又はＢは、独立に、１個若しくは複数個のさらなるヘテロ原子、例えば、酸素、硫黄、ホウ素、ケイ素、又はリンの１つ若しくは複数を含む窒素含有ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、窒素含有ヘテロシクリルの１個若しくは複数個の窒素は、例えば、R^1で置換されている。

【００８０】
一部の実施形態では、Ａ又はＢは、独立に、窒素含有ヘテロアリール、例えば、１個若しくは複数個の窒素原子を含むヘテロアリールである。窒素含有ヘテロアリールの１個若しくは複数個の窒素原子は、環の任意の位置でよい。一部の実施形態では、窒素含有ヘテロアリールは、単環式、二環式、又は三環式である。一部の実施形態では、Ａ又はＢは、独立に、少なくとも１個、少なくとも２個、少なくとも３個、少なくとも４個、少なくと

も５個、又は少なくとも６個の窒素原子を含むヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ａは、１個の窒素原子を含むヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、１個の窒素原子を含むヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ａは、２個の窒素原子を含むヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、２個の窒素原子を含むヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ａは、３個の窒素原子を含むヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、３個の窒素原子を含むヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ａは、４個の窒素原子を含むヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、４個の窒素原子を含むヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ａ又はＢは、独立に、１個若しくは複数個のさらなるヘテロ原子、例えば、酸素、硫黄、ホウ素、ケイ素、又はリンの１つ若しくは複数を含む窒素含有ヘテロアリールである。一部の実施形態では、窒素含有ヘテロアリールの１個若しくは複数個の窒素は、例えば、R^1で置換されている。

【００８１】

一部の実施形態では、Ａは、６員窒素含有ヘテロシクリル、例えば、１個若しくは複数個の窒素を含む６員ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ａは、１個の窒素原子を含む６員ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ａは、２個の窒素原子を含む６員ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ａは、３個の窒素原子を含む６員ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ａは、４個の窒素原子を含む６員ヘテロシクリルである。６員窒素含有ヘテロシクリルの１個若しくは複数個の窒素原子は、環の任意の位置でよい。一部の実施形態では、Ａは、１個若しくは複数個のR^1で任意選択で置換されている６員窒素含有ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、６員窒素含有ヘテロシクリルの１個若しくは複数個の窒素は、例えば、R^1で置換されている。一部の実施形態では、Ａは、１個若しくは複数個のさらなるヘテロ原子、例えば、酸素、硫黄、ホウ素、ケイ素、又はリンの１つ若しくは複数を含む６員窒素含有ヘテロシクリルである。

【００８２】

一部の実施形態では、Ｂは、５員窒素含有ヘテロシクリル又はヘテロアリール、例えば、１個若しくは複数個の窒素を含む５員ヘテロシクリル又はヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、１個の窒素原子を含む５員ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、１個の窒素原子を含む５員ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、２個の窒素原子を含む５員ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、２個の窒素原子を含む５員ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、３個の窒素原子を含む５員ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、３個の窒素原子を含む５員ヘテロアリールである。５員窒素含有ヘテロシクリル又はヘテロアリールの１個若しくは複数個の窒素原子は、環の任意の位置でよい。一部の実施形態では、Ｂは、１個若しくは複数個のR^1で任意選択で置換されている５員窒素含有ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、１個若しくは複数個のR^1で任意選択で置換されている５員窒素含有ヘテロアリールである。一部の実施形態では、５員窒素含有ヘテロシクリル又はヘテロアリールの１個若しくは複数個の窒素は、例えば、R^1で置換されている。一部の実施形態では、Ｂは、１個若しくは複数個のさらなるヘテロ原子、例えば、酸素、硫黄、ホウ素、ケイ素、又はリンの１つ若しくは複数を含む５員窒素含有ヘテロシクリル又はヘテロアリールである。

【００８３】

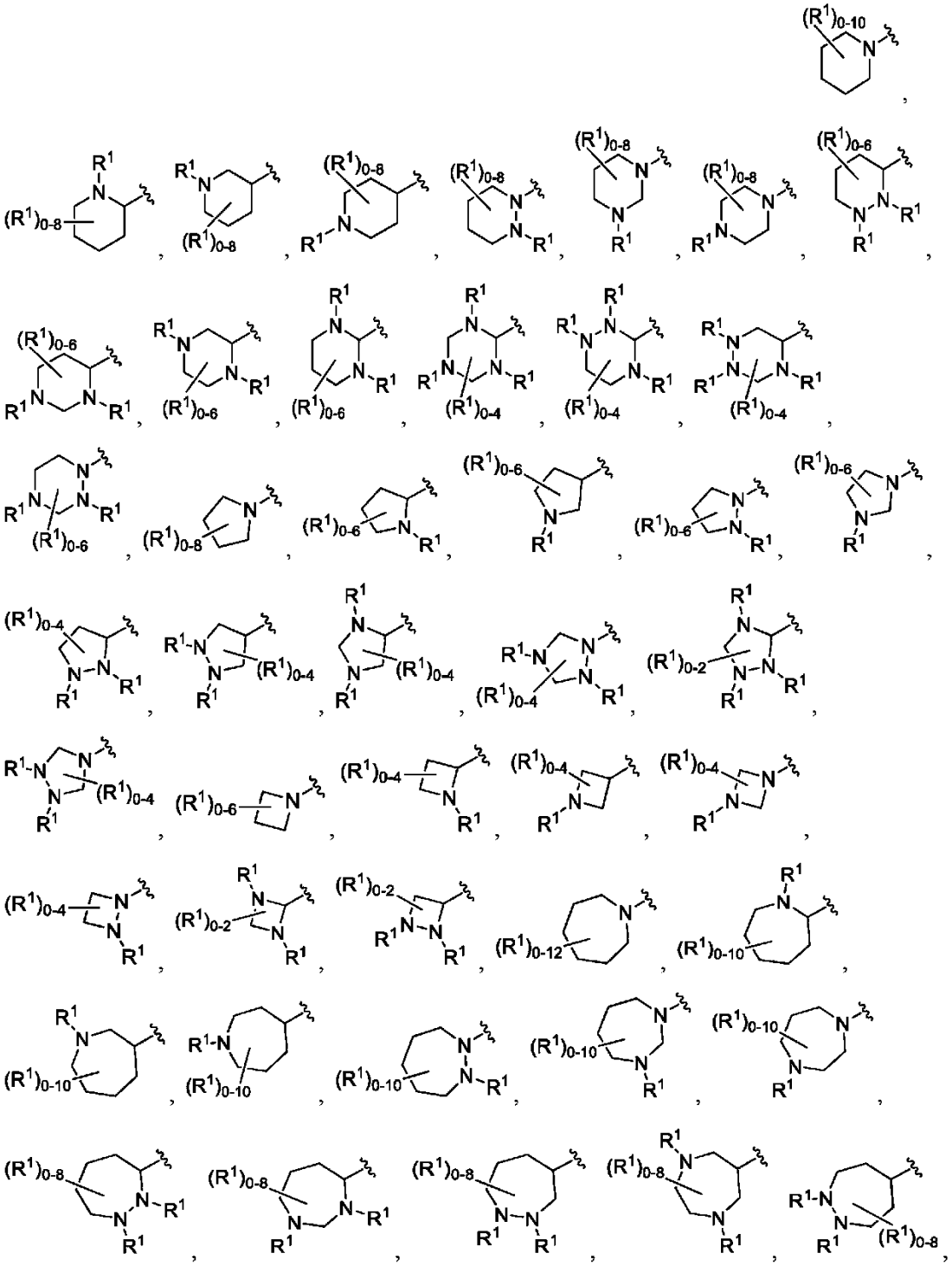
一部の実施形態では、Ｂは、１個若しくは複数個のR^1で任意選択で置換されている窒素含有二環式ヘテロアリール（例えば、９員窒素含有二環式ヘテロアリール）である。一部の実施形態では、Ｂは、１個の窒素原子を含む９員二環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、２個の窒素原子を含む９員二環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、３個の窒素原子を含む９員二環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、４個の窒素原子を含む９員二環式ヘテロアリールである。９員二環式ヘテロアリールの１個若しくは複数個の窒素原子は、環の任意の位置でよい。一部の実施形態では、Ｂは、１個若しくは複数個のR^1で置換されている９員二環式ヘテロアリール

である。

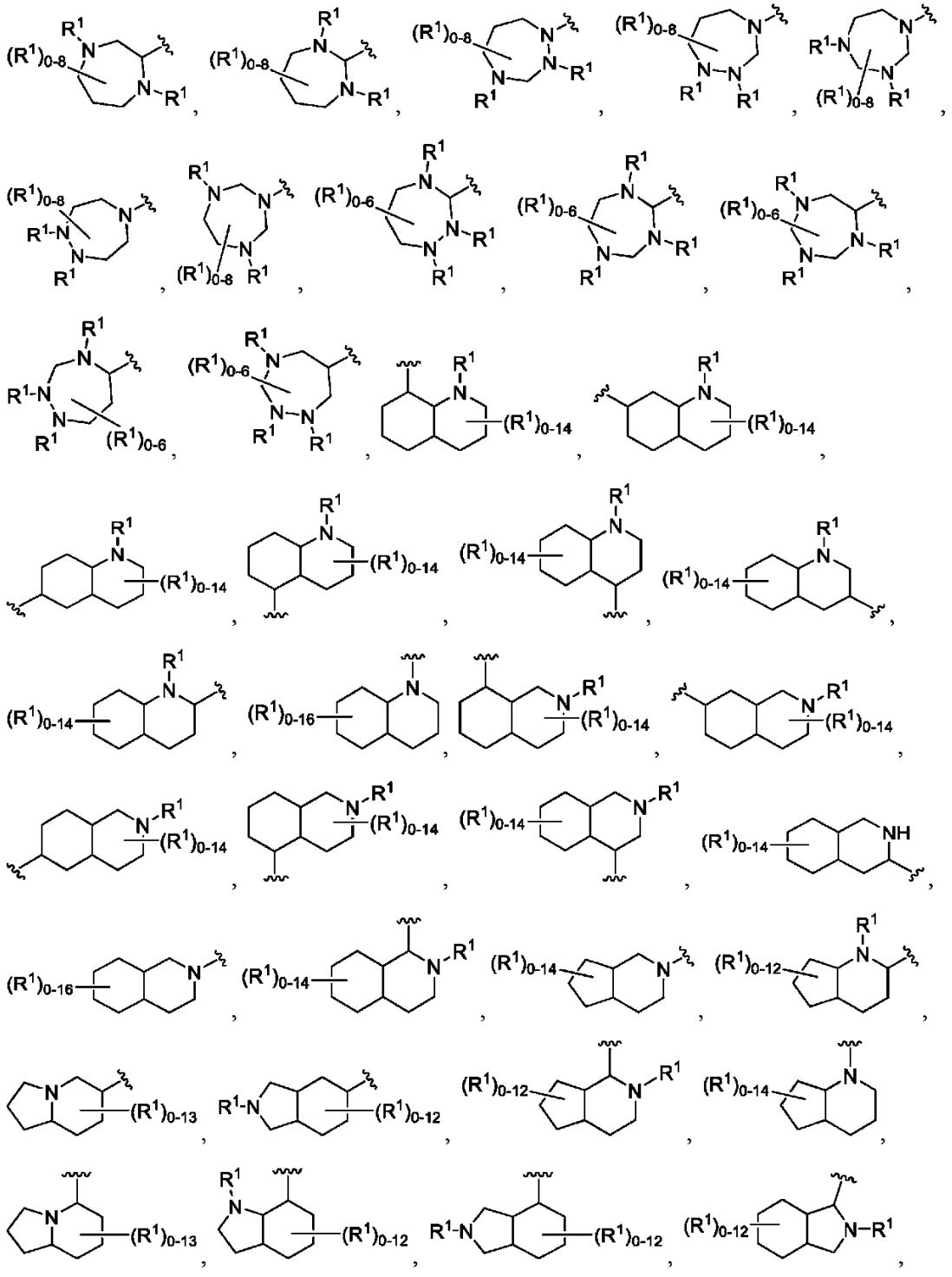
【００８４】

一部の実施形態では、Ａ及びＢのそれぞれは、

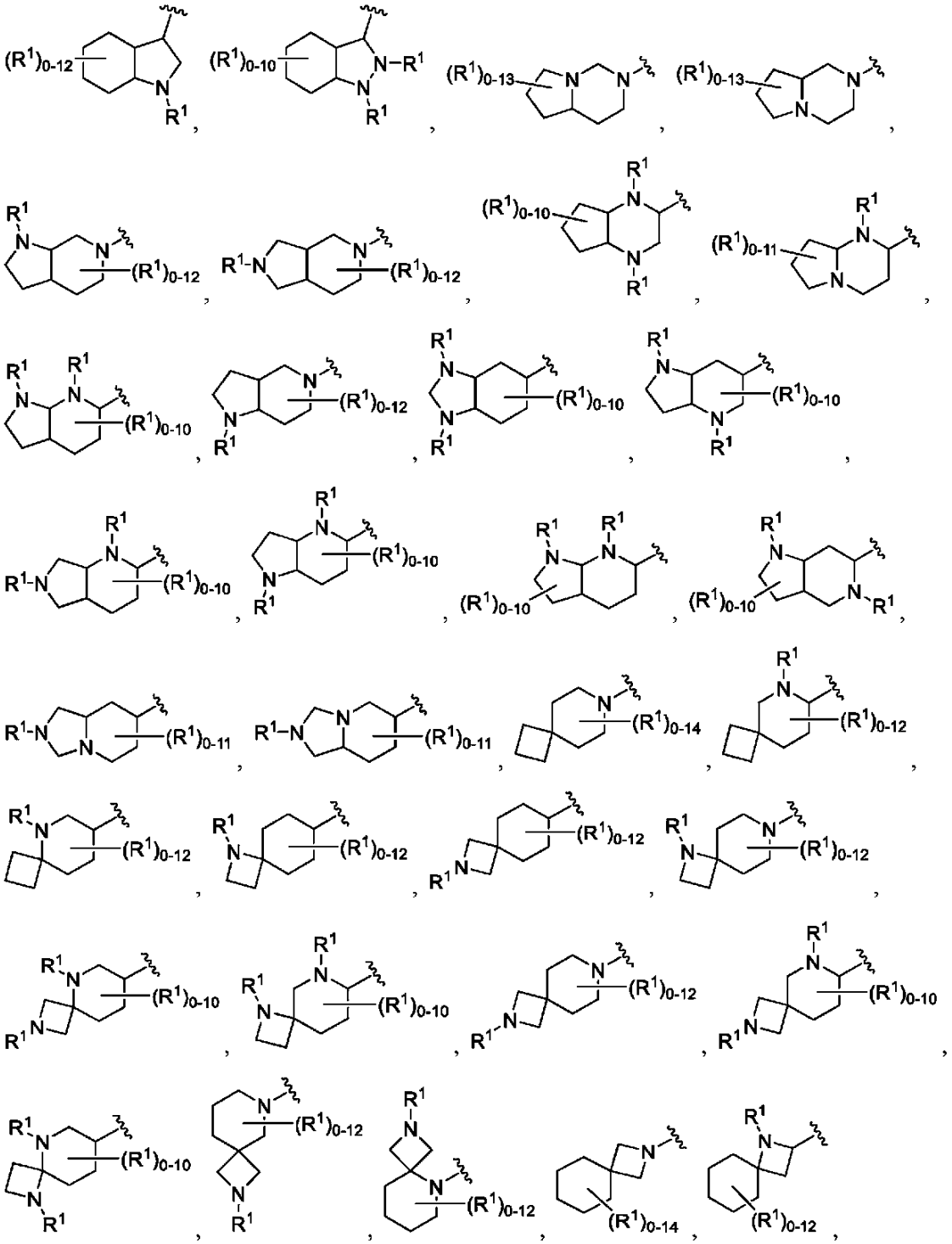
【化８】



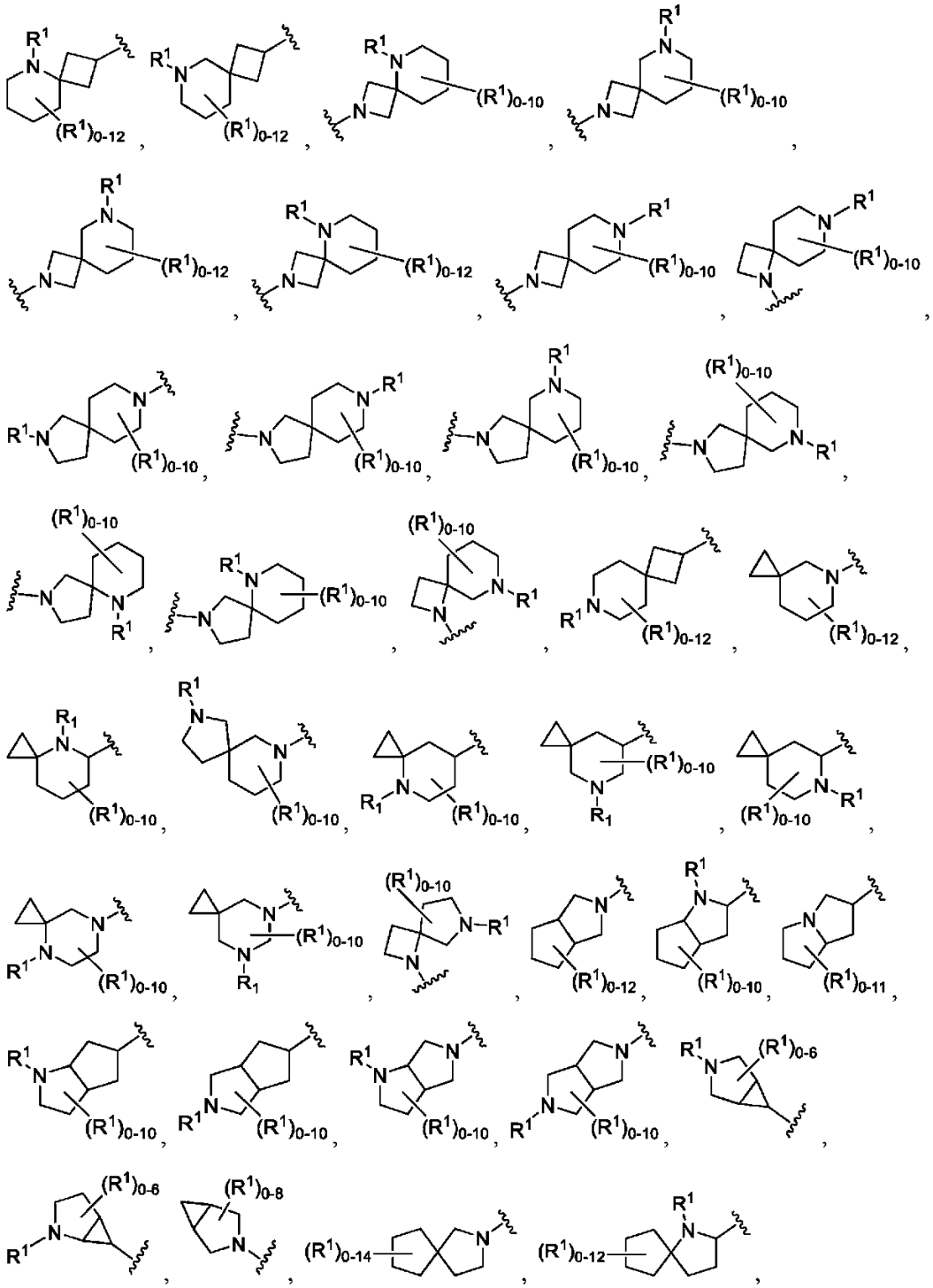
【化９】



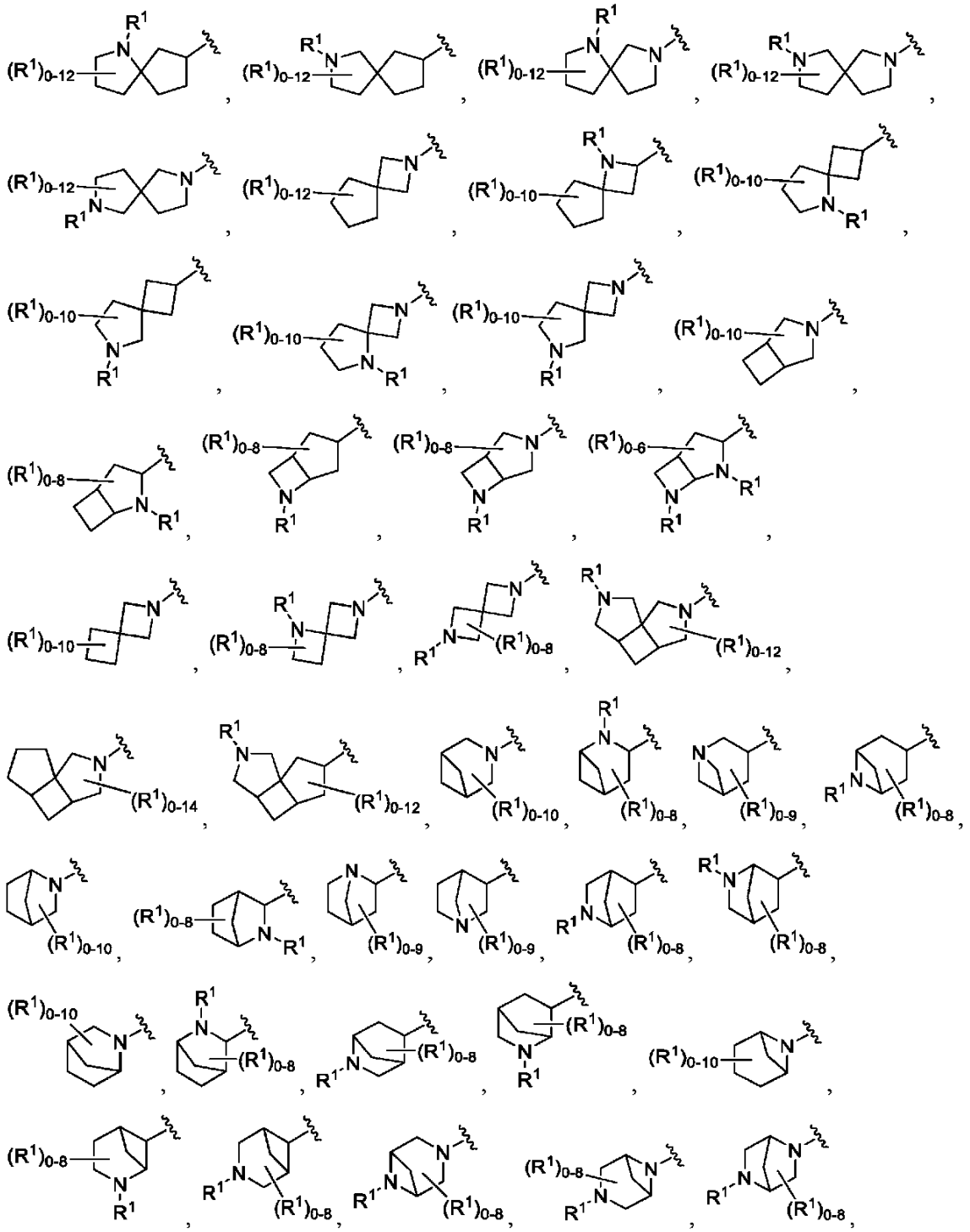
【化１０】



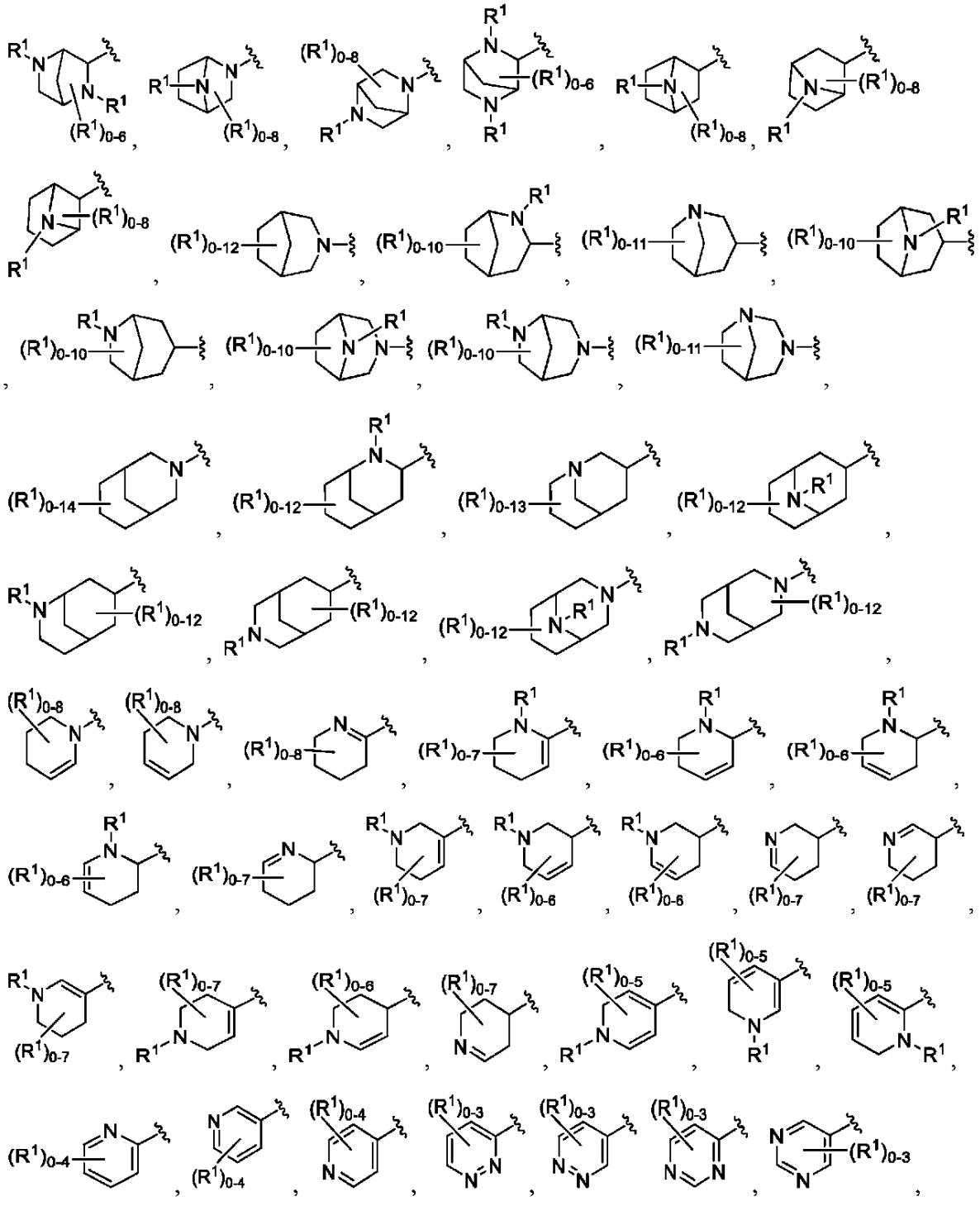
【化１１】



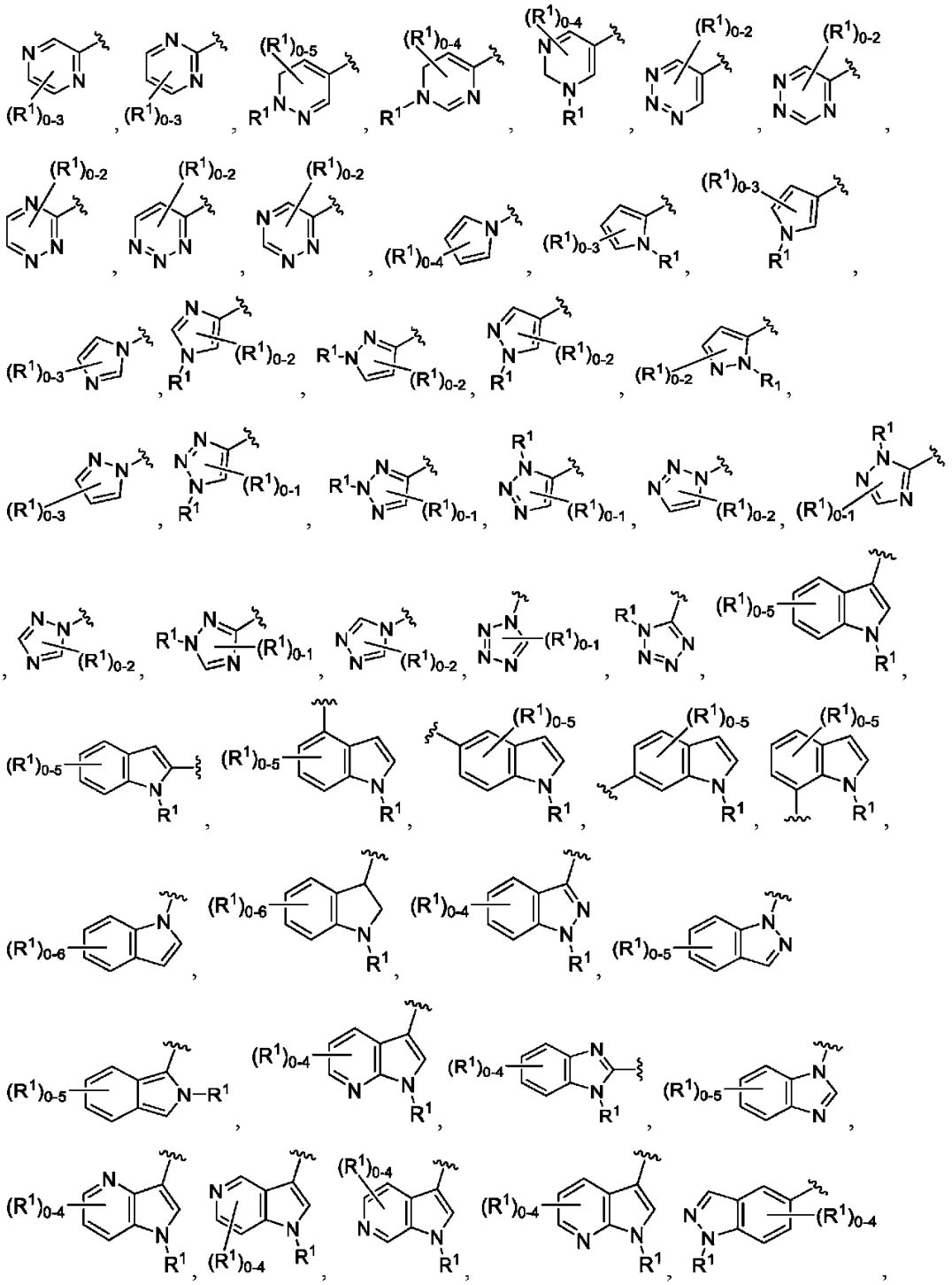
【化１２】



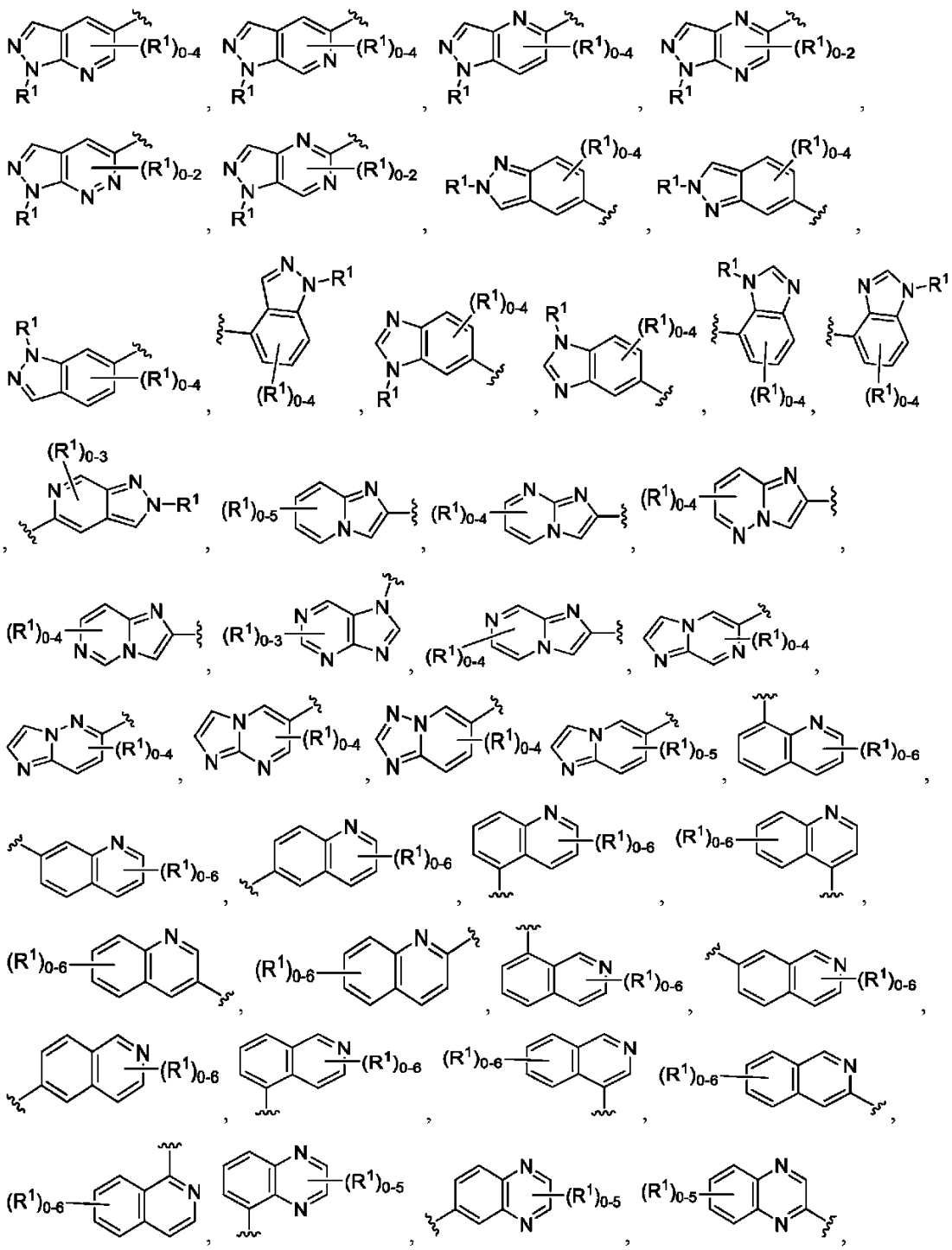
【化１３】



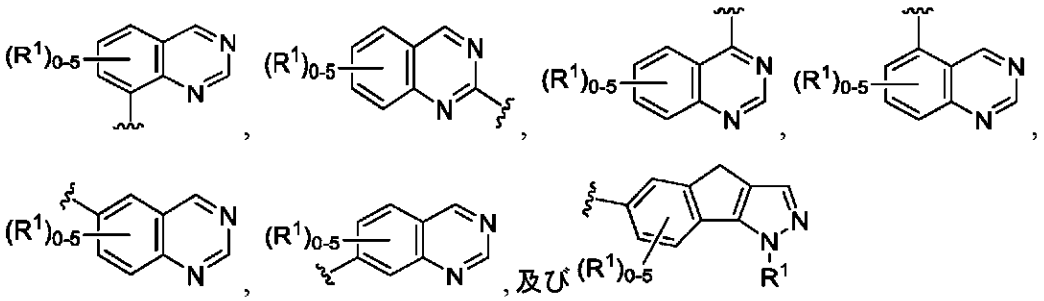
【化１４】



【化１５】



【化１６】

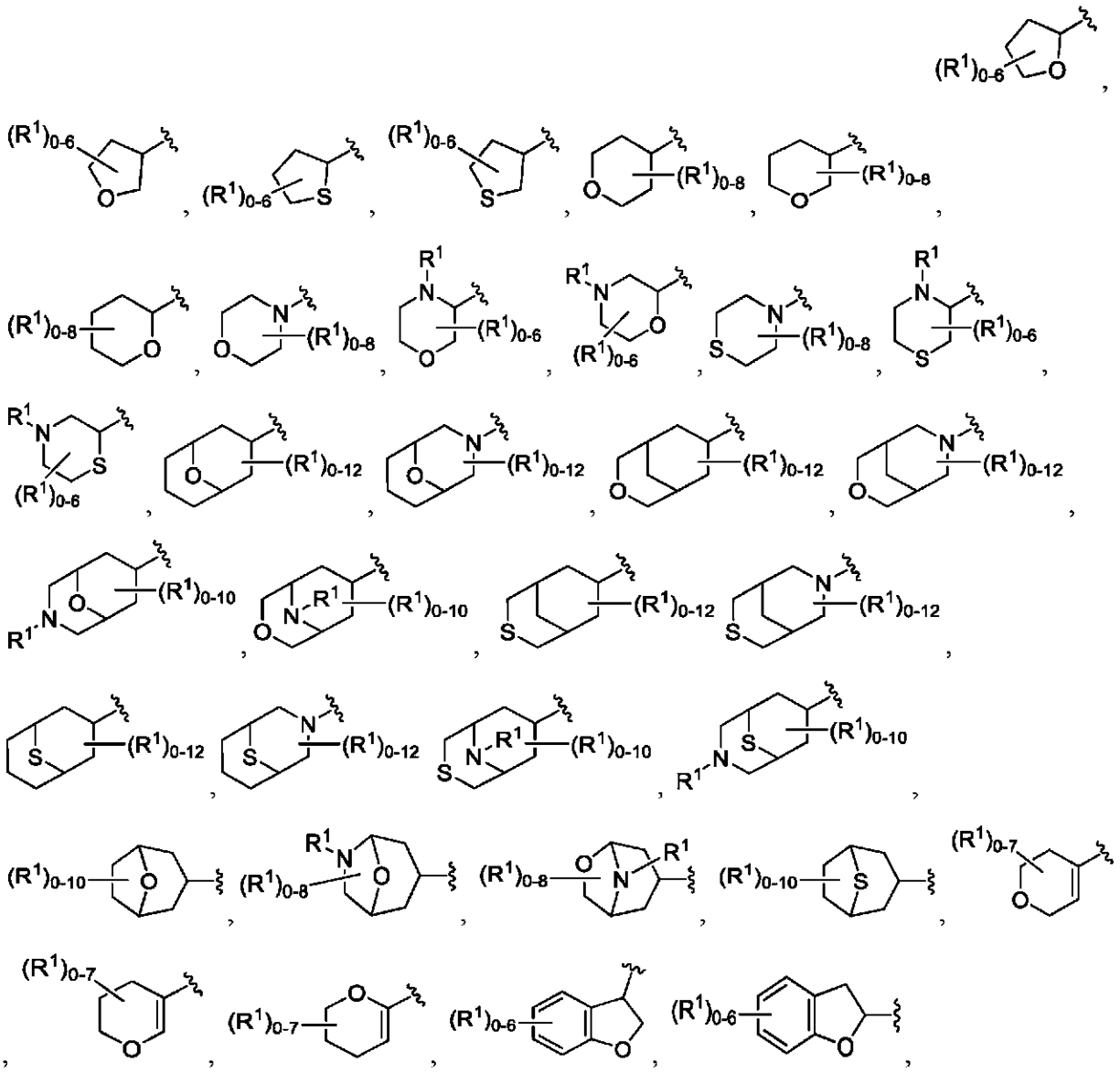


から独立に選択され、式中、各Ｒ^{1}は、本明細書に定義されている通りである。一実施形態では、Ａ及びＢは、それぞれ独立に、上記の環の１つの飽和、部分飽和、又は不飽和（例えば、芳香族）誘導体である。一実施形態では、Ａ及びＢは、それぞれ独立に、上記の環の１つの立体異性体である。

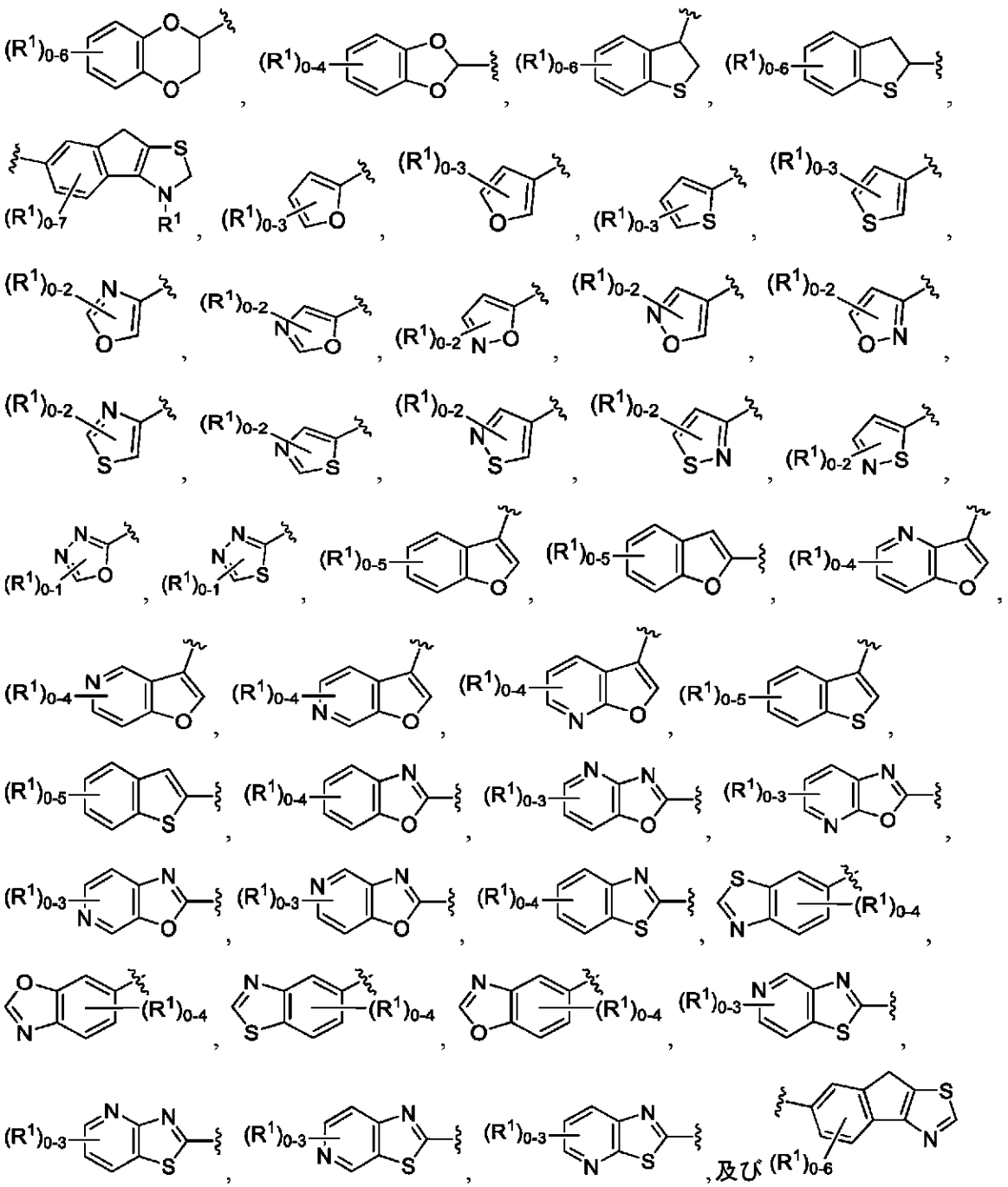
【００８５】

一部の実施形態では、Ａ及びＢのそれぞれは、

【化１７】



【化１８】

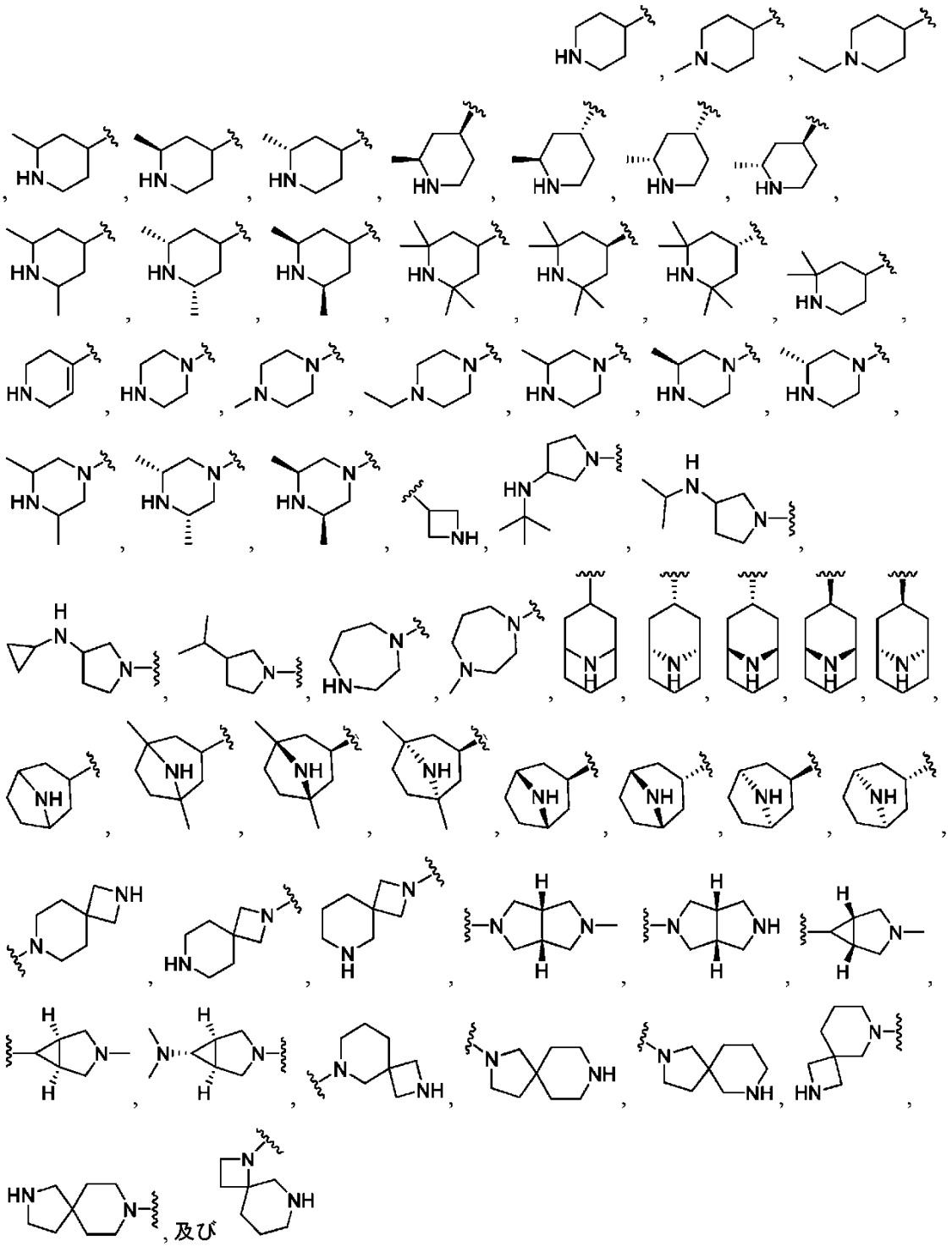


から独立に選択され、式中、各Ｒ^{1}は、本明細書に定義されている通りである。一実施形態では、Ａ及びＢは、それぞれ独立に、上記の環の１つの飽和、部分飽和、又は不飽和（例えば、芳香族）誘導体である。一実施形態では、Ａ及びＢは、それぞれ独立に、上記の環の１つの立体異性体である。

【００８６】

一部の実施形態では、Ａは、ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ａは、窒素含有ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ａは、単環式窒素含有ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ａは、

【化１９】

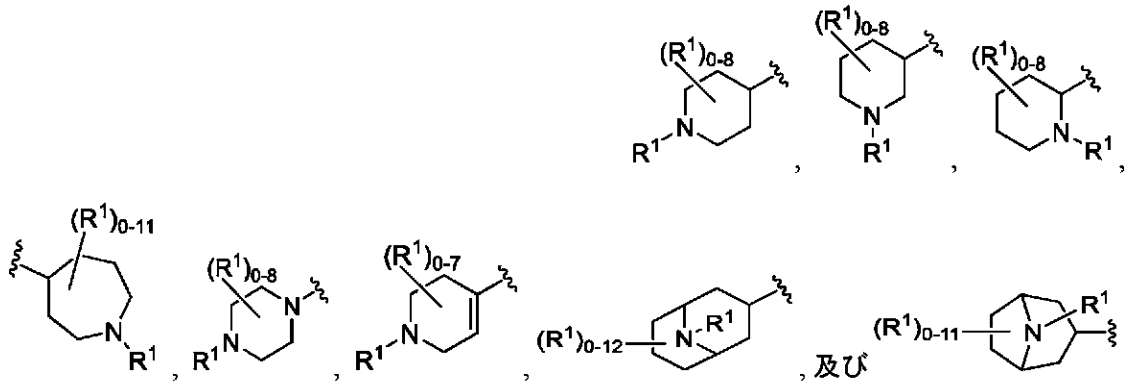


から選択される。

【００８７】

一部の実施形態では、Ａは、

【化２０】

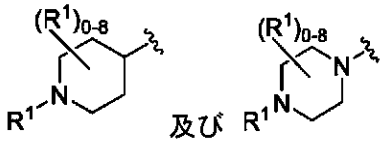


から選択され、式中、Ｒ１は、本明細書に定義されている通りである。

【００８８】

一部の実施形態では、Ａは、

【化２１】

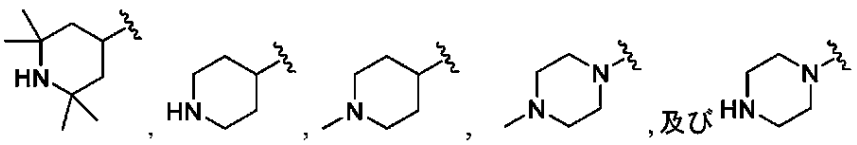


から選択され、式中、Ｒ１は、本明細書に定義されている通りである。

【００８９】

一部の実施形態では、Ａは、

【化２２】

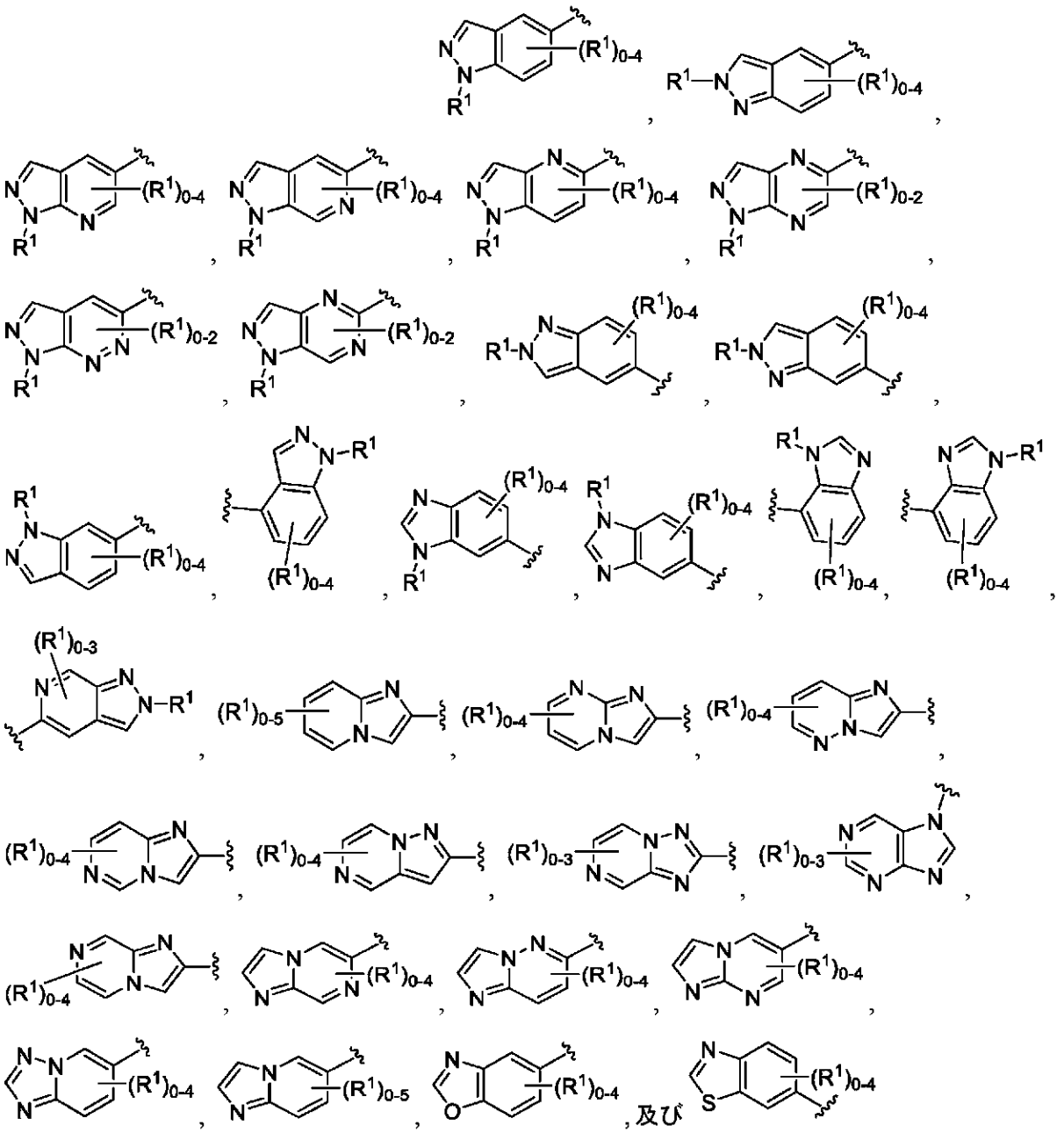


から選択される。

【００９０】

一部の実施形態では、Ａは、ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ａは、窒素含有ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ａは、二環式窒素含有ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ａは、

【化２３】

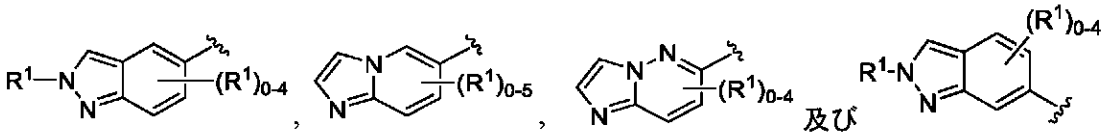


から選択され、式中、Ｒ１は、本明細書に定義されている通りである。

【００９１】

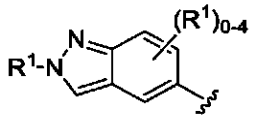
一部の実施形態では、Ａは、

【化２４】



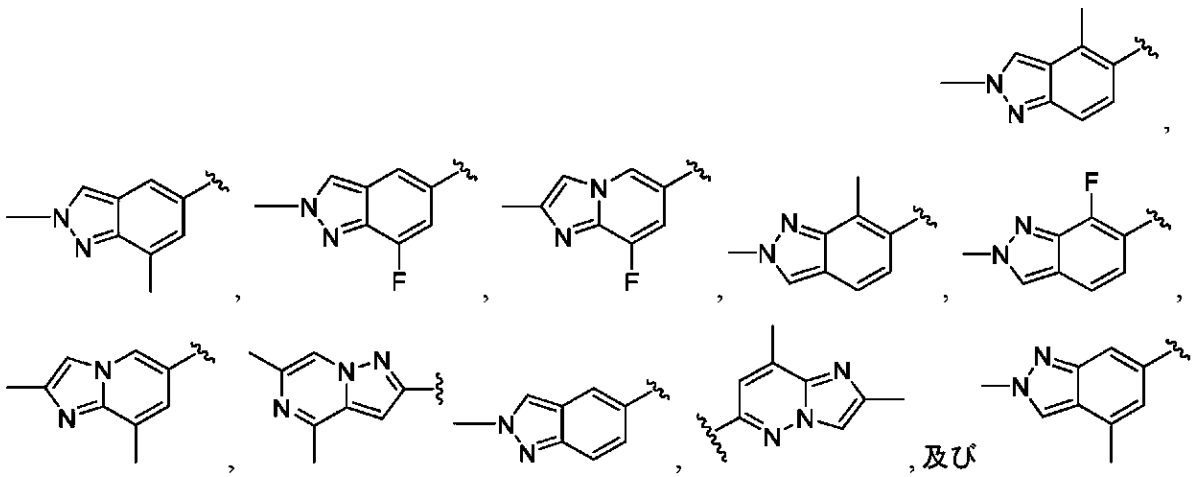
から選択される。一部の実施形態では、Ａは、

【化２５】



であり、式中、Ｒ^{1}は、本明細書に定義されている通りである。一部の実施形態では、Ａは、

【化２６】

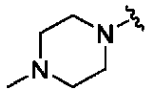


から選択される。

【００９２】

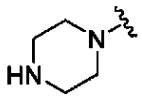
一部の実施形態では、Ａは、

【化２７】



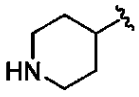
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化２８】



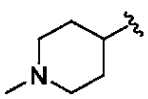
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化２９】



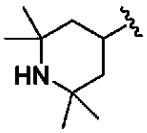
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化３０】



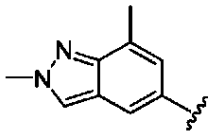
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化３１】



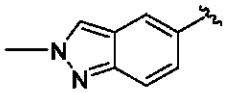
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化３２】



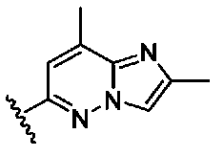
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化３３】



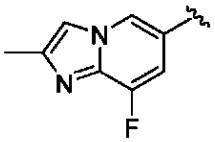
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化３４】



である。一部の実施形態では、Ａは、

【化３５】

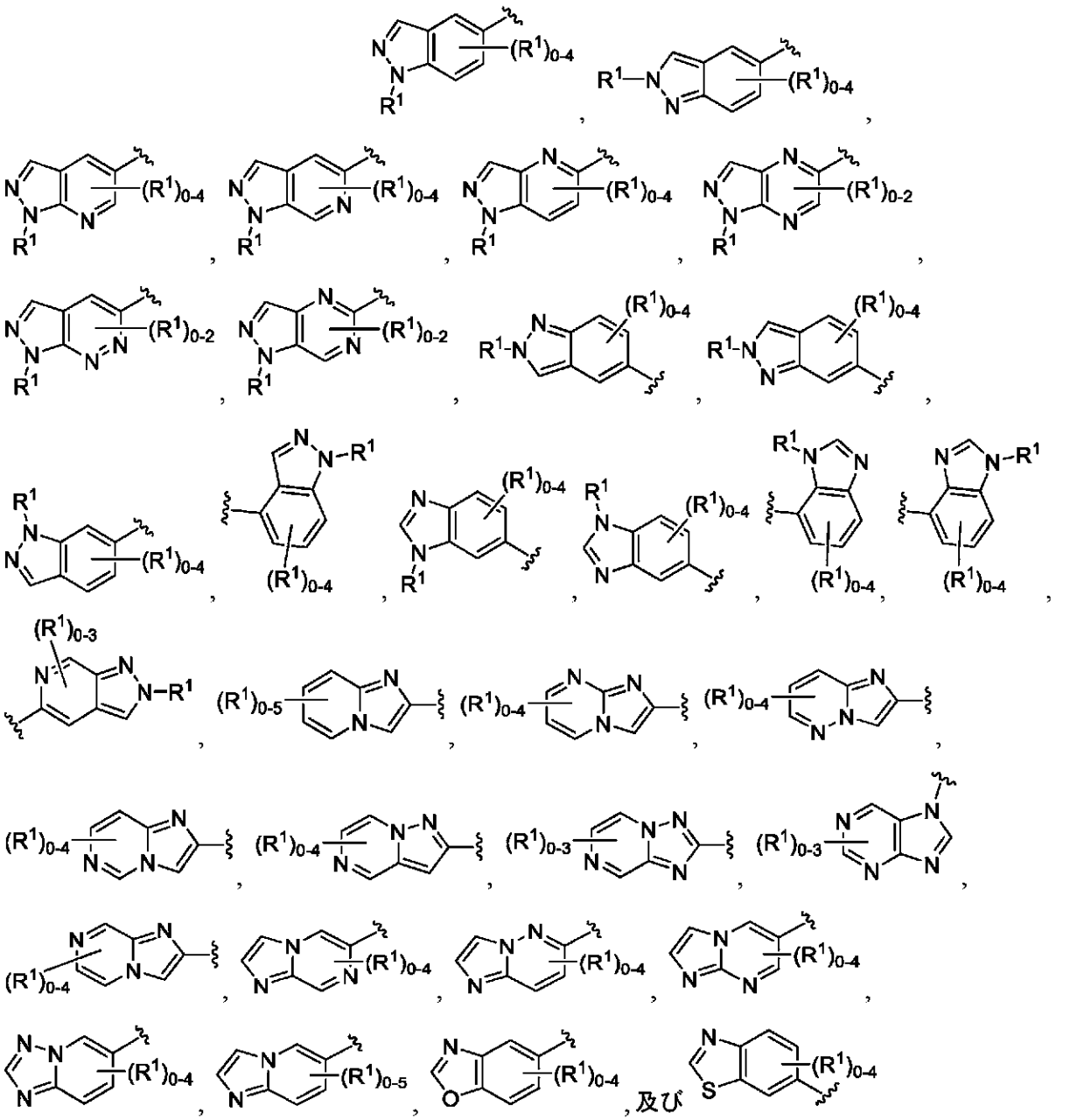


である。

【００９３】

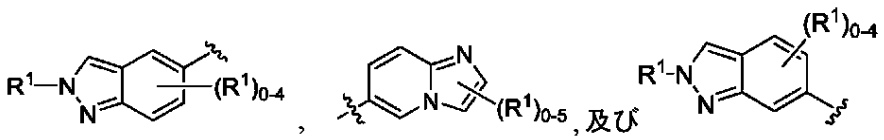
一部の実施形態では、Ｂは、ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、窒素含有ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、二環式窒素含有ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化３６】



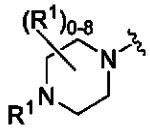
から選択され、式中、Ｒ１は、本明細書に定義されている通りである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化３７】



から選択される。一部の実施形態では、Ｂは、

【化３８】

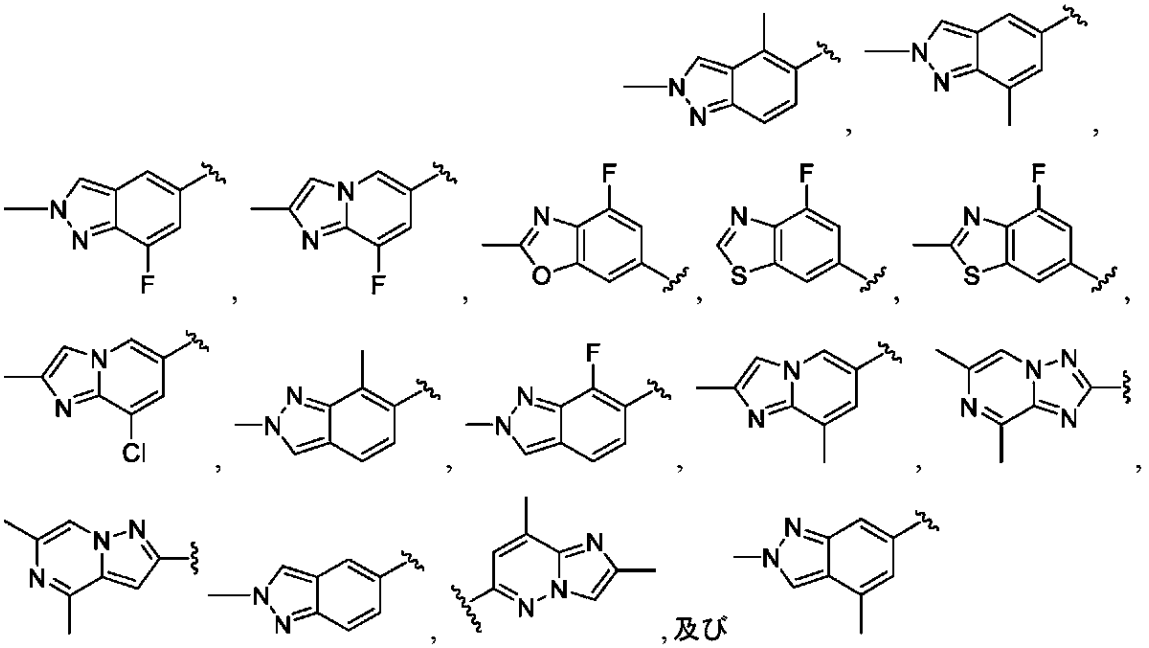


であり、式中、Ｒ^{1}は、本明細書に定義されている通りである。

【００９４】

一部の実施形態では、Ｂは、

【化３９】



から選択される。

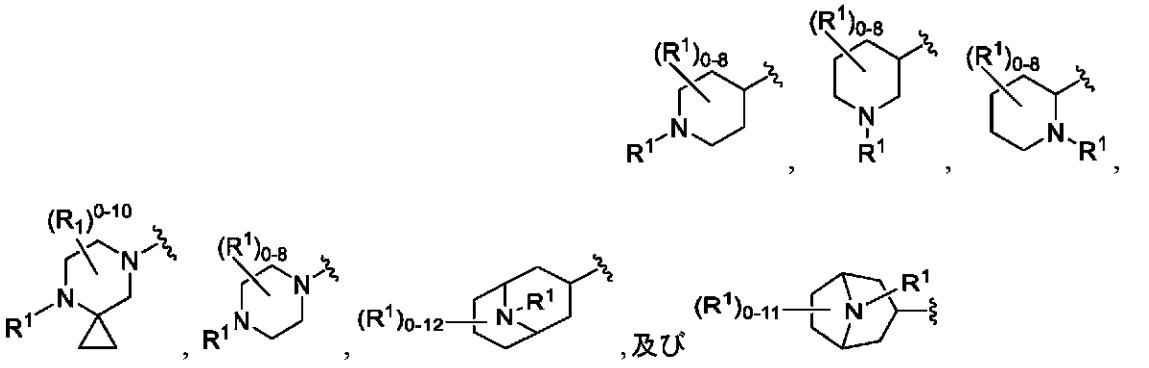
【００９５】

一部の実施形態では、Ｂは、ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、窒素含有ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、単環式窒素含有ヘテロシクリル又は二環式窒素含有ヘテロシクリルである。

【００９６】

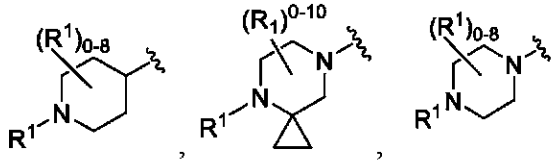
一部の実施形態では、Ｂは、

【化４０】



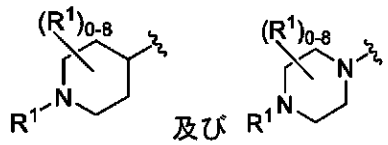
から選択され、式中、Ｒ^{1}は、本明細書に定義されている通りである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化４１】



から選択され、式中、Ｒ１は、本明細書に定義されている通りである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化４２】

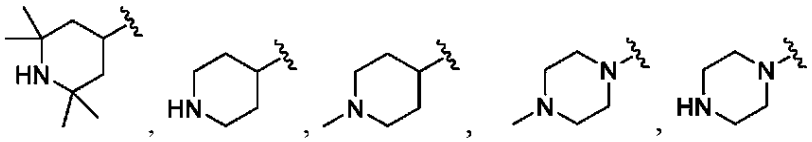


から選択され、式中、Ｒ１は、本明細書に定義されている通りである。

【００９７】

一部の実施形態では、Ｂは、

【化４３】

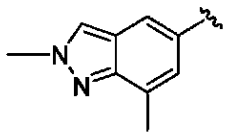


から選択される。

【００９８】

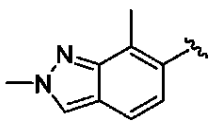
一部の実施形態では、Ｂは、

【化４４】



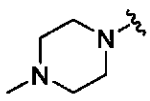
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化４５】



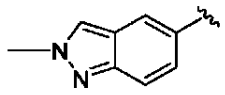
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化４６】



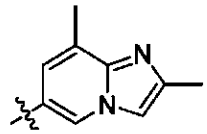
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化４７】



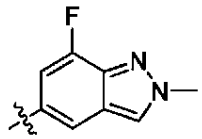
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化４８】



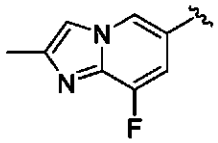
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化４９】



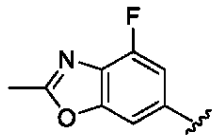
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化５０】



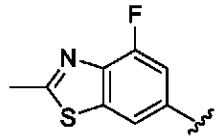
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化５１】



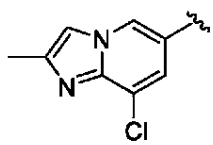
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化５２】



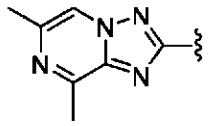
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化５３】



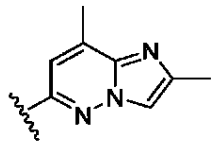
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化５４】



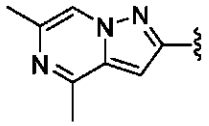
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化５５】



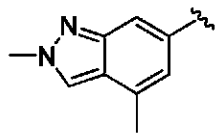
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化５６】



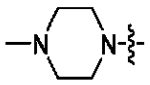
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化５７】



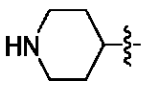
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化５８】



である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化５９】



である。

【００９９】

式（Ｉ）、（ＩＩＩ）及び（Ｖ）について一般に記載するように、Ｌ^{1}及びＬ^{2}のそれぞれは、独立に、非存在であり得るか、又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキレン、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ^{8}）－、－Ｎ（Ｒ^{8}）Ｃ（Ｏ）－、若しくは－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－基を指し得、ここで、各アルキレン及びヘテロアルキレンは、１個若しくは複数個のＲ^{9}で任意選択で置換されている。一部の実施形態では、Ｌ^{1}は、非存在又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキレンである。一部の実施形態では、Ｌ^{1}は、非存在である。一部の実施形態では、Ｌ^{1}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキレン（例えば、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）－）である。一部の実施形態では、Ｌ^{2}は、非存在又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキレンである。一部の実施形態では、Ｌ^{2}は、非存在である。一部の実施形態では、Ｌ

^{2}は、C_{1}～C_{6}－ヘテロアルキレン（例えば、－Ｎ（CH_{3}）－）である。

【０１００】

式（Ｉ）について一般に記載するように、Ｗ、Ｘ、及びＺのそれぞれは、独立に、Ｎ又はＣ（R^{3}）であり得る。一部の実施形態では、Ｗは、Ｃ（R^{3}）（例えば、ＣＨ）である。一部の実施形態では、Ｗは、Ｎである。一部の実施形態では、Ｘは、Ｃ（R^{3}）（例えば、ＣＨ）である。一部の実施形態では、Ｘは、Ｎである。一部の実施形態では、Ｚは、Ｃ（R^{3}）（例えば、ＣＨ）である。一部の実施形態では、Ｚは、Ｎである。一部の実施形態では、Ｗ及びＸのそれぞれは、独立に、Ｃ（R^{3}）（例えば、ＣＨ）である。一部の実施形態では、Ｗ及びＺのそれぞれは、独立に、Ｃ（R^{3}）（例えば、ＣＨ）である。一部の実施形態では、Ｘ及びＺのそれぞれは、独立に、Ｃ（R^{3}）（例えば、ＣＨ）である。一部の実施形態では、Ｗ、Ｘ、及びＺのそれぞれは、独立に、Ｃ（R^{3}）（例えば、ＣＨ）である。

【０１０１】

式（Ｉ）について一般に記載するように、Ｙは、Ｎ、Ｎ（R^{4a}）、Ｃ（R^{4b}）、又はＣ（R^{4b}）（R^{4c}）でよく、ここで、Ｙを含む環における破線は、原子価が許容するように単結合又は二重結合でよい。一部の実施形態では、Ｙは、Ｎ（R^{4a}）又はＣ（R^{4b}）である。一部の実施形態では、Ｙは、Ｎ（R^{4a}）（例えば、ＮＨ）である。一部の実施形態では、Ｙは、Ｃ（R^{4b}）（例えば、ＣＨ）である。

【０１０２】

一部の実施形態では、Ｗは、Ｃ（R^{3}）であり、Ｙは、Ｎ（R^{4a}）である。一部の実施形態では、Ｗは、ＣＨであり、Ｙは、ＮＨである。一部の実施形態では、Ｘは、Ｃ（R^{3}）であり、Ｙは、Ｎ（R^{4a}）である。一部の実施形態では、Ｘは、ＣＨであり、Ｙは、ＮＨである。一部の実施形態では、Ｚは、Ｃ（R^{3}）であり、Ｙは、Ｎ（R^{4a}）である。一部の実施形態では、Ｚは、ＣＨであり、Ｙは、ＮＨである。一部の実施形態では、Ｗ及びＸは、独立に、Ｃ（R^{3}）であり、Ｙは、Ｎ（R^{4a}）である。一部の実施形態では、Ｗ及びＸは、独立に、Ｃ（R^{3}）であり、Ｙは、ＮＨである。一部の実施形態では、Ｗ及びＺは、独立に、Ｃ（R^{3}）であり、Ｙは、Ｎ（R^{4a}）である。一部の実施形態では、Ｗ及びＺは、独立に、Ｃ（R^{3}）であり、Ｙは、ＮＨである。一部の実施形態では、Ｘ及びＺは、独立に、Ｃ（R^{3}）であり、Ｙは、Ｎ（R^{4a}）である。一部の実施形態では、Ｘ及びＺは、独立に、Ｃ（R^{3}）であり、Ｙは、ＮＨである。一部の実施形態では、Ｗ、Ｘ、及びＺのそれぞれは、独立に、Ｃ（R^{3}）であり、Ｙは、Ｎ（R^{4a}）である。一部の実施形態では、Ｗ、Ｘ、及びＺのそれぞれは、独立に、ＣＨであり、Ｙは、ＮＨである。

【０１０３】

一部の実施形態では、Ｗは、Ｃ（R^{3}）であり、Ｙは、Ｎである。一部の実施形態では、Ｗは、ＣＨであり、Ｙは、Ｎである。一部の実施形態では、Ｘは、Ｃ（R^{3}）であり、Ｙは、Ｎである。一部の実施形態では、Ｘは、ＣＨであり、Ｙは、Ｎである。一部の実施形態では、Ｚは、Ｃ（R^{3}）であり、Ｙは、Ｎである。一部の実施形態では、Ｚは、ＣＨであり、Ｙは、Ｎである。一部の実施形態では、Ｗ及びＸは、独立に、Ｃ（R^{3}）であり、Ｙは、Ｎである。一部の実施形態では、Ｗ及びＸは、独立に、Ｃ（R^{3}）であり、Ｙは、Ｎである。一部の実施形態では、Ｗ及びＺは、独立に、Ｃ（R^{3}）であり、Ｙは、Ｎである。一部の実施形態では、Ｗ及びＺは、独立に、Ｃ（R^{3}）であり、Ｙは、Ｎである。一部の実施形態では、Ｘ及びＺは、独立に、Ｃ（R^{3}）であり、Ｙは、Ｎである。一部の実施形態では、Ｘ及びＺは、独立に、Ｃ（R^{3}）であり、Ｙは、Ｎである。一部の実施形態では、Ｗ、Ｘ、及びＺのそれぞれは、独立に、Ｃ（R^{3}）であり、Ｙは、Ｎである。一部の実施形態では、Ｗ、Ｘ、及びＺのそれぞれは、独立に、ＣＨであり、Ｙは、Ｎである。

【０１０４】

一部の実施形態では、R^{2}は、非存在である。

【０１０５】

一部の実施形態では、R^1は、C_1～C_6－アルキルである。一部の実施形態では、R^1は、CH_3である。一部の実施形態では、Ａは、０個若しくは１個のR^1で置換されている。一部の実施形態では、Ｂは、０個、１個若しくは２個のR^1で置換されている。

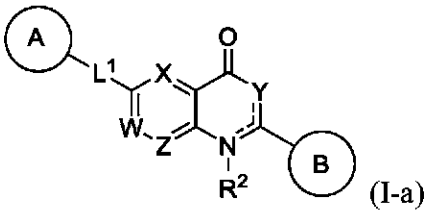
【０１０６】

式（Ｉ）の一部の実施形態では、Ａは、二環式ヘテロアリールであり、Ｂは、単環式ヘテロシクリルである。式（Ｉ）の一部の実施形態では、Ｚは、Ｎである。式（Ｉ）の一部の実施形態では、Ｗ、Ｘ、及びＺのそれぞれは、独立に、Ｃ（R^3）、例えば、（ＣＨ）ではない。式（Ｉ）の一部の実施形態では、化合物は、国際公開第２０２０／００４５９４号パンフレットにおいて開示されている化合物ではない。

【０１０７】

一部の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－ａ）の化合物

【化６０】



(I-a)

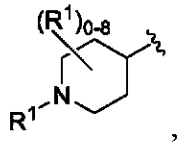
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体であり、式中、Ａ及びＢは、それぞれ独立に、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、これらのそれぞれは１個若しくは複数個のR^1で任意選択で置換されており；L^1は、非存在、C_1～C_6－アルキレン、C_1～C_6－ヘテロアルキレン、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（R^8）－、－Ｎ（R^8）Ｃ（Ｏ）－、又は－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^8）－であり、ここで、各アルキレン及びヘテロアルキレンは、１個若しくは複数個のR^9で任意選択で置換されており；Ｗ、Ｘ、及びＺのそれぞれは、独立に、Ｃ（R^3）又はＮであり；Ｙは、Ｎ、Ｎ（R^{4a}）、Ｃ（R^{4b}）、又はＣ（R^{4b}）（R^{4c}）であり、ここで、Ｙを含む環における破線は、原子価が許容するように単結合又は二重結合でよく；各R^1は、独立に、水素、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニル、C_2～C_6－アルキニル、C_1～C_6－ヘテロアルキル、C_1～C_6－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、C_1～C_6アルキレン－アリール、C_1～C_6アルケニレン－アリール、C_1～C_6アルキレン－ヘテロアリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、オキソ、－ＯR^A、－Ｎ$R^B$$R^C$、－Ｎ$R^B$Ｃ（Ｏ）$R^D$、－$NO_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ$R^B$$R^C$、－Ｃ（Ｏ）$R^D$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ$R^D$、又は－Ｓ（Ｏ）$_x$$R^D$であり、ここで、各アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のR^5で任意選択で置換されているか；或いは２個のR^1基は、それらが付着している原子と一緒になって、３～７員シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールを形成し、ここで、各シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のR^5で任意選択で置換されており；R^2は、非存在、水素、又はC_1～C_6－アルキルであり；R^3は、水素、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニル、C_2～C_6－アルキニル、C_1～C_6－ヘテロアルキル、C_1～C_6－ハロアルキル、ハロ、シアノ、－ＯR^A、－Ｎ$R^B$$R^C$、－Ｃ（Ｏ）$R^D$、又は－Ｃ（Ｏ）Ｏ$R^D$であり；$R^{4a}$は、水素、$C_1$～$C_6$－アルキル、$C_1$～$C_6$－ヘテロアルキル、又は$C_1$～$C_6$－ハロアルキルであり；$R^{4b}$及び$R^{4c}$のそれぞれは、独立に、水素、$C_1$～$C_6$－アルキル、$C_1$～$C_6$－ヘテロアルキル、$C_1$～$C_6$－ハロアルキル、ハロ、又は－Ｏ$R^A$であり；各$R^5$は、独立に、$C_1$～$C_6$－アルキル、$C_2$～$C_6$－アルケニル、$C_2$～$C_6$－アルキニル、$C_1$～$C_6$－ヘテロアルキル、$C_1$～$C_6$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、オキソ、シアノ、－ＯR^A、－Ｎ$R^B$$R^C$、－Ｎ$R^B$Ｃ（Ｏ）$R^D$、－$NO_2$、－Ｃ（Ｏ

）ＮＲ^{B}Ｒ^{C}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{D}、又は－Ｓ（Ｏ）$_{x}$Ｒ^{D}であり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のＲ^{6}で任意選択で置換されており；各Ｒ^{6}は、独立に、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、オキソ、又は－ＯＲ^{A}であり；各Ｒ^{8}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキルであり；各Ｒ^{9}は、独立に、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、シクロアルキル、ハロ、シアノ、オキソ、－ＯＲ^{A}、－ＮＲ^{B}Ｒ^{C}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、又は－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{D}であり；各Ｒ^{A}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、又は－Ｓ（Ｏ）$_{x}$Ｒ^{D}であり；各Ｒ^{B}及びＲ^{C}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、－ＯＲ^{A}であるか；或いはＲ^{B}及びＲ^{C}は、それらが付着している原子と一緒に、１個若しくは複数個のＲ^{10}で任意選択で置換されている３～７員ヘテロシクリル環を形成し；各Ｒ^{D}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－アリール、又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ヘテロアリールであり；各Ｒ^{10}は、独立に、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル又はハロであり；ｘは、０、１、又は２である。

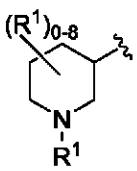
【０１０８】

一部の実施形態では、Ａは、１個若しくは複数個のＲ^{1}で任意選択で置換されているヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ａは、単環式窒素含有ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ａは、任意選択で置換されているピペリジニルである。一部の実施形態では、Ａは、

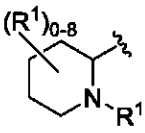
【化６１】



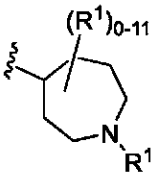
,



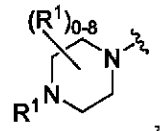
,



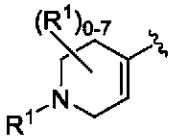
,



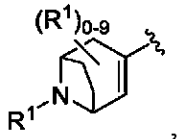
,



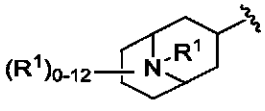
,



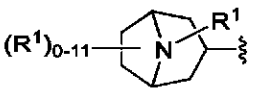
,



,



,及び

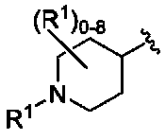


から選択され、式中、Ｒ^{1}は、本明細書に定義されている通りである。

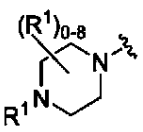
【０１０９】

一部の実施形態では、Ａは、

【化６２】

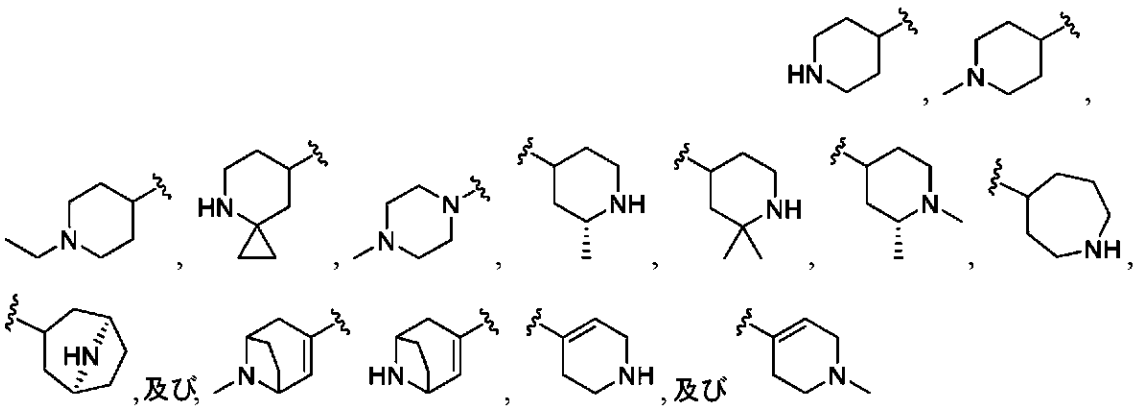


及び



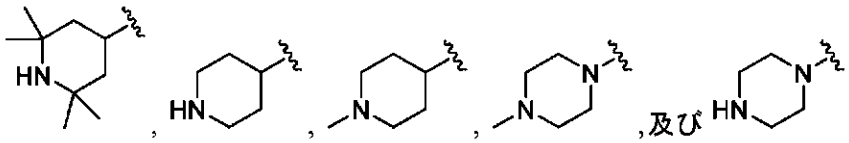
から選択され、式中、R^1は、本明細書に定義されている通りである。一部の実施形態では、Aは、

【化６３】



から選択される。一部の実施形態では、Aは、

【化６４】



から選択される。

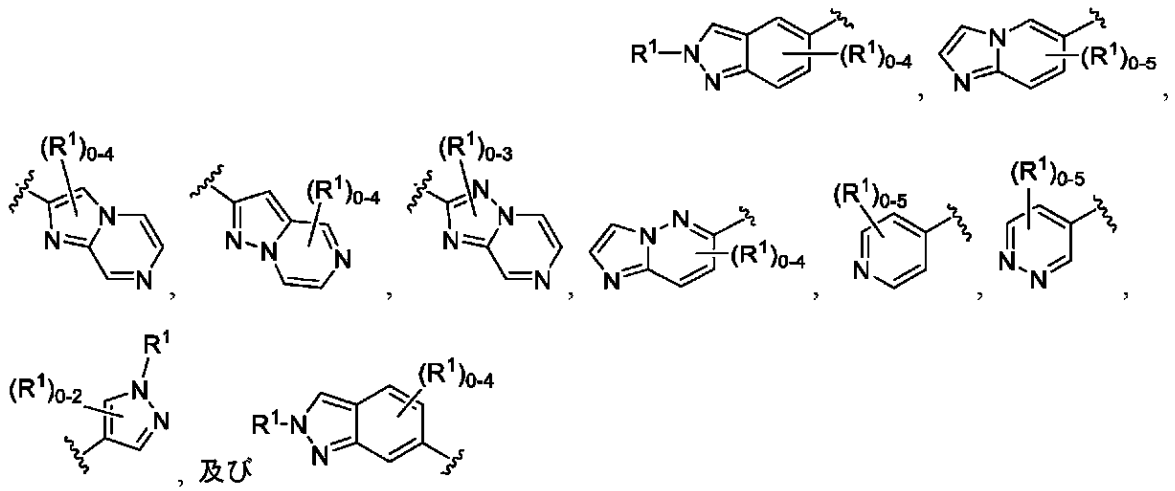
【０１１０】

一部の実施形態では、Aは、ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Aは、窒素含有ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Aは、二環式窒素含有ヘテロアリールである。

【０１１１】

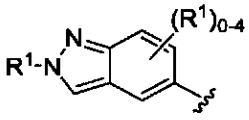
一部の実施形態では、Aは、

【化６５】



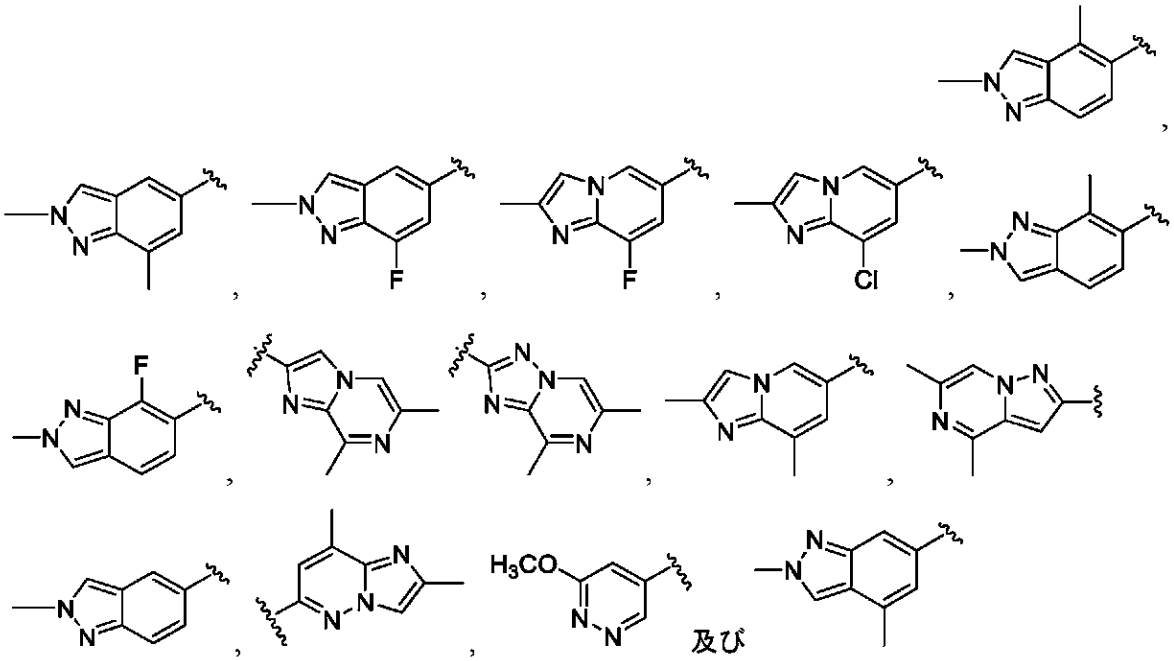
から選択される。一部の実施形態では、Aは、

【化６６】



であり、式中、R^1は、本明細書に定義されている通りである。一部の実施形態では、Aは、

【化６７】

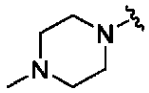


から選択される。

【０１１２】

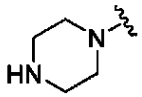
一部の実施形態では、Aは、

【化６８】



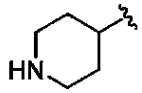
である。一部の実施形態では、Aは、

【化６９】



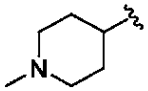
である。一部の実施形態では、Aは、

【化７０】



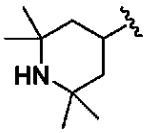
である。一部の実施形態では、Aは、

【化７１】



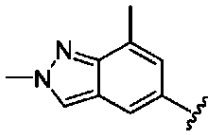
である。一部の実施形態では、Aは、

【化７２】



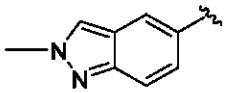
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化７３】



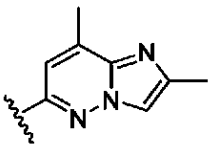
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化７４】



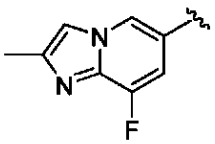
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化７５】



である。一部の実施形態では、Ａは、

【化７６】

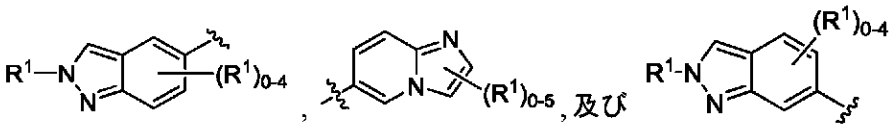


である。

【０１１３】

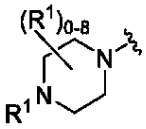
一部の実施形態では、Ｂは、ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、窒素含有ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、二環式窒素含有ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化７７】



から選択される。一部の実施形態では、Ｂは、

【化７８】

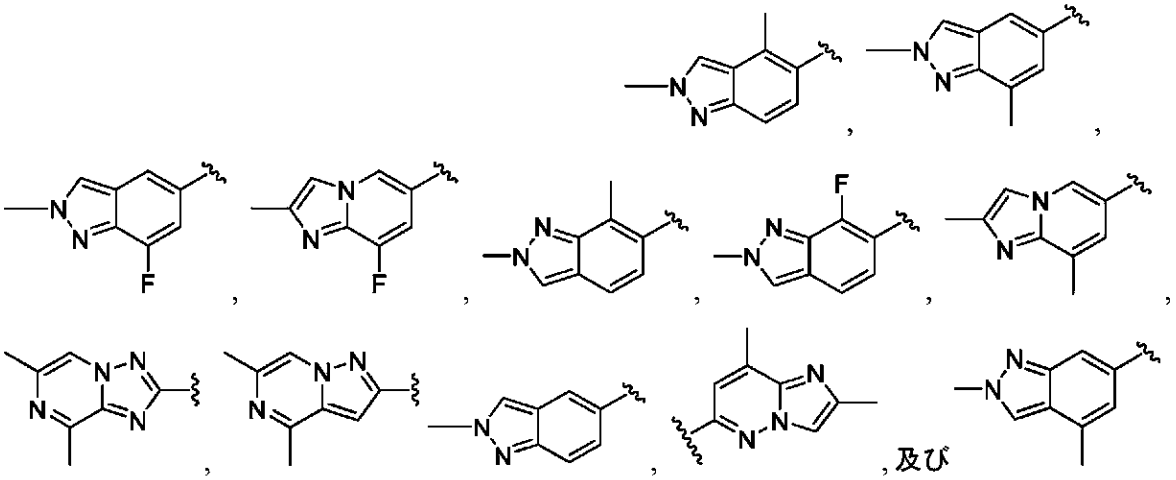


であり、式中、Ｒ１は、本明細書に定義されている通りである。

【０１１４】

一部の実施形態では、Ｂは、

【化７９】

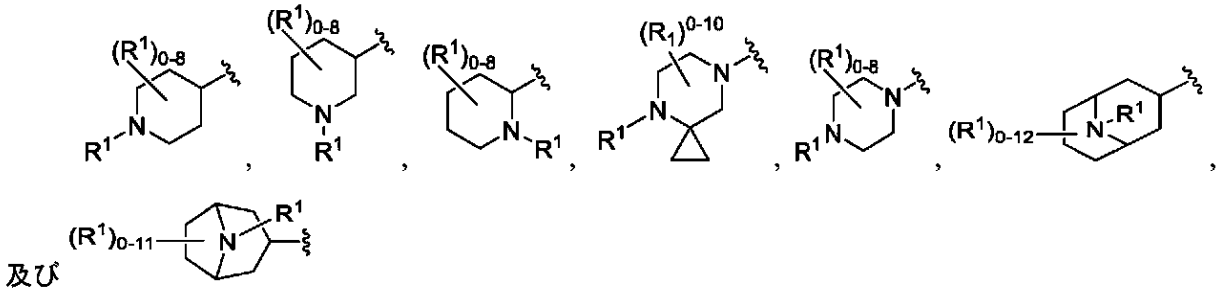


から選択される。

【０１１５】

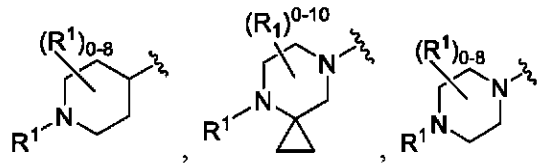
一部の実施形態では、Ｂは、ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、窒素含有ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、単環式窒素含有ヘテロシクリル又は二環式窒素含有ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化８０】



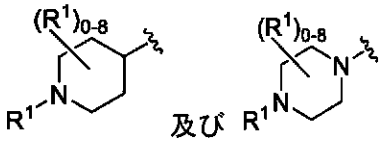
から選択され、式中、Ｒ１は、本明細書に定義されている通りである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化８１】



から選択され、式中、Ｒ１は、本明細書に定義されている通りである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化８２】

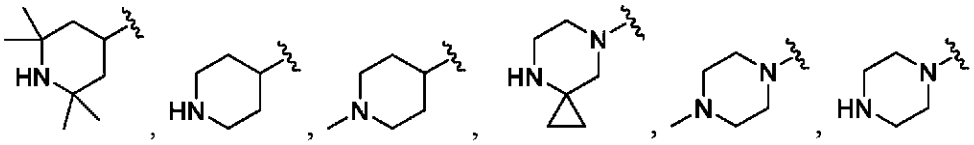


から選択され、式中、R^1は、本明細書に定義されている通りである。

【０１１６】

一部の実施形態では、Ｂは、

【化８３】

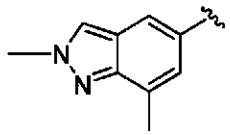


から選択される。

【０１１７】

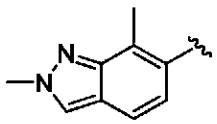
一部の実施形態では、Ｂは、

【化８４】



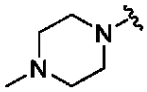
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化８５】



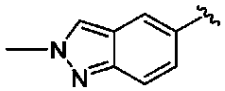
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化８６】



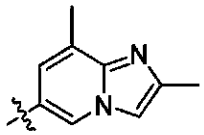
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化８７】



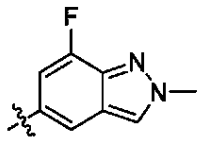
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化８８】



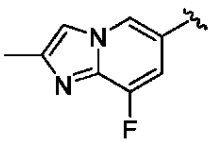
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化８９】



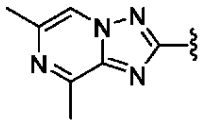
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化９０】



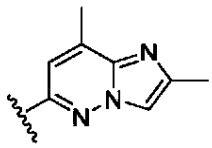
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化９１】



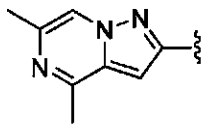
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化９２】



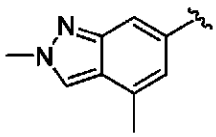
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化９３】



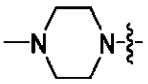
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化９４】

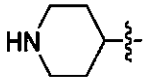


である。一部の実施形態では、Ｂは、

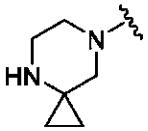
【化９５】



である。一部の実施形態では、Ｂは、
【化９６】

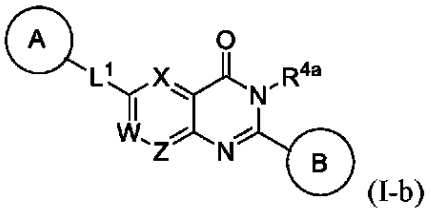


である。一部の実施形態では、Ｂは、
【化９７】



である。
【０１１８】
一部の実施形態では、Ｌ^{1}は、非存在又はＮ（ＣＨ$_{3}$）である。一部の実施形態では、Ｌ^{1}は、非存在である。一部の実施形態では、Ｌ^{1}は、Ｎ（ＣＨ$_{3}$）である。
【０１１９】
一部の実施形態では、Ｗ、Ｘ、及びＺのそれぞれは、独立に、Ｎ又はＣ（Ｒ^{3}）であり得る。一部の実施形態では、Ｗは、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）である。一部の実施形態では、Ｗは、Ｎである。一部の実施形態では、Ｘは、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）である。一部の実施形態では、Ｘは、Ｎである。一部の実施形態では、Ｚは、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）である。一部の実施形態では、Ｚは、Ｎである。一部の実施形態では、Ｗ及びＸのそれぞれは、独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）である。一部の実施形態では、Ｗ及びＺのそれぞれは、独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）である。一部の実施形態では、Ｘ及びＺのそれぞれは、独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）である。一部の実施形態では、Ｗ、Ｘ、及びＺのそれぞれは、独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）である。
【０１２０】
一部の実施形態では、Ｒ^{4a}は、水素又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである。一部の実施形態では、Ｒ^{4a}は、水素である。
【０１２１】
一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキルである。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、ＣＨ$_{3}$である。一部の実施形態では、Ａは、０個若しくは１個のＲ^{1}で置換されている。一部の実施形態では、Ｂは、０個、１個若しくは２個のＲ^{1}で置換されている。
【０１２２】
一部の実施形態では、Ａは、二環式ヘテロアリールであり、Ｂは、単環式ヘテロシクリルである。式（Ｉ）の一部の実施形態では、Ｚは、Ｎである。式（Ｉ）の一部の実施形態では、Ｗ、Ｘ、及びＺのそれぞれは、独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）、例えば、（ＣＨ）ではない。
【０１２３】
一部の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－ｂ）の化合物

【化９８】



(I-b)

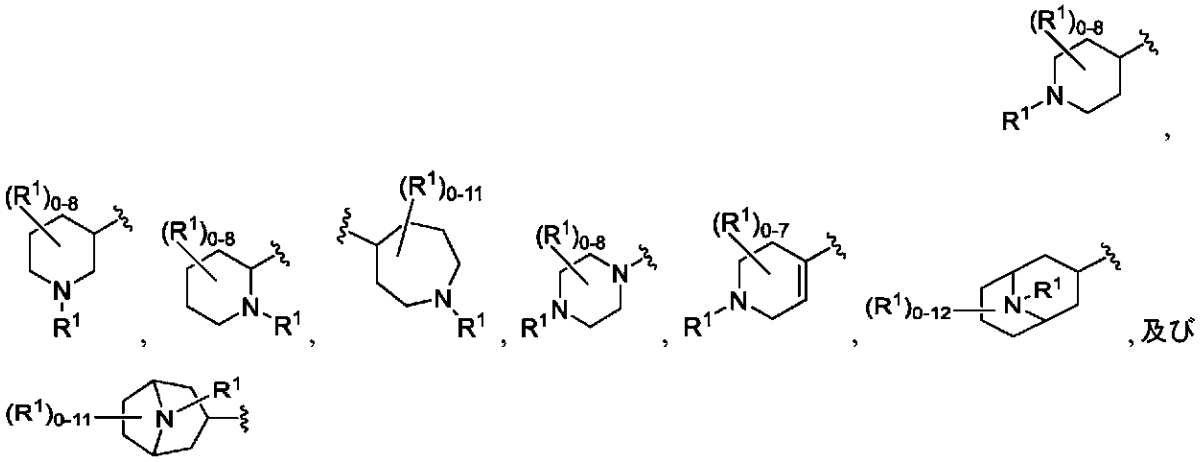
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体であり、Ａ及びＢは、それぞれ独立に、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、これらのそれぞれは１個若しくは複数個のＲ^{1}で任意選択で置換されており；Ｌ^{1}は、非存在、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキレン、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ^{8}）－、－Ｎ（Ｒ^{8}）Ｃ（Ｏ）－、又は－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－であり、ここで、各アルキレン及びヘテロアルキレンは、１個若しくは複数個のＲ^{9}で任意選択で置換されており；Ｗ、Ｘ、及びＺのそれぞれは、独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）又はＮであり；各Ｒ^{1}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルケニレン－アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ヘテロアリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、オキソ、－ＯＲ^{Ａ}、－ＮＲ^{Ｂ}Ｒ^{Ｃ}、－ＮＲ^{Ｂ}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{Ｄ}、－ＮＯ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{Ｂ}Ｒ^{Ｃ}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{Ｄ}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{Ｄ}、又は－Ｓ（Ｏ）$_{x}$Ｒ^{Ｄ}であり、ここで、各アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のＲ^{5}で任意選択で置換されているか；或いは２個のＲ^{1}基は、それらが付着している原子と一緒になって、３～７員シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールを形成し、ここで、各シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のＲ^{5}で任意選択で置換されており；Ｒ^{3}は、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、ハロ、シアノ、－ＯＲ^{Ａ}、－ＮＲ^{Ｂ}Ｒ^{Ｃ}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{Ｄ}、又は－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{Ｄ}であり；Ｒ^{4a}は、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキルであり；各Ｒ^{5}は、独立に、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、オキソ、シアノ、－ＯＲ^{Ａ}、－ＮＲ^{Ｂ}Ｒ^{Ｃ}、－ＮＲ^{Ｂ}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{Ｄ}、－ＮＯ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{Ｂ}Ｒ^{Ｃ}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{Ｄ}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{Ｄ}、又は－Ｓ（Ｏ）$_{x}$Ｒ^{Ｄ}であり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のＲ^{6}で任意選択で置換されており；各Ｒ^{6}は、独立に、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、オキソ、又は－ＯＲ^{Ａ}であり；各Ｒ^{8}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキルであり；各Ｒ^{9}は、独立に、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、シクロアルキル、ハロ、シアノ、オキソ、－ＯＲ^{Ａ}、－ＮＲ^{Ｂ}Ｒ^{Ｃ}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{Ｄ}、又は－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{Ｄ}であり；各Ｒ^{Ａ}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{Ｄ}、又は－Ｓ（Ｏ）$_{x}$Ｒ^{Ｄ}であり；各Ｒ^{Ｂ}及びＲ^{Ｃ}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、－ＯＲ^{Ａ}であるか；或いはＲ^{Ｂ}及びＲ^{Ｃ}は、それらが付着している原子と一緒に、１個若しくは複数個のＲ^{10}で任意選択で置換されている３～７員ヘテロシクリル環を形成し；各Ｒ^{Ｄ}は、独立に、

水素、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ１～Ｃ６ヘテロアルキル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ１～Ｃ６アルキレン－アリール、又はＣ１～Ｃ６アルキレン－ヘテロアリールであり；各Ｒ１０は、独立に、Ｃ１～Ｃ６－アルキル又はハロであり；ｘは、０、１、又は２である。

【０１２４】

一部の実施形態では、Ａは、１個若しくは複数個のＲ１で任意選択で置換されているヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ａは、単環式窒素含有ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ａは、任意選択で置換されているピペリジニルである。一部の実施形態では、Ａは、

【化９９】

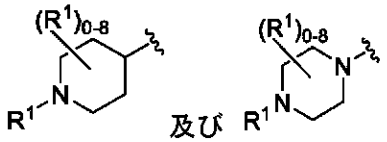


から選択され、式中、Ｒ１は、本明細書に定義されている通りである。

【０１２５】

一部の実施形態では、Ａは、

【化１００】

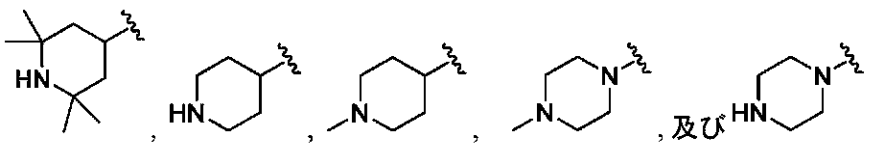


から選択され、式中、Ｒ１は、本明細書に定義されている通りである。

【０１２６】

一部の実施形態では、Ａは、

【化１０１】

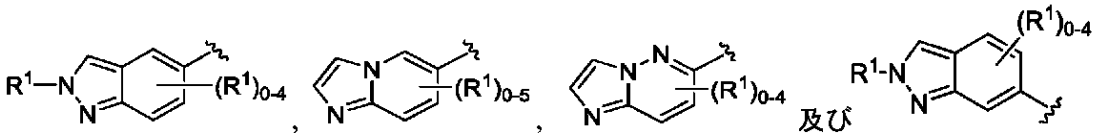


から選択される。

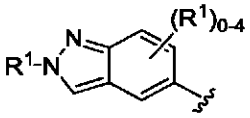
【０１２７】

一部の実施形態では、Ａは、ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ａは、窒素含有ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ａは、二環式窒素含有ヘテロアリールである。

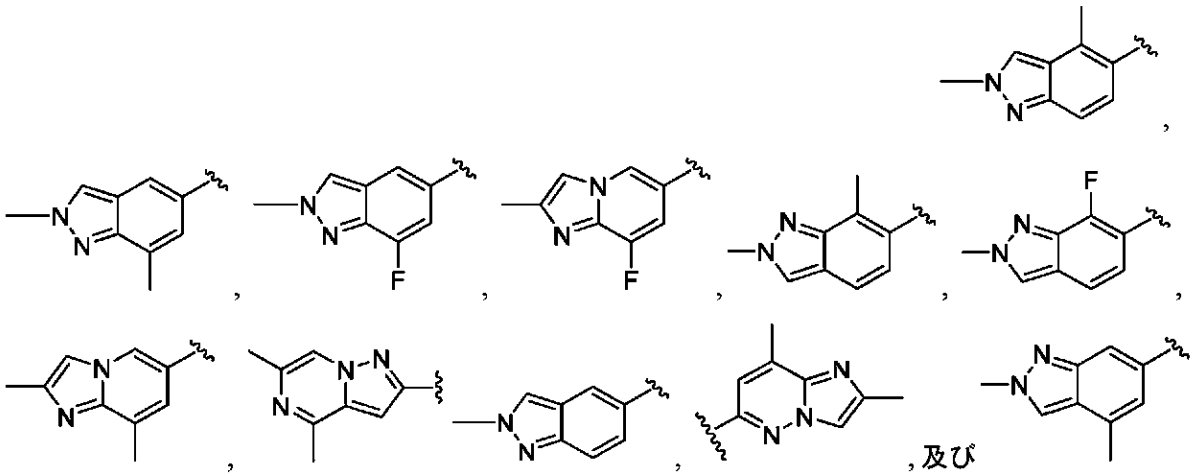
【０１２８】
一部の実施形態では、Ａは、
【化１０２】



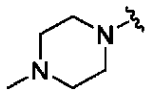
から選択される。一部の実施形態では、Ａは、
【化１０３】



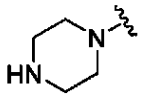
であり、式中、Ｒ１は、本明細書に定義されている通りである。一部の実施形態では、Ａは、
【化１０４】



から選択される。
【０１２９】
一部の実施形態では、Ａは、
【化１０５】

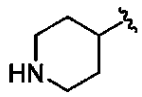


である。一部の実施形態では、Ａは、
【化１０６】

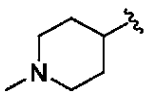


である。一部の実施形態では、Ａは、

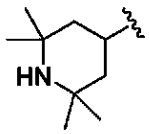
【化１０７】



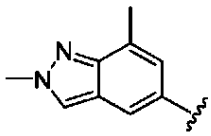
である。一部の実施形態では、Ａは、
【化１０８】



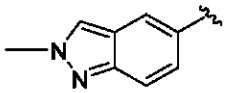
である。一部の実施形態では、Ａは、
【化１０９】



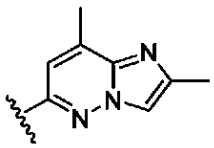
である。一部の実施形態では、Ａは、
【化１１０】



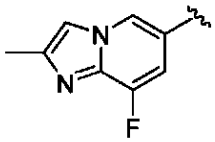
である。一部の実施形態では、Ａは、
【化１１１】



である。一部の実施形態では、Ａは、
【化１１２】

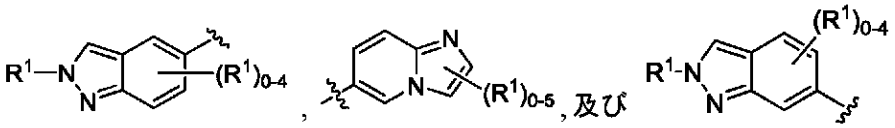


である。一部の実施形態では、Ａは、
【化１１３】



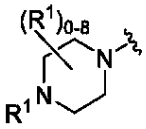
である。
【０１３０】
一部の実施形態では、Ｂは、ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、窒素含有ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、二環式窒素含有ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１１４】



から選択される。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１１５】

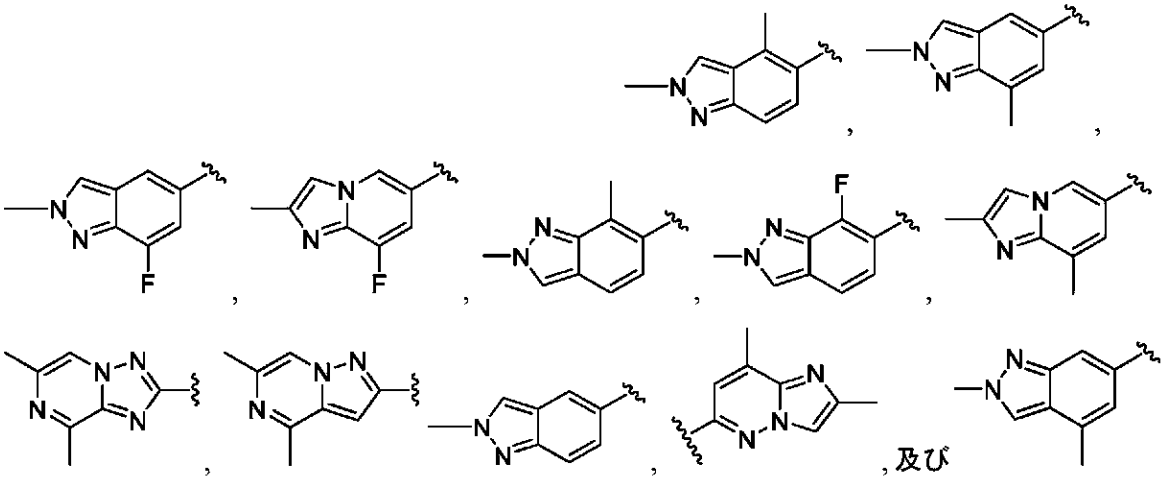


であり、式中、Ｒ１は、本明細書に定義されている通りである。

【０１３１】

一部の実施形態では、Ｂは、

【化１１６】

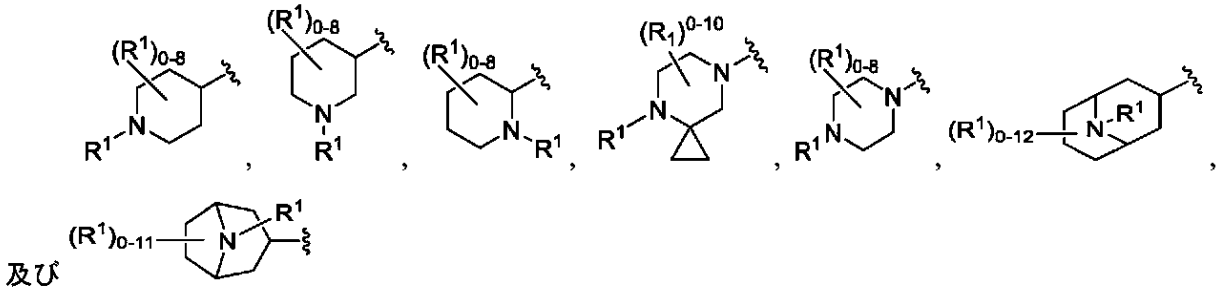


から選択される。

【０１３２】

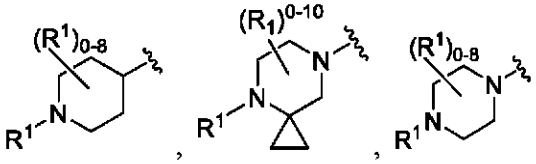
一部の実施形態では、Ｂは、ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、窒素含有ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、単環式窒素含有ヘテロシクリル又は二環式窒素含有ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１１７】



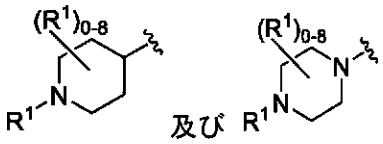
から選択され、式中、Ｒ１は、本明細書に定義されている通りである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１１８】



から選択され、式中、Ｒ１は、本明細書に定義されている通りである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１１９】

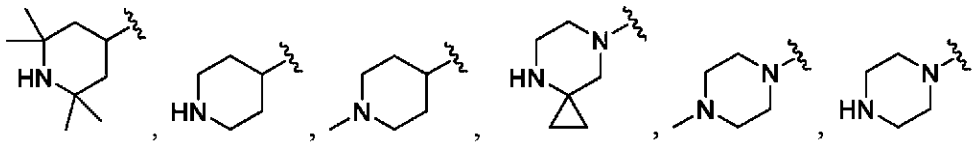


から選択され、式中、Ｒ１は、本明細書に定義されている通りである。

【０１３３】

一部の実施形態では、Ｂは、

【化１２０】

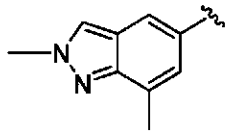


から選択される。

【０１３４】

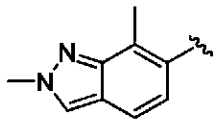
一部の実施形態では、Ｂは、

【化１２１】



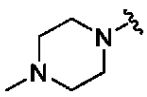
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１２２】



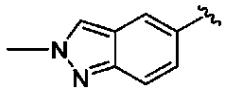
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１２３】



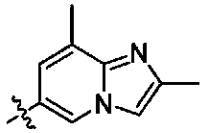
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１２４】



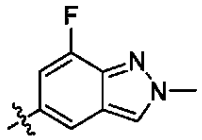
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１２５】



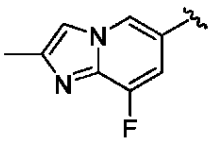
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１２６】



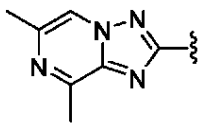
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１２７】



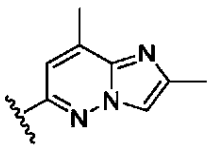
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１２８】



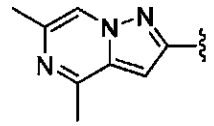
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１２９】



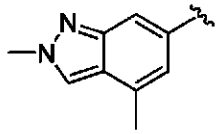
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１３０】



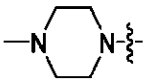
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１３１】



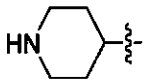
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１３２】



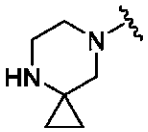
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１３３】



である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１３４】



である。

【０１３５】

一部の実施形態では、Ｌ^{1}は、非存在又はＮ（ＣＨ$_{3}$）である。一部の実施形態では、Ｌ^{1}は、非存在である。一部の実施形態では、Ｌ^{1}は、Ｎ（ＣＨ$_{3}$）である。

【０１３６】

一部の実施形態では、Ｗ、Ｘ、及びＺのそれぞれは、独立に、Ｎ又はＣ（Ｒ^{3}）であり得る。一部の実施形態では、Ｗは、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）である。一部の実施形態では、Ｗは、Ｎである。一部の実施形態では、Ｘは、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）である。一部の実施形態では、Ｘは、Ｎである。一部の実施形態では、Ｚは、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）である。一部の実施形態では、Ｚは、Ｎである。一部の実施形態では、Ｗ及びＸのそれぞれは、独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）である。一部の実施形態では、Ｗ及びＺのそれぞれは、独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）である。一部の実施形態では、Ｘ及びＺのそれぞれは、独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）である。一部の実施形態では、Ｗ、Ｘ、及びＺのそれぞれは、独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）である。

【０１３７】

一部の実施形態では、Ｒ^{4a}は、水素又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである。一部の実施形態では、Ｒ^{4a}は、水素である。

【０１３８】

一部の実施形態では、R^1は、C_1～C_6－アルキルである。一部の実施形態では、R^1は、CH_3である。一部の実施形態では、Ａは、０個若しくは１個のR^1で置換されている。一部の実施形態では、Ｂは、０個、１個若しくは２個のR^1で置換されている。

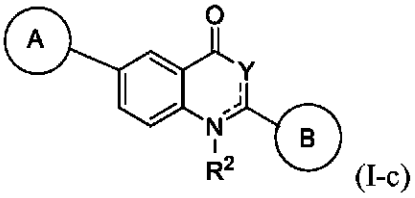
【０１３９】

一部の実施形態では、Ａは、二環式ヘテロアリールであり、Ｂは、単環式ヘテロシクリルである。式（Ｉ）の一部の実施形態では、Ｚは、Ｎである。式（Ｉ）の一部の実施形態では、Ｗ、Ｘ、及びＺのそれぞれは、独立に、Ｃ（R^3）、例えば、（ＣＨ）ではない。

【０１４０】

一部の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－ｃ）の化合物

【化１３５】



(I-c)

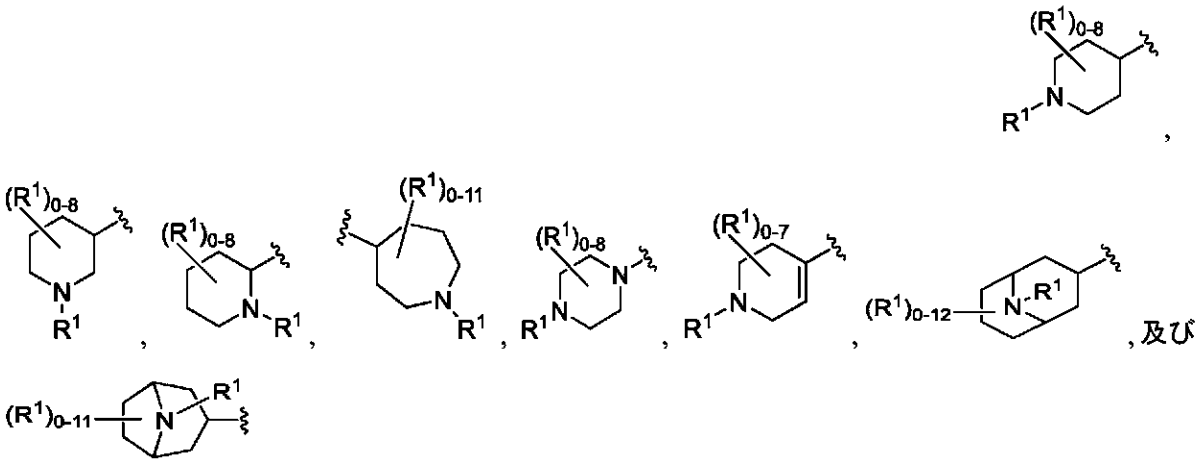
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体であり、式中、Ａ及びＢは、それぞれ独立に、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、これらのそれぞれは１個若しくは複数個のR^1で任意選択で置換されており；Ｙは、Ｎ、Ｎ（R^{4a}）、Ｃ（R^{4b}）、又はＣ（R^{4b}）（R^{4c}）であり、ここで、Ｙを含む環における破線は、原子価が許容するように単結合又は二重結合でよく；各R^1は、独立に、水素、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニル、C_2～C_6－アルキニル、C_1～C_6－ヘテロアルキル、C_1～C_6－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、C_1～C_6アルキレン－アリール、C_1～C_6アルケニレン－アリール、C_1～C_6アルキレン－ヘテロアリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、オキソ、－OR^A、－NR^BR^C、－NR^BC（Ｏ）R^D、－NO_2、－Ｃ（Ｏ）NR^BR^C、－Ｃ（Ｏ）R^D、－Ｃ（Ｏ）OR^D、又は－Ｓ（Ｏ）$_x$$R^D$であり、ここで、各アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のR^5で任意選択で置換されているか；或いは２個のR^1基は、それらが付着している原子と一緒になって、３～７員シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールを形成し、ここで、各シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のR^5で任意選択で置換されており；R^2は、非存在、水素、又はC_1～C_6－アルキルであり；R^{4a}は、水素、C_1～C_6－アルキル、C_1～C_6－ヘテロアルキル、又はC_1～C_6－ハロアルキルであり；R^{4b}及びR^{4c}のそれぞれは、独立に、水素、C_1～C_6－アルキル、C_1～C_6－ヘテロアルキル、C_1～C_6－ハロアルキル、ハロ、又は－OR^Aであり；各R^5は、独立に、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニル、C_2～C_6－アルキニル、C_1～C_6－ヘテロアルキル、C_1～C_6－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、オキソ、シアノ、－OR^A、－NR^BR^C、－NR^BC（Ｏ）R^D、－NO_2、－Ｃ（Ｏ）NR^BR^C、－Ｃ（Ｏ）R^D、－Ｃ（Ｏ）OR^D、又は－Ｓ（Ｏ）$_x$$R^D$であり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のR^6で任意選択で置換されており；各R^6は、独立に、C_1～C_6－アルキル、C_1～C_6－ヘテロアルキル、C_1～C_6－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、オキソ、又は－OR^Aであり；各R^Aは、独立に、水素、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C_1～C_6アルキレン－アリール、C_1～C_6アルキレン－ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）R^D、又は－Ｓ（Ｏ）$_x$$R^D$であり；各$R^B$及び$R^C$は、独立に、水素、

C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、－OR^Aであるか；或いはR^B及びR^Cは、それらが付着している原子と一緒に、１個若しくは複数個のR^{10}で任意選択で置換されている３～７員ヘテロシクリル環を形成し；各R^Dは、独立に、水素、C_1～C_6アルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、C_1～C_6ヘテロアルキル、C_1～C_6ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、C_1～C_6アルキレン－アリール、又はC_1～C_6アルキレン－ヘテロアリールであり；各R^{10}は、独立に、C_1～C_6－アルキル又はハロであり；ｘは、０、１、又は２である。

【０１４１】

一部の実施形態では、Ａは、１個若しくは複数個のR^1で任意選択で置換されているヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ａは、単環式窒素含有ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ａは、任意選択で置換されているピペリジニルである。一部の実施形態では、Ａは、

【化１３６】

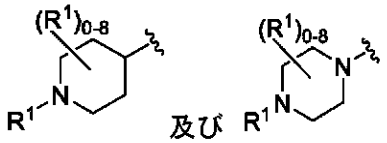


から選択され、式中、R^1は、本明細書に定義されている通りである。

【０１４２】

一部の実施形態では、Ａは、

【化１３７】

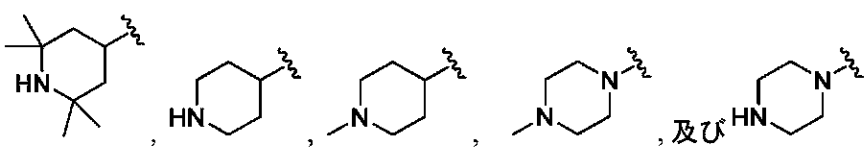


から選択され、式中、R^1は、本明細書に定義されている通りである。

【０１４３】

一部の実施形態では、Ａは、

【化１３８】



から選択される。

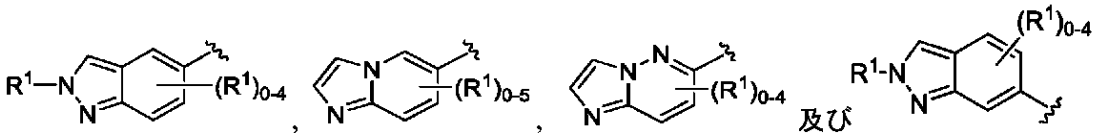
【０１４４】

一部の実施形態では、Ａは、ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ａは、窒素含有ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ａは、二環式窒素含有ヘテロアリールである。

【０１４５】

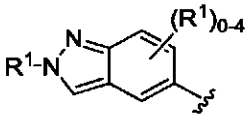
一部の実施形態では、Ａは、

【化１３９】



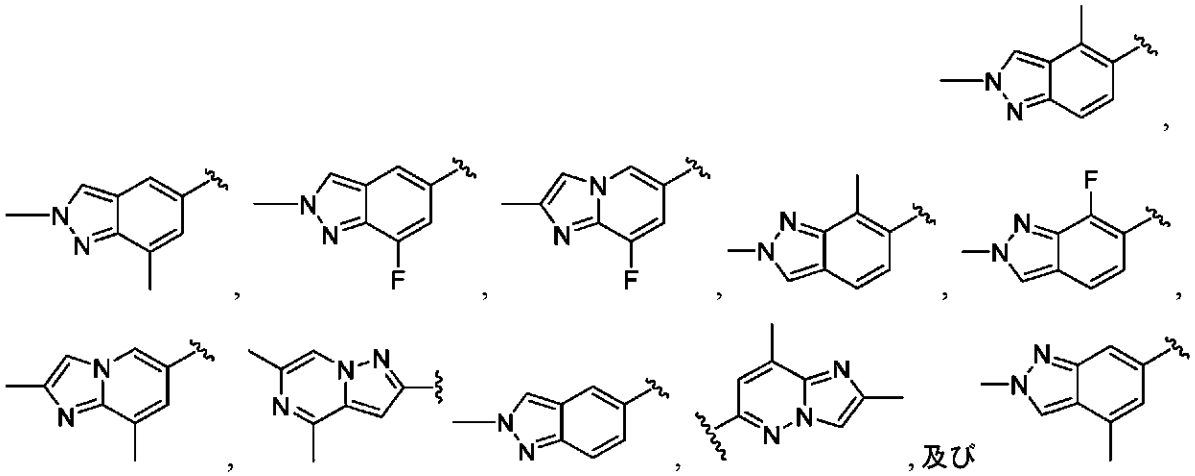
から選択される。一部の実施形態では、Ａは、

【化１４０】



であり、式中、Ｒ^{1}は、本明細書に定義されている通りである。一部の実施形態では、Ａは、

【化１４１】

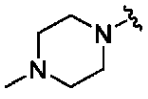


から選択される。

【０１４６】

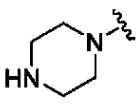
一部の実施形態では、Ａは、

【化１４２】



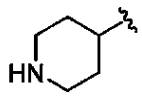
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化１４３】

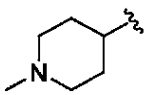


である。一部の実施形態では、Ａは、

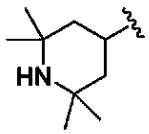
【化１４４】



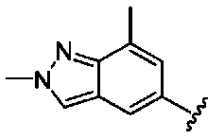
である。一部の実施形態では、Ａは、
【化１４５】



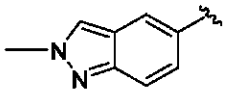
である。一部の実施形態では、Ａは、
【化１４６】



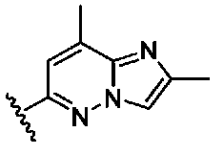
である。一部の実施形態では、Ａは、
【化１４７】



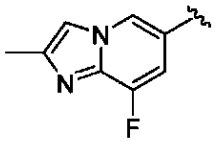
である。一部の実施形態では、Ａは、
【化１４８】



である。一部の実施形態では、Ａは、
【化１４９】

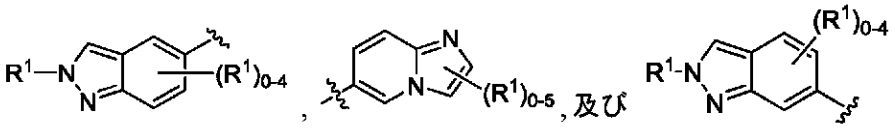


である。一部の実施形態では、Ａは、
【化１５０】



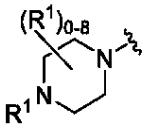
である。
【０１４７】
一部の実施形態では、Ｂは、ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、窒素含有ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、二環式窒素含有ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１５１】



から選択される。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１５２】

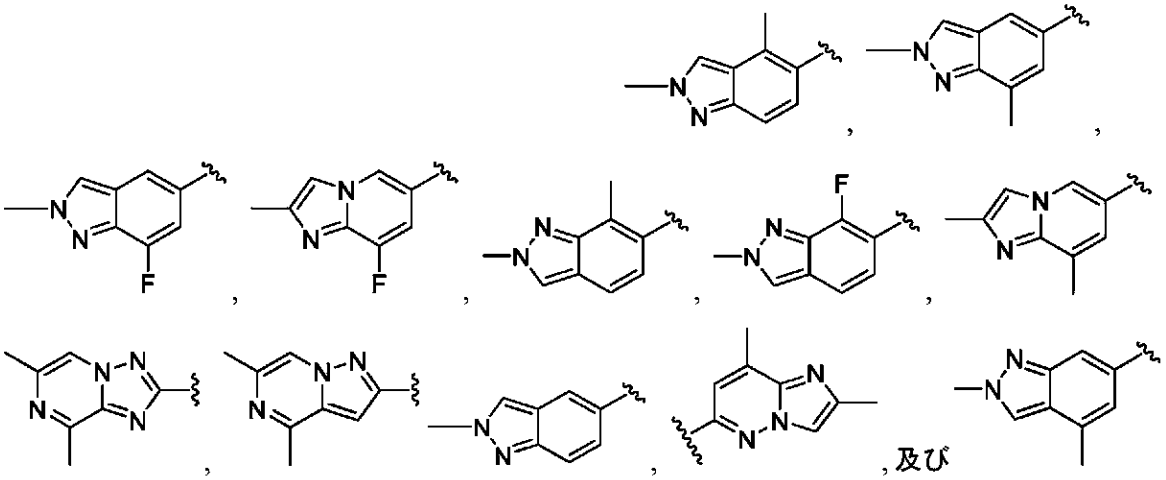


であり、式中、Ｒ１は、本明細書に定義されている通りである。

【０１４８】

一部の実施形態では、Ｂは、

【化１５３】

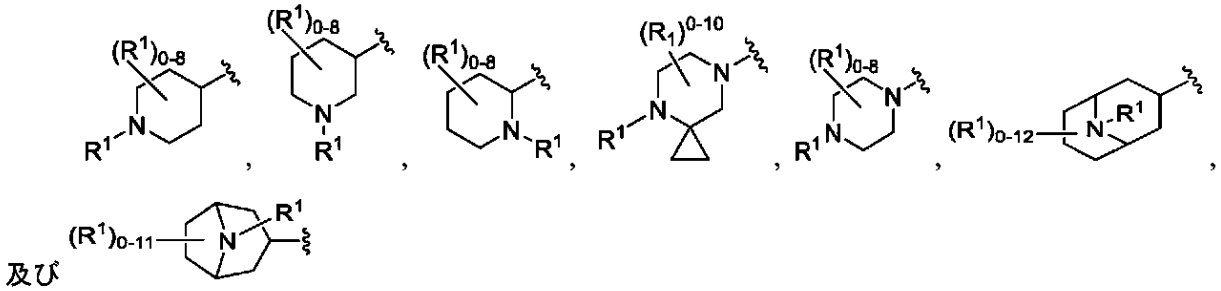


から選択される。

【０１４９】

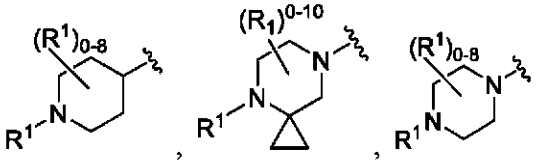
一部の実施形態では、Ｂは、ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、窒素含有ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、単環式窒素含有ヘテロシクリル又は二環式窒素含有ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１５４】



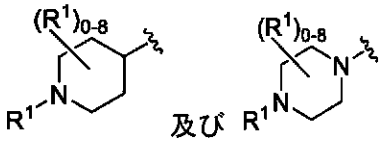
から選択され、式中、Ｒ１は、本明細書に定義されている通りである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１５５】



から選択され、式中、Ｒ１は、本明細書に定義されている通りである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１５６】

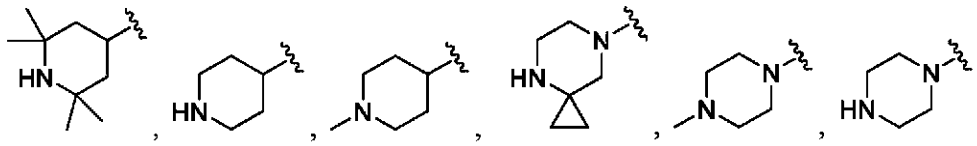


から選択され、式中、Ｒ１は、本明細書に定義されている通りである。

【０１５０】

一部の実施形態では、Ｂは、

【化１５７】

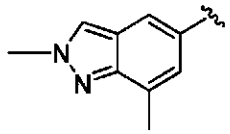


から選択される。

【０１５１】

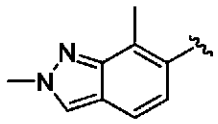
一部の実施形態では、Ｂは、

【化１５８】



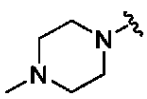
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１５９】



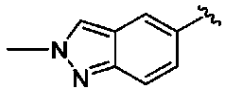
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１６０】



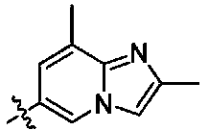
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１６１】



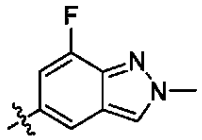
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１６２】



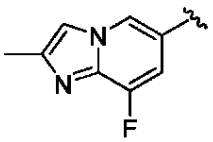
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１６３】



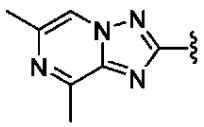
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１６４】



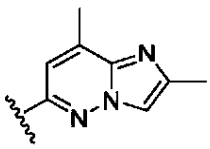
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１６５】



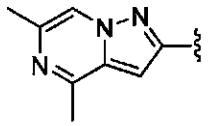
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１６６】



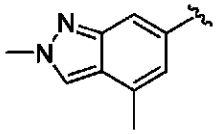
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１６７】



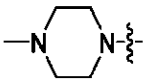
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１６８】



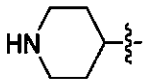
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１６９】



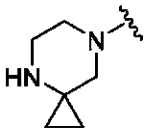
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１７０】



である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１７１】



である。

【０１５２】

一般に記載するように、Ｙは、Ｎ、Ｎ（Ｒ^{4a}）、Ｃ（Ｒ^{4b}）、又はＣ（Ｒ^{4b}）（Ｒ^{4c}）であり得、ここで、Ｙを含む環における破線は、原子価が許容するように単結合又は二重結合でよい。一部の実施形態では、Ｙは、Ｎ（Ｒ^{4a}）又はＣ（Ｒ^{4b}）である。一部の実施形態では、Ｙは、Ｎ（Ｒ^{4a}）（例えば、ＮＨ）である。一部の実施形態では、Ｙは、Ｃ（Ｒ^{4b}）（例えば、ＣＨ）である。

【０１５３】

一部の実施形態では、Ｒ^{2}は、非存在である。

【０１５４】

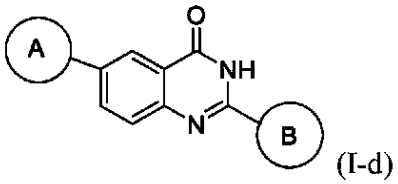
一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキルである。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、ＣＨ$_{3}$である。一部の実施形態では、Ａは、０個若しくは１個のＲ^{1}で置換されている。一部の実施形態では、Ｂは、０個、１個若しくは２個のＲ^{1}で置換されている。

【０１５５】

一部の実施形態では、Ａは、二環式ヘテロアリールであり、Ｂは、単環式ヘテロシクリルである。式（Ｉ）の一部の実施形態では、Ｚは、Ｎである。式（Ｉ）の一部の実施形態では、Ｗ、Ｘ、及びＺのそれぞれは、独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）、例えば、（ＣＨ）ではない。

【０１５６】

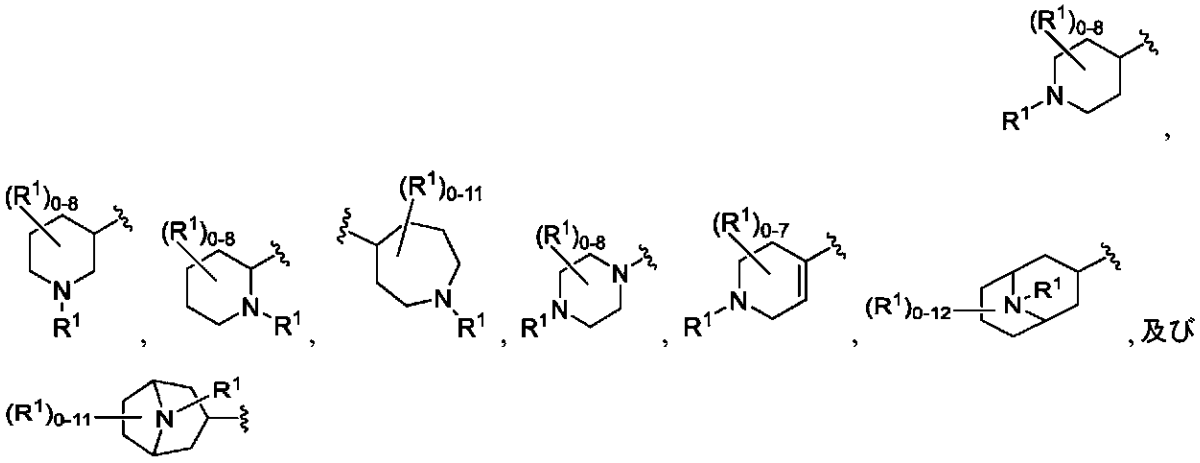
一部の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－ｄ）の化合物
【化１７２】



(I-d)

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体であり、式中、Ａは、１個若しくは複数個のＲ^{1}で任意選択で置換されている単環式窒素含有ヘテロシクリルであり；Ｂは、１個若しくは複数個のＲ^{1}で任意選択で置換されている二環式窒素含有ヘテロアリールであり；各Ｒ^{1}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルケニレン－アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ヘテロアリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、オキソ、－ＯＲ^{Ａ}、－ＮＲ^{Ｂ}Ｒ^{Ｃ}、－ＮＲ^{Ｂ}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{Ｄ}、－ＮＯ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{Ｂ}Ｒ^{Ｃ}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{Ｄ}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{Ｄ}、又は－Ｓ（Ｏ）$_{x}$Ｒ^{Ｄ}であり、ここで、各アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のＲ^{5}で任意選択で置換されているか；或いは２個のＲ^{1}基は、それらが付着している原子と一緒になって、３～７員シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールを形成し、ここで、各シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のＲ^{5}で任意選択で置換されており；各Ｒ^{5}は、独立に、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、オキソ、シアノ、－ＯＲ^{Ａ}、－ＮＲ^{Ｂ}Ｒ^{Ｃ}、－ＮＲ^{Ｂ}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{Ｄ}、－ＮＯ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{Ｂ}Ｒ^{Ｃ}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{Ｄ}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{Ｄ}、又は－Ｓ（Ｏ）$_{x}$Ｒ^{Ｄ}であり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のＲ^{6}で任意選択で置換されており；各Ｒ^{6}は、独立に、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、オキソ、又は－ＯＲ^{Ａ}であり；各Ｒ^{Ａ}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{Ｄ}、又は－Ｓ（Ｏ）$_{x}$Ｒ^{Ｄ}であり；各Ｒ^{Ｂ}及びＲ^{Ｃ}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、－ＯＲ^{Ａ}であるか；或いはＲ^{Ｂ}及びＲ^{Ｃ}は、それらが付着している原子と一緒に、１個若しくは複数個のＲ^{10}で任意選択で置換されている３～７員ヘテロシクリル環を形成し；各Ｒ^{Ｄ}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－アリール、又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ヘテロアリールであり；各Ｒ^{10}は、独立に、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル又はハロであり；ｘは、０、１、又は２である。
【０１５７】
一部の実施形態では、Ａは、１個若しくは複数個のＲ^{1}で任意選択で置換されているヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ａは、単環式窒素含有ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ａは、任意選択で置換されているピペリジニルである。一部の実施形態では、Ａは、

【化１７３】

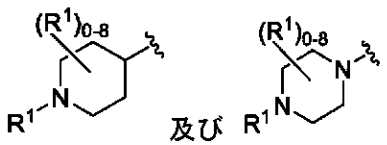


から選択され、式中、Ｒ１は、本明細書に定義されている通りである。

【０１５８】

一部の実施形態では、Ａは、

【化１７４】

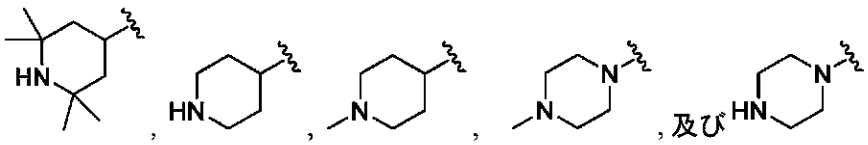


から選択され、式中、Ｒ１は、本明細書に定義されている通りである。

【０１５９】

一部の実施形態では、Ａは、

【化１７５】



から選択される。

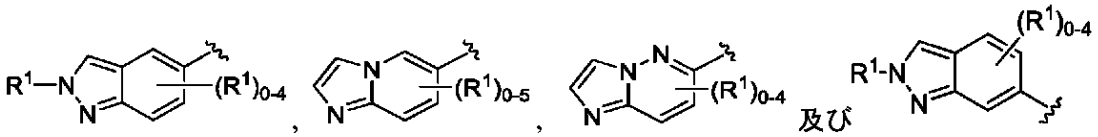
【０１６０】

一部の実施形態では、Ａは、ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ａは、窒素含有ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ａは、二環式窒素含有ヘテロアリールである。

【０１６１】

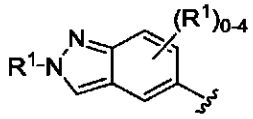
一部の実施形態では、Ａは、

【化１７６】



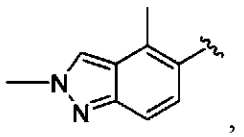
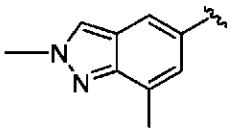
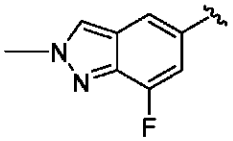
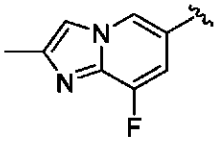
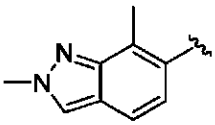
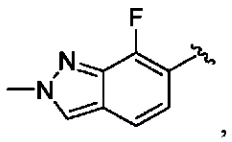
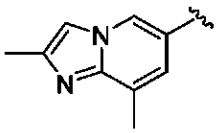
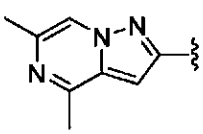
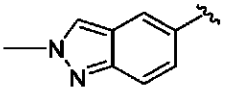
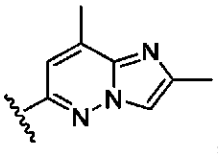
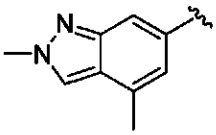
から選択される。一部の実施形態では、Ａは、

【化１７７】



であり、式中、Ｒ^{1}は、本明細書に定義されている通りである。一部の実施形態では、Ａは、

【化１７８】

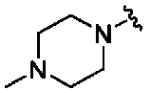

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,及び


から選択される。

【０１６２】

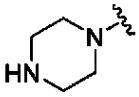
一部の実施形態では、Ａは、

【化１７９】



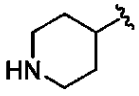
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化１８０】



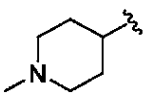
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化１８１】



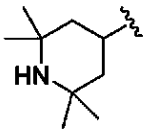
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化１８２】



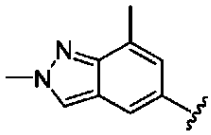
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化１８３】



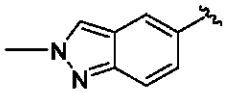
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化１８４】



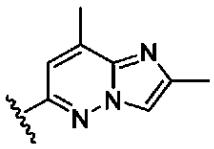
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化１８５】



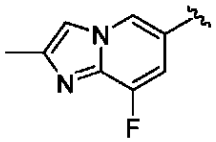
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化１８６】



である。一部の実施形態では、Ａは、

【化１８７】

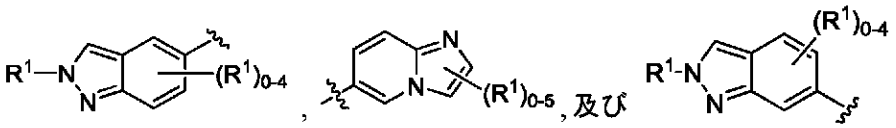


である。

【０１６３】

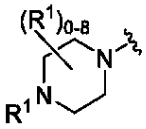
一部の実施形態では、Ｂは、ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、窒素含有ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、二環式窒素含有ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１８８】



から選択される。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１８９】

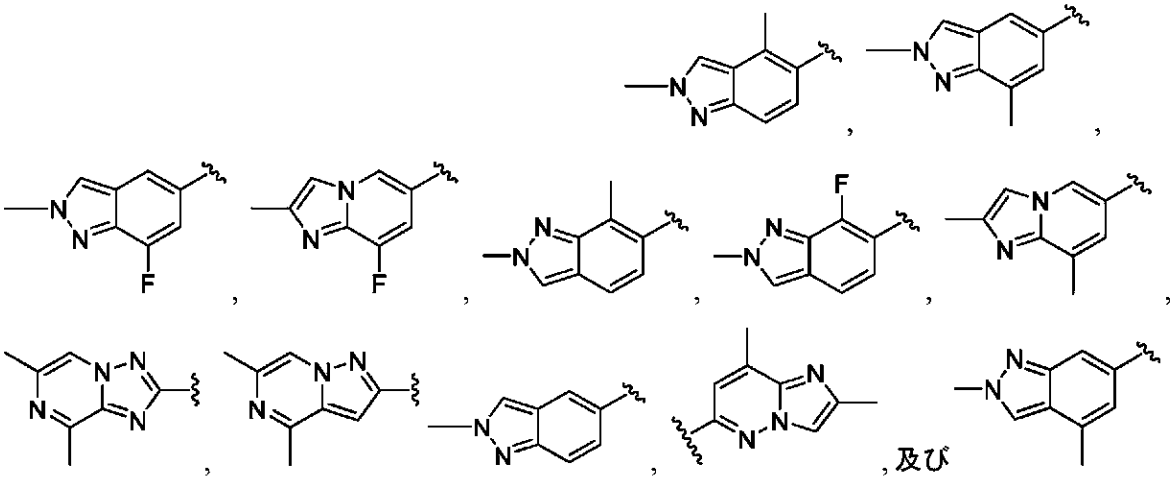


であり、式中、R^1は、本明細書に定義されている通りである。

【０１６４】

一部の実施形態では、Ｂは、

【化１９０】

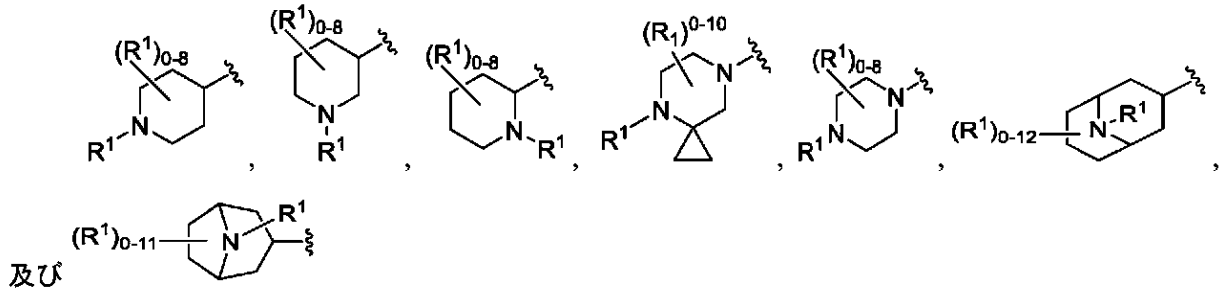


から選択される。

【０１６５】

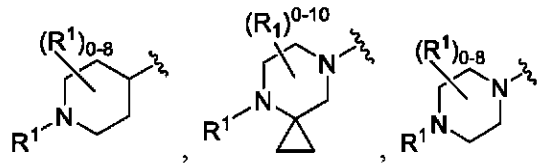
一部の実施形態では、Ｂは、ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、窒素含有ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、単環式窒素含有ヘテロシクリル又は二環式窒素含有ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１９１】



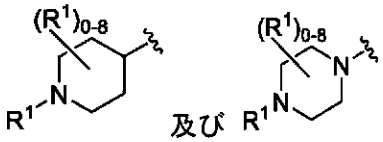
から選択され、式中、R^1は、本明細書に定義されている通りである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１９２】



から選択され、式中、R^1は、本明細書に定義されている通りである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１９３】

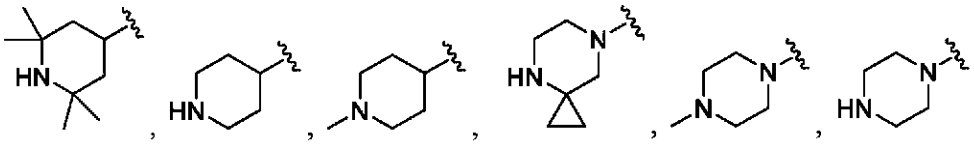


から選択され、式中、R^1は、本明細書に定義されている通りである。

【０１６６】

一部の実施形態では、Ｂは、

【化１９４】

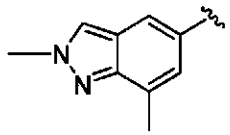


から選択される。

【０１６７】

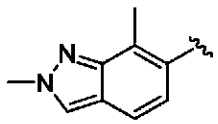
一部の実施形態では、Ｂは、

【化１９５】



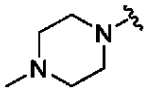
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１９６】



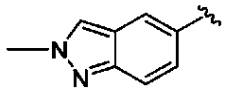
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１９７】



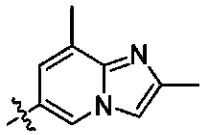
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１９８】



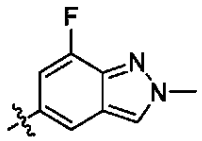
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化１９９】



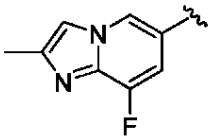
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２００】



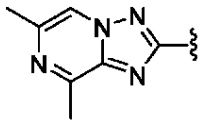
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２０１】



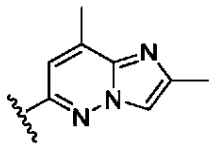
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２０２】



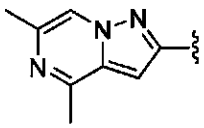
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２０３】



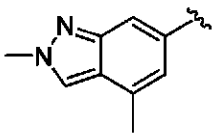
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２０４】



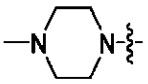
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２０５】

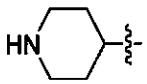


である。一部の実施形態では、Ｂは、

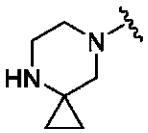
【化２０６】



である。一部の実施形態では、Ｂは、
【化２０７】



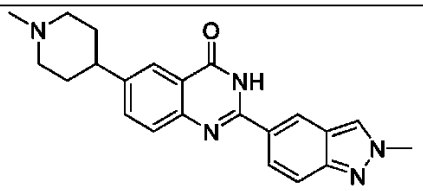
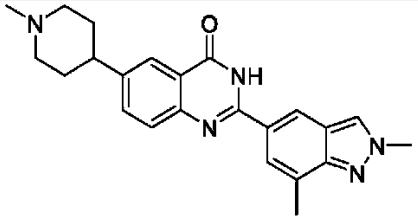
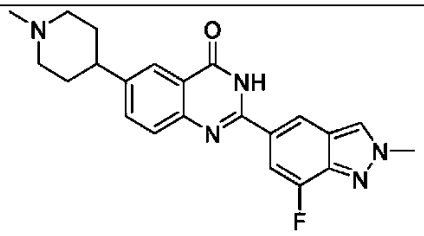
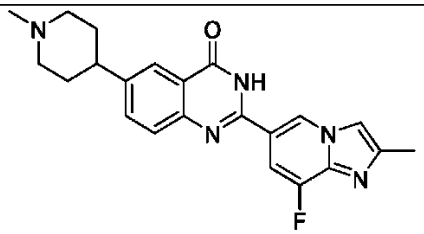
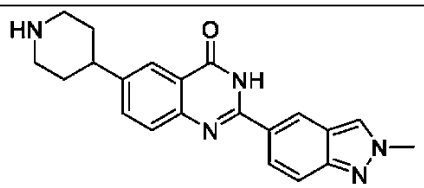
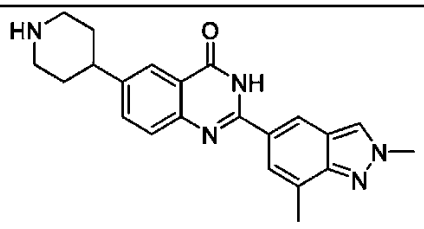
である。一部の実施形態では、Ｂは、
【化２０８】



である。
【０１６８】
一部の実施形態では、R^1は、C_1～C_6－アルキルである。一部の実施形態では、R^1は、CH_3である。一部の実施形態では、Ａは、０個若しくは１個のR^1で置換されている。一部の実施形態では、Ｂは、０個、１個若しくは２個のR^1で置換されている。
【０１６９】
一部の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、表１における化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体から選択される。
【０１７０】

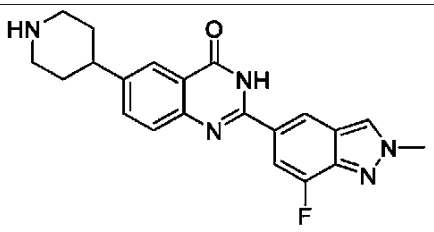
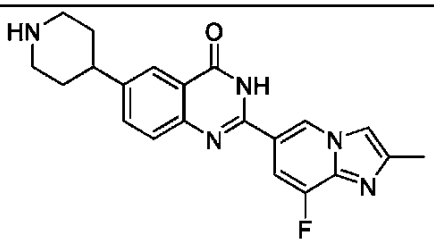
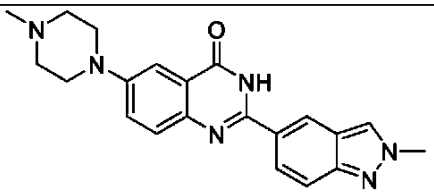
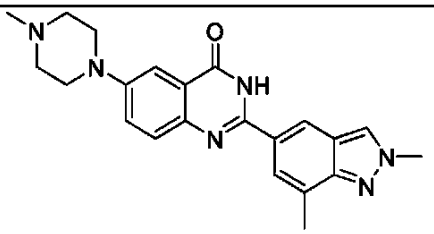
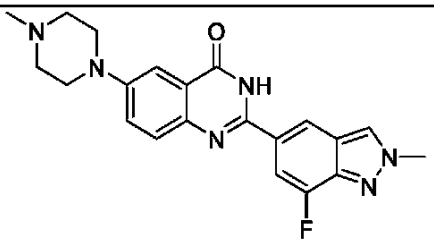
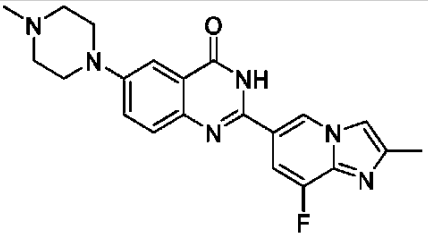
【表１】

表1. 例示的な式(I)の化合物

化合物番号	構造
100	
101	
102	
103	
104	
105	

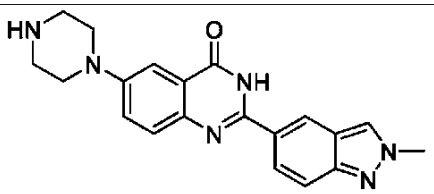
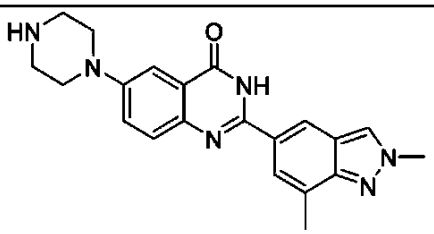
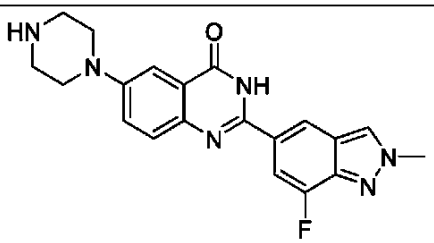
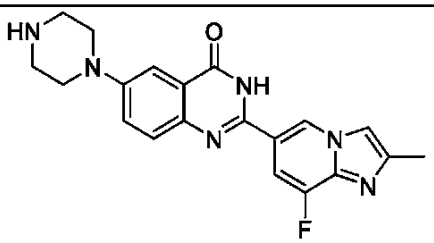
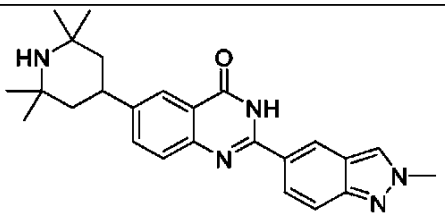
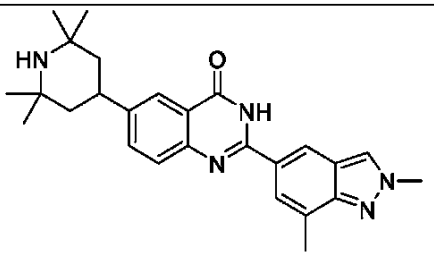
【０１７１】

【表２】

106	
107	
108	
109	
110	
111	

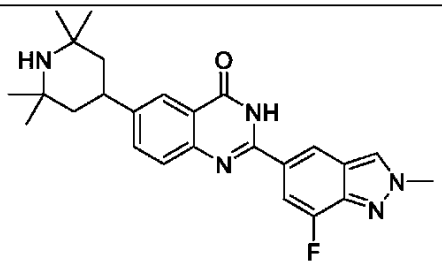
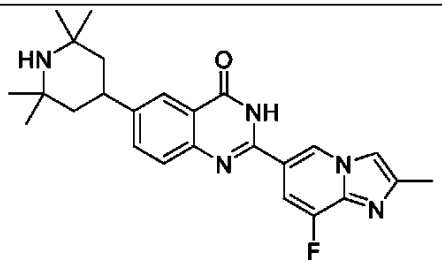
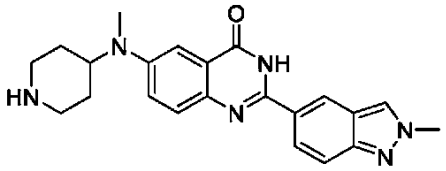
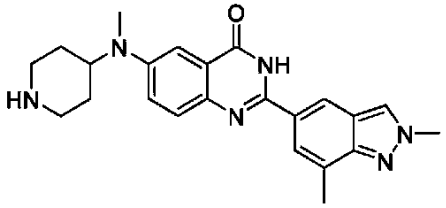
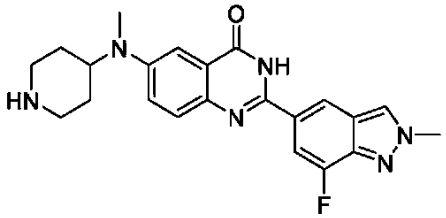
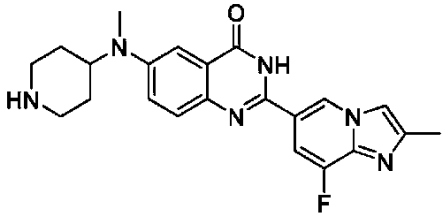
【０１７２】

【表３】

112	
113	
114	
115	
116	
117	

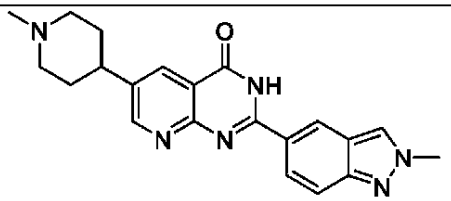
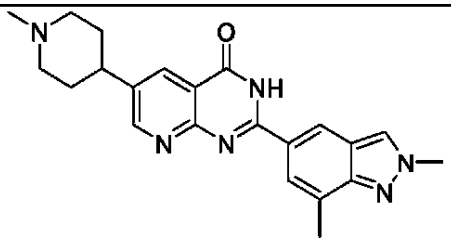
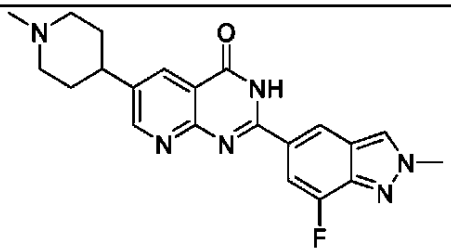
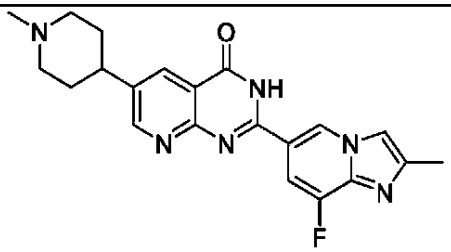
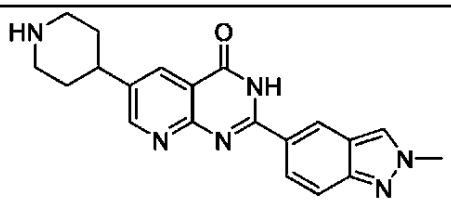
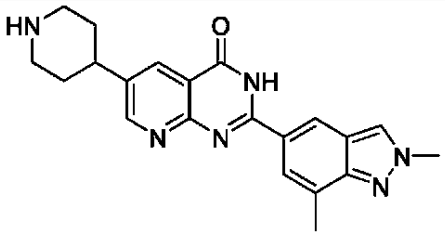
【０１７３】

【表４】

118	
119	
120	
121	
122	
123	

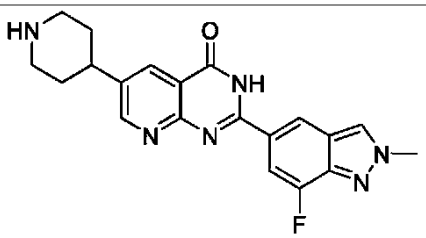
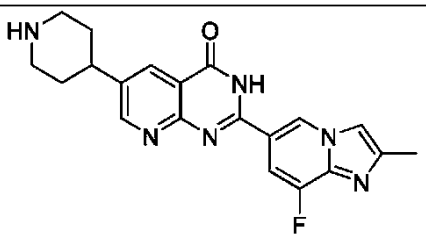
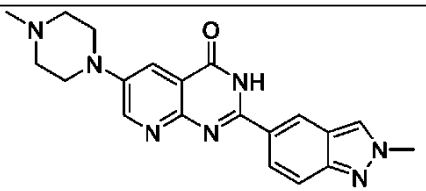
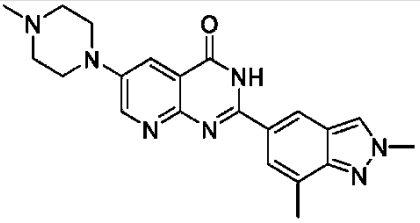
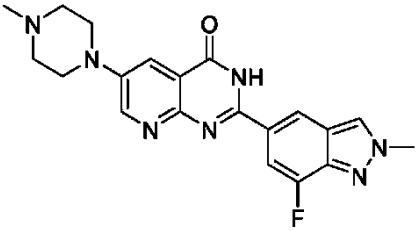
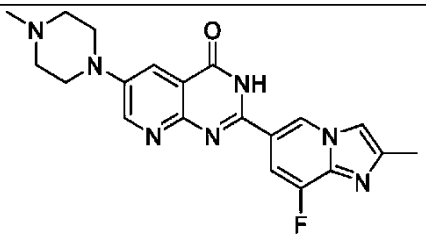
【０１７４】

【表５】

124	
125	
126	
127	
128	
129	

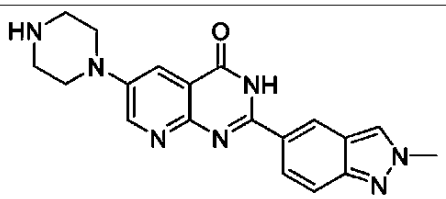
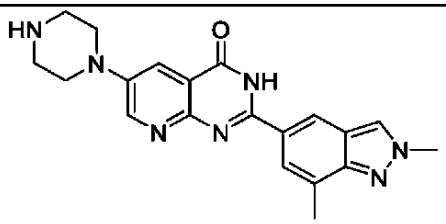
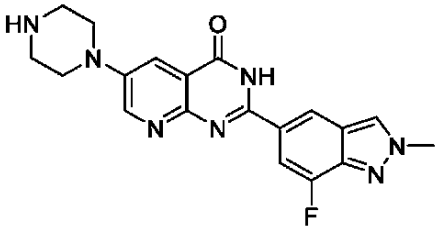
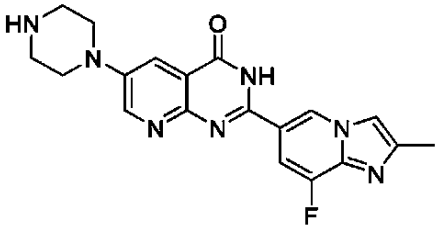
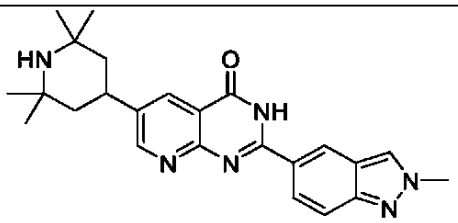
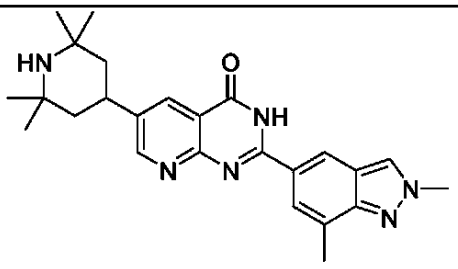
【０１７５】

【表６】

130	
131	
132	
133	
134	
135	

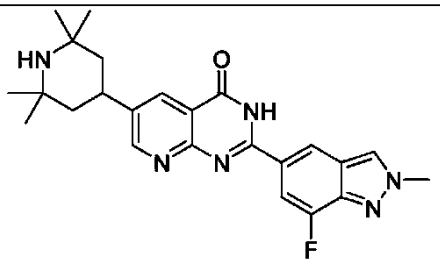
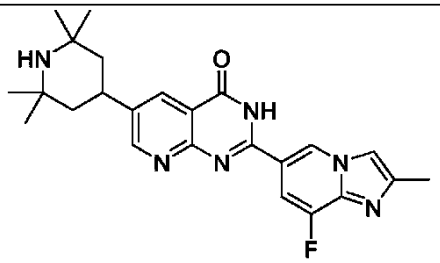
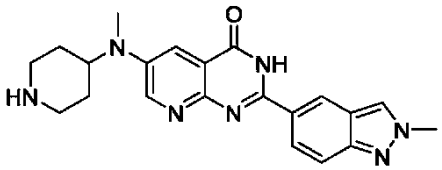
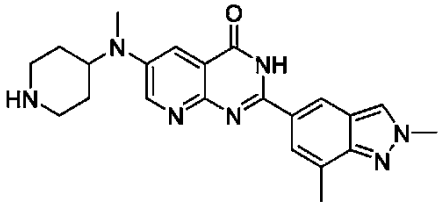
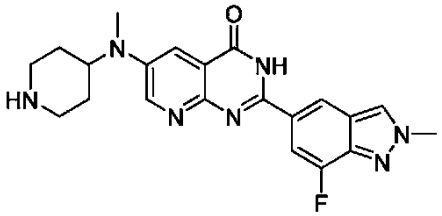
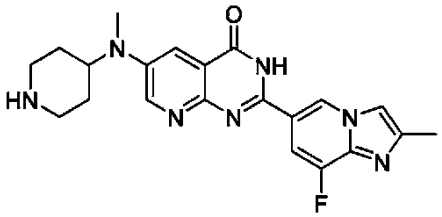
【０１７６】

【表７】

136	
137	
138	
139	
140	
141	

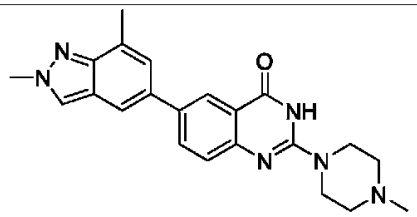
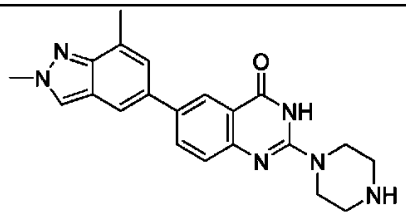
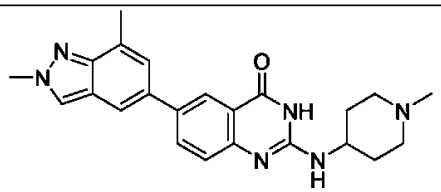
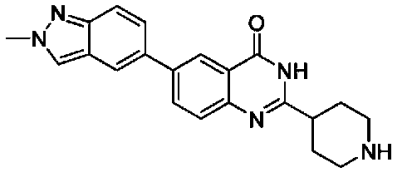
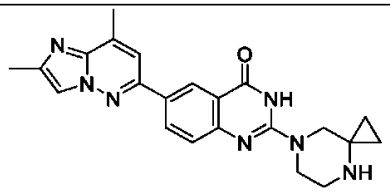
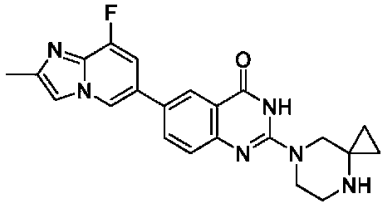
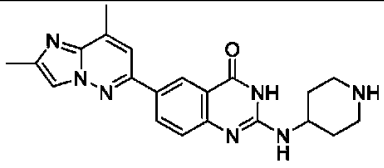
【０１７７】

【表８】

142	
143	
144	
145	
146	
147	

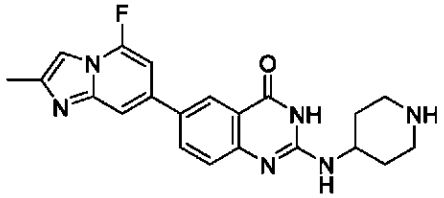
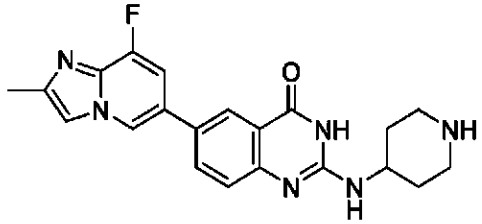
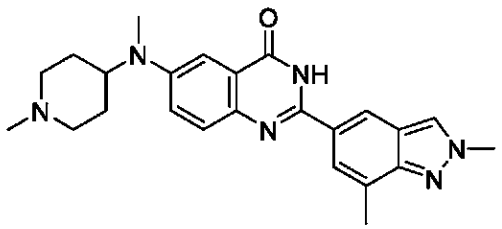
【０１７８】

【表９】

165	
166	
167	
189	
190	
191	
192	

【０１７９】

【表１０】

193	
238	
239	

【０１８０】
一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、それぞれ非存在であり；Ｘ、Ｗ、及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎ（Ｒ^{4a}）（例えば、ＮＨ）であり；Ｒ^{2}は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）及び（Ｉ－ｃ）の化合物は、化合物１００、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０１８１】
一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、それぞれ非存在であり；Ｘ、Ｗ、及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎ（Ｒ^{4a}）（例えば、ＮＨ）であり；Ｒ^{2}は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）及び（Ｉ－ｃ）の化合物は、化合物１０１、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０１８２】
一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、７－フルオロ－２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、それぞれ非存在であり；Ｘ、Ｗ、及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎ（Ｒ^{4a}）（例えば、ＮＨ）であり；Ｒ^{2}は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）及び（Ｉ－ｃ）の化合物は、化合物１０２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０１８３】
一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、それぞれ非存在

であり；Ｘ、Ｗ、及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎ（Ｒ^{4a}）（例えば、ＮＨ）であり；Ｒ^{2}は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）及び（Ｉ－ｃ）の化合物は、化合物１０３、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０１８４】

一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、それぞれ非存在であり；Ｘ、Ｗ、及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎ（Ｒ^{4a}）（例えば、ＮＨ）であり；Ｒ^{2}は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）及び（Ｉ－ｃ）の化合物は、化合物１０４、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０１８５】

一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、それぞれ非存在であり；Ｘ、Ｗ、及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎ（Ｒ^{4a}）（例えば、ＮＨ）であり；Ｒ^{2}は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）及び（Ｉ－ｃ）の化合物は、化合物１０５、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０１８６】

一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、７－フルオロ－２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、それぞれ非存在であり；Ｘ、Ｗ、及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎ（Ｒ^{4a}）（例えば、ＮＨ）であり；Ｒ^{2}は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）及び（Ｉ－ｃ）の化合物は、化合物１０６、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０１８７】

一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、それぞれ非存在であり；Ｘ、Ｗ、及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎ（Ｒ^{4a}）（例えば、ＮＨ）であり；Ｒ^{2}は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）及び（Ｉ－ｃ）の化合物は、化合物１０７、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０１８８】

一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペラジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、それぞれ非存在であり；Ｘ、Ｗ、及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎ（Ｒ^{4a}）（例えば、ＮＨ）であり；Ｒ^{2}は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）及び（Ｉ－ｃ）の化合物は、化合物１０８、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０１８９】

一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペラジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、それぞれ非存在であり；Ｘ、Ｗ、及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎ（Ｒ^{4a}）（例えば、ＮＨ）であり；Ｒ^{2}は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）

、（Ｉ－ｂ）及び（Ｉ－ｃ）の化合物は、化合物１０９、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０１９０】

一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペラジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、７－フルオロ－２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、それぞれ非存在であり；Ｘ、Ｗ、及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎ（$Ｒ^{4a}$）（例えば、ＮＨ）であり；$Ｒ^{2}$は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）及び（Ｉ－ｃ）の化合物は、化合物１１０、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０１９１】

一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペラジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、それぞれ非存在であり；Ｘ、Ｗ、及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎ（$Ｒ^{4a}$）（例えば、ＮＨ）であり；$Ｒ^{2}$は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）及び（Ｉ－ｃ）の化合物は、化合物１１１、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０１９２】

一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペラジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、それぞれ非存在であり；Ｘ、Ｗ、及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎ（$Ｒ^{4a}$）（例えば、ＮＨ）であり；$Ｒ^{2}$は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）及び（Ｉ－ｃ）の化合物は、化合物１１２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０１９３】

一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペラジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、それぞれ非存在であり；Ｘ、Ｗ、及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎ（$Ｒ^{4a}$）（例えば、ＮＨ）であり；$Ｒ^{2}$は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）及び（Ｉ－ｃ）の化合物は、化合物１１３、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０１９４】

一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペラジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、７－フルオロ－２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、それぞれ非存在であり；Ｘ、Ｗ、及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎ（$Ｒ^{4a}$）（例えば、ＮＨ）であり；$Ｒ^{2}$は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）及び（Ｉ－ｃ）の化合物は、化合物１１４、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０１９５】

一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペラジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、それぞれ非存在であり；Ｘ、Ｗ、及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎ（$Ｒ^{4a}$）（例えば、ＮＨ）であり；$Ｒ^{2}$は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）及び（Ｉ－ｃ）の化合物は、化合物１１５、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０１９６】
一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、２，２，６，６－テトラメチルピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、それぞれ非存在であり；Ｘ、Ｗ、及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎ（$Ｒ^{4a}$）（例えば、ＮＨ）であり；$Ｒ^{2}$は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）及び（Ｉ－ｃ）の化合物は、化合物１１６、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。
【０１９７】
一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、２，２，６，６－テトラメチルピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、それぞれ非存在であり；Ｘ、Ｗ、及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎ（$Ｒ^{4a}$）（例えば、ＮＨ）であり；$Ｒ^{2}$は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）及び（Ｉ－ｃ）の化合物は、化合物１１７、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。
【０１９８】
一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、２，２，６，６－テトラメチルピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、７－フルオロ－２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、それぞれ非存在であり；Ｘ、Ｗ、及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎ（$Ｒ^{4a}$）（例えば、ＮＨ）であり；$Ｒ^{2}$は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）及び（Ｉ－ｃ）の化合物は、化合物１１８、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。
【０１９９】
一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、２，２，６，６－テトラメチルピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、それぞれ非存在であり；Ｘ、Ｗ、及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎ（$Ｒ^{4a}$）（例えば、ＮＨ）であり；$Ｒ^{2}$は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）及び（Ｉ－ｃ）の化合物は、化合物１１９、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。
【０２００】
一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；$Ｌ^{1}$は、－Ｎ（$Ｒ^{8}$）－（例えば、－Ｎ（$ＣＨ_{3}$）－）であり；$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｘ、Ｗ、及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎ（$Ｒ^{4a}$）（例えば、ＮＨ）であり；$Ｒ^{2}$は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）及び（Ｉ－ｃ）の化合物は、化合物１２０、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。
【０２０１】
一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；$Ｌ^{1}$は、－Ｎ（$Ｒ^{8}$）－（例えば、－Ｎ（$ＣＨ_{3}$）－）であり；$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｘ、Ｗ、及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎ（$Ｒ^{4a}$）（例えば、ＮＨ）であり；$Ｒ^{2}$は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）及び（Ｉ－ｃ）の化合物は、化合物１２

１、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２０２】

一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、７－フルオロ－２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；$Ｌ^{1}$は、－Ｎ（$Ｒ^{8}$）－（例えば、－Ｎ（$ＣＨ_{3}$）－）であり；$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｘ、Ｗ、及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎ（$Ｒ^{4a}$）（例えば、ＮＨ）であり；$Ｒ^{2}$は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）及び（Ｉ－ｃ）の化合物は、化合物１２２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２０３】

一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；$Ｌ^{1}$は、－Ｎ（$Ｒ^{8}$）－（例えば、－Ｎ（$ＣＨ_{3}$）－）であり；$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｘ、Ｗ、及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎ（$Ｒ^{4a}$）（例えば、ＮＨ）であり；$Ｒ^{2}$は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）及び（Ｉ－ｃ）の化合物は、化合物１２３、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２０４】

一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、それぞれ非存在であり；Ｘ、及びＷは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｚは、Ｎであり；Ｙは、Ｎ（$Ｒ^{4a}$）（例えば、ＮＨ）であり；$Ｒ^{2}$は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）及び（Ｉ－ｂ）の化合物は、化合物１２４、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２０５】

一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、それぞれ非存在であり；Ｘ及びＷは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｚは、Ｎであり；Ｙは、Ｎ（$Ｒ^{4a}$）（例えば、ＮＨ）であり；$Ｒ^{2}$は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）及び（Ｉ－ｂ）の化合物は、化合物１２５、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２０６】

一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、７－フルオロ－２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、それぞれ非存在であり；Ｘ及びＷは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｚは、Ｎであり；Ｙは、Ｎ（$Ｒ^{4a}$）（例えば、ＮＨ）であり；$Ｒ^{2}$は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）及び（Ｉ－ｂ）の化合物は、化合物１２６、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２０７】

一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、それぞれ非存在であり；Ｘ及びＷは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｚは、Ｎであり；Ｙは、Ｎ（$Ｒ^{4a}$）（例えば、ＮＨ）であり；$Ｒ^{2}$は、非存在である。一部の実施

形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）及び（Ｉ－ｂ）の化合物は、化合物１２７、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２０８】

一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、それぞれ非存在であり；Ｘ、及びＷは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｚは、Ｎであり；Ｙは、Ｎ（$Ｒ^{4a}$）（例えば、ＮＨ）であり；$Ｒ^{2}$は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）及び（Ｉ－ｂ）の化合物は、化合物１２８、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２０９】

一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、それぞれ非存在であり；Ｘ及びＷは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｚは、Ｎであり；Ｙは、Ｎ（$Ｒ^{4a}$）（例えば、ＮＨ）であり；$Ｒ^{2}$は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）及び（Ｉ－ｂ）の化合物は、化合物１２９、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２１０】

一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、７－フルオロ－２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、それぞれ非存在であり；Ｘ及びＷは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｚは、Ｎであり；Ｙは、Ｎ（$Ｒ^{4a}$）（例えば、ＮＨ）であり；$Ｒ^{2}$は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）及び（Ｉ－ｂ）の化合物は、化合物１３０、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２１１】

一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、それぞれ非存在であり；Ｘ及びＷは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｚは、Ｎであり；Ｙは、Ｎ（$Ｒ^{4a}$）（例えば、ＮＨ）であり；$Ｒ^{2}$は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）及び（Ｉ－ｂ）の化合物は、化合物１３１、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２１２】

一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペラジル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、それぞれ非存在であり；Ｘ、及びＷは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｚは、Ｎであり；Ｙは、Ｎ（$Ｒ^{4a}$）（例えば、ＮＨ）であり；$Ｒ^{2}$は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）及び（Ｉ－ｂ）の化合物は、化合物１３２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２１３】

一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペラジル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、それぞれ非存在であり；Ｘ及びＷは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｚは、Ｎであり；Ｙは、Ｎ（$Ｒ^{4a}$）（例えば、ＮＨ）であり；$Ｒ^{2}$は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）及び（Ｉ－ｂ）の化合物は、化合物１３３、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２１４】
一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペラジル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、７－フルオロ－２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、それぞれ非存在であり；Ｘ及びＷは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｚは、Ｎであり；Ｙは、Ｎ（$Ｒ^{4a}$）（例えば、ＮＨ）であり；$Ｒ^{2}$は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）及び（Ｉ－ｂ）の化合物は、化合物１３４、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。
【０２１５】
一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペラジル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、それぞれ非存在であり；Ｘ及びＷは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｚは、Ｎであり；Ｙは、Ｎ（$Ｒ^{4a}$）（例えば、ＮＨ）であり；$Ｒ^{2}$は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）及び（Ｉ－ｂ）の化合物は、化合物１３５、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。
【０２１６】
一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペラジル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、それぞれ非存在であり；Ｘ及びＷは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｚは、Ｎであり；Ｙは、Ｎ（$Ｒ^{4a}$）（例えば、ＮＨ）であり；$Ｒ^{2}$は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）及び（Ｉ－ｂ）の化合物は、化合物１３６、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。
【０２１７】
一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペラジル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、それぞれ非存在であり；Ｘ及びＷは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｚは、Ｎであり；Ｙは、Ｎ（$Ｒ^{4a}$）（例えば、ＮＨ）であり；$Ｒ^{2}$は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）及び（Ｉ－ｂ）の化合物は、化合物１３７、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。
【０２１８】
一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペラジル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、７－フルオロ－２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、それぞれ非存在であり；Ｘ及びＷは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｚは、Ｎであり；Ｙは、Ｎ（$Ｒ^{4a}$）（例えば、ＮＨ）であり；$Ｒ^{2}$は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）及び（Ｉ－ｂ）の化合物は、化合物１３８、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。
【０２１９】
一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペラジル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、それぞれ非存在であり；Ｘ及びＷは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｚは、Ｎであり；Ｙは、Ｎ（$Ｒ^{4a}$）（例えば、ＮＨ）であり；$Ｒ^{2}$は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）及び（Ｉ－ｂ）の化合物は、化合物１３９、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。
【０２２０】
一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、２，

２，６，６－テトラメチルピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、それぞれ非存在であり；Ｘ及びＷは、それぞれ独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）であり；Ｚは、Ｎであり；Ｙは、Ｎ（Ｒ^{4a}）（例えば、ＮＨ）であり；Ｒ^{2}は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）及び（Ｉ－ｂ）の化合物は、化合物１４０、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２２１】

一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、２，２，６，６－テトラメチルピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、それぞれ非存在であり；Ｘ及びＷは、それぞれ独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）であり；Ｚは、Ｎであり；Ｙは、Ｎ（Ｒ^{4a}）（例えば、ＮＨ）であり；Ｒ^{2}は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）及び（Ｉ－ｂ）の化合物は、化合物１４１、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２２２】

一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、２，２，６，６－テトラメチルピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、７－フルオロ－２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、それぞれ非存在であり；Ｘ及びＷは、それぞれ独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）であり；Ｚは、Ｎであり；Ｙは、Ｎ（Ｒ^{4a}）（例えば、ＮＨ）であり；Ｒ^{2}は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）及び（Ｉ－ｂ）の化合物は、化合物１４２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２２３】

一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、２，２，６，６－テトラメチルピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、それぞれ非存在であり；Ｘ及びＷは、それぞれ独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）であり；Ｚは、Ｎであり；Ｙは、Ｎ（Ｒ^{4a}）（例えば、ＮＨ）であり；Ｒ^{2}は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）及び（Ｉ－ｂ）の化合物は、化合物１４３、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２２４】

一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｌ^{1}は、－Ｎ（Ｒ^{8}）－（例えば、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）－）であり；Ｌ^{2}は、非存在であり；Ｘ及びＷは、それぞれ独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）であり；Ｚは、Ｎであり；Ｙは、Ｎ（Ｒ^{4a}）（例えば、ＮＨ）であり；Ｒ^{2}は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）及び（Ｉ－ｂ）の化合物は、化合物１４４、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２２５】

一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｌ^{1}は、－Ｎ（Ｒ^{8}）－（例えば、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）－）であり；Ｌ^{2}は、非存在であり；Ｘ及びＷは、それぞれ独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）であり；Ｚは、Ｎであり；Ｙは、Ｎ（Ｒ^{4a}）（例えば、ＮＨ）であり；Ｒ^{2}は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）及び（Ｉ－ｂ）の化合物は、化合物１４５、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２２６】
一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、７－フルオロ－２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｌ^{1}は、－Ｎ（Ｒ^{8}）－（例えば、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）－）であり；Ｌ^{2}は、非存在であり；Ｘ及びＷは、それぞれ独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）であり；Ｚは、Ｎであり；Ｙは、Ｎ（Ｒ^{4a}）（例えば、ＮＨ）であり；Ｒ^{2}は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）及び（Ｉ－ｂ）の化合物は、化合物１４６、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２２７】
一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；Ｌ^{1}は、－Ｎ（Ｒ^{8}）－（例えば、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）－）であり；Ｌ^{2}は、非存在であり；Ｘ及びＷは、それぞれ独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）であり；Ｚは、Ｎであり；Ｙは、Ｎ（Ｒ^{4a}）（例えば、ＮＨ）であり；Ｒ^{2}は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）及び（Ｉ－ｂ）の化合物は、化合物１４７、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２２８】
一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｂは、単環式ヘテロアリール（例えば、Ｎ－メチルピペラジル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、それぞれ非存在であり；Ｘ、Ｗ、及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎ（Ｒ^{4a}）（例えば、ＮＨ）であり；Ｒ^{2}は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）及び（Ｉ－ｃ）の化合物は、化合物１６５、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２２９】
一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｂは、単環式ヘテロアリール（例えば、ピペラジル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、それぞれ非存在であり；Ｘ、Ｗ、及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎ（Ｒ^{4a}）（例えば、ＮＨ）であり；Ｒ^{2}は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）及び（Ｉ－ｃ）の化合物は、化合物１６６、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２３０】
一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｂは、単環式ヘテロアリール（例えば、Ｎ－メチルピペリジニル）であり；Ｌ^{1}は、非存在であり；Ｌ^{2}は、－Ｎ（Ｒ^{8}）－（例えば、－Ｎ（Ｈ）－）であり；Ｘ、Ｗ、及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎ（Ｒ^{4a}）（例えば、ＮＨ）であり；Ｒ^{2}は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）及び（Ｉ－ｃ）の化合物は、化合物１６７、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２３１】
一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｂは、単環式ヘテロアリール（例えば、ピペリジニル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、それぞれ非存在であり；Ｘ、Ｗ、及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎ（Ｒ^{4a}）（例えば、ＮＨ）であり；Ｒ^{2}は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）及び（Ｉ－ｃ）の化合物は、化合物１８９、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和

物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２３２】

一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロアリール（例えば、４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタニル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、それぞれ非存在であり；Ｘ、Ｗ、及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎ（$Ｒ^{4a}$）（例えば、ＮＨ）であり；$Ｒ^{2}$は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）及び（Ｉ－ｃ）の化合物は、化合物１９０、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２３３】

一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；Ｂは、単環式ヘテロアリール（例えば、４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタニル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、それぞれ非存在であり；Ｘ、Ｗ、及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎ（$Ｒ^{4a}$）（例えば、ＮＨ）であり；$Ｒ^{2}$は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）及び（Ｉ－ｃ）の化合物は、化合物１９１、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２３４】

一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロアリール（例えば、ピペリジニル）であり；$Ｌ^{1}$は、非存在であり；$Ｌ^{2}$は、－Ｎ（$Ｒ^{8}$）－（例えば、－Ｎ（Ｈ）－）であり；Ｘ、Ｗ、及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎ（$Ｒ^{4a}$）（例えば、ＮＨ）であり；$Ｒ^{2}$は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）及び（Ｉ－ｃ）の化合物は、化合物１９２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２３５】

一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、５－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；Ｂは、単環式ヘテロアリール（例えば、ピペリジニル）であり；$Ｌ^{1}$は、非存在であり；$Ｌ^{2}$は、－Ｎ（$Ｒ^{8}$）－（例えば、－Ｎ（Ｈ）－）であり；Ｘ、Ｗ、及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎ（$Ｒ^{4a}$）（例えば、ＮＨ）であり；$Ｒ^{2}$は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）及び（Ｉ－ｃ）の化合物は、化合物１９３、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２３６】

一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；Ｂは、単環式ヘテロアリール（例えば、ピペリジニル）であり；$Ｌ^{1}$は、非存在であり；$Ｌ^{2}$は、－Ｎ（$Ｒ^{8}$）－（例えば、－Ｎ（Ｈ）－）であり；Ｘ、Ｗ、及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎ（$Ｒ^{4a}$）（例えば、ＮＨ）であり；$Ｒ^{2}$は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）及び（Ｉ－ｃ）の化合物は、化合物２３８、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２３７】

一部の実施形態では、式（Ｉ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロアリール（例えば、２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；$Ｌ^{1}$は、－Ｎ（$Ｒ^{8}$）－（例えば、－Ｎ（$ＣＨ_{3}$）－）

であり；L^2は、非存在であり；Ｘ、Ｗ、及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（R^3）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎ（R^{4a}）（例えば、ＮＨ）であり；R^2は、非存在である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）及び（Ｉ－ｃ）の化合物は、化合物２３９、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２３８】

式（ＩＩＩ）について一般に記載するように、Ｙは、Ｎ、Ｃ、又はＣ（R^{4b}）であり得、ここで、Ｙを含む環における破線は、原子価が許容するように単結合又は二重結合でよい。一部の実施形態では、Ｙは、Ｎ又はＣである。一部の実施形態では、Ｙは、Ｎ（例えば、Ｎ）である。一部の実施形態では、Ｙは、Ｃである。

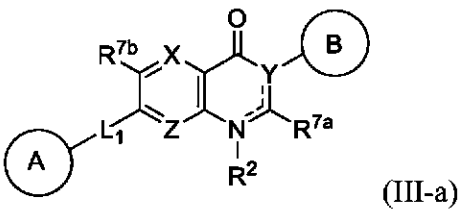
【０２３９】

一部の実施形態では、Ｚは、Ｃ（R^3）であり、Ｙは、Ｎである。一部の実施形態では、Ｚは、ＣＨであり、Ｙは、Ｎである。一部の実施形態では、Ｘは、Ｃ（R^3）であり、Ｙは、Ｎである。一部の実施形態では、Ｘは、ＣＨであり、Ｙは、Ｎである。一部の実施形態では、Ｚは、Ｃ（R^3）であり、Ｙは、Ｎである。一部の実施形態では、Ｚは、ＣＨであり、Ｙは、Ｎである。一部の実施形態では、Ｚ及びＸは、独立に、Ｃ（R^3）であり、Ｙは、Ｎである。一部の実施形態では、Ｚ及びＸは、独立に、ＣＨであり、Ｙは、Ｎである。一部の実施形態では、Ｘ及びＺは、独立に、Ｃ（R^3）であり、Ｙは、Ｎである。一部の実施形態では、Ｘ及びＺは、独立に、Ｃ（R^3）であり、Ｙは、Ｎである。一部の実施形態では、Ｘ及びＺは、独立に、ＣＨであり、Ｙは、Ｎである。

【０２４０】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物は、式（ＩＩＩ－ａ）の化合物

【化２０９】



(III-a)

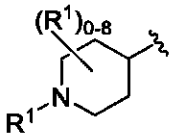
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体であり、式中、Ａ及びＢは、それぞれ独立に、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、これらのそれぞれは１個若しくは複数個のR^1で任意選択で置換されており；L^1は、非存在、C_1～C_6－アルキレン、C_1～C_6－ヘテロアルキレン、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（R^8）－、－Ｎ（R^8）Ｃ（Ｏ）－、又は－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^8）－であり、ここで、各アルキレン及びヘテロアルキレンは、１個若しくは複数個のR^9で任意選択で置換されており；Ｘ及びＺのそれぞれは、独立に、Ｃ（R^3）又はＮであり；Ｙは、Ｎ、Ｃ、又はＣ（R^{4b}）であり、ここで、Ｙを含む環における破線は、原子価が許容するように単結合又は二重結合でよく；各R^1は、独立に、水素、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニル、C_2～C_6－アルキニル、C_1～C_6－ヘテロアルキル、C_1～C_6－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、C_1～C_6アルキレン－アリール、C_1～C_6アルケニレン－アリール、C_1～C_6アルキレン－ヘテロアリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、オキソ、－OR^A、－NR^BR^C、－NR^BC（Ｏ）R^D、－NO_2、－Ｃ（Ｏ）NR^BR^C、－Ｃ（Ｏ）R^D、－Ｃ（Ｏ）OR^D、又は－Ｓ（Ｏ）$_x$$R^D$であり、ここで、各アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のR^5で任意選択で置換されているか；或いは２個のR^1基は、それらが付着している原子と一緒になって、３～７員シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールを形成し、ここで、各シク

ロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のR^{5}で任意選択で置換されており；R^{2}は、非存在、水素、又はC$_{1}$～C$_{6}$－アルキルであり；R^{3}は、水素、C$_{1}$～C$_{6}$－アルキル、C$_{2}$～C$_{6}$－アルケニル、C$_{2}$～C$_{6}$－アルキニル、C$_{1}$～C$_{6}$－ヘテロアルキル、C$_{1}$～C$_{6}$－ハロアルキル、ハロ、シアノ、－OR^{A}、－NR^{B}R^{C}、－C（O）R^{D}、又は－C（O）OR^{D}であり；R^{4b}は、水素、C$_{1}$～C$_{6}$－アルキル、C$_{1}$～C$_{6}$－ヘテロアルキル、又はC$_{1}$～C$_{6}$－ハロアルキルであり；各R^{5}は、独立に、C$_{1}$～C$_{6}$－アルキル、C$_{2}$～C$_{6}$－アルケニル、C$_{2}$～C$_{6}$－アルキニル、C$_{1}$～C$_{6}$－ヘテロアルキル、C$_{1}$～C$_{6}$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、オキソ、シアノ、－OR^{A}、－NR^{B}R^{C}、－NR^{B}C（O）R^{D}、－NO$_{2}$、－C（O）NR^{B}R^{C}、－C（O）R^{D}、－C（O）OR^{D}、又は－S（O）$_{x}$R^{D}であり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のR^{6}で任意選択で置換されており；各R^{6}は、独立に、C$_{1}$～C$_{6}$－アルキル、C$_{1}$～C$_{6}$－ヘテロアルキル、C$_{1}$～C$_{6}$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、オキソ、又は－OR^{A}であり；R^{7a}は、水素、C$_{1}$～C$_{6}$－アルキル、C$_{1}$～C$_{6}$－ヘテロアルキル、C$_{1}$～C$_{6}$－ハロアルキル、ハロ、シアノ、オキソ、又は－OR^{A}であり；R^{7b}は、水素、C$_{1}$～C$_{6}$－アルキル、C$_{1}$～C$_{6}$－ヘテロアルキル、C$_{1}$～C$_{6}$－ハロアルキル、ハロ、シアノ、又は－OR^{A}であり；各R^{8}は、独立に、水素、C$_{1}$～C$_{6}$－アルキル、又はC$_{1}$～C$_{6}$－ハロアルキルであり；各R^{9}は、独立に、C$_{1}$～C$_{6}$－アルキル、C$_{1}$～C$_{6}$－ヘテロアルキル、C$_{1}$～C$_{6}$－ハロアルキル、シクロアルキル、ハロ、シアノ、オキソ、－OR^{A}、－NR^{B}R^{C}、－C（O）R^{D}、又は－C（O）OR^{D}であり；各R^{A}は、独立に、水素、C$_{1}$～C$_{6}$アルキル、C$_{1}$～C$_{6}$ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C$_{1}$～C$_{6}$アルキレン－アリール、C$_{1}$～C$_{6}$アルキレン－ヘテロアリール、－C（O）R^{D}、又は－S（O）$_{x}$R^{D}であり；各R^{B}及びR^{C}は、独立に、水素、C$_{1}$～C$_{6}$アルキル、C$_{1}$～C$_{6}$ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、－OR^{A}であるか；或いはR^{B}及びR^{C}は、それらが付着している原子と一緒に、１個若しくは複数個のR^{10}で任意選択で置換されている３～７員ヘテロシクリル環を形成し；各R^{D}は、独立に、水素、C$_{1}$～C$_{6}$アルキル、C$_{2}$～C$_{6}$アルケニル、C$_{2}$～C$_{6}$アルキニル、C$_{1}$～C$_{6}$ヘテロアルキル、C$_{1}$～C$_{6}$ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、C$_{1}$～C$_{6}$アルキレン－アリール、又はC$_{1}$～C$_{6}$アルキレン－ヘテロアリールであり；各R^{10}は、独立に、C$_{1}$～C$_{6}$－アルキル又はハロであり；ｘは、０、１、又は２である。

【０２４１】

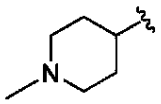
一部の実施形態では、Ａは、１個若しくは複数個のR^{1}で任意選択で置換されているヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ａは、単環式窒素含有ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ａは、任意選択で置換されているピペリジニルである。一部の実施形態では、Ａは、

【化２１０】



であり、式中、各R^{1}は、独立に、水素又はC$_{1}$～C$_{6}$－アルキルである。一部の実施形態では、Ａは、

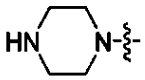
【化２１１】



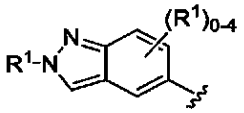
である。一部の実施形態では、Ａは、
【化２１２】



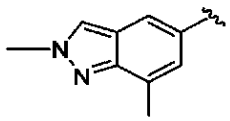
である。一部の実施形態では、Ａは、
【化２１３】



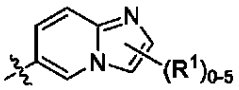
である。
【０２４２】
一部の実施形態では、Ａは、１個若しくは複数個のＲ[1]で任意選択で置換されているヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ａは、二環式窒素含有ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ａは、任意選択で置換されているインダゾリルである。一部の実施形態では、Ａは、任意選択で置換されているイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニルである。一部の実施形態では、Ａは、
【化２１４】



であり、式中、各Ｒ[1]は、本明細書に定義されている通りである。一部の実施形態では、Ａは、
【化２１５】

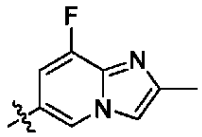


である。一部の実施形態では、Ａは、
【化２１６】



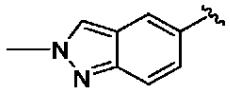
であり、式中、各Ｒ[1]は、本明細書に定義されている通りである。一部の実施形態では、Ａは、

【化２１７】



である。一部の実施形態では、Ａは、

【化２１８】

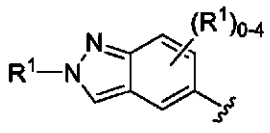
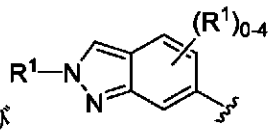


である。

【０２４３】

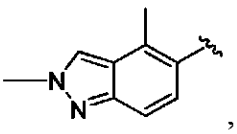
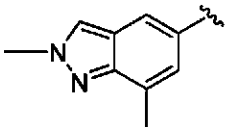
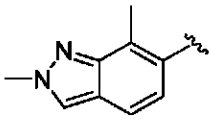
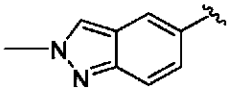
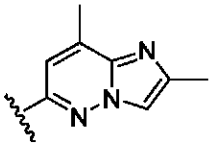
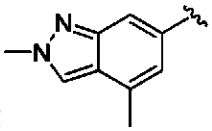
一部の実施形態では、Ｂは、１個若しくは複数個のＲ[1]で任意選択で置換されているヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、二環式窒素含有ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、任意選択で置換されているインダゾリルである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２１９】


, 及び


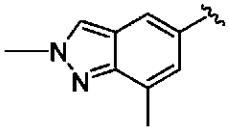
から選択される。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２２０】


,

,

,

,

, 及び


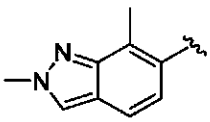
から選択される。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２２１】

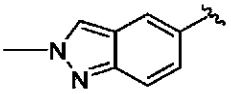


である。一部の実施形態では、Ｂは、

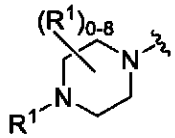
【化２２２】



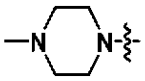
である。一部の実施形態では、Ｂは、
【化２２３】



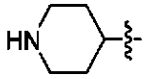
である。
【０２４４】
一部の実施形態では、Ｂは、１個若しくは複数個のＲ^{1}で任意選択で置換されているヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、単環式窒素含有ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、任意選択で置換されているピペラジニルである。一部の実施形態では、Ｂは、
【化２２４】



であり、式中、Ｒ^{1}は、本明細書に定義されている通りである。一部の実施形態では、Ｂは、
【化２２５】

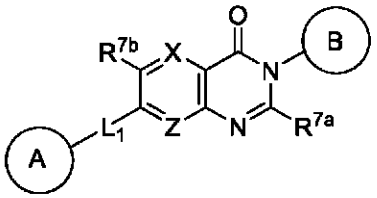


である。一部の実施形態では、Ｂは、
【化２２６】



である。
【０２４５】
一般に記載するように、Ｙは、Ｎ、Ｃ、又はＣ（Ｒ^{4b}）であり得、ここで、Ｙを含む環における破線は、原子価が許容するように単結合又は二重結合でよい。一部の実施形態では、Ｙは、Ｎである。一部の実施形態では、Ｙは、Ｃである。一部の実施形態では、Ｙは、Ｃ（Ｒ^{4b}）（例えば、ＣＨ）である。
【０２４６】
一部の実施形態では、Ｌ^{1}は、非存在又はＮ（ＣＨ$_{3}$）である。一部の実施形態では、Ｌ^{1}は、非存在である。一部の実施形態では、Ｌ^{1}は、Ｎ（ＣＨ$_{3}$）である。
【０２４７】
一部の実施形態では、Ｒ^{7a}及びＲ^{7b}のそれぞれは、独立に、水素である。
【０２４８】
一部の実施形態では、Ｒ^{2}は、非存在である。一部の実施形態では、Ｒ^{7}は、水素である。
【０２４９】
一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキルである。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、ＣＨ$_{3}$である。一部の実施形態では、Ａは、０個若しくは１個のＲ^{1}で置換されている。一部の実施形態では、Ｂは、０個、１個若しくは２個のＲ^{1}で置換されている。
【０２５０】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物は、式（ＩＩＩ－ｂ）の化合物
【化２２７】



(III-b)

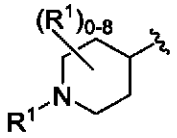
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体であり、式中、Ａ及びＢは、それぞれ独立に、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、これらのそれぞれは１個若しくは複数個のＲ^{1}で任意選択で置換されており；Ｌ^{1}は、非存在、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキレン、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ^{8}）－、－Ｎ（Ｒ^{8}）Ｃ（Ｏ）－、又は－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－であり、ここで、各アルキレン及びヘテロアルキレンは、１個若しくは複数個のＲ^{9}で任意選択で置換されており；Ｘ及びＺのそれぞれは、独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）又はＮであり；各Ｒ^{1}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルケニレン－アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ヘテロアリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、オキソ、－ＯＲ^{Ａ}、－ＮＲ^{Ｂ}Ｒ^{Ｃ}、－ＮＲ^{Ｂ}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{Ｄ}、－ＮＯ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{Ｂ}Ｒ^{Ｃ}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{Ｄ}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{Ｄ}、又は－Ｓ（Ｏ）$_{x}$Ｒ^{Ｄ}であり、ここで、各アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のＲ^{5}で任意選択で置換されているか；或いは２個のＲ^{1}基は、それらが付着している原子と一緒になって、３～７員シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールを形成し、ここで、各シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のＲ^{5}で任意選択で置換されており；
Ｒ^{3}は、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、ハロ、シアノ、－ＯＲ^{Ａ}、－ＮＲ^{Ｂ}Ｒ^{Ｃ}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{Ｄ}、又は－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{Ｄ}であり；各Ｒ^{5}は、独立に、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、オキソ、シアノ、－ＯＲ^{Ａ}、－ＮＲ^{Ｂ}Ｒ^{Ｃ}、－ＮＲ^{Ｂ}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{Ｄ}、－ＮＯ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{Ｂ}Ｒ^{Ｃ}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{Ｄ}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{Ｄ}、又は－Ｓ（Ｏ）$_{x}$Ｒ^{Ｄ}であり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のＲ^{6}で任意選択で置換されており；各Ｒ^{6}は、独立に、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、オキソ、又は－ＯＲ^{Ａ}であり；Ｒ^{7a}は、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、ハロ、シアノ、オキソ、又は－ＯＲ^{Ａ}であり；Ｒ^{7b}は、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、ハロ、シアノ、又は－ＯＲ^{Ａ}であり；各Ｒ^{8}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキルであり；各Ｒ^{9}は、独立に、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、シクロアルキル、ハロ、シアノ、オキソ、－ＯＲ^{Ａ}、－ＮＲ^{Ｂ}Ｒ^{Ｃ}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{Ｄ}、又は－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{Ｄ}であり；各Ｒ^{Ａ}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{Ｄ}、又は－Ｓ（Ｏ）$_{x}$Ｒ^{Ｄ}であり；各Ｒ^{Ｂ}及びＲ^{Ｃ}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキ

ル、C_1～C_6ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、－OR^Aであるか；或いはR^B及びR^Cは、それらが付着している原子と一緒に、１個若しくは複数個のR^{10}で任意選択で置換されている３～７員ヘテロシクリル環を形成し；
各R^Dは、独立に、水素、C_1～C_6アルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、C_1～C_6ヘテロアルキル、C_1～C_6ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、C_1～C_6アルキレン－アリール、又はC_1～C_6アルキレン－ヘテロアリールであり；各R^{10}は、独立に、C_1～C_6－アルキル又はハロであり；ｘは、０、１、又は２である。

【０２５１】

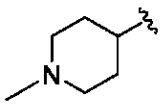
一部の実施形態では、Ａは、１個若しくは複数個のR^1で任意選択で置換されているヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ａは、単環式窒素含有ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ａは、任意選択で置換されているピペリジニルである。一部の実施形態では、Ａは、

【化２２８】



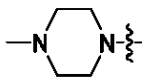
であり、式中、各R^1は、独立に、水素又はC_1～C_6－アルキルである。一部の実施形態では、Ａは、

【化２２９】



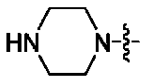
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化２３０】



である、一部の実施形態では、Ａは、

【化２３１】

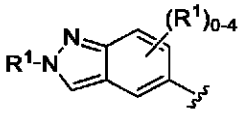


である。

【０２５２】

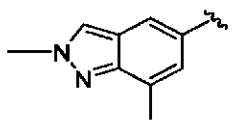
一部の実施形態では、Ａは、１個若しくは複数個のR^1で任意選択で置換されているヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ａは、二環式窒素含有ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ａは、任意選択で置換されているインダゾリルである。一部の実施形態では、Ａは、任意選択で置換されているイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニルである。一部の実施形態では、Ａは、

【化２３２】



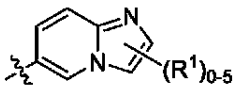
であり、式中、各Ｒ^{1}は、本明細書に定義されている通りである。一部の実施形態では、Ａは、

【化２３３】



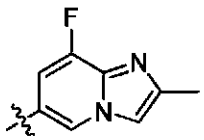
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化２３４】



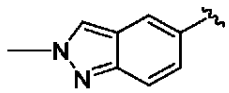
であり、式中、各Ｒ^{1}は、本明細書に定義されている通りである。一部の実施形態では、Ａは、

【化２３５】



である。一部の実施形態では、Ａは、

【化２３６】

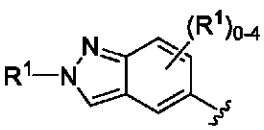
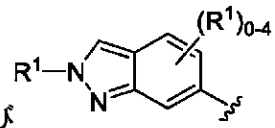


である。

【０２５３】

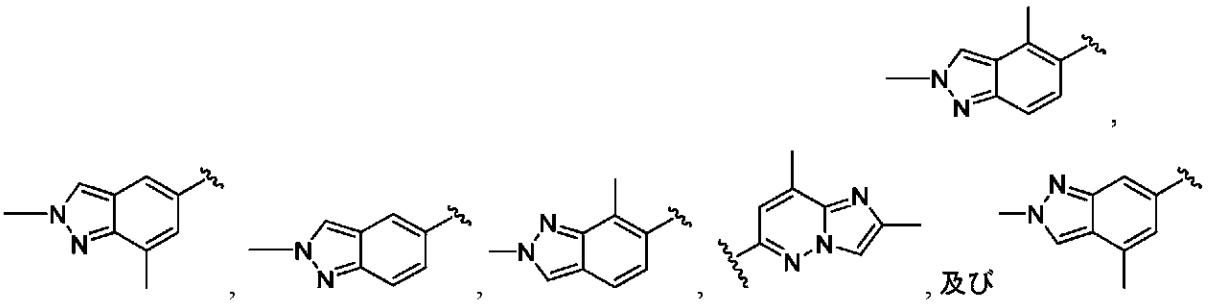
一部の実施形態では、Ｂは、１個若しくは複数個のＲ^{1}で任意選択で置換されているヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、二環式窒素含有ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、任意選択で置換されているインダゾリルである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２３７】


, 及び


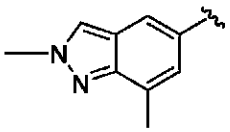
から選択される。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２３８】



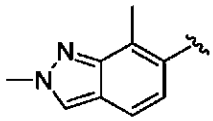
から選択される。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２３９】



である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２４０】

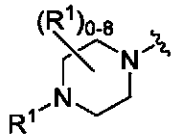


である。

【０２５４】

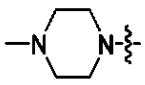
一部の実施形態では、Ｂは、１個若しくは複数個のＲ^{1}で任意選択で置換されているヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、単環式窒素含有ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、任意選択で置換されているピペラジニルである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２４１】



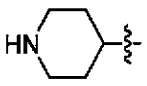
であり、式中、Ｒ^{1}は、本明細書に定義されている通りである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２４２】



である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２４３】



である。

【０２５５】

一部の実施形態では、L^1は、非存在である。

【０２５６】

一部の実施形態では、Ｘ及びＺのそれぞれは、独立に、Ｎ又はＣ（R^3）であり得る。一部の実施形態では、Ｘは、Ｃ（R^3）（例えば、ＣＨ）である。一部の実施形態では、Ｘは、Ｎである。一部の実施形態では、Ｚは、Ｃ（R^3）（例えば、ＣＨ）である。一部の実施形態では、Ｚは、Ｎである。一部の実施形態では、Ｘ及びＺのそれぞれは、独立に、Ｃ（R^3）（例えば、ＣＨ）である。一部の実施形態では、Ｘ及びＺのそれぞれは、独立に、Ｃ（R^3）（例えば、ＣＨ）である。

【０２５７】

一部の実施形態では、R^1は、C_1～C_6－アルキルである。一部の実施形態では、R^1は、CH_3である。一部の実施形態では、Ａは、０個若しくは１個のR^1で置換されている。一部の実施形態では、Ｂは、０個、１個若しくは２個のR^1で置換されている。

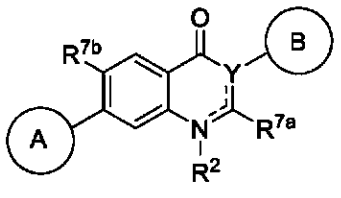
【０２５８】

一部の実施形態では、R^{7a}及びR^{7b}のそれぞれは、独立に、水素である。

【０２５９】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物は、式（ＩＩＩ－ｃ）の化合物

【化２４４】



(III-c)

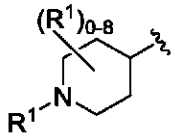
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体であり、式中、Ａ及びＢは、それぞれ独立に、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、これらのそれぞれは１個若しくは複数個のR^1で任意選択で置換されており；Ｙは、Ｎ、Ｃ、又はＣ（R^{4b}）であり、ここで、Ｙを含む環における破線は、原子価が許容するように単結合又は二重結合でよく；各R^1は、独立に、水素、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニル、C_2～C_6－アルキニル、C_1～C_6－ヘテロアルキル、C_1～C_6－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、C_1～C_6アルキレン－アリール、C_1～C_6アルケニレン－アリール、C_1～C_6アルキレン－ヘテロアリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、オキソ、－OR^A、－NR^BR^C、－NR^BC（Ｏ）R^D、－NO_2、－Ｃ（Ｏ）NR^BR^C、－Ｃ（Ｏ）R^D、－Ｃ（Ｏ）OR^D、又は－Ｓ（Ｏ）$_x$$R^D$であり、ここで、各アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のR^5で任意選択で置換されているか；或いは２個のR^1基は、それらが付着している原子と一緒になって、３～７員シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールを形成し、ここで、各シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のR^5で任意選択で置換されており；R^2は、非存在、水素、又はC_1～C_6－アルキルであり；R^{4a}は、水素、C_1～C_6－アルキル、C_1～C_6－ヘテロアルキル、又はC_1～C_6－ハロアルキルであり；各R^5は、独立に、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニル、C_2～C_6－アルキニル、C_1～C_6－ヘテロアルキル、C_1～C_6－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、オキソ、シアノ、－OR^A、－NR^BR^C、－NR^BC（Ｏ）R^D、－NO_2、－Ｃ（Ｏ）NR^BR^C、－Ｃ（Ｏ）R^D、－Ｃ（Ｏ）OR^D、又は－Ｓ（Ｏ）$_x$$R^D$であり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル

、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のＲ^{6}で任意選択で置換されており；各Ｒ^{6}は、独立に、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、オキソ、又は－ＯＲ^{A}であり；Ｒ^{7a}は、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、ハロ、シアノ、オキソ、又は－ＯＲ^{A}であり；Ｒ^{7b}は、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、ハロ、シアノ、又は－ＯＲ^{A}であり；各Ｒ^{A}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、又は－Ｓ（Ｏ）$_{x}$Ｒ^{D}であり；各Ｒ^{B}及びＲ^{C}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、－ＯＲ^{A}であるか；或いはＲ^{B}及びＲ^{C}は、それらが付着している原子と一緒に、１個若しくは複数個のＲ^{10}で任意選択で置換されている３～７員ヘテロシクリル環を形成し；各Ｒ^{D}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－アリール、又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ヘテロアリールであり；各Ｒ^{10}は、独立に、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル又はハロであり；ｘは、０、１、又は２である。

【０２６０】

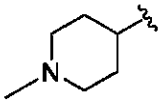
一部の実施形態では、Ａは、１個若しくは複数個のＲ^{1}で任意選択で置換されているヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ａは、単環式窒素含有ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ａは、任意選択で置換されているピペリジニルである。一部の実施形態では、Ａは、

【化２４５】



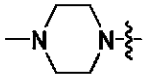
であり、式中、各Ｒ^{1}は、独立に、水素又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキルである。一部の実施形態では、Ａは、

【化２４６】



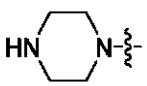
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化２４７】



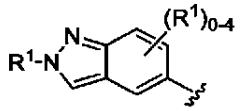
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化２４８】

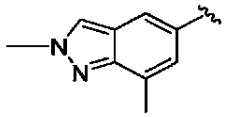


である。

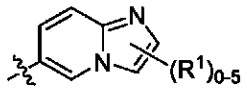
【０２６１】
一部の実施形態では、Ａは、１個若しくは複数個のＲ^{1}で任意選択で置換されているヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ａは、二環式窒素含有ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ａは、任意選択で置換されているインダゾリルである。一部の実施形態では、Ａは、任意選択で置換されているイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニルである。一部の実施形態では、Ａは、
【化２４９】



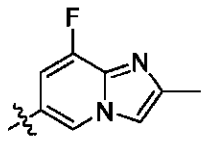
であり、式中、各Ｒ^{1}は、本明細書に定義されている通りである。一部の実施形態では、Ａは、
【化２５０】



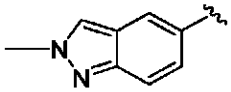
である。一部の実施形態では、Ａは、
【化２５１】



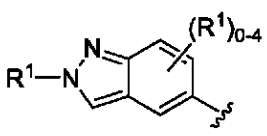
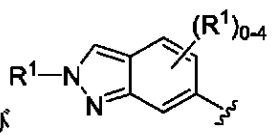
であり、式中、各Ｒ^{1}は、本明細書に定義されている通りである。一部の実施形態では、Ａは、
【化２５２】



である。一部の実施形態では、Ａは、
【化２５３】

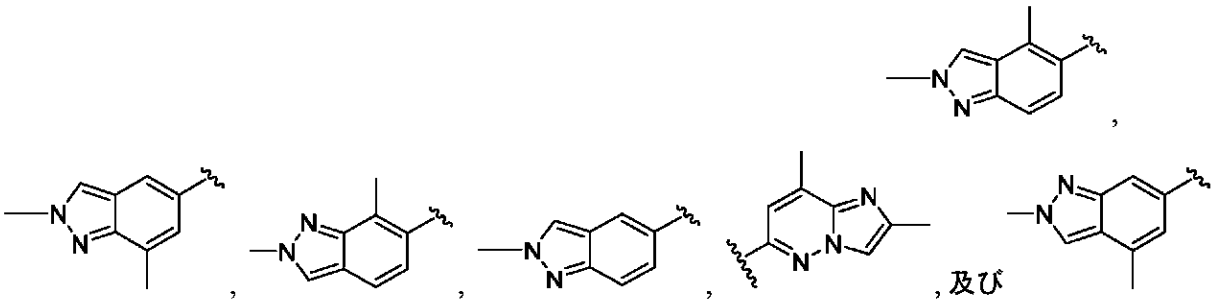


である。
【０２６２】
一部の実施形態では、Ｂは、１個若しくは複数個のＲ^{1}で任意選択で置換されているヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、二環式窒素含有ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、任意選択で置換されているインダゾリルである。一部の実施形態では、Ｂは、
【化２５４】


,及び


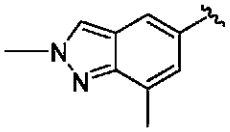
から選択される。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２５５】



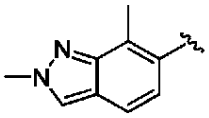
から選択される。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２５６】



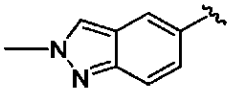
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２５７】



である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２５８】



である。

【０２６３】

一部の実施形態では、Ｙは、Ｎであり、ここで、Ｙを含む環における破線は、原子価が許容するように単結合又は二重結合でよい。一部の実施形態では、Ｙは、Ｎ又はＣ（R^{4b}）である。一部の実施形態では、Ｙは、Ｎ（例えば、Ｎ）である。一部の実施形態では、Ｙは、Ｃ（R^{4b}）（例えば、ＣＨ）である。

【０２６４】

一部の実施形態では、L^1は、非存在である。

【０２６５】

一部の実施形態では、R^2は、非存在である。

【０２６６】

一部の実施形態では、R^{7a}及びR^{7b}のそれぞれは、独立に、水素である。

【０２６７】

一部の実施形態では、R^1は、C_1～C_6－アルキルである。一部の実施形態では、R^1は、CH_3である。一部の実施形態では、Ａは、０個若しくは１個のR^1で置換されている。一部の実施形態では、Ｂは、０個、１個若しくは２個のR^1で置換されている。

【０２６８】

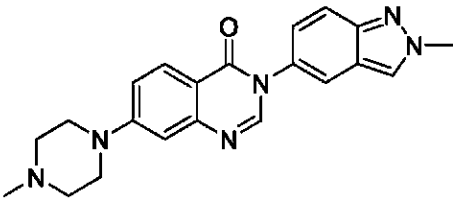
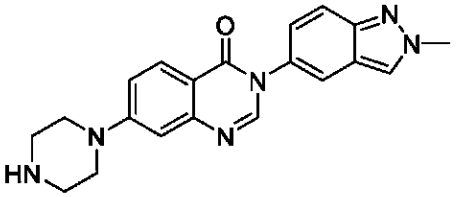
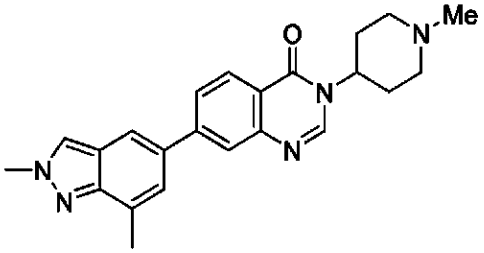
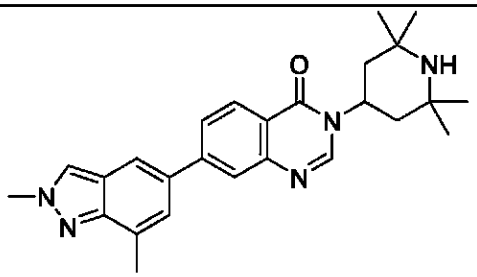
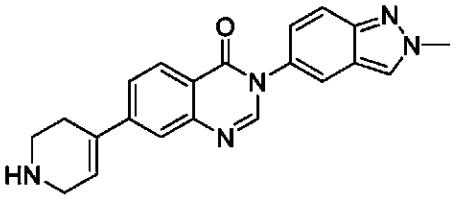
一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物は、表３における化合物、又はその薬学的

に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体から選択される。

【０２６９】

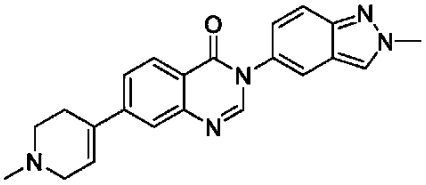
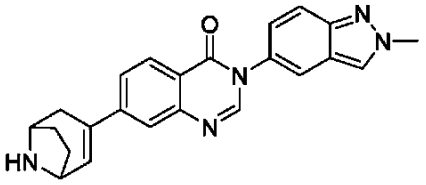
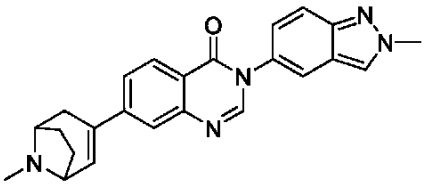
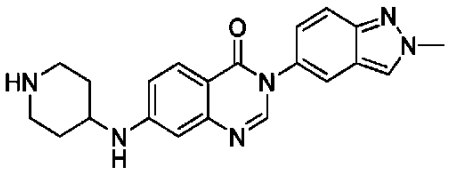
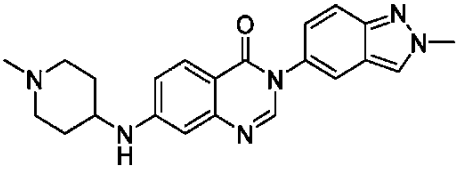
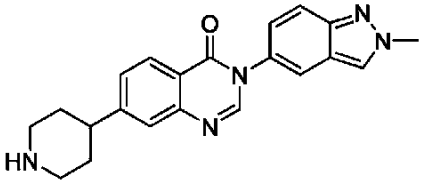
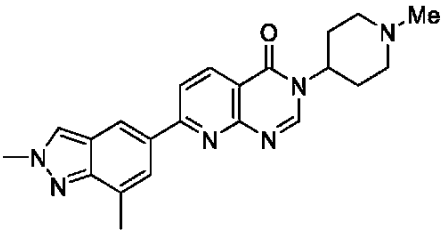
【表１１】

表3. 例示的な式(III)の化合物

化合物番号	構造
152	
153	
156	
157	
158	

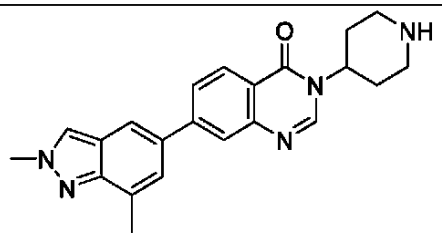
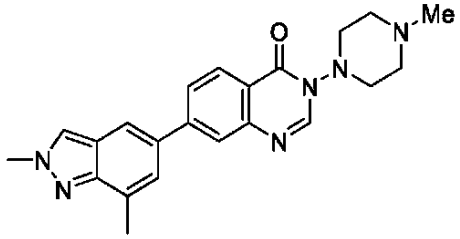
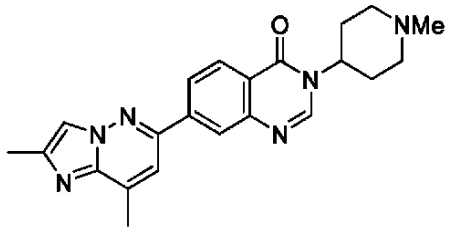
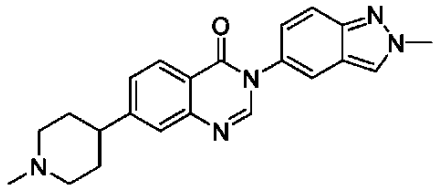
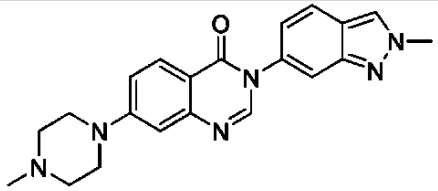
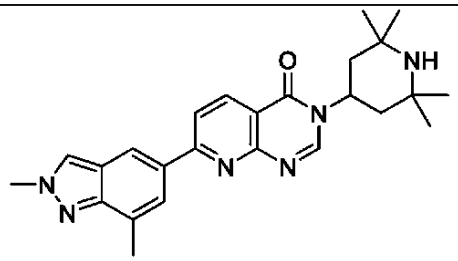
【０２７０】

【表１２】

159	
160	
161	
162	
163	
172	
173	

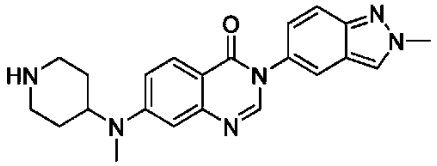
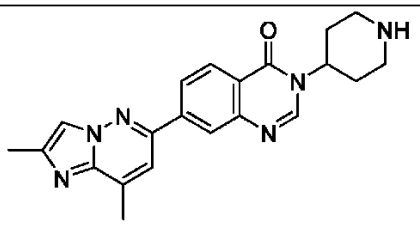
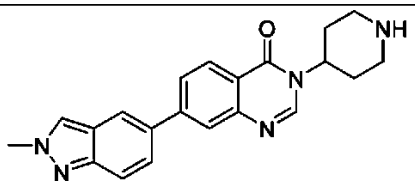
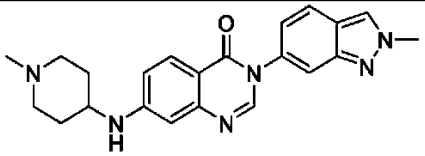
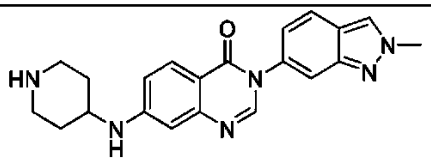
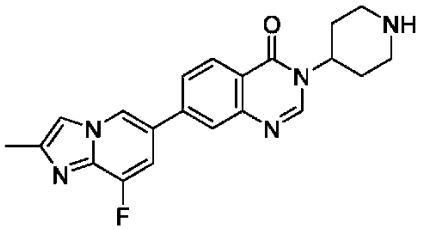
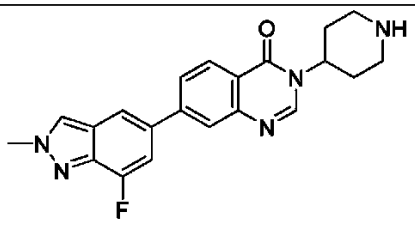
【０２７１】

【表１３】

174	
175	
176	
177	
178	
179	

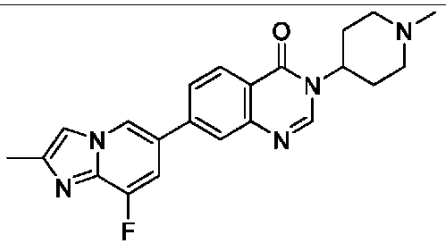
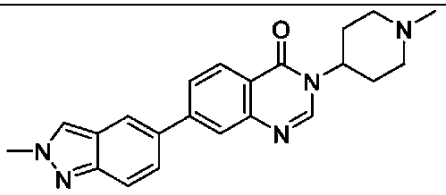
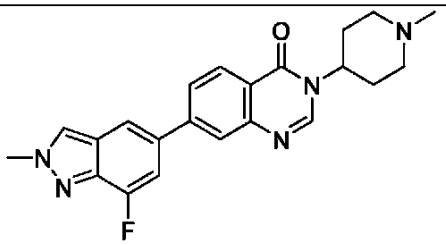
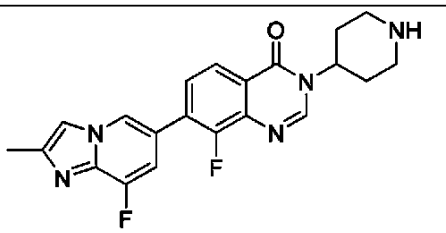
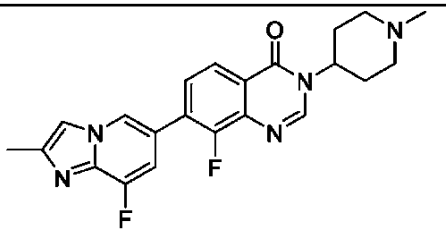
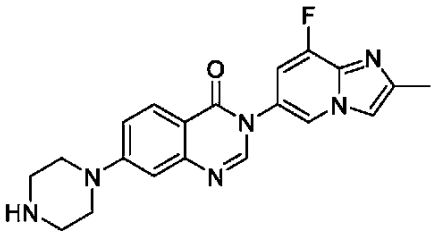
【０２７２】

【表１４】

180	
181	
182	
203	
204	
205	
206	

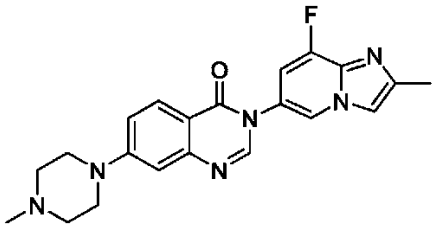
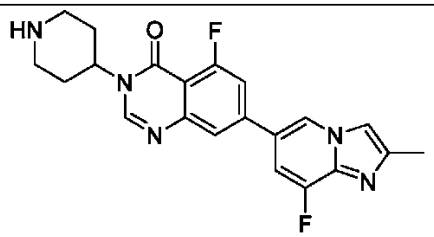
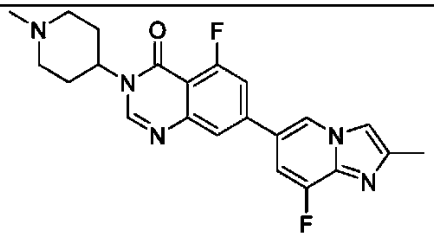
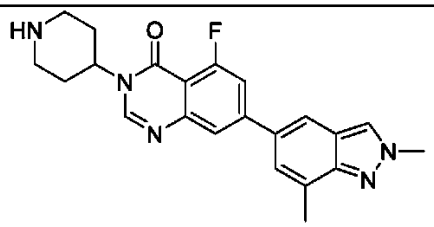
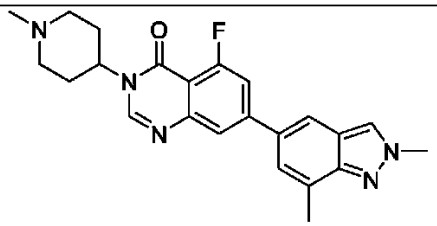
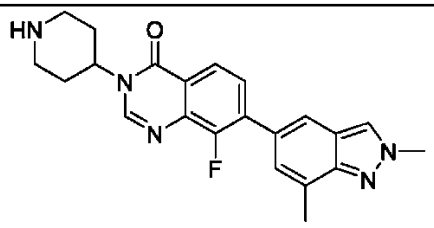
【０２７３】

【表１５】

207	
208	
209	
210	
227	
228	

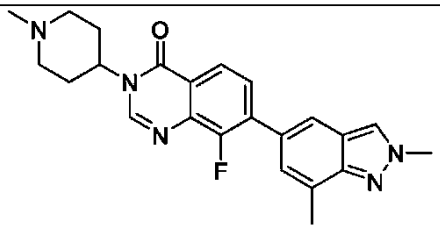
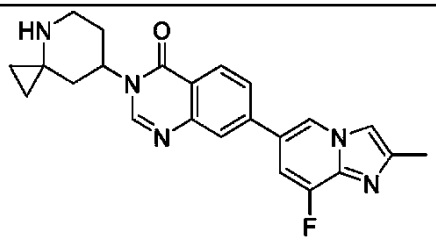
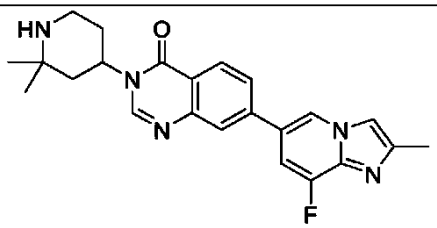
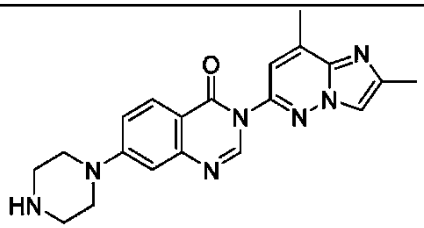
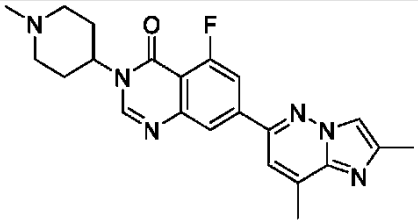
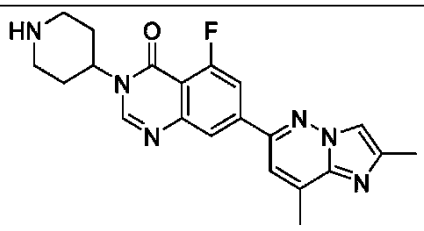
【０２７４】

【表１６】

229	
230	
231	
232	
233	
234	

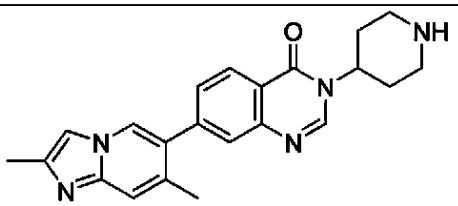
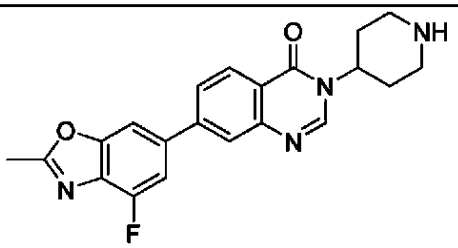
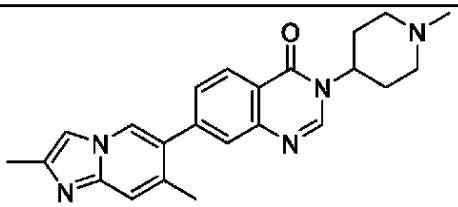
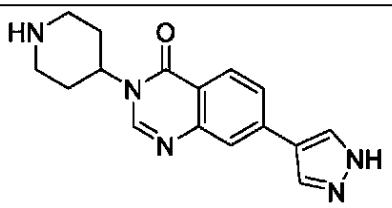
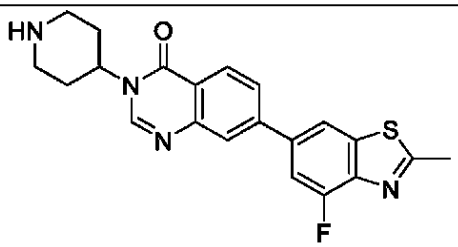
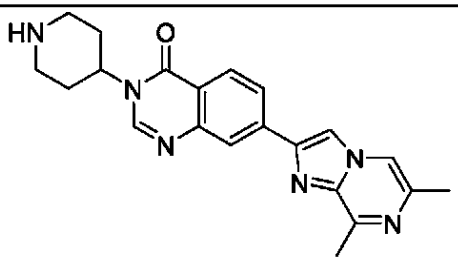
【０２７５】

【表１７】

235	
236	
237	
241	
242	
243	

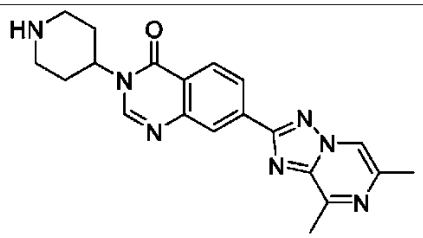
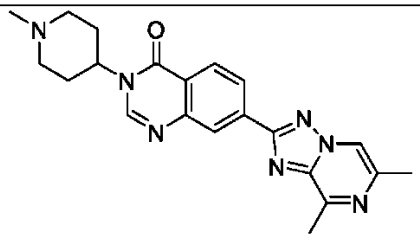
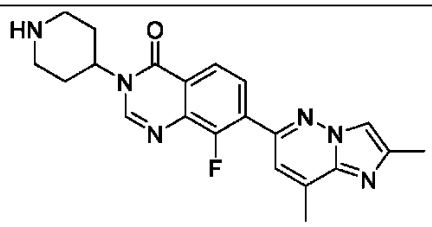
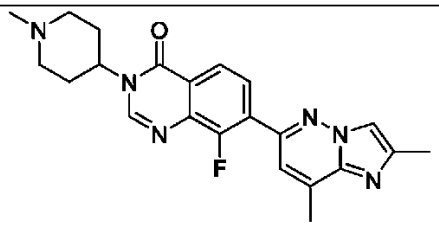
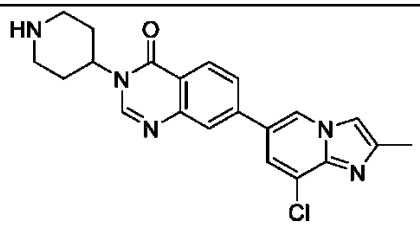
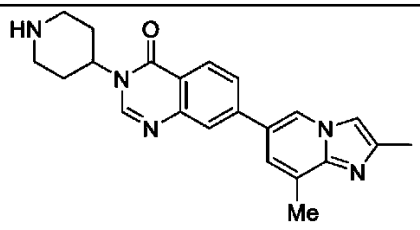
【０２７６】

【表１８】

244	
245	
246	
284	
285	
286	

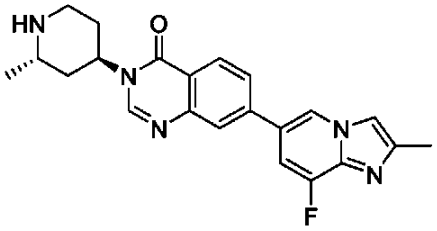
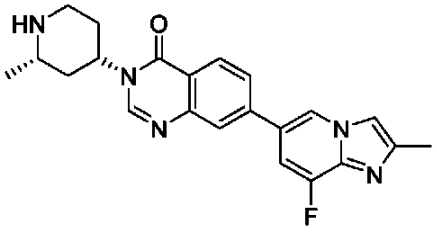
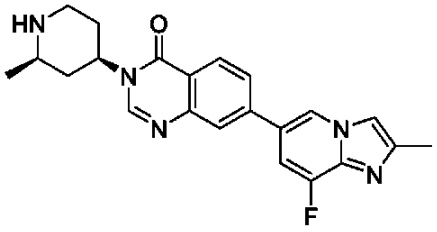
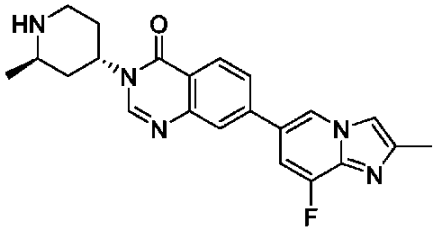
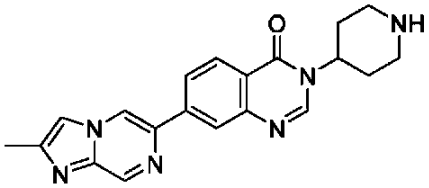
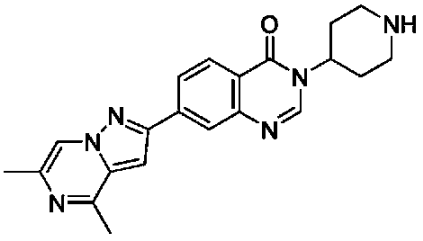
【０２７７】

【表１９】

287	
288	
289	
290	
291	
292	

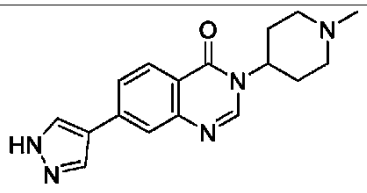
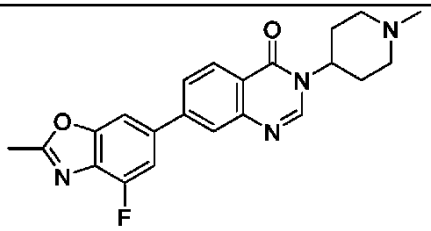
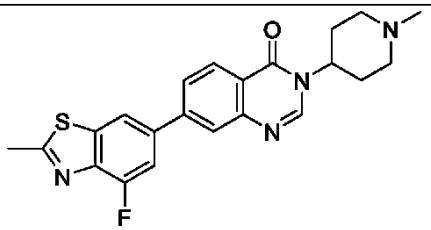
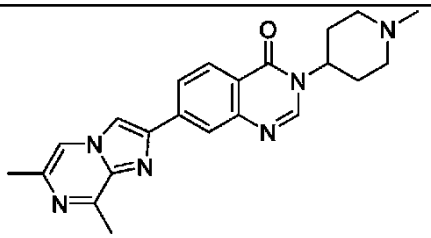
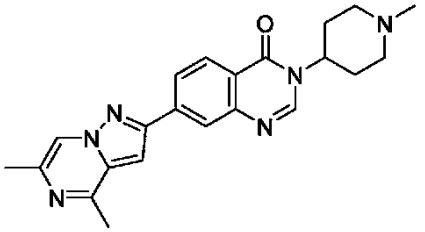
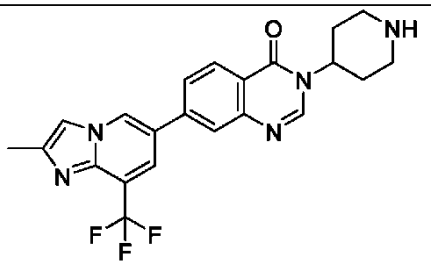
【０２７８】

【表２０】

293	
294	
295	
296	
297	
298	

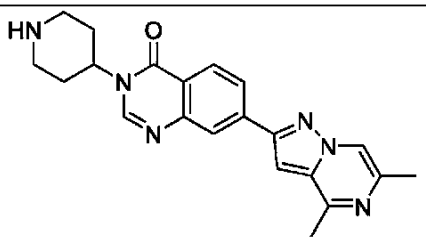
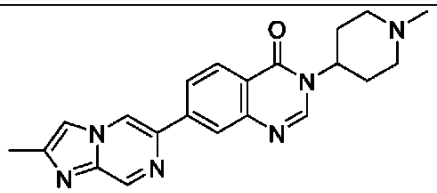
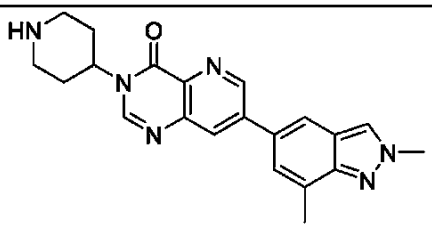
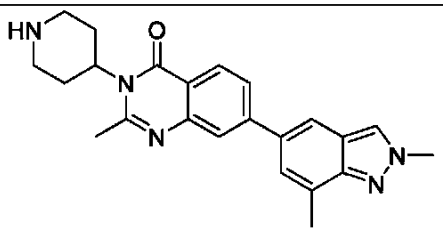
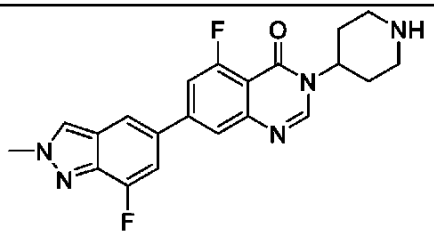
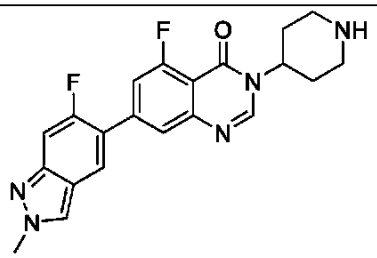
【０２７９】

【表２１】

299	
300	
301	
302	
303	
306	

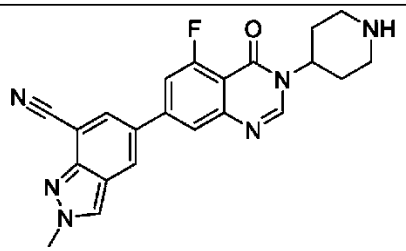
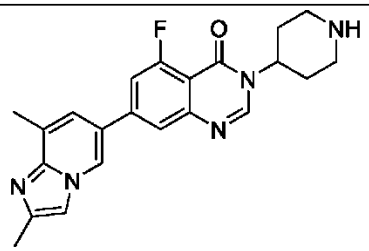
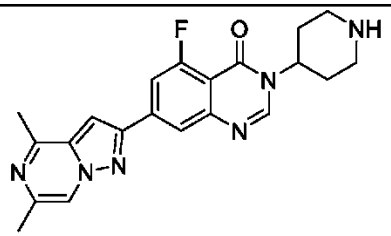
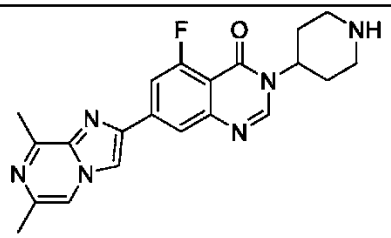
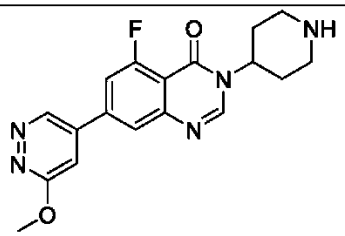
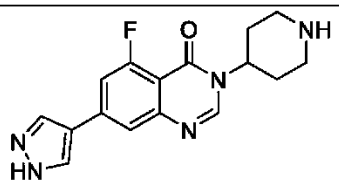
【０２８０】

【表２２】

307	
308	
311	
313	
314	
315	

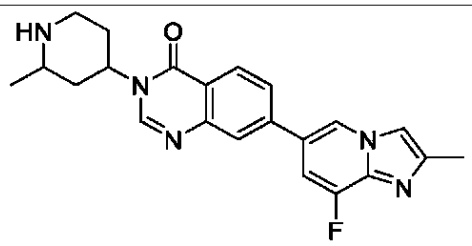
【０２８１】

【表２３】

316	
317	
318	
319	
320	
321	

【０２８２】

【表２４】

323	

【０２８３】
一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペラジル）であり；Ｂは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；Ｒ^{2}は、非存在であり；Ｒ^{7a}及びＲ^{7b}は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物１５２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。
【０２８４】
一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペラジル）であり；Ｂは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；Ｒ^{2}は、非存在であり；Ｒ^{7a}及びＲ^{7b}は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物１５３、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。
【０２８５】
一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペリジニル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；Ｒ^{2}は、非存在であり；Ｒ^{7a}及びＲ^{7b}は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物１５６、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。
【０２８６】
一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、２，２，６，６－テトラメチルピペリジニル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；Ｒ^{2}は、非存在であり；Ｒ^{7a}及びＲ^{7b}は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物１５７、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。
【０２８７】
一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、１，２，３，６－テトラヒドロピリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；Ｒ^{2}は、非存在であり；Ｒ^{7a}及びＲ^{7b}は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では

、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物１５８、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２８８】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチル１，２，３，６－テトラヒドロピリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；$Ｒ^{2}$は、非存在であり；$Ｒ^{7a}$及び$Ｒ^{7b}$は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物１５９、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２８９】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、８－アザビシクロ［３．２．１］オクター２－エニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；$Ｒ^{2}$は、非存在であり；$Ｒ^{7a}$及び$Ｒ^{7b}$は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物１６０、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２９０】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチル８－アザビシクロ［３．２．１］オクター２－エニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；$Ｒ^{2}$は、非存在であり；$Ｒ^{7a}$及び$Ｒ^{7b}$は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物１６１、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２９１】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；$Ｌ^{1}$は、－Ｎ（$Ｒ^{8}$）－（例えば、－ＮＨ－）であり；$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；$Ｒ^{2}$は、非存在であり；$Ｒ^{7a}$及び$Ｒ^{7b}$は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物１６２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２９２】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；$Ｌ^{1}$は、－Ｎ（$Ｒ^{8}$）－（例えば、－ＮＨ－）であり；$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；$Ｒ^{2}$は、非存在であり；$Ｒ^{7a}$及び$Ｒ^{7b}$は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物１６３、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２９３】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、

ピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；Ｒ^{2}は、非存在であり；Ｒ^{7a}及びＲ^{7b}は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物１７２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２９４】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペリジニル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、非存在であり；Ｘは、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）であり；Ｚ及びＹは、それぞれ独立に、Ｎであり；Ｒ^{2}は、非存在であり；Ｒ^{7a}及びＲ^{7b}は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）及び（ＩＩＩ－ｂ）の化合物は、化合物１７３、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２９５】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；Ｒ^{2}は、非存在であり；Ｒ^{7a}及びＲ^{7b}は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物１７４、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２９６】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペラジル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；Ｒ^{2}は、非存在であり；Ｒ^{7a}及びＲ^{7b}は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物１７５、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２９７】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペリジニル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；Ｒ^{2}は、非存在であり；Ｒ^{7a}及びＲ^{7b}は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物１７６、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２９８】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（Ｒ^{3}）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；Ｒ^{2}は、非存在であり；Ｒ^{7a}及びＲ^{7b}は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物１７７、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０２９９】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、

Ｎ－メチルピペラジル）であり；Ｂは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；$Ｒ^{2}$は、非存在であり；$Ｒ^{7a}$及び$Ｒ^{7b}$は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物１７８、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３００】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、２，２，６，６－テトラメチルピペリジニル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；$Ｒ^{2}$は、非存在であり；$Ｒ^{7a}$及び$Ｒ^{7b}$は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物１７９、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３０１】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；$Ｌ^{1}$は、－Ｎ（$Ｒ^{8}$）－（例えば、－Ｎ（$ＣＨ_{3}$）－）であり；$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；$Ｒ^{2}$は、非存在であり；$Ｒ^{7a}$及び$Ｒ^{7b}$は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物１８０、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３０２】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジニル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；$Ｒ^{2}$は、非存在であり；$Ｒ^{7a}$及び$Ｒ^{7b}$は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物１８１、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３０３】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；$Ｒ^{2}$は、非存在であり；$Ｒ^{7a}$及び$Ｒ^{7b}$は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物１８２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３０４】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；$Ｌ^{1}$は、－Ｎ（$Ｒ^{8}$）－（例えば、－ＮＨ－）であり；$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；$Ｒ^{2}$は、非存在であり；$Ｒ^{7a}$及び$Ｒ^{7b}$は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物２０３、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３０５】
一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；Ｂは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；$Ｌ^{1}$は、－Ｎ（$Ｒ^{8}$）－（例えば、－ＮＨ－）であり；$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；$Ｒ^{2}$は、非存在であり；$Ｒ^{7a}$及び$Ｒ^{7b}$は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物２０４、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３０６】
一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；$Ｒ^{2}$は、非存在であり；$Ｒ^{7a}$及び$Ｒ^{7b}$は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物２０５、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３０７】
一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、７－フルオロ－２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；$Ｒ^{2}$は、非存在であり；$Ｒ^{7a}$及び$Ｒ^{7b}$は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物２０６、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３０８】
一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペリジニル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；$Ｒ^{2}$は、非存在であり；$Ｒ^{7a}$及び$Ｒ^{7b}$は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物２０７、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３０９】
一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペリジニル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；$Ｒ^{2}$は、非存在であり；$Ｒ^{7a}$及び$Ｒ^{7b}$は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物２０８、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３１０】
一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、７－フルオロ－２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペリジニル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；$Ｒ^{2}$は、非存在であり；$Ｒ^{7a}$及び$Ｒ^{7b}$は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、

式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物２０９、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３１１】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｘは、Ｃ（R^3）（例えば、ＣＨ）であり；Ｚは、Ｃ（R^3）（例えば、ＣＦ）であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、非存在であり；R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）及び（ＩＩＩ－ｂ）の化合物は、化合物２１０、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３１２】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｘは、Ｃ（R^3）（例えば、ＣＨ）であり；Ｚは、Ｃ（R^3）（例えば、ＣＦ）であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、非存在であり；R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）及び（ＩＩＩ－ｂ）の化合物は、化合物２２７、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３１３】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペラジル）であり；Ｂは、二環式ヘテロシクリル（例えば、８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（R^3）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、非存在であり；R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物２２８、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３１４】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペラジル）であり；Ｂは、二環式ヘテロシクリル（例えば、８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（R^3）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、非存在であり；R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物２２９、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３１５】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｘは、Ｃ（R^3）（例えば、ＣＦ）であり；Ｚは、Ｃ（R^3）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、非存在であり；R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）及び（ＩＩＩ－ｂ）の化合物は、化合物２３０、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３１６】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、

８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｘは、Ｃ（R^3）（例えば、ＣＦ）であり；Ｚは、Ｃ（R^3）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、非存在であり；R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）及び（ＩＩＩ－ｂ）の化合物は、化合物２３１、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３１７】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｘは、Ｃ（R^3）（例えば、ＣＦ）であり；Ｚは、Ｃ（R^3）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、非存在であり；R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）及び（ＩＩＩ－ｂ）の化合物は、化合物２３２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３１８】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｘは、Ｃ（R^3）（例えば、ＣＦ）であり；Ｚは、Ｃ（R^3）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、非存在であり；R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）及び（ＩＩＩ－ｂ）の化合物は、化合物２３３、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３１９】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｘは、Ｃ（R^3）（例えば、Ｃｈ）であり；Ｚは、Ｃ（R^3）（例えば、ＣＦ）であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、非存在であり；R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）及び（ＩＩＩ－ｂ）の化合物は、化合物２３４、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３２０】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｘは、Ｃ（R^3）（例えば、Ｃｈ）であり；Ｚは、Ｃ（R^3）（例えば、ＣＦ）であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、非存在であり；R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）及び（ＩＩＩ－ｂ）の化合物は、化合物２３５、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３２１】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、４－アザスピロ［２．５］オクタニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（R^3）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、非存在であり；R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物２３６、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３２２】
一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、２，２－ジメチルピペリジニル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；$Ｒ^{2}$は、非存在であり；$Ｒ^{7a}$及び$Ｒ^{7b}$は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物２３７、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。
【０３２３】
一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペラジル）であり；Ｂは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；$Ｒ^{2}$は、非存在であり；$Ｒ^{7a}$及び$Ｒ^{7b}$は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物２４１、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。
【０３２４】
一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペリジニル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｘは、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＦ）であり；Ｚは、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；$Ｒ^{2}$は、非存在であり；$Ｒ^{7a}$及び$Ｒ^{7b}$は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）及び（ＩＩＩ－ｂ）の化合物は、化合物２４２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。
【０３２５】
一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｘは、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＦ）であり；Ｚは、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；$Ｒ^{2}$は、非存在であり；$Ｒ^{7a}$及び$Ｒ^{7b}$は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）及び（ＩＩＩ－ｂ）の化合物は、化合物２４３、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。
【０３２６】
一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，７－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；$Ｒ^{2}$は、非存在であり；$Ｒ^{7a}$及び$Ｒ^{7b}$は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物２４４、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。
【０３２７】
一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、４－フルオロ－２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾリル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；$Ｒ^{2}$は、非存在で

あり；R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物２４５、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３２８】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，７－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（R^3）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、非存在であり；R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物２４６、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３２９】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピラゾリル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（R^3）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、非存在であり；R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物２８４、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３３０】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、４－フルオロ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾリル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（R^3）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、非存在であり；R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物２８５、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３３１】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、６，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（R^3）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、非存在であり；R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物２８６、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３３２】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、６，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジニル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（R^3）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、非存在であり；R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物２８７、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３３３】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、

６，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジニル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペリジニル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；$Ｒ^{2}$は、非存在であり；$Ｒ^{7a}$及び$Ｒ^{7b}$は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物２８８、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３３４】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｘは、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｚは、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＦ）であり；Ｙは、Ｎであり；$Ｒ^{2}$は、非存在であり；$Ｒ^{7a}$及び$Ｒ^{7b}$は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）及び（ＩＩＩ－ｂ）の化合物は、化合物２８９、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３３５】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペリジニル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｘは、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｚは、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＦ）であり；Ｙは、Ｎであり；$Ｒ^{2}$は、非存在であり；$Ｒ^{7a}$及び$Ｒ^{7b}$は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）及び（ＩＩＩ－ｂ）の化合物は、化合物２９０、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３３６】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、８－クロロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；$Ｒ^{2}$は、非存在であり；$Ｒ^{7a}$及び$Ｒ^{7b}$は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物２９１、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３３７】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；$Ｒ^{2}$は、非存在であり；$Ｒ^{7a}$及び$Ｒ^{7b}$は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物２９２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３３８】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、２－メチルピペリジニル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（$Ｒ^{3}$）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；$Ｒ^{2}$は、非存在であり；$Ｒ^{7a}$及び$Ｒ^{7b}$は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合

物は、化合物２９３、２９４、２９５、２９６、若しくは３２３、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３３９】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（R^3）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、非存在であり；R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物２９７、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３４０】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、４，６－ジメチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（R^3）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、非存在であり；R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物２９８、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３４１】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピラゾリル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（R^3）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、非存在であり；R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物２９９、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３４２】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、４－フルオロ－２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾリル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（R^3）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、非存在であり；R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物３００、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３４３】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、４－フルオロ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾリル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（R^3）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、非存在であり；R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物３０１、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３４４】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、６，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（R^3）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、

非存在であり；R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物３０２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３４５】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、４，６－ジメチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（R^3）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、非存在であり；R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物３０３、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３４６】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、４，６－ジメチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（R^3）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、非存在であり；R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物３０７、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

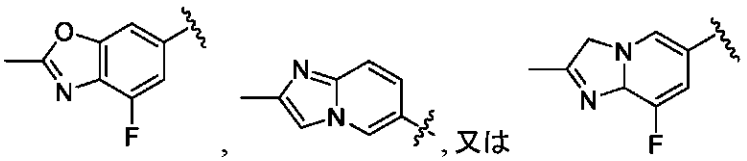
【０３４７】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｘ及びＺは、それぞれ独立に、Ｃ（R^3）（例えば、ＣＨ）であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、非存在であり；R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立に、水素である。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）及び（ＩＩＩ－ｃ）の化合物は、化合物３０８、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０３４８】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）について、Ａは、酸素を含有しない二環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ａは、１個若しくは複数個のR^1で置換されている二環式ヘテロアリールであり、ここで、R^1は、ハロではない。一部の実施形態では、Ａは、

【化２５９】



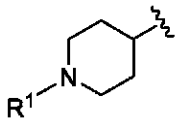
、又は

ではない。

【０３４９】

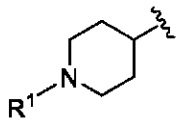
一部の実施形態では、Ｂは、１個若しくは複数個のR^1で任意選択で置換されている窒素含有ヘテロシクリルであり、ここで、R^1は、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）ではない。一部の実施形態では、Ｂは、非置換ピペリジニルである（例えば、０個のR^1）。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２６０】



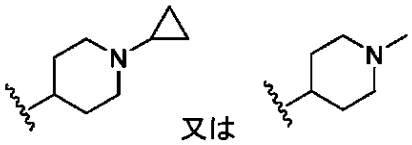
ではなく、式中、R^1は、C_1～C_6アルキル（例えば、メチル）又はシクロアルキル（例えば、シクロプロピル）である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２６１】



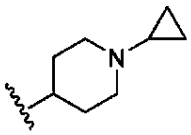
であり、式中、R^1は、水素である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２６２】



ではない。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２６３】



ではない。

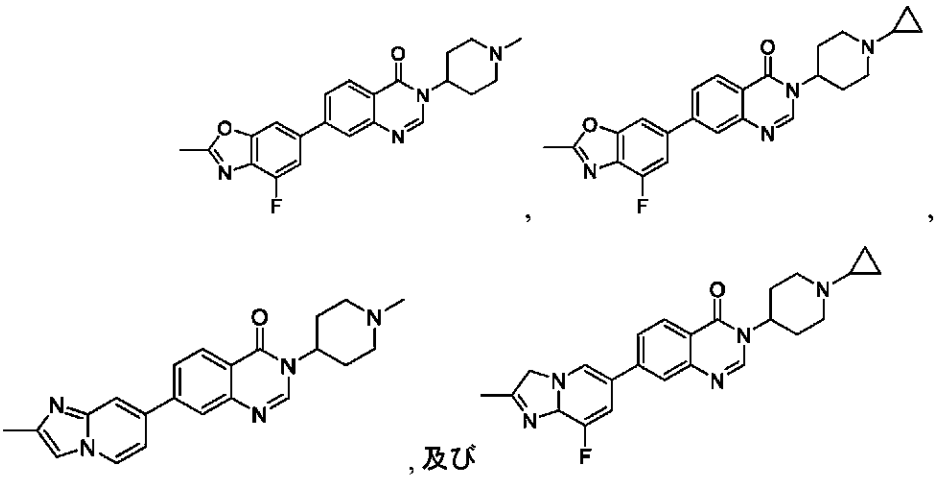
【０３５０】

一部の実施形態では、Ｘは、Ｃ（R^3）であり、ここで、R^3は、ハロである。一部の実施形態では、Ｘは、ＣＦである。

【０３５１】

一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物は、国際公開第２０２０／００４５９４号パンフレットに開示されている化合物ではない。一部の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物は、

【化２６４】

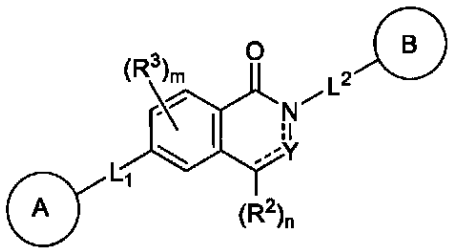


から選択される化合物又は薬学的に許容されるその塩ではない。

【０３５２】

一部の実施形態では、本開示は、式（Ｖ－ａ）の化合物

【化２６５】



(V-a)

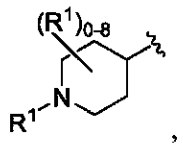
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体を特徴とし、式中、Ａ及びＢは、それぞれ独立に、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、これらのそれぞれは１個若しくは複数個のR^1で任意選択で置換されており；L^1及びL^2のそれぞれは、独立に、非存在、C_1～C_6－アルキレン、C_1～C_6－ヘテロアルキレン、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（R^4）－、－Ｎ（R^4）Ｃ（Ｏ）－、又は－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^4）－であり、ここで、各アルキレン及びヘテロアルキレンは、１個若しくは複数個のR^7で任意選択で置換されており；Ｙは、Ｎ、Ｃ（R^{6a}）、又はＣ（R^{6a}）（R^{6b}）であり、ここで、Ｙを含む環における破線は、原子価が許容するように単結合又は二重結合でよく；各R^1は、独立に、水素、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニル、C_2～C_6－アルキニル、C_1～C_6－ヘテロアルキル、C_1～C_6－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、C_1～C_6アルキレン－アリール、C_1～C_6アルケニレン－アリール、C_1～C_6アルキレン－ヘテロアリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、オキソ、－ＯR^A、－Ｎ$R^B$$R^C$、－Ｎ$R^B$Ｃ（Ｏ）$R^D$、－$NO_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ$R^B$$R^C$、－Ｃ（Ｏ）$R^D$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ$R^D$、又は－Ｓ（Ｏ）$_x$$R^D$であり、ここで、各アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のR^5で任意選択で置換されているか；或いは２個のR^1基は、それらが付着している原子と一緒になって、３～７員シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールを形成し、ここで、各シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のR^5で任意選択で置換されており；各R^2は、独立に、水素又はC_1～C_6－アルキルであり；R^3は、C_1～C_6－アルキル、C_2～C_6－アルケニル、C_2～C_6－アルキニル、C_1～C_6－ヘテロアルキル、C_1～C_6－ハロアルキル、ハロ、シアノ、－ＯR^A

、－ＮＲ^{B}Ｒ^{C}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、又は－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{D}であり；Ｒ^{4}は、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキルであり；各Ｒ^{5}は、独立に、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、オキソ、シアノ、－ＯＲ^{A}、－ＮＲ^{B}Ｒ^{C}、－ＮＲ^{B}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、－ＮＯ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{B}Ｒ^{C}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{D}、又は－Ｓ（Ｏ）$_{x}$Ｒ^{D}であり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のＲ^{7}で任意選択で置換されており；Ｒ^{6a}及びＲ^{6b}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、又はハロであり；各Ｒ^{7}は、独立に、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、オキソ、又は－ＯＲ^{A}であり；各Ｒ^{A}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、又は－Ｓ（Ｏ）$_{x}$Ｒ^{D}であり；各Ｒ^{B}及びＲ^{C}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、－ＯＲ^{A}であるか；或いはＲ^{B}及びＲ^{C}は、それらが付着している原子と一緒に、１個若しくは複数個のＲ^{9}で任意選択で置換されている３～７員ヘテロシクリル環を形成し；各Ｒ^{D}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－アリール、又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ヘテロアリールであり；各Ｒ^{9}は、独立に、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル又はハロであり；ｎは、０、１、又は２であり；ｍは、０、１、２、又は３であり；ｘは、０、１、又は２である。

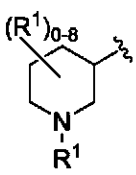
【０３５３】

一部の実施形態では、Ａは、１個若しくは複数個のＲ^{1}で任意選択で置換されているヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ａは、単環式窒素含有ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ａは、任意選択で置換されているピペリジニルである。一部の実施形態では、Ａは、

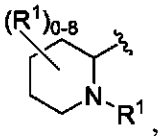
【化２６６】



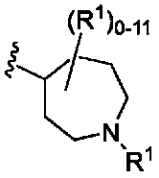
,



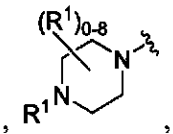
,



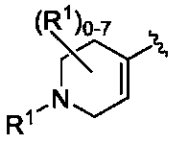
,



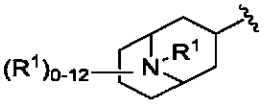
,



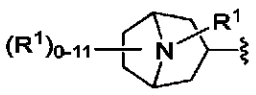
,



,



,及び

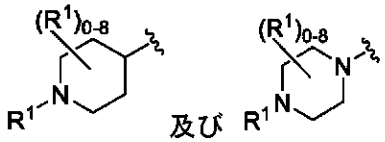


から選択され、式中、Ｒ^{1}は、本明細書に定義されている通りである。

【０３５４】

一部の実施形態では、Ａは、

【化２６７】

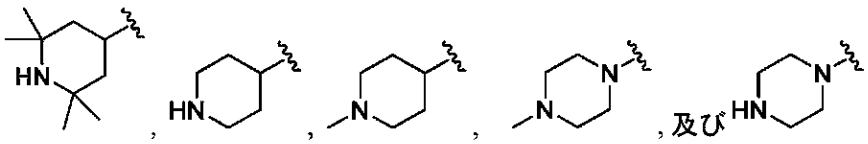


から選択され、式中、Ｒ１は、本明細書に定義されている通りである。

【０３５５】

一部の実施形態では、Ａは、

【化２６８】



から選択される。

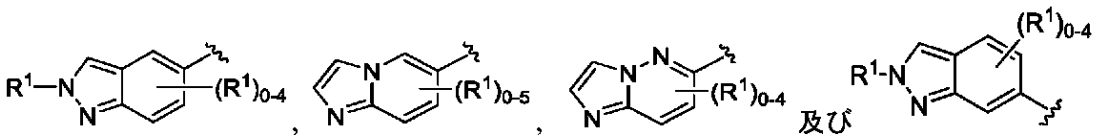
【０３５６】

一部の実施形態では、Ａは、ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ａは、窒素含有ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ａは、二環式窒素含有ヘテロアリールである。

【０３５７】

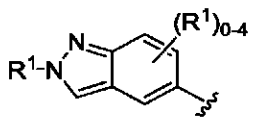
一部の実施形態では、Ａは、

【化２６９】



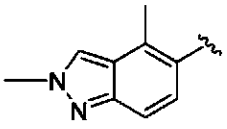
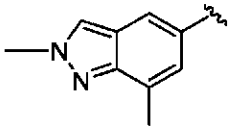
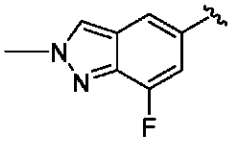
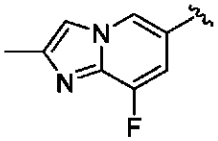
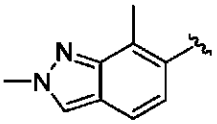
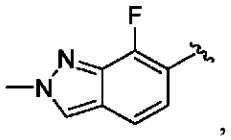
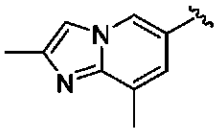
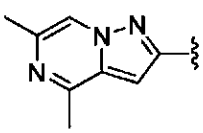
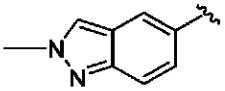
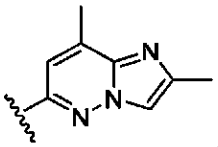
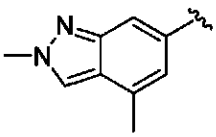
から選択される。一部の実施形態では、Ａは、

【化２７０】



であり、式中、Ｒ１は、本明細書に定義されている通りである。一部の実施形態では、Ａは、

【化２７１】

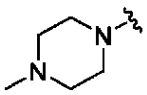
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,及び


から選択される。

【０３５８】

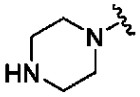
一部の実施形態では、Ａは、

【化２７２】



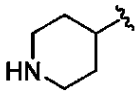
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化２７３】



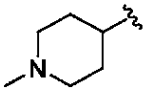
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化２７４】



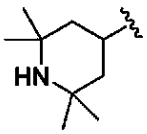
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化２７５】



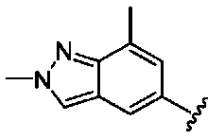
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化２７６】



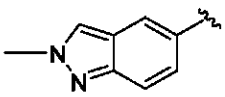
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化２７７】



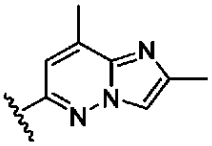
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化２７８】



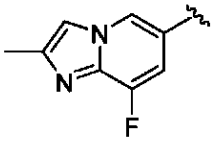
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化２７９】



である。一部の実施形態では、Ａは、

【化２８０】

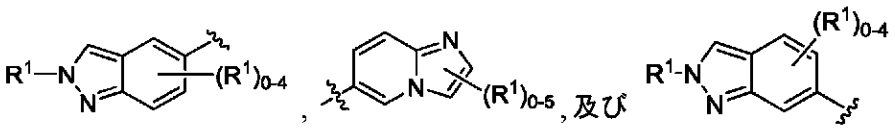


である。

【０３５９】

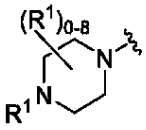
一部の実施形態では、Ｂは、ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、窒素含有ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、二環式窒素含有ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２８１】



から選択される。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２８２】

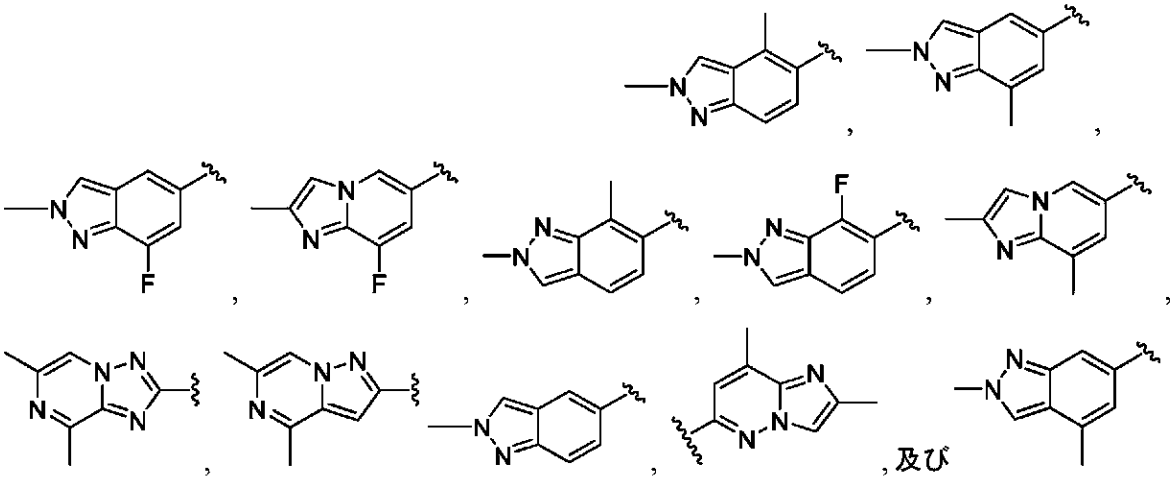


であり、式中、Ｒ^{1}は、本明細書に定義されている通りである。

【０３６０】

一部の実施形態では、Ｂは、

【化２８３】

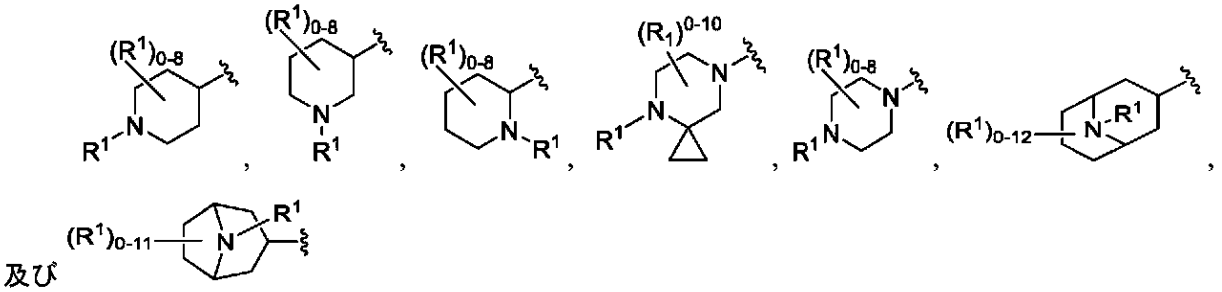


から選択される。

【０３６１】

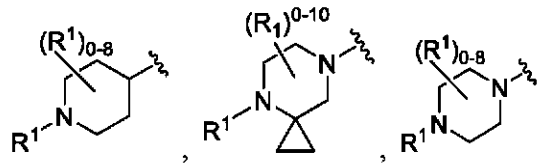
一部の実施形態では、Ｂは、ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、窒素含有ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、単環式窒素含有ヘテロシクリル又は二環式窒素含有ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２８４】



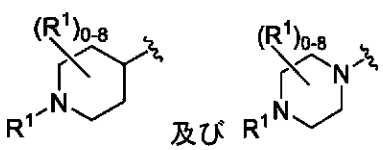
から選択され、式中、Ｒ^{1}は、本明細書に定義されている通りである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２８５】



から選択され、式中、Ｒ^{1}は、本明細書に定義されている通りである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２８６】

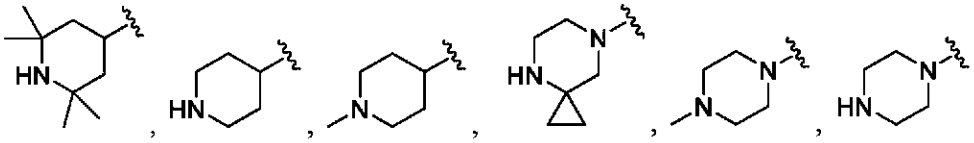


から選択され、式中、Ｒ^{1}は、本明細書に定義されている通りである。

【０３６２】

一部の実施形態では、Ｂは、

【化２８７】

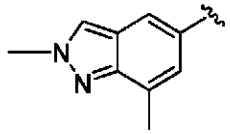


から選択される。

【０３６３】

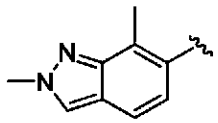
一部の実施形態では、Ｂは、

【化２８８】



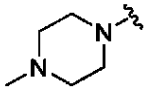
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２８９】



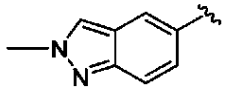
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２９０】



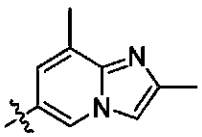
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２９１】



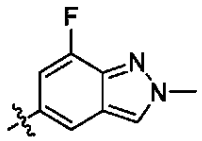
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２９２】



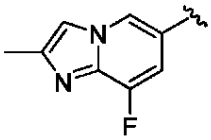
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２９３】



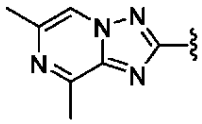
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２９４】



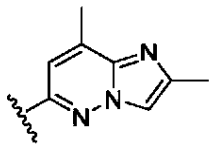
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２９５】



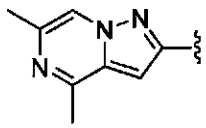
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２９６】



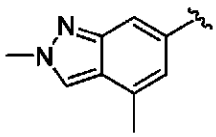
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２９７】



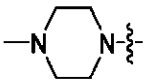
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化２９８】

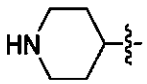


である。一部の実施形態では、Ｂは、

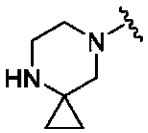
【化２９９】



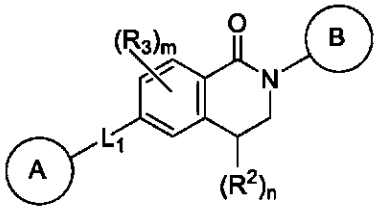
である。一部の実施形態では、Ｂは、
【化３００】



である。一部の実施形態では、Ｂは、
【化３０１】



である。
【０３６４】
一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、式（Ｖ－ｂ）
【化３０２】



(V-b)

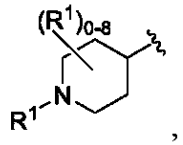
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体であり、式中、Ａ及びＢは、それぞれ独立に、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、これらのそれぞれは１個若しくは複数個のＲ^{1}で任意選択で置換されており；Ｌ^{1}は、独立に、非存在、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキレン、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｎ（Ｒ^{4}）Ｃ（Ｏ）－、又は－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4}）－であり、ここで、各アルキレン及びヘテロアルキレンは、１個若しくは複数個のＲ^{7}で任意選択で置換されており；各Ｒ^{1}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルケニレン－アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ヘテロアリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、オキソ、－ＯＲ^{A}、－ＮＲ^{B}Ｒ^{C}、－ＮＲ^{B}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、－ＮＯ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{B}Ｒ^{C}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{D}、又は－Ｓ（Ｏ）$_{x}$Ｒ^{D}であり、ここで、各アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のＲ^{5}で任意選択で置換されているか；或いは２個のＲ^{1}基は、それらが付着している原子と一緒になって、３～７員シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールを形成し、ここで、各シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のＲ^{5}で任意選択で置換されており；各Ｒ^{2}は、独立に、水素又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキルであり；Ｒ^{3}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、ハロ、シアノ、－ＯＲ^{A}、

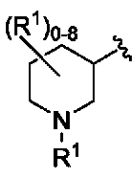
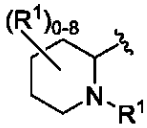
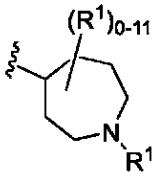
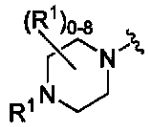
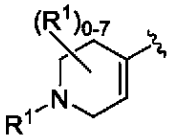
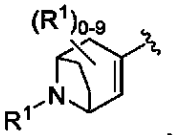
－ＮＲ^{B}Ｒ^{C}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、又は－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{D}であり；Ｒ^{4}は、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキルであり；各Ｒ^{5}は、独立に、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、オキソ、シアノ、－ＯＲ^{A}、－ＮＲ^{B}Ｒ^{C}、－ＮＲ^{B}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、－ＮＯ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{B}Ｒ^{C}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{D}、又は－Ｓ（Ｏ）$_{x}$Ｒ^{D}であり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のＲ^{7}で任意選択で置換されており；各Ｒ^{7}は、独立に、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、オキソ、又は－ＯＲ^{A}であり；各Ｒ^{A}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、又は－Ｓ（Ｏ）$_{x}$Ｒ^{D}であり；各Ｒ^{B}及びＲ^{C}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、－ＯＲ^{A}であるか；或いはＲ^{B}及びＲ^{C}は、それらが付着している原子と一緒に、１個若しくは複数個のＲ^{9}で任意選択で置換されている３～７員ヘテロシクリル環を形成し；各Ｒ^{D}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－アリール、又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ヘテロアリールであり；各Ｒ^{9}は、独立に、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル又はハロであり；ｎは、０、１、又は２であり；ｍは、０、１、２、又は３であり；ｘは、０、１、又は２である。

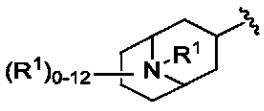
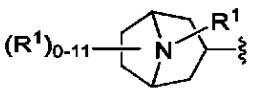
【０３６５】

一部の実施形態では、Ａは、１個若しくは複数個のＲ^{1}で任意選択で置換されているヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ａは、単環式窒素含有ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ａは、任意選択で置換されているピペリジニルである。一部の実施形態では、Ａは、

【化３０３】


,


,

,

,

,

,

,

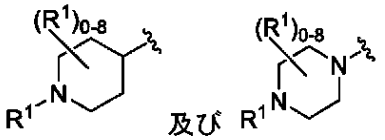

,及び


から選択され、式中、Ｒ^{1}は、本明細書に定義されている通りである。

【０３６６】

一部の実施形態では、Ａは、

【化３０４】

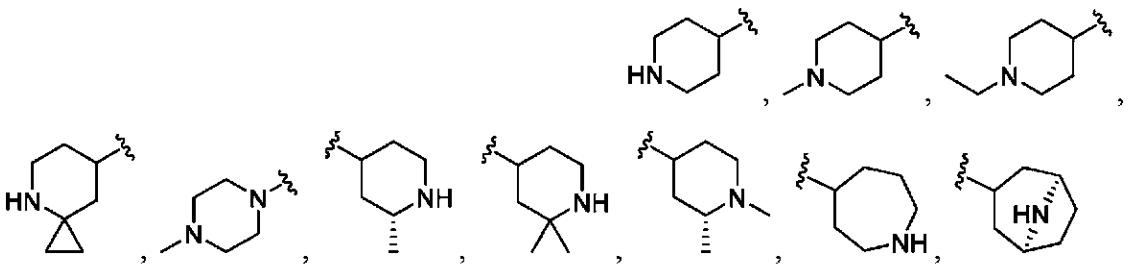


から選択され、式中、Ｒ１は、本明細書に定義されている通りである。

【０３６７】

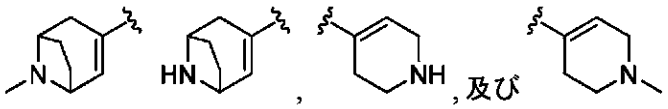
一部の実施形態では、Ａは、

【化３０５】



並びに

【化３０６】



から選択される。

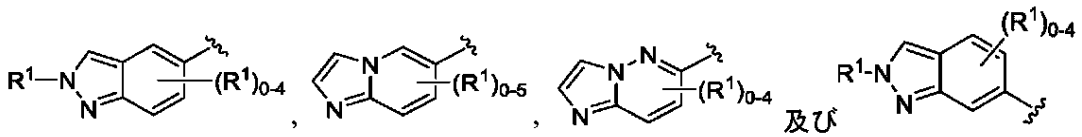
【０３６８】

一部の実施形態では、Ａは、ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ａは、窒素含有ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ａは、二環式窒素含有ヘテロアリールである。

【０３６９】

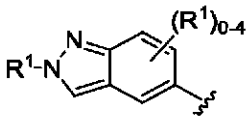
一部の実施形態では、Ａは、

【化３０７】



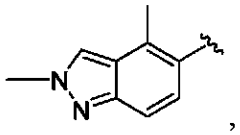
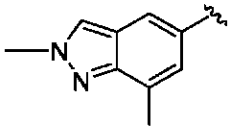
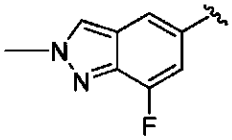
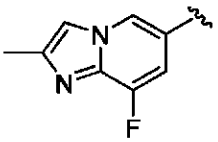
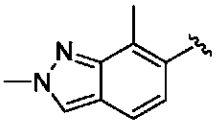
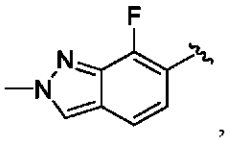
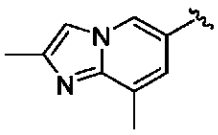
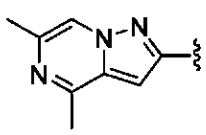
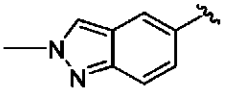
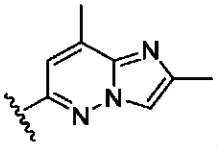
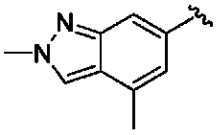
から選択される。一部の実施形態では、Ａは、

【化３０８】



であり、式中、Ｒ１は、本明細書に定義されている通りである。一部の実施形態では、Ａは、

【化３０９】

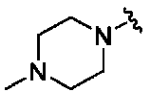

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,及び


から選択される。

【０３７０】

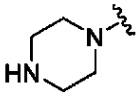
一部の実施形態では、Ａは、

【化３１０】



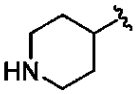
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化３１１】



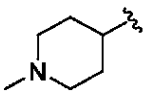
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化３１２】



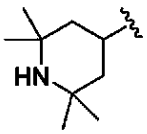
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化３１３】



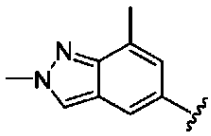
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化３１４】

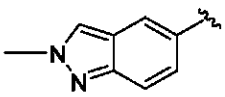


である。一部の実施形態では、Ａは、

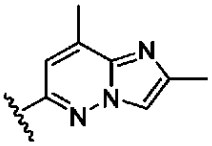
【化３１５】



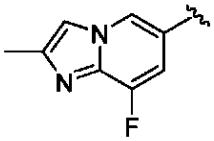
である。一部の実施形態では、Ａは、
【化３１６】



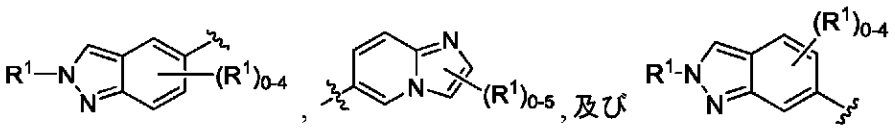
である。一部の実施形態では、Ａは、
【化３１７】



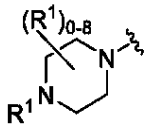
である。一部の実施形態では、Ａは、
【化３１８】



である。
【０３７１】
一部の実施形態では、Ｂは、ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、窒素含有ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、二環式窒素含有ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、
【化３１９】

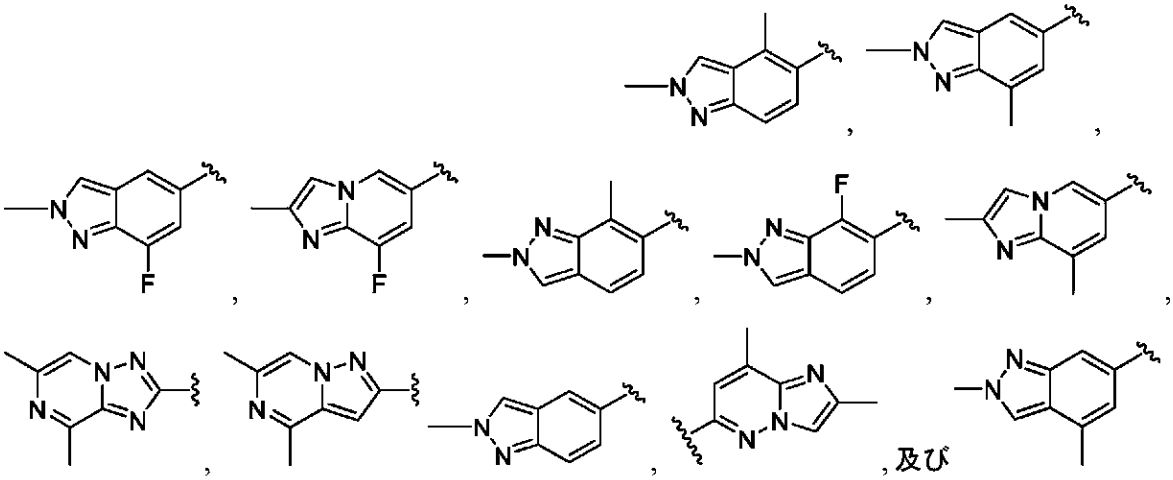


から選択される。一部の実施形態では、Ｂは、
【化３２０】



であり、式中、Ｒ^{1}は、本明細書に定義されている通りである。
【０３７２】
一部の実施形態では、Ｂは、

【化３２１】

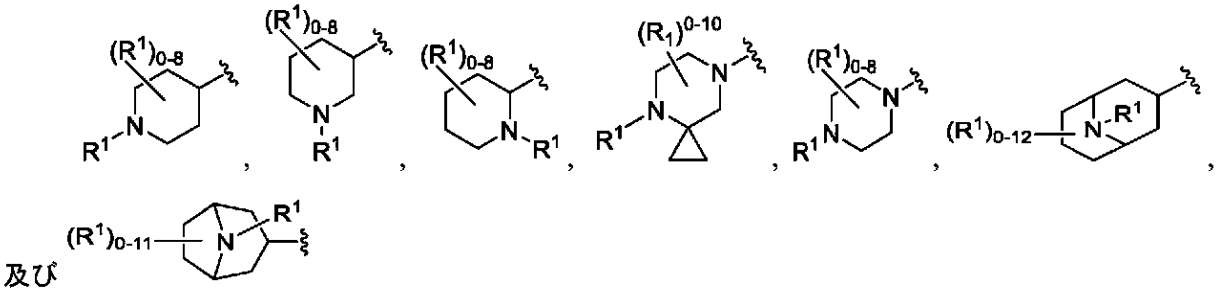


から選択される。

【０３７３】

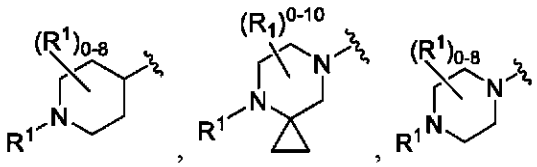
一部の実施形態では、Ｂは、ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、窒素含有ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、単環式窒素含有ヘテロシクリル又は二環式窒素含有ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化３２２】



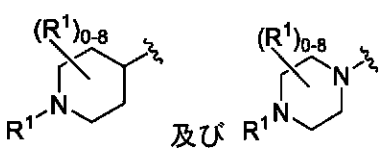
から選択され、式中、Ｒ^{1}は、本明細書に定義されている通りである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化３２３】



から選択され、式中、Ｒ^{1}は、本明細書に定義されている通りである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化３２４】

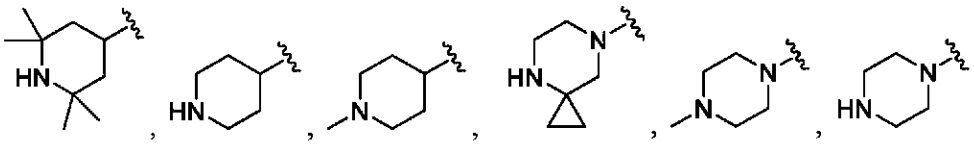


から選択され、式中、Ｒ^{1}は、本明細書に定義されている通りである。

【０３７４】

一部の実施形態では、Ｂは、

【化３２５】

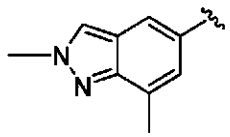


から選択される。

【０３７５】

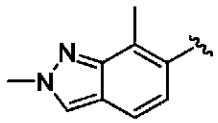
一部の実施形態では、Ｂは、

【化３２６】



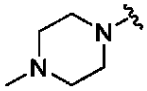
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化３２７】



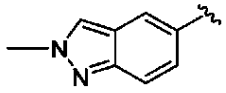
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化３２８】



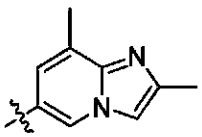
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化３２９】



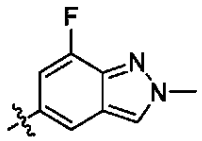
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化３３０】



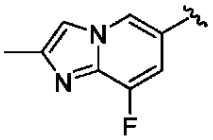
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化３３１】



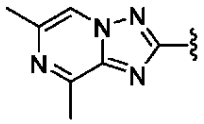
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化３３２】



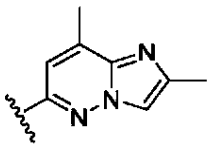
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化３３３】



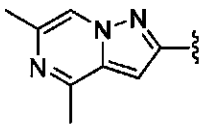
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化３３４】



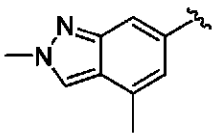
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化３３５】



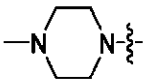
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化３３６】

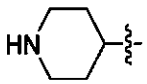


である。一部の実施形態では、Ｂは、

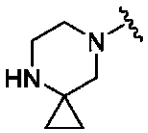
【化３３７】



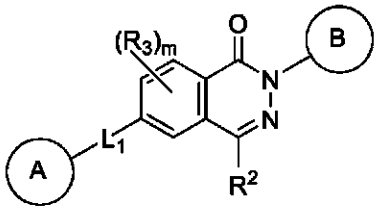
である。一部の実施形態では、Ｂは、
【化３３８】



である。一部の実施形態では、Ｂは、
【化３３９】



である。
【０３７６】
一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、式（Ｖ－ｃ）
【化３４０】



(V-c)

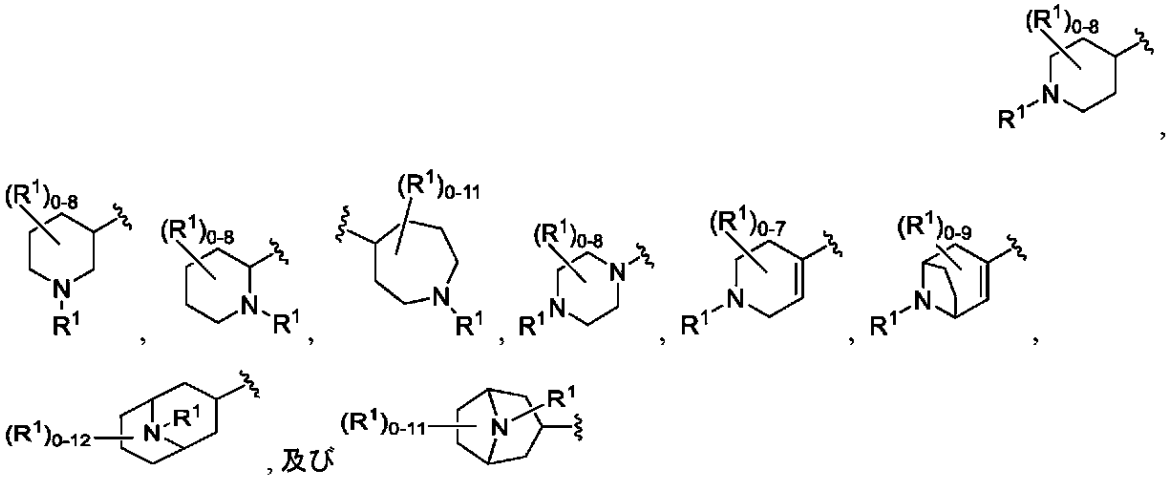
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体であり、式中、Ａ及びＢは、それぞれ独立に、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、これらのそれぞれは１個若しくは複数個のＲ^{1}で任意選択で置換されており；Ｌ^{1}は、独立に、非存在、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキレン、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｎ（Ｒ^{4}）Ｃ（Ｏ）－、又は－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4}）－であり、ここで、各アルキレン及びヘテロアルキレンは、１個若しくは複数個のＲ^{7}で任意選択で置換されており；各Ｒ^{1}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルケニレン－アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ヘテロアリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、オキソ、－ＯＲ^{A}、－ＮＲ^{B}Ｒ^{C}、－ＮＲ^{B}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、－ＮＯ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{B}Ｒ^{C}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{D}、又は－Ｓ（Ｏ）$_{x}$Ｒ^{D}であり、ここで、各アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のＲ^{5}で任意選択で置換されているか；或いは２個のＲ^{1}基は、それらが付着している原子と一緒になって、３～７員シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールを形成し、ここで、各シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のＲ^{5}で任意選択で置換されており；各Ｒ^{2}は、独立に、水素又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキルであり；Ｒ^{3}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、ハロ、シアノ、－ＯＲ^{A}、

－ＮＲ^{B}Ｒ^{C}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、又は－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{D}であり；Ｒ^{4}は、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキルであり；各Ｒ^{5}は、独立に、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、オキソ、シアノ、－ＯＲ^{A}、－ＮＲ^{B}Ｒ^{C}、－ＮＲ^{B}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、－ＮＯ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{B}Ｒ^{C}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{D}、又は－Ｓ（Ｏ）$_{x}$Ｒ^{D}であり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のＲ^{7}で任意選択で置換されており；各Ｒ^{7}は、独立に、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、オキソ、又は－ＯＲ^{A}であり；各Ｒ^{A}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、又は－Ｓ（Ｏ）$_{x}$Ｒ^{D}であり；各Ｒ^{B}及びＲ^{C}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、－ＯＲ^{A}であるか；或いはＲ^{B}及びＲ^{C}は、それらが付着している原子と一緒に、１個若しくは複数個のＲ^{9}で任意選択で置換されている３～７員ヘテロシクリル環を形成し；各Ｒ^{D}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－アリール、又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ヘテロアリールであり；各Ｒ^{9}は、独立に、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル又はハロであり；ｎは、０、１、又は２であり；ｘは、０、１、又は２である。

【０３７７】

一部の実施形態では、Ａは、１個若しくは複数個のＲ^{1}で任意選択で置換されているヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ａは、単環式窒素含有ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ａは、任意選択で置換されているピペリジニルである。一部の実施形態では、Ａは、

【化３４１】

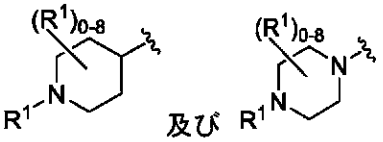


から選択され、式中、Ｒ^{1}は、本明細書に定義されている通りである。

【０３７８】

一部の実施形態では、Ａは、

【化３４２】

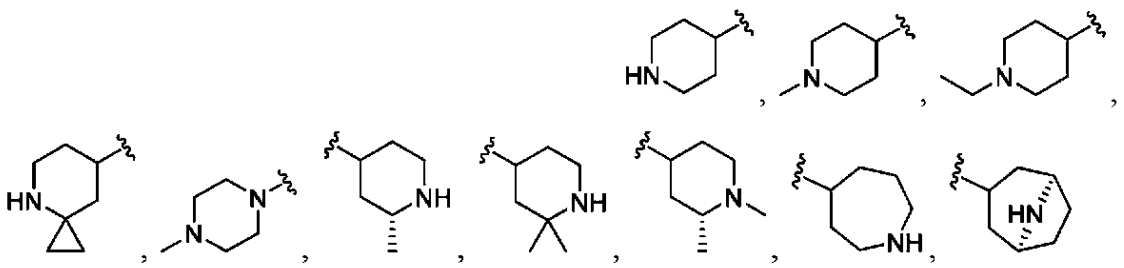


から選択され、式中、Ｒ１は、本明細書に定義されている通りである。

【０３７９】

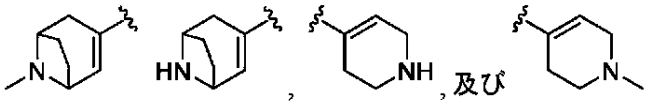
一部の実施形態では、Ａは、

【化３４３】



並びに

【化３４４】



から選択される。

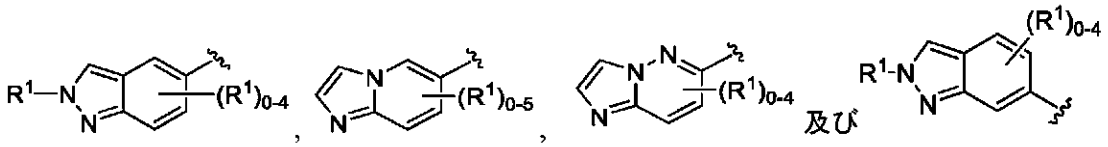
【０３８０】

一部の実施形態では、Ａは、ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ａは、窒素含有ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ａは、二環式窒素含有ヘテロアリールである。

【０３８１】

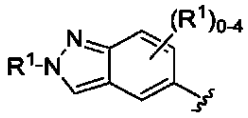
一部の実施形態では、Ａは、

【化３４５】



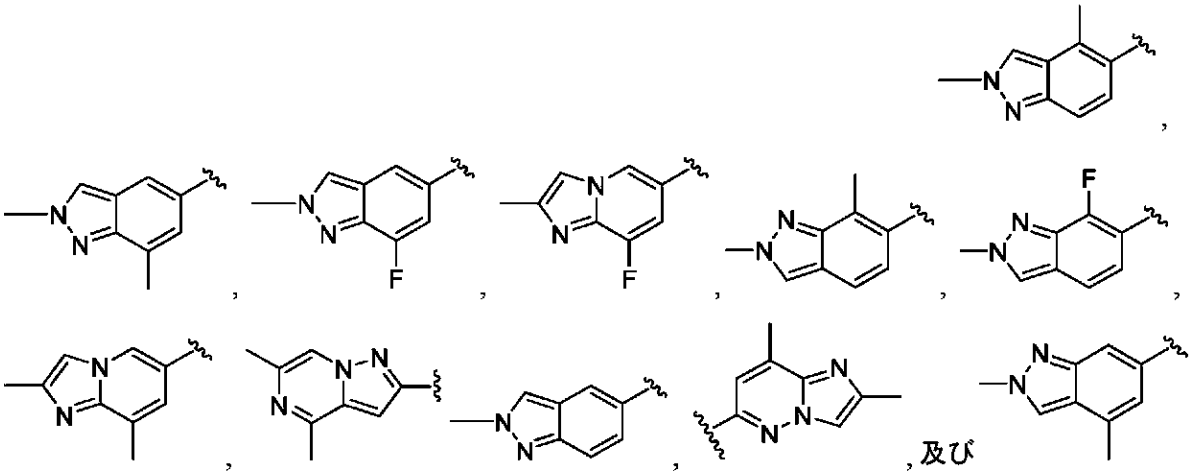
から選択される。一部の実施形態では、Ａは、

【化３４６】



であり、式中、Ｒ１は、本明細書に定義されている通りである。一部の実施形態では、Ａは、

【化３４７】

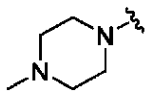


から選択される。

【０３８２】

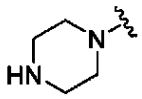
一部の実施形態では、Ａは、

【化３４８】



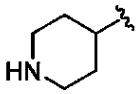
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化３４９】



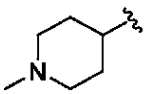
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化３５０】



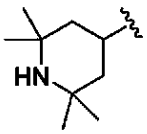
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化３５１】



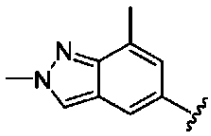
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化３５２】



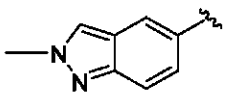
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化３５３】



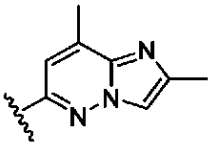
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化３５４】



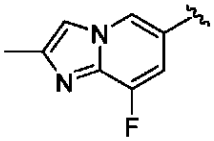
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化３５５】



である。一部の実施形態では、Ａは、

【化３５６】

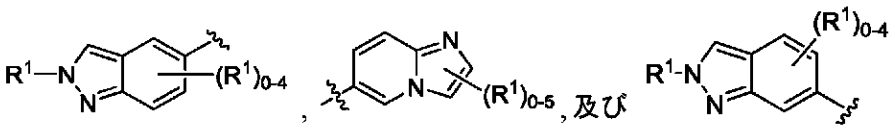


である。

【０３８３】

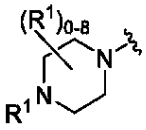
一部の実施形態では、Ｂは、ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、窒素含有ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、二環式窒素含有ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化３５７】



から選択される。一部の実施形態では、Ｂは、

【化３５８】

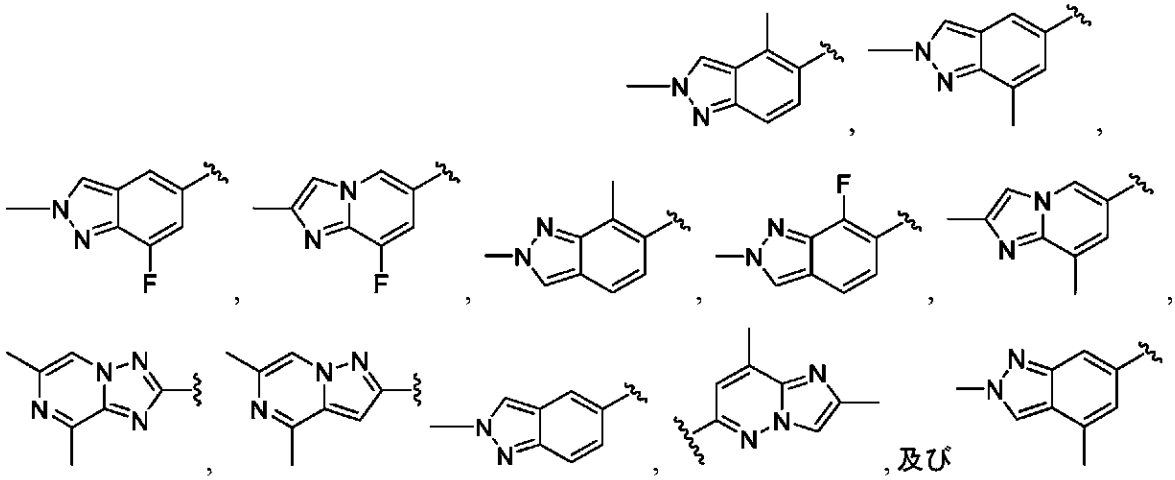


であり、式中、Ｒ^{1}は、本明細書に定義されている通りである。

【０３８４】

一部の実施形態では、Ｂは、

【化３５９】

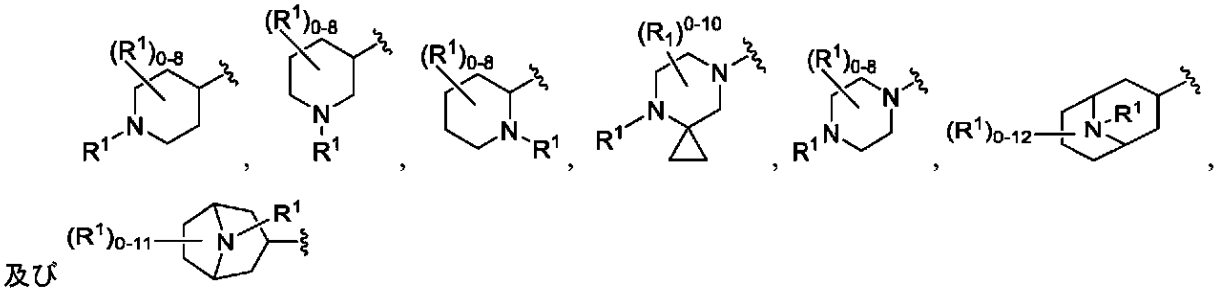


から選択される。

【０３８５】

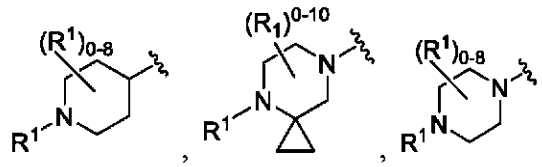
一部の実施形態では、Ｂは、ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、窒素含有ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、単環式窒素含有ヘテロシクリル又は二環式窒素含有ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化３６０】



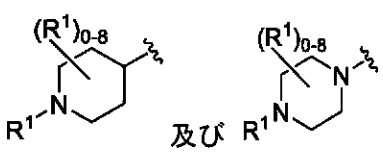
から選択され、式中、Ｒ^{1}は、本明細書に定義されている通りである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化３６１】



から選択され、式中、Ｒ^{1}は、本明細書に定義されている通りである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化３６２】

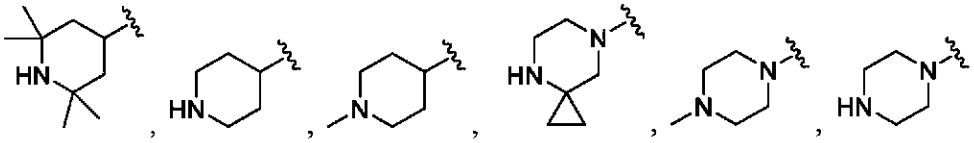


から選択され、式中、Ｒ^{1}は、本明細書に定義されている通りである。

【０３８６】

一部の実施形態では、Ｂは、

【化３６３】

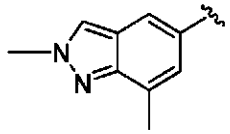


から選択される。

【０３８７】

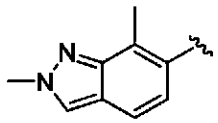
一部の実施形態では、Ｂは、

【化３６４】



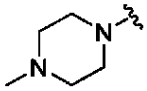
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化３６５】



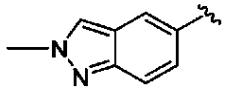
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化３６６】



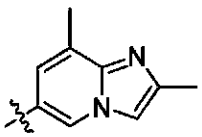
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化３６７】



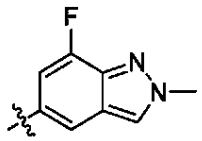
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化３６８】



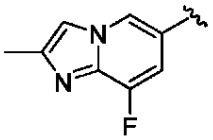
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化３６９】



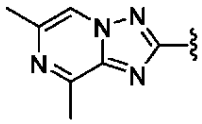
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化３７０】



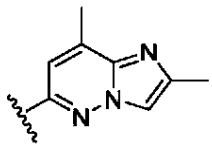
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化３７１】



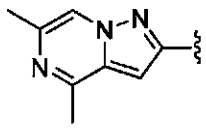
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化３７２】



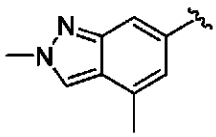
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化３７３】



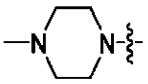
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化３７４】

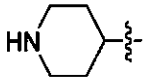


である。一部の実施形態では、Ｂは、

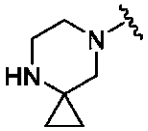
【化３７５】



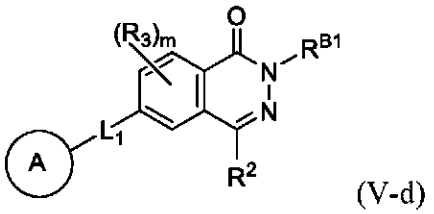
である。一部の実施形態では、Ｂは、
【化３７６】



である。一部の実施形態では、Ｂは、
【化３７７】



である。
【０３８８】
一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、式（Ｖ－ｄ）
【化３７８】



(V-d)

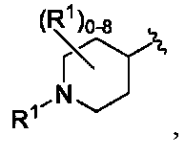
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体であり、式中、Ａは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、これらのそれぞれは１個若しくは複数個のＲ^{1}で任意選択で置換されており；Ｒ^{B1}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキルであり、これらのそれぞれは、Ｒ^{10}で任意選択で置換されており；Ｌ^{1}は、独立に、非存在、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキレン、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｎ（Ｒ^{4}）Ｃ（Ｏ）－、又は－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4}）－であり、ここで、各アルキレン及びヘテロアルキレンは、１個若しくは複数個のＲ^{7}で任意選択で置換されており；各Ｒ^{1}は、独立に、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルケニレン－アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ヘテロアリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、オキソ、－ＯＲ^{A}、－ＮＲ^{B}Ｒ^{C}、－ＮＲ^{B}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、－ＮＯ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{B}Ｒ^{C}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{D}、又は－Ｓ（Ｏ）$_{x}$Ｒ^{D}であり、ここで、各アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のＲ^{5}で任意選択で置換されているか；或いは２個のＲ^{1}基は、それらが付着している原子と一緒になって、３～７員シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールを形成し、ここで、各シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のＲ^{5}で任意選択で置換されており；各Ｒ^{2}は、独立に、水素又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキルであり；Ｒ^{3}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$－アルケニル、Ｃ$_{2}$

～Ｃ$_6$－アルキニル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－ヘテロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－ハロアルキル、ハロ、シアノ、－ＯＲ^A、－ＮＲ^{B}Ｒ^C、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^D、又は－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{D}であり；Ｒ^{4}は、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、又はＣ$_1$～Ｃ$_6$－ハロアルキルであり；各Ｒ^{5}は、独立に、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$－アルケニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$－アルキニル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－ヘテロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、オキソ、シアノ、－ＯＲ^A、－ＮＲ^{B}Ｒ^C、－ＮＲ^{B}Ｃ（Ｏ）Ｒ^D、－ＮＯ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{B}Ｒ^C、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^D、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^D、又は－Ｓ（Ｏ）$_x$Ｒ^{D}であり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、１個若しくは複数個のＲ^{7}で任意選択で置換されており；各Ｒ^{7}は、独立に、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－ヘテロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、オキソ、又は－ＯＲ^{A}であり；各Ｒ^{A}は、独立に、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン－アリール、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン－ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^D、又は－Ｓ（Ｏ）$_x$Ｒ^{D}であり；各Ｒ^{B}及びＲ^{C}は、独立に、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、－ＯＲ^{A}であるか；或いはＲ^{B}及びＲ^{C}は、それらが付着している原子と一緒に、１個若しくは複数個のＲ^{9}で任意選択で置換されている３～７員ヘテロシクリル環を形成し；各Ｒ^{D}は、独立に、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン－アリール、又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン－ヘテロアリールであり；各Ｒ^{9}及びＲ^{10}は、独立に、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル又はハロであり；ｎは、０、１、又は２であり；ｘは、０、１、又は２である。

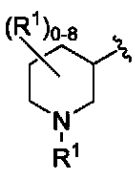
【０３８９】

一部の実施形態では、Ａは、１個若しくは複数個のＲ^{1}で任意選択で置換されているヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ａは、単環式窒素含有ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ａは、任意選択で置換されているピペリジニルである。一部の実施形態では、Ａは、

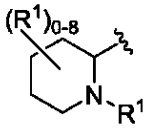
【化３７９】



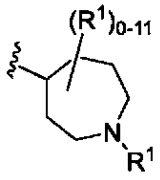
,



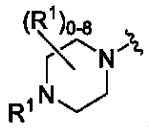
,



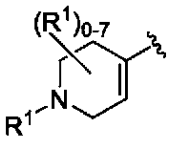
,



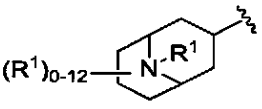
,



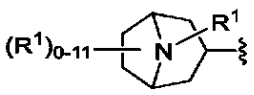
,



,



,及び

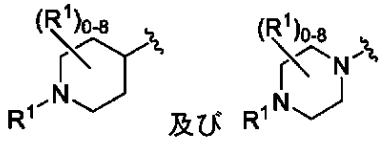


から選択され、式中、Ｒ^{1}は、本明細書に定義されている通りである。

【０３９０】

一部の実施形態では、Ａは、

【化３８０】

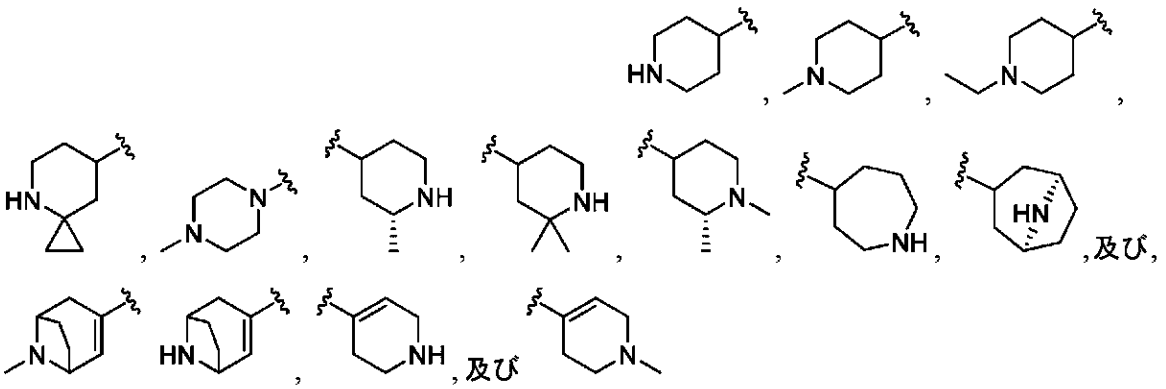


から選択され、式中、Ｒ^{1}は、本明細書に定義されている通りである。

【０３９１】

一部の実施形態では、Ａは、

【化３８１】



から選択される。

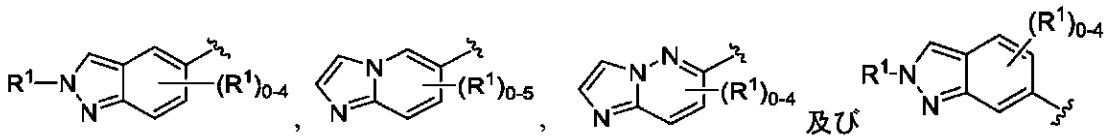
【０３９２】

一部の実施形態では、Ａは、ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ａは、窒素含有ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ａは、二環式窒素含有ヘテロアリールである。

【０３９３】

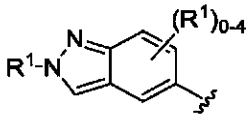
一部の実施形態では、Ａは、

【化３８２】



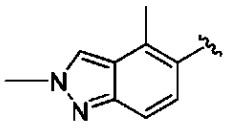
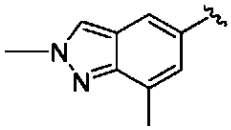
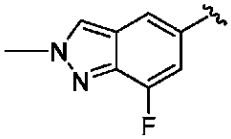
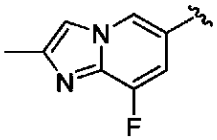
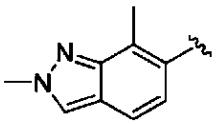
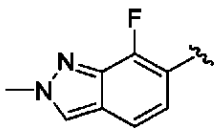
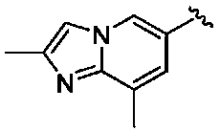
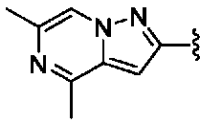
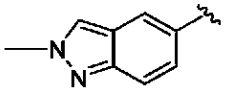
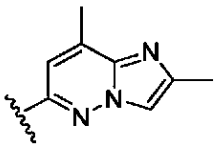
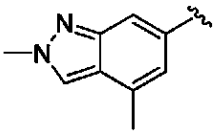
から選択される。一部の実施形態では、Ａは、

【化３８３】



であり、式中、Ｒ^{1}は、本明細書に定義されている通りである。一部の実施形態では、Ａは、

【化３８４】

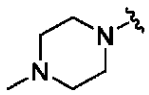

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,及び


から選択される。

【０３９４】

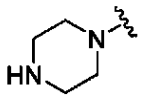
一部の実施形態では、Ａは、

【化３８５】



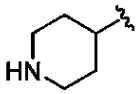
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化３８６】



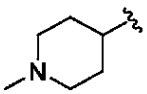
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化３８７】



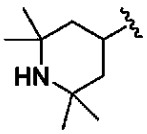
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化３８８】



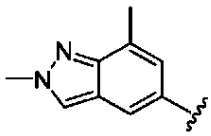
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化３８９】



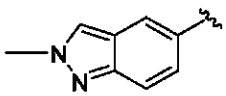
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化３９０】



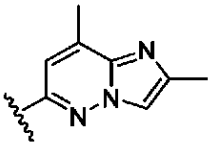
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化３９１】



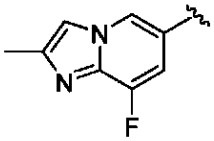
である。一部の実施形態では、Ａは、

【化３９２】



である。一部の実施形態では、Ａは、

【化３９３】

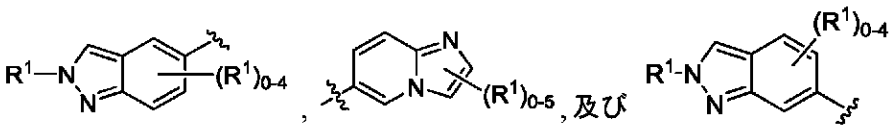


である。

【０３９５】

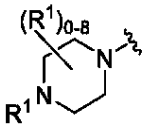
一部の実施形態では、Ｂは、ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、窒素含有ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、二環式窒素含有ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化３９４】



から選択される。一部の実施形態では、Ｂは、

【化３９５】

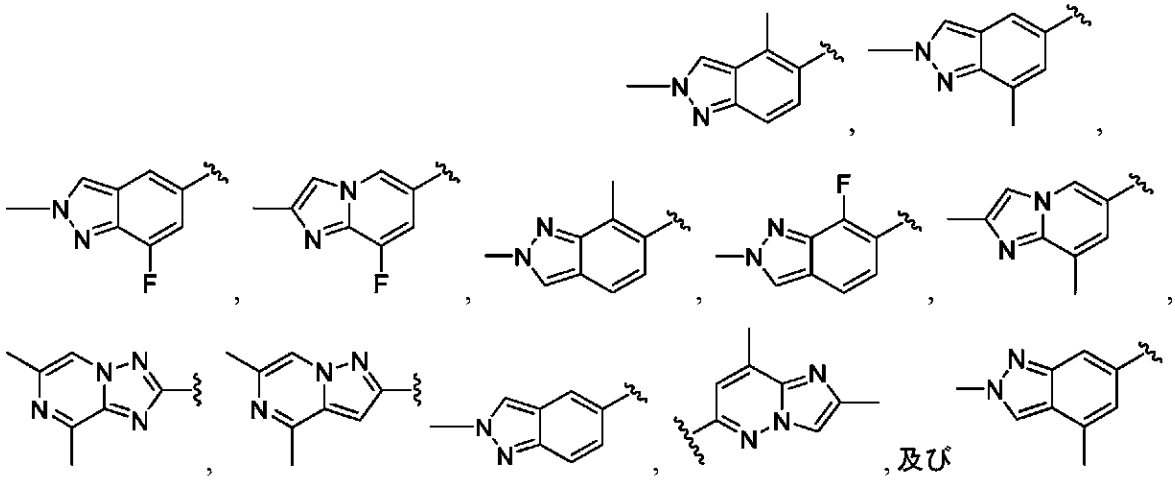


であり、式中、Ｒ^{1}は、本明細書に定義されている通りである。

【０３９６】

一部の実施形態では、Ｂは、

【化３９６】

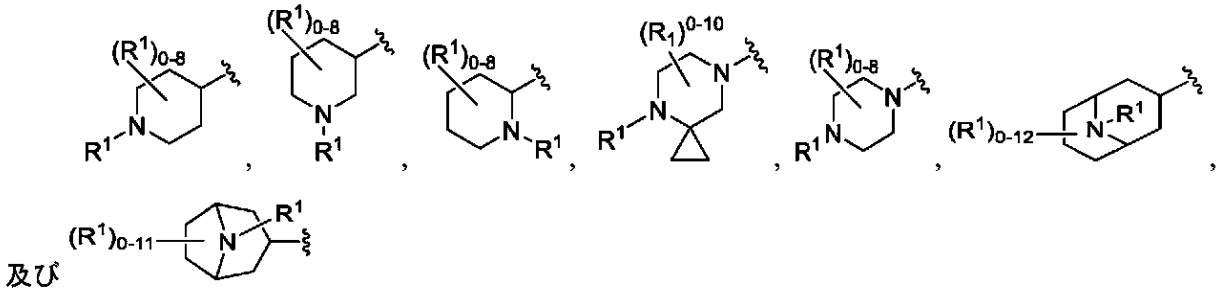


から選択される。

【０３９７】

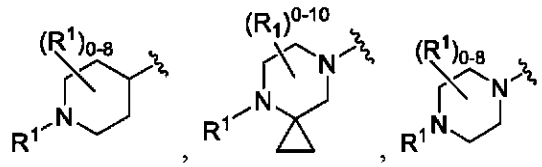
一部の実施形態では、Ｂは、ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、窒素含有ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、単環式窒素含有ヘテロシクリル又は二環式窒素含有ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化３９７】



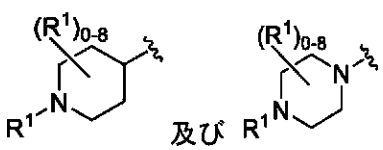
から選択され、式中、Ｒ^{1}は、本明細書に定義されている通りである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化３９８】



から選択され、式中、Ｒ^{1}は、本明細書に定義されている通りである。一部の実施形態では、Ｂは、

【化３９９】

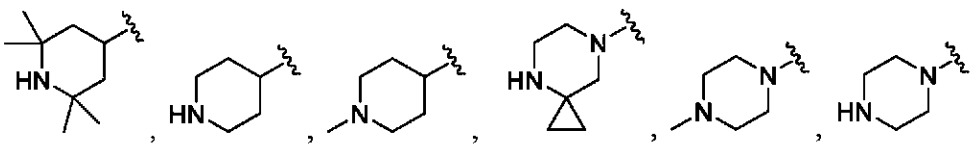


から選択され、式中、Ｒ^{1}は、本明細書に定義されている通りである。

【０３９８】

一部の実施形態では、Ｂは、

【化４００】

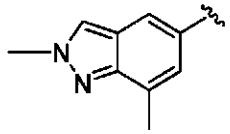


から選択される。

【０３９９】

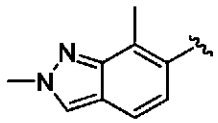
一部の実施形態では、Ｂは、

【化４０１】



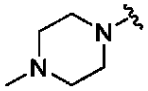
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化４０２】



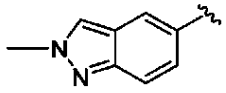
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化４０３】



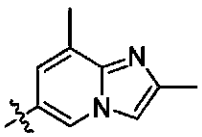
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化４０４】



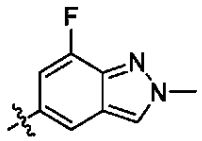
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化４０５】



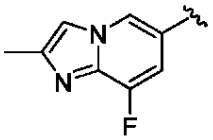
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化４０６】



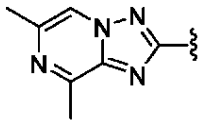
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化４０７】



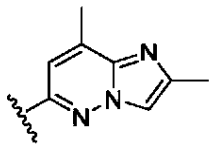
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化４０８】



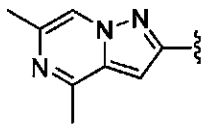
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化４０９】



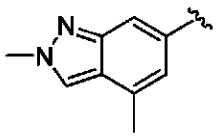
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化４１０】



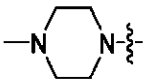
である。一部の実施形態では、Ｂは、

【化４１１】

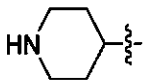


である。一部の実施形態では、Ｂは、

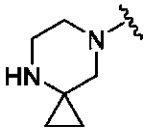
【化４１２】



である。一部の実施形態では、Ｂは、
【化４１３】

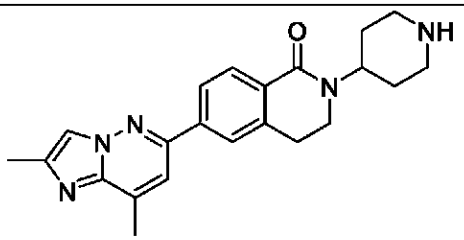
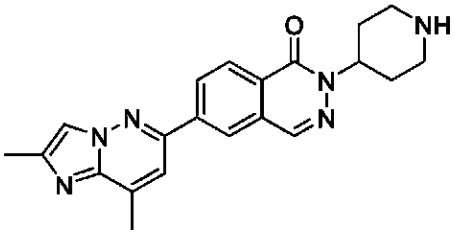
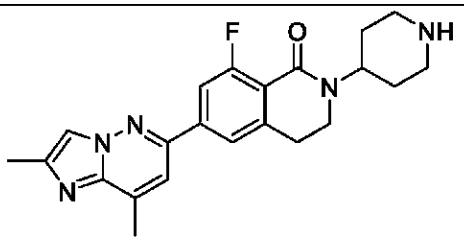


である。一部の実施形態では、Ｂは、
【化４１４】



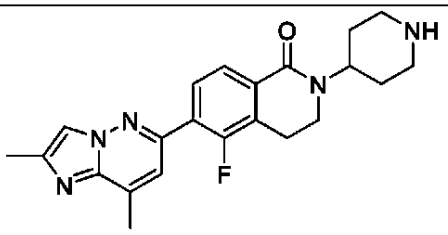
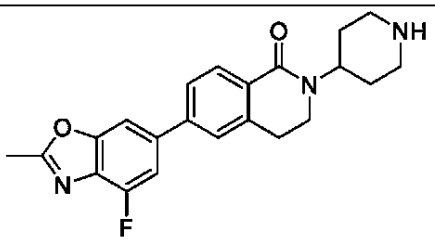
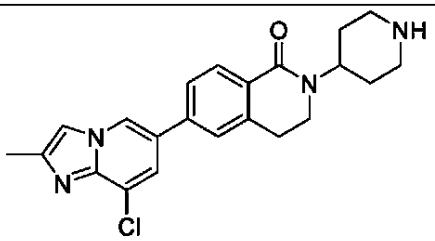
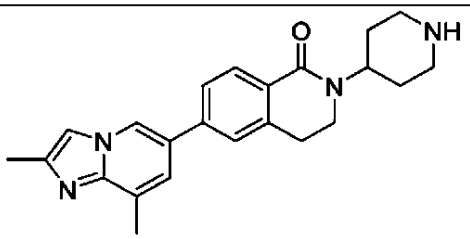
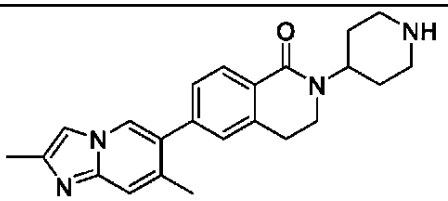
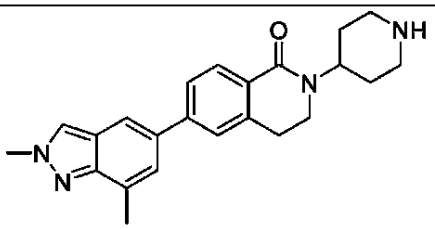
である。
【０４００】
一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、表５における化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体から選択される。
【０４０１】
【表２５】

表5. 例示的な式(V)の化合物

化合物番号	構造
185	
186	
187	

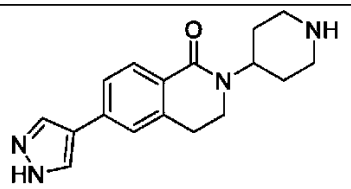
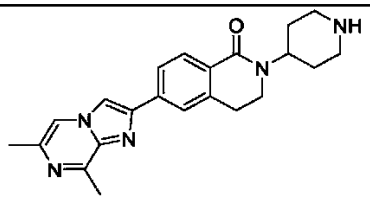
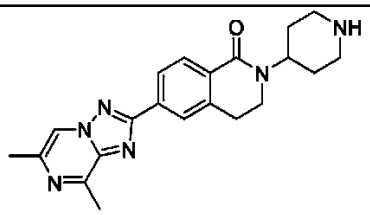
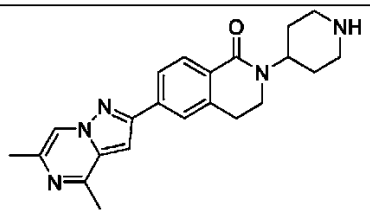
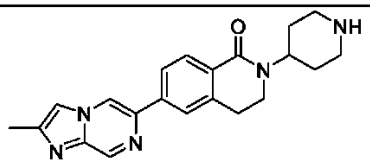
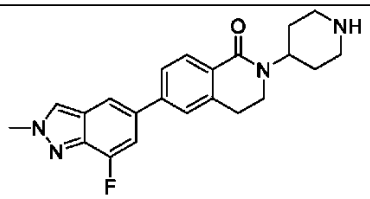
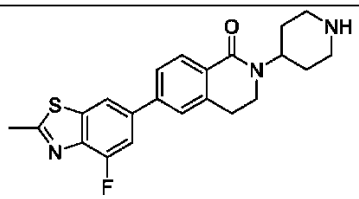
【０４０２】

【表２６】

188	
215	
216	
217	
218	
219	

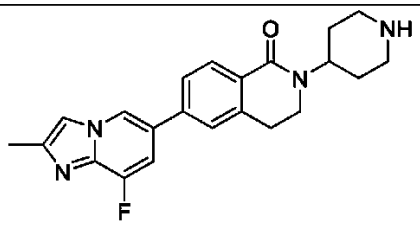
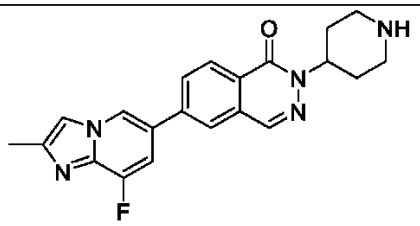
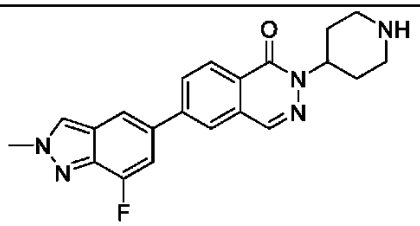
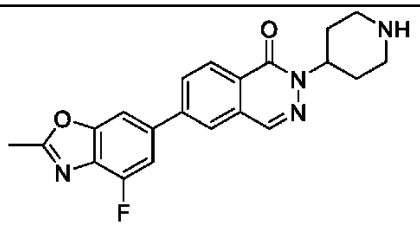
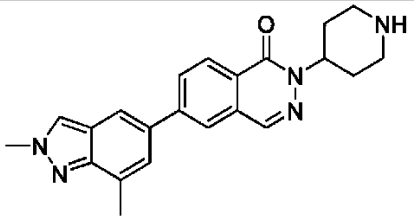
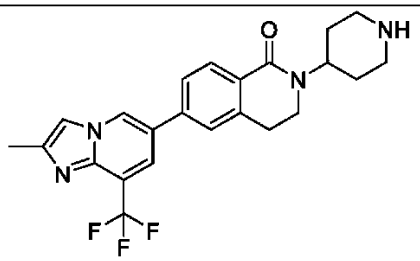
【０４０３】

【表２７】

220	
221	
222	
223	
224	
225	
226	

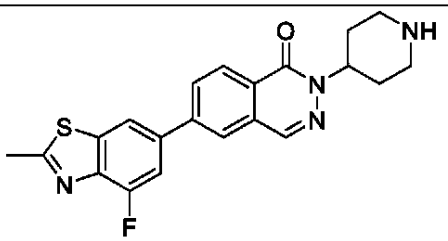
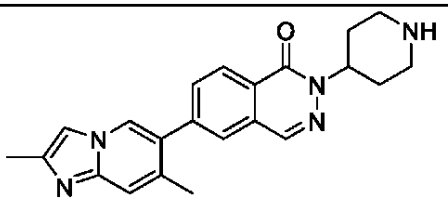
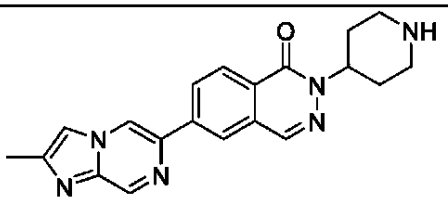
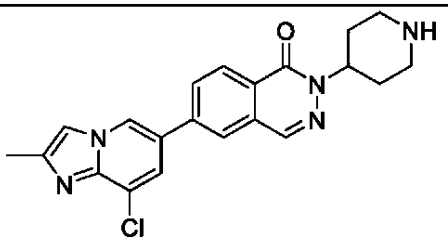
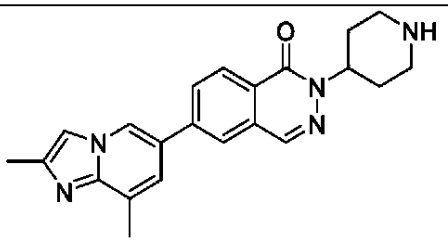
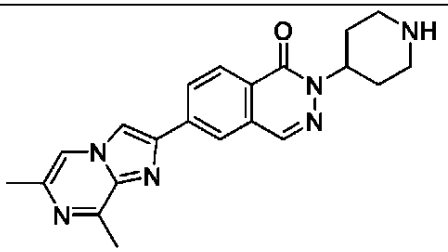
【０４０４】

【表２８】

247	
248	
249	
250	
251	
252	

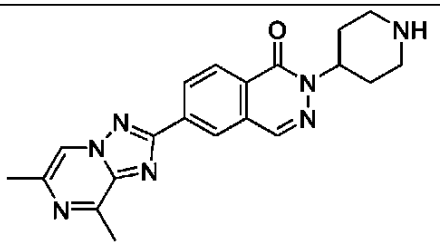
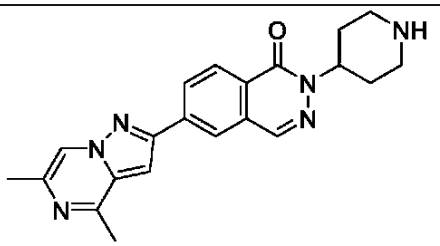
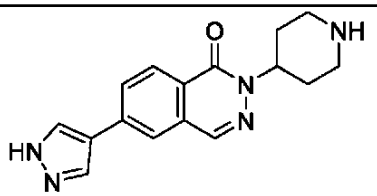
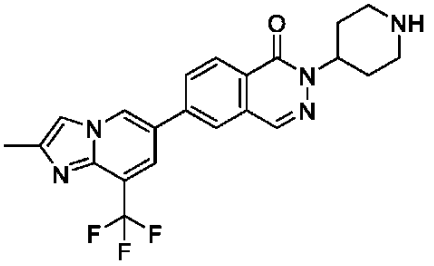
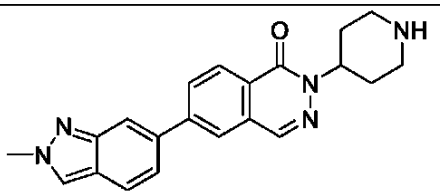
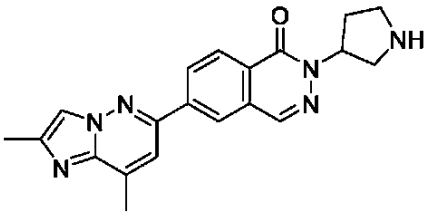
【０４０５】

【表２９】

253	
254	
255	
256	
257	
258	

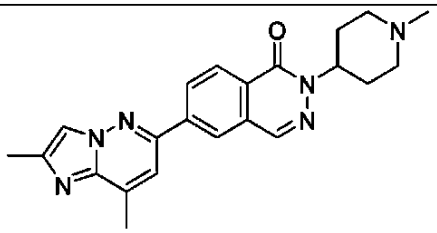
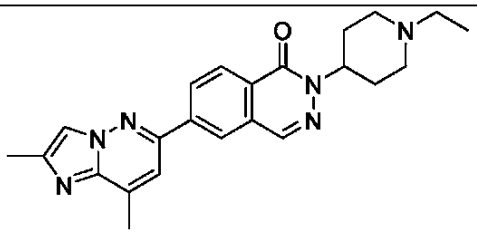
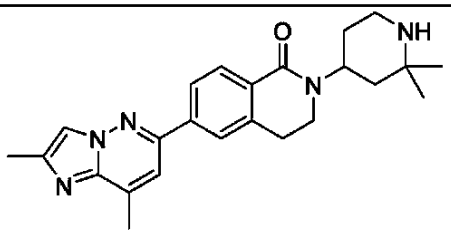
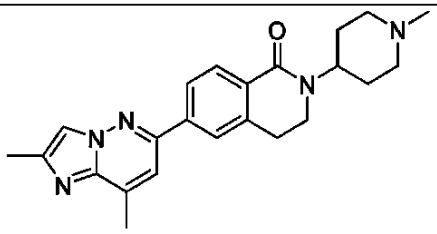
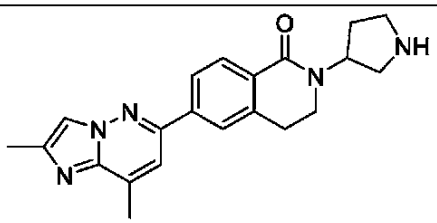
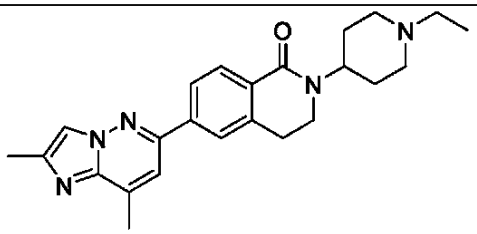
【０４０６】

【表３０】

259	
260	
261	
262	
263	
264	

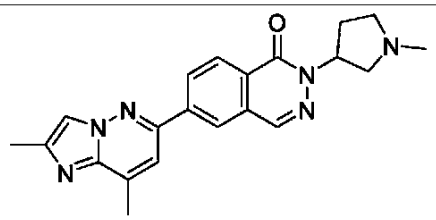
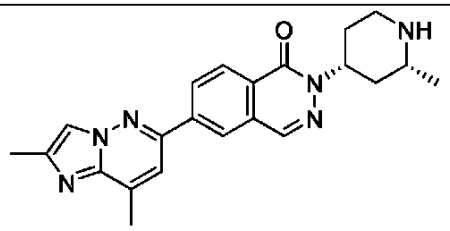
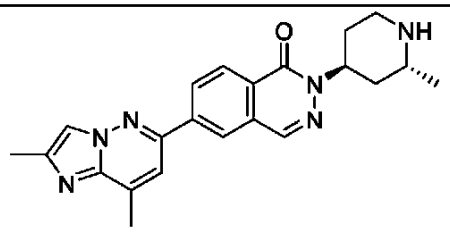
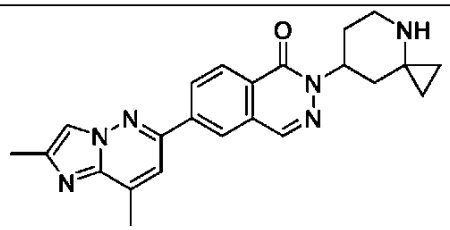
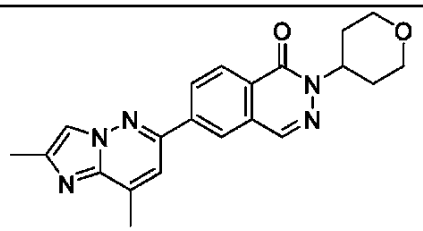
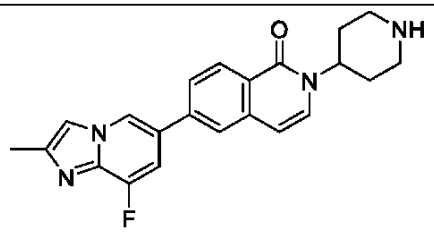
【０４０７】

【表３１】

265	
266	
267	
268	
269	
270	

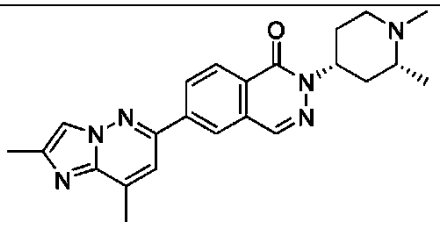
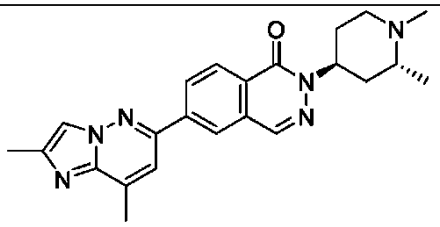
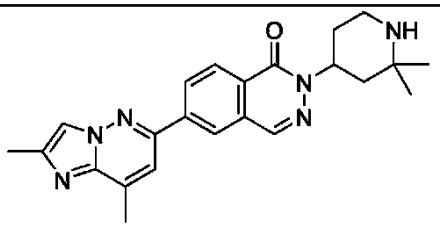
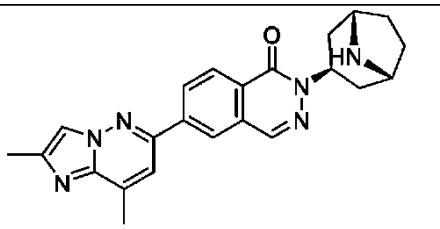
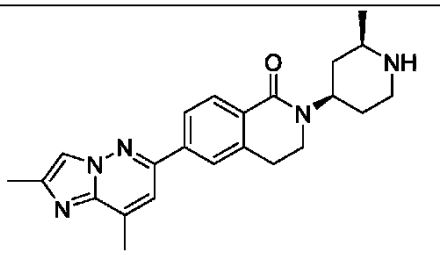
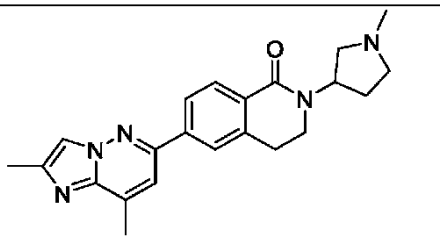
【０４０８】

【表３２】

271	
272	
273	
274	
275	
276	

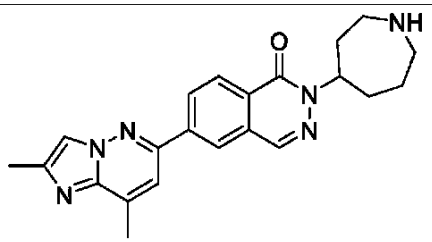
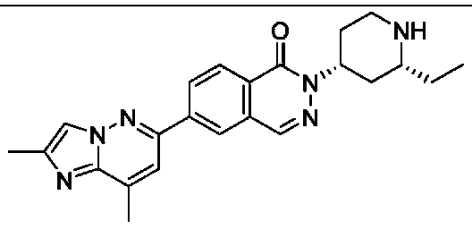
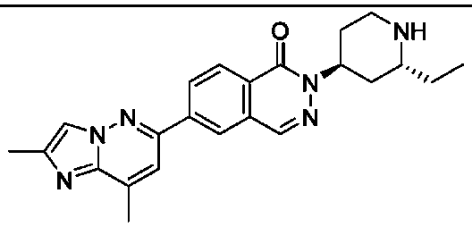
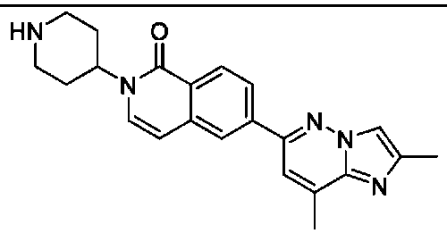
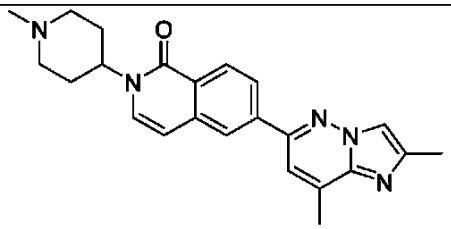
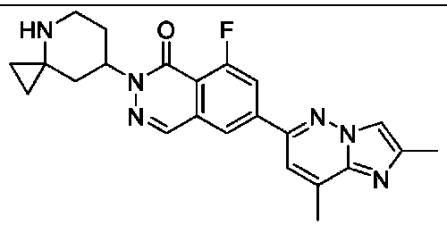
【０４０９】

【表３３】

277	
278	
279	
280	
281	
282	

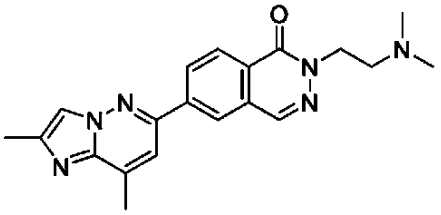
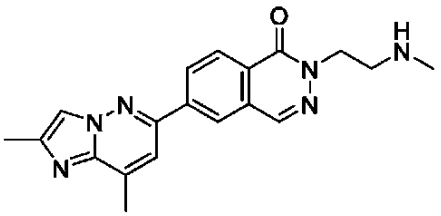
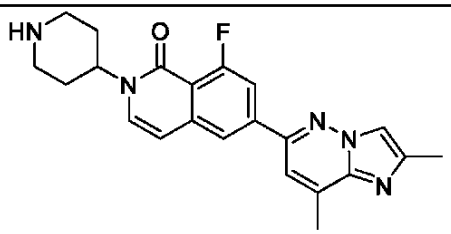
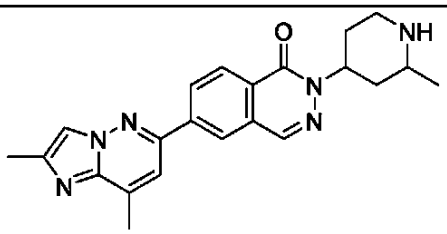
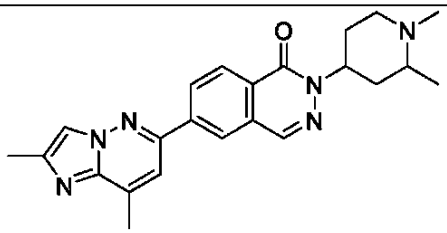
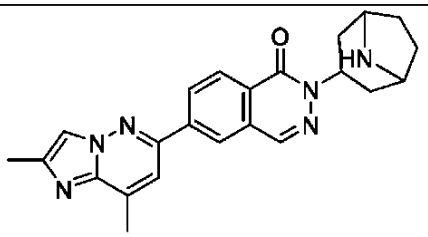
【０４１０】

【表３４】

283	
304	
305	
309	
310	
312	

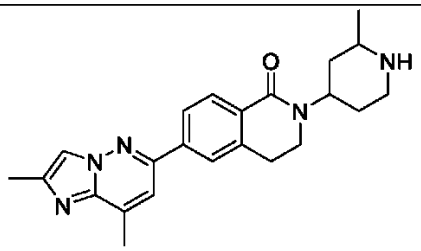
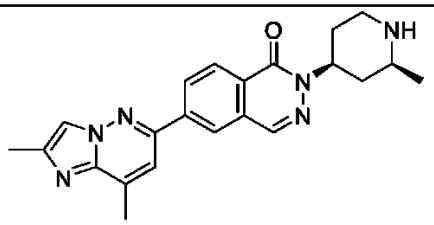
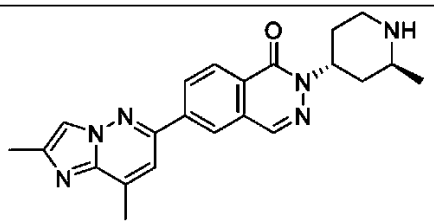
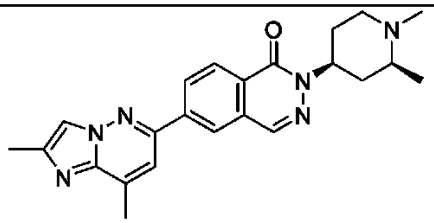
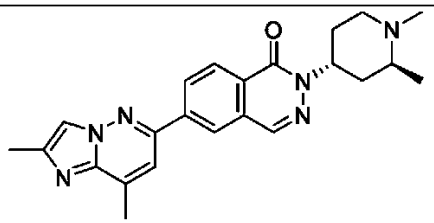
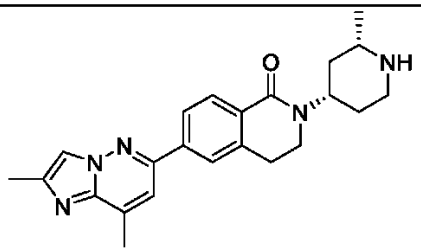
【０４１１】

【表３５】

313	
314	
322	
324	
325	
326	

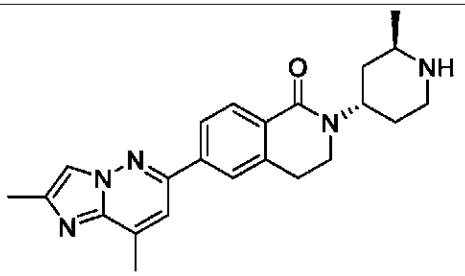
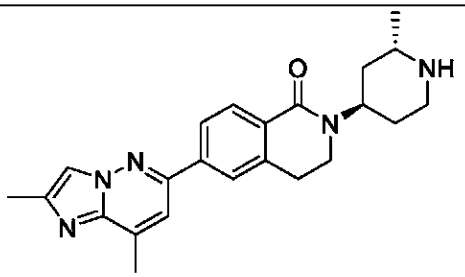
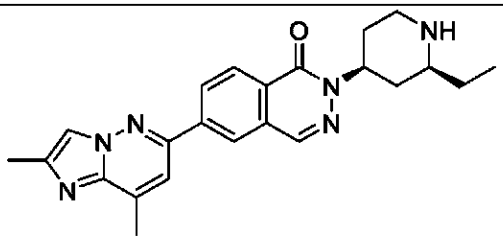
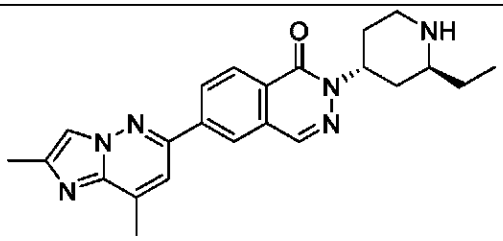
【０４１２】

【表３６】

327	
328	
329	
330	
331	
332	

【０４１３】

【表３７】

333	
334	
335	
336	

【０４１４】
一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、非存在であり；Ｙは、Ｃ（Ｒ^{6a}）（Ｒ^{6b}）（例えば、ＣＨ$_{2}$）であり；各Ｒ^{2}は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、２である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物１８５、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４１５】
一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、非存在であり；Ｙは、Ｎであり；Ｒ^{2}は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、１である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物１８６、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４１６】
一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、非存在であり；Ｙは、Ｃ（Ｒ^{6a}）

（R^{6b}）（例えば、CH_2）であり；各R^2は、水素であり；R^3は、ハロ（例えば、Ｆ）であり；ｍは、１であり；ｎは、２である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物１８７、１８８、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４１７】

一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、４－フルオロ－２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾリル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｙは、Ｃ（R^{6a}）（R^{6b}）（例えば、CH_2）であり；各R^2は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、２である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２１５、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４１８】

一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、８－クロロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｙは、Ｃ（R^{6a}）（R^{6b}）（例えば、CH_2）であり；各R^2は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、２である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２１６、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４１９】

一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｙは、Ｃ（R^{6a}）（R^{6b}）（例えば、CH_2）であり；各R^2は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、２である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２１７、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４２０】

一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，７－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｙは、Ｃ（R^{6a}）（R^{6b}）（例えば、CH_2）であり；各R^2は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、２である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２１８、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４２１】

一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｙは、Ｃ（R^{6a}）（R^{6b}）（例えば、CH_2）であり；各R^2は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、２である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２１９、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４２２】

一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピラゾリル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｙは、Ｃ（R^{6a}）（R^{6b}）（例えば、CH_2）であり；各R^2は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、２である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２２０、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４２３】

一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、６，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｙは、Ｃ（R^{6a}）（

R^{6b}）（例えば、CH_2）であり；各R^2は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、２である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２２１、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４２４】

一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、６，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｙは、Ｃ（R^{6a}）（R^{6b}）（例えば、CH_2）であり；各R^2は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、２である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２２２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４２５】

一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、４，６－ジメチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｙは、Ｃ（R^{6a}）（R^{6b}）（例えば、CH_2）であり；各R^2は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、２である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２２３、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４２６】

一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｙは、Ｃ（R^{6a}）（R^{6b}）（例えば、CH_2）であり；各R^2は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、２である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２２４、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４２７】

一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、７－フルオロ－２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｙは、Ｃ（R^{6a}）（R^{6b}）（例えば、CH_2）であり；各R^2は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、２である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２２５、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４２８】

一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、４－フルオロ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾリル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｙは、Ｃ（R^{6a}）（R^{6b}）（例えば、CH_2）であり；各R^2は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、２である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２２６、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４２９】

一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｙは、Ｃ（R^{6a}）（R^{6b}）（例えば、CH_2）であり；各R^2は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、２である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２４７、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４３０】

一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｙは、Ｎで

あり；R^2は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、１である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２４８、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４３１】

一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、７－フルオロ－２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、１である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２４９、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４３２】

一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、４－フルオロ－２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾリル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、１である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２５０、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４３３】

一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、１である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２５１、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４３４】

一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２－メチル－８－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、１である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２５２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４３５】

一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、４－フルオロ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾリル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、１である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２５３、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４３６】

一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，７－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、１である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２５４、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４３７】

一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、１である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は

、化合物２５５、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４３８】

一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、８－クロロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、１である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２５６、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４３９】

一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、１である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２５７、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４４０】

一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、６，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、１である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２５８、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４４１】

一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、６，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、１である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２５９、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４４２】

一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、４，６－ジメチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、１である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２６０、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４４３】

一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピラジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、１である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２６１、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４４４】

一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２－メチル－８－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；L^1及びL^2は、非存在であり；Ｙは、Ｎであり；R^2は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、１である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２６２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４４５】
一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２－メチル－２Ｈ－インダゾリル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｙは、Ｎであり；$Ｒ^{2}$は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、１である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２６３、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。
【０４４６】
一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピロリジニル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｙは、Ｎであり；$Ｒ^{2}$は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、１である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２６４、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。
【０４４７】
一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペリジニル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｙは、Ｎであり；$Ｒ^{2}$は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、１である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２６５、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。
【０４４８】
一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－エチルピペリジニル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｙは、Ｎであり；$Ｒ^{2}$は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、１である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２６６、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。
【０４４９】
一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、２，２－ジメチルピペリジニル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｙは、Ｃ（$Ｒ^{6a}$）（$Ｒ^{6b}$）（例えば、$ＣＨ_{2}$）であり；各$Ｒ^{2}$は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、２である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２６７、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。
【０４５０】
一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペリジニル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｙは、Ｃ（$Ｒ^{6a}$）（$Ｒ^{6b}$）（例えば、$ＣＨ_{2}$）であり；各$Ｒ^{2}$は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、２である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２６８、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。
【０４５１】
一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピロリジニル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｙは、Ｃ（$Ｒ^{6a}$）（$Ｒ^{6b}$）（例えば、$ＣＨ_{2}$）であり；各$Ｒ^{2}$は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、２である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２６９、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４５２】
一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－エチルピペリジニル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、非存在であり；Ｙは、Ｃ（Ｒ^{6a}）（Ｒ^{6b}）（例えば、ＣＨ$_{2}$）であり；各Ｒ^{2}は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、２である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２７０、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。
【０４５３】
一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピロリジニル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、非存在であり；Ｙは、Ｎであり；Ｒ^{2}は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、１である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２７１、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。
【０４５４】
一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、２－メチルピペリジン）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、非存在であり；Ｙは、Ｎであり；Ｒ^{2}は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、１である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２７２、２７３、３２４、３２８、３２９、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。
【０４５５】
一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、４－アザスピロ［２．５］オクタニル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、非存在であり；Ｙは、Ｎであり；Ｒ^{2}は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、１である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２７４、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。
【０４５６】
一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、非存在であり；Ｙは、Ｎであり；Ｒ^{2}は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、１である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２７５、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。
【０４５７】
一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、非存在であり；Ｙは、Ｃ（Ｒ^{6a}）（例えば、ＣＨ）であり；Ｒ^{2}は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、１である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２７６、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。
【０４５８】
一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチル２－メチルピペリジン）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、非存在であり；Ｙは、Ｎであり；Ｒ^{2}は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、１である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２７７、２７８、３２５、３３０、３３１、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。
【０４５９】

一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、２，２－ジメチルピペリジニル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、非存在であり；Ｙは、Ｎであり；Ｒ^{2}は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、１である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２７９、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４６０】

一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、８－アザビシクロ［３．２．１］オクタニル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、非存在であり；Ｙは、Ｎであり；Ｒ^{2}は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、１である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２８０、３２６、３３２、３３３、３３４、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４６１】

一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、２－メチルピペリジニル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、非存在であり；Ｙは、Ｃ（Ｒ^{6a}）（Ｒ^{6b}）（例えば、ＣＨ$_{2}$）であり；各Ｒ^{2}は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、２である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２８１、３２７、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４６２】

一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピロリジニル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、非存在であり；Ｙは、Ｃ（Ｒ^{6a}）（Ｒ^{6b}）（例えば、ＣＨ$_{2}$）であり；各Ｒ^{2}は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、２である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２８２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４６３】

一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、アゼパニル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、非存在であり；Ｙは、Ｎであり；Ｒ^{2}は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、１である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物２８３、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４６４】

一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、２－エチルピペリジニル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、非存在であり；Ｙは、Ｎであり；Ｒ^{2}は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、１である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物３０４、３０５、３２８、３３５、３３６、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４６５】

一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル）であり；Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、非存在であり；Ｙは、Ｃ（Ｒ^{6a}）（例えば、ＣＨ）であり；Ｒ^{2}は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、１である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物３０９、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。

【０４６６】
一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ－メチルピペリジニル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｙは、Ｃ（$Ｒ^{6a}$）（例えば、ＣＨ）であり；$Ｒ^{2}$は、水素であり；ｍは、０であり；ｎは、１である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物３１０、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。
【０４６７】
一部の実施形態では、式（Ｖ）について、Ａは、二環式ヘテロシクリル（例えば、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジル）であり；Ｂは、単環式ヘテロシクリル（例えば、４－アザスピロ［２．５］オクタニル）であり；$Ｌ^{1}$及び$Ｌ^{2}$は、非存在であり；Ｙは、Ｎであり；$Ｒ^{2}$は、水素であり；$Ｒ^{3}$は、ハロ（例えば、Ｆ）であり；ｍは、１であり；ｎは、１である。一部の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、化合物３１２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体である。
【０４６８】
医薬組成物、キット、及び投与
本発明は、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、例えば、本明細書に記載のような式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、又は薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体と、任意選択で薬学的に許容される添加剤とを含む医薬組成物を提供する。ある特定の実施形態では、本明細書に記載されている医薬組成物は、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び任意選択で薬学的に許容される添加剤を含む。ある特定の実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体は、医薬組成物中で有効量で提供される。ある特定の実施形態では、有効量は、治療的有効量である。ある特定の実施形態では、有効量は、予防的有効量である。
【０４６９】
本明細書に記載されている医薬組成物は、薬理学の当技術分野において公知の任意の方法によって調製することができる。一般に、このような調製方法は、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物（「活性成分」）と担体及び／又は１種若しくは複数種の他の補助成分とを組み合わせるステップと、次いで、必要及び／又は望ましい場合、生成物を望ましい単回用量又は複数用量単位へと成形及び／又は包装するステップとを含む。
【０４７０】
医薬組成物は、単一単位用量として、及び／又は複数の単一単位用量として、一括で調製し、包装し、且つ／又は販売することができる。本明細書において使用する場合、「単位用量」は、所定の量の活性成分を含む医薬組成物の別個の量である。活性成分の量は一般に、対象へと投与される活性成分の投与量及び／又はこのような投与量の好都合な画分、例えば、このような投与量の２分の１若しくは３分の１と等しい。
【０４７１】
本発明の医薬組成物中の活性成分、薬学的に許容される添加剤、及び／又は任意のさらなる成分の相対量は、処置される対象のアイデンティティー、サイズ及び／又は状態によって、さらに組成物が投与される経路によって変化する。例として、組成物は、０．１％～１００％（ｗ／ｗ）の活性成分を含み得る。
【０４７２】
用語「薬学的に許容される添加剤」は、それと共に製剤化される化合物の薬理活性を破壊しない無毒性の担体、アジュバント、賦形剤、又はビヒクルを指す。本発明の医薬組成物の製造において有用な薬学的に許容される添加剤は、医薬製剤の技術分野で周知のもののいずれかであり、不活性な賦形剤、分散化剤及び／又は造粒剤、表面活性剤及び／又は乳化剤、崩壊剤、結合剤、保存剤、緩衝剤、滑沢剤、及び／又は油を含む。本発明の医薬

組成物の製造において有用な薬学的に許容される添加剤には、これらに限定されないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えば、ホスフェート、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分的グリセリド混合物、水、塩又は電解質、例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースをベースとする物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン－ポリオキシプロピレン－ブロックポリマー、ポリエチレングリコール及び羊毛脂が含まれる。

【０４７３】

本発明の組成物は、経口的、非経口的（皮下、筋内、静脈内及び皮内を含めた）、吸入スプレーにより、局所的、直腸、経鼻、口腔内頬側、経膣的又は埋込レザバーを介して投与し得る。一部の実施形態では、提供する化合物又は組成物は、静脈内に及び／又は経口的に投与可能である。

【０４７４】

用語「非経口」は、本明細書において使用するように、皮下、静脈内、筋内、眼球内、硝子体内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、くも膜下腔内、肝臓内、腹腔内、病巣内及び頭蓋内の注射又は注入技術を含む。好ましくは、組成物は、経口的、皮下、腹腔内、又は静脈内に投与される。本発明の組成物の無菌の注射可能な形態は、水性又は油性の懸濁液であり得る。これらの懸濁液は、適切な分散化剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を使用して当技術分野で公知の技術によって製剤化し得る。無菌の注射可能な調製物はまた、無毒性の非経口的に許容される賦形剤又は溶媒中の無菌の注射可能な溶液又は懸濁液、例えば、１，３－ブタンジオール中の溶液であり得る。用い得る許容されるビヒクル及び溶媒の中には、水、リンゲル液及び等張食塩液がある。さらに、無菌の不揮発性油は、溶媒又は懸濁媒として従来用いられる。

【０４７５】

本発明の薬学的に許容される組成物は、これらに限定されないが、カプセル剤、錠剤、水性懸濁剤又は溶液剤を含めた、任意の経口的に許容される剤形で経口的に投与し得る。経口使用のための錠剤の場合、一般に使用される担体は、ラクトース及びトウモロコシデンプンを含む。滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムをまた典型的には加える。カプセル剤形態での経口投与のために、有用な賦形剤は、ラクトース及び乾燥トウモロコシデンプンを含む。水性懸濁剤が経口使用のために必要とされるとき、活性成分を乳化剤及び懸濁化剤と合わせる。必要に応じて、ある特定の甘味剤、香味剤又は着色剤をまた加えてもよい。一部の実施形態では、提供する経口製剤は、即時放出又は持続／遅延放出のために製剤化される。一部の実施形態では、組成物は、錠剤、ロゼンジ剤及び香錠を含めた口腔内頬側又は舌下投与に適している。提供する化合物はまた、マイクロカプセル化形態でよい。

【０４７６】

代わりに、本発明の薬学的に許容される組成物は、直腸投与のための坐剤の形態で投与し得る。本発明の薬学的に許容される組成物はまた、特に、処置の標的が、目、皮膚、又は下部腸管の疾患を含めて局所適用によって容易に到達可能な領域又は臓器を含むとき、局所的に投与し得る。適切な局所製剤は、これらの領域又は臓器のそれぞれのために容易に調製される。

【０４７７】

眼への使用のために、提供する薬学的に許容される組成物は、微粒子化された懸濁液として、又は軟膏、例えば、ペトロラタム中で製剤化し得る。

【０４７８】

薬物の効果を延長するために、皮下又は筋肉内注射からの薬物の吸収を遅くすることが望ましいことが多い。これは乏しい水溶解性を有する結晶性又はアモルファス材料の液体懸濁液の使用によって達成することができる。薬物の吸収の速度は、溶解のその速度によ

って決まり、その速度は結晶サイズ及び結晶形態によって決まり得る。代わりに、非経口的に投与された薬物形態の遅延吸収は、薬物を油ビヒクルに溶解又は懸濁することによって達成される。

【０４７９】

本明細書において提供する医薬組成物の記載は、ヒトへの投与に適した医薬組成物を主に対象とするが、このような組成物は一般に、あらゆる種類の動物への投与に適していることを当業者は理解する。組成物を様々な動物への投与に適したものとさせるためのヒトへの投与に適した医薬組成物の修飾はよく理解されており、通常の熟練した獣医学の薬理学者は、通常の実験法でこのような修飾を設計及び／又は遂行することができる。

【０４８０】

本明細書において提供する化合物は典型的には、投与の容易さ及び投与量の均一性のために、投与量単位形態、例えば、単一単位剤形で製剤化される。しかし、本発明の組成物の総１日利用量は、正しい医学的判断の範囲内で主治医が決定することが理解される。任意の特定の対象又は生物のための特定の治療有効用量レベルは、処置される疾患、障害の重症度；用いる特定の活性成分の活性；用いる特定の組成物；対象の年齢、体重、身体全体の健康、性別及び食事；用いる特定の活性成分の投与の時間、投与経路、及び排せつ率；処置の期間；用いる特定の活性成分と組み合わせて又は同時に使用される薬物；並びに医学の技術分野において周知の同様の要因を含めた種々の要因によって決まる。

【０４８１】

有効量を達成するのに必要とされる化合物の正確な量は、例えば、対象の種、年齢、及び全身状態、副作用又は障害の重症度、特定の化合物のアイデンティティー、投与のモードなどによって、対象によって変化する。望ましい投与量は、１日３回、１日２回、１日１回、１日おき、２日おき、毎週、２週間に１回、３週間に１回、又は４週間に１回送達することができる。ある特定の実施形態では、望ましい投与量は、複数回投与（例えば、２回、３回、４回、５回、６回、７回、８回、９回、１０回、１１回、１２回、１３回、１４回、若しくはそれ以上の投与）を使用して送達することができる。

【０４８２】

ある特定の実施形態では、７０ｋｇの成人のヒトへの１日１回若しくは複数回の投与のための化合物の有効量は、単位剤形毎に、約０．０００１ｍｇ～約３０００ｍｇ、約０．０００１ｍｇ～約２０００ｍｇ、約０．０００１ｍｇ～約１０００ｍｇ、約０．００１ｍｇ～約１０００ｍｇ、約０．０１ｍｇ～約１０００ｍｇ、約０．１ｍｇ～約１０００ｍｇ、約１ｍｇ～約１０００ｍｇ、約１ｍｇ～約１００ｍｇ、約１０ｍｇ～約１０００ｍｇ、又は約１００ｍｇ～約１０００ｍｇの化合物を含み得る。

【０４８３】

ある特定の実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物は、望ましい治療効果を得るために、１日当たり約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、好ましくは、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、好ましくは、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、より好ましくは、約１ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ（対象の体重）（１日１回若しくは複数回）を送達するのに十分な投与量レベルであり得る。

【０４８４】

本明細書に記載のような用量範囲は、成人へと提供した医薬組成物の投与のためのガイダンスを提供することを認識されたい。例えば、小児又は青年へと投与される量は、開業医又は当業者が決定することができ、成人へと投与されるものより低いか又は同じでよい。

【０４８５】

本明細書に記載のような化合物又は組成物は、１種若しくは複数種のさらなる医薬品と組み合わせて投与することができることがまた認識される。化合物又は組成物は、それらのバイオアベイラビリティーを改善させ、それらの代謝を低減及び／若しくは修正し、そ

れらの排出を阻害し、且つ／又は体内のそれらの分布を修正するさらなる医薬品と組み合わせて投与することができる。用いられる治療は、同じ障害についての望ましい効果を達成し得、且つ／又は異なる効果を達成し得ることをまた理解されたい。

【０４８６】

化合物又は組成物は、例えば、併用療法として有用であり得る１種若しくは複数種のさらなる医薬品と併行的に、その前に、又はそれに続いて投与することができる。医薬品は、治療活性剤を含む。医薬品はまた、予防的活性剤を含む。それぞれのさらなる医薬品は、その医薬品のために決定した用量で及び／又は時間スケジュールで投与し得る。さらなる医薬品はまた、単回用量で互いに一緒に及び／若しくは本明細書に記載されている化合物若しくは組成物と一緒に投与し得るか、又は異なる用量において別々に投与し得る。レジメンにおいて用いる特定の組合せは、さらなる医薬品との本発明の化合物の適合性、並びに／又は達成される望ましい治療効果及び／若しくは予防効果を考慮に入れる。一般に、組み合わせて利用されるさらなる医薬品は、それらが個々に利用されるレベルを超えないレベルで利用されることが予想される。一部の実施形態では、組み合わせて利用されるレベルは、個々に利用されるレベルより低い。

【０４８７】

例示的なさらなる医薬品には、これらに限定されないが、抗増殖剤、抗がん剤、抗糖尿病剤、抗炎症剤、免疫抑制剤、及び鎮痛剤が含まれる。医薬品は、小さな有機分子、例えば、薬物化合物（例えば、連邦規則コード（ＣＦＲ）において提供されるような米国食品医薬品局によって承認された化合物）、ペプチド、タンパク質、炭水化物、単糖類、オリゴ糖類、多糖類、ヌクレオタンパク質、ムコタンパク質、リポタンパク質、合成ポリペプチド又はタンパク質、タンパク質に連結された小分子、糖タンパク質、ステロイド、核酸、ＤＮＡ、ＲＮＡ、ヌクレオチド、ヌクレオシド、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、脂質、ホルモン、ビタミン、及び細胞を含む。

【０４８８】

本発明によってまた包含されるのは、キット（例えば、医薬パック）である。本発明のキットは、例えば、本明細書に記載のような増殖性疾患又は非増殖性疾患を予防及び／又は処置するのに有用であり得る。提供するキットは、本発明の医薬組成物又は化合物並びに容器（例えば、バイアル、アンプル、ボトル、シリンジ、及び／若しくはディスペンサーパッケージ、又は他の適切な容器）を含み得る。一部の実施形態では、提供するキットは、本発明の医薬組成物又は化合物の希釈又は懸濁のための医薬添加剤を含む第２の容器を任意選択でさらに含み得る。一部の実施形態では、容器及び第２の容器において提供される本発明の医薬組成物又は化合物は合わさり、１単位剤形を形成する。

【０４８９】

このように、一態様において、本明細書に記載されている化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体、或いはその医薬組成物を含む第１の容器を含めたキットを提供する。ある特定の実施形態では、本開示のキットは、本明細書に記載されている化合物、又は薬学的に許容されるその塩、又はその医薬組成物を含む第１の容器を含む。ある特定の実施形態では、キットは、対象における本明細書に記載されている疾患、障害若しくは状態（例えば、増殖性疾患又は非増殖性疾患）を予防及び／又は処置することにおいて有用である。ある特定の実施形態では、キットは、増殖性疾患又は非増殖性疾患を予防及び／又は処置するために、化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、若しくは立体異性体、或いはその医薬組成物を対象に投与するための説明書をさらに含む。

【０４９０】

使用の方法

本明細書に記載されているのは、スプライシングを調整するのに有用な化合物である。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物を使用して、スプライス部位におけるスプライシングを増加又は減少させることによって、核酸（例えば、ＲＮＡ前駆体、例えば、プレｍＲＮＡ、又はこのように得られたｍＲＮＡ）の量、構造、又

は組成を変化させ得る。一部の実施形態では、スプライシングを増加又は減少させることは、産生された遺伝子産物（例えば、ＲＮＡ又はタンパク質）のレベル又は構造の調整をもたらす。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物は、例えば、スプライシング機構の構成要素と別の実体（例えば、核酸、タンパク質、又はこれらの組合せ）との相互作用を調整することによって、スプライシング機構の構成要素を調整し得る。本明細書において言及するようなスプライシング機構は、１つ若しくは複数のスプライソゾーム構成要素を含む。スプライソゾーム構成要素は、例えば、主要なスプライソゾームメンバー（Ｕ１、Ｕ２、Ｕ４、Ｕ５、Ｕ６ｓｎＲＮＰ）、又は主要でないスプライソゾームメンバー（Ｕ１１、Ｕ１２、Ｕ４ａｔａｃ、Ｕ６ａｔａｃ　ｓｎＲＮＰ）及びそれらのアクセサリースプライシング因子の１つ若しくは複数を含み得る。

【０４９１】

別の態様において、本開示は、標的におけるスプライス部位を含むことによる標的（例えば、ＲＮＡ前駆体、例えば、プレｍＲＮＡ）を修飾する方法を特徴とし、ここで、この方法は、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物を提供することを含む。一部の実施形態では、標的（例えば、ＲＮＡ前駆体、例えば、プレｍＲＮＡ、又はこのように得られたｍＲＮＡ）におけるスプライス部位を含むことは、標的への１つ若しくは複数の核酸の付加又は欠失をもたらす（例えば、新規なエクソン、例えば、スキップされたエクソン）。標的への１つ若しくは複数の核酸の付加又は欠失は、遺伝子産物（例えば、ＲＮＡ、例えば、ｍＲＮＡ、又はタンパク質）のレベルの増加をもたらし得る。

【０４９２】

別の態様において、本開示は、標的におけるスプライス部位を排除することによって標的（例えば、ＲＮＡ前駆体、例えば、プレｍＲＮＡ、又はこのように得られたｍＲＮＡ）を修飾する方法を特徴とし、ここで、この方法は、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物を提供することを含む。一部の実施形態では、標的（例えば、ＲＮＡ前駆体、例えば、プレｍＲＮＡ）におけるスプライス部位を排除することは、標的からの１つ若しくは複数の核酸の欠失又は付加をもたらす（例えば、スキップされたエクソン、例えば、新規なエクソン）。標的からの１つ若しくは複数の核酸の欠失又は付加は、遺伝子産物（例えば、ＲＮＡ、例えば、ｍＲＮＡ、又はタンパク質）のレベルの減少をもたらし得る。他の実施形態では、標的（例えば、ＲＮＡ前駆体、例えば、プレｍＲＮＡ、又はこのように得られたｍＲＮＡ）を修飾する方法は、例えば、参照（例えば、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物の非存在、又は健康若しくは異常な細胞若しくは組織における）と比較して、スプライス部位におけるスプライシングの抑制又はスプライス部位におけるスプライシングの増進（例えば、約０．５％超、例えば、１％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、若しくはそれ以上）を含む。

【０４９３】

本明細書に記載の方法を使用して、例えば、特定の配列（例えば、標的配列）を含む核酸のスプライシングを調整することができる。標的配列（例えば、ＤＮＡ又はＲＮＡ、例えば、プレｍＲＮＡを含む標的配列）をコードする例示的な遺伝子には、とりわけ、ＡＢＣＡ４、ＡＢＣＡ９、ＡＢＣＢ１、ＡＢＣＢ５、ＡＢＣＣ９、ＡＢＣＤ１、ＡＣＡＤＬ、ＡＣＡＤＭ、ＡＣＡＤＳＢ、ＡＣＳＳ２、ＡＣＴＢ、ＡＣＴＧ２、ＡＤＡ、ＡＤＡＬ、ＡＤＡＭ１０、ＡＤＡＭ１５、ＡＤＡＭ２２、ＡＤＡＭ３２、ＡＤＡＭＴＳ１２、ＡＤＡＭＴＳ１３、ＡＤＡＭＴＳ２０、ＡＤＡＭＴＳ６、ＡＤＡＭＴＳ９、ＡＤＡＲ、ＡＤＣＹ３、ＡＤＣＹ１０、ＡＤＣＹ８、ＡＤＮＰ、ＡＤＲＢＫ２、ＡＦＰ、ＡＧＬ、ＡＧＴ、ＡＨＣＴＦ１、ＡＨＲ、ＡＫＡＰ１０、ＡＫＡＰ３、ＡＫＮＡ、ＡＬＡＳ１、ＡＬＳ２ＣＬ、ＡＬＢ、ＡＬＤＨ３Ａ２、ＡＬＧ６、ＡＭＢＲＡ１、ＡＮＫ３、ＡＮＴＸＲ２、ＡＮＸＡ１０、ＡＮＸＡ１１、ＡＮＧＰＴＬ３、ＡＰ２Ａ２、ＡＰ４Ｅ１、ＡＰＣ、ＡＰＯＡ１、ＡＰＯＢ、ＡＰＯＣ３、ＡＰＯＨ、ＡＲ、ＡＲＩＤ２、ＡＲＩＤ３Ａ、ＡＲＩＤ３Ｂ、ＡＲＦＧＥＦ１、ＡＲＦＧＥＦ２、ＡＲＨＧＡＰ１、ＡＲＨＧＡＰ８、ＡＲＨＧＡＰ１８、ＡＲＨＧＡＰ２６、ＡＲＨＧＥＦ１８、ＡＲＨＧＥＦ２、ＡＲＰＣ３、ＡＲＳ２、ＡＳＨ

１Ｌ、ＡＳＨ１Ｌ－ＩＴ１、ＡＳＮＳＤ１、ＡＳＰＭ、ＡＴＡＤ５、ＡＴＦ１、ＡＴＧ４Ａ、ＡＴＧ１６Ｌ２、ＡＴＭ、ＡＴＮ１、ＡＴＰ１１Ｃ、ＡＴＰ６Ｖ１Ｇ３、ＡＴＰ１３Ａ５、ＡＴＰ７Ａ、ＡＴＰ７Ｂ、ＡＴＲ、ＡＴＸＮ２、ＡＴＸＮ３、ＡＴＸＮ７、ＡＴＸＮ１０、ＡＸＩＮ１、Ｂ２Ｍ、Ｂ４ＧＡＬＮＴ３、ＢＢＳ４、ＢＣＬ２、ＢＣＬ２Ｌ１、ＢＣＬ２－ｌｉｋｅ　１１（ＢＩＭ）、ＢＣＬ１１Ｂ、ＢＢＯＸ１、ＢＣＳ１Ｌ、ＢＥＡＮ１、ＢＨＬＨＥ４０、ＢＭＰＲ２、ＢＭＰ２Ｋ、ＢＰＴＦ、ＢＲＡＦ、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、ＢＲＣＣ３、ＢＲＳＫ１、ＢＲＳＫ２、ＢＴＡＦ１、ＢＴＫ、Ｃ２ｏｒｆ５５、Ｃ４ｏｒｆ２９、Ｃ６ｏｒｆ１１８、Ｃ９ｏｒｆ４３、Ｃ９ｏｒｆ７２、Ｃ１０ｏｒｆ１３７、Ｃ１１ｏｒｆ３０、Ｃ１１ｏｒｆ６５、Ｃ１１ｏｒｆ７０、Ｃ１１ｏｒｆ８７、Ｃ１２ｏｒｆ５１、Ｃ１３ｏｒｆ１、Ｃ１３ｏｒｆ１５、Ｃ１４ｏｒｆ１０ｌ、Ｃ１４ｏｒｆ１１８、Ｃ１５ｏｒｆ２９、Ｃ１５ｏｒｆ４２、Ｃ１５ｏｒｆ６０、Ｃ１６ｏｒｆ３３、Ｃ１６ｏｒｆ３８、Ｃ１６ｏｒｆ４８、Ｃ１８ｏｒｆ８、Ｃ１９ｏｒｆ４２、Ｃ１ｏｒｆ１０７、Ｃ１ｏｒｆ１１４、Ｃ１ｏｒｆ１３０、Ｃ１ｏｒｆ１４９、Ｃ１ｏｒｆ２７、Ｃ１ｏｒｆ７１、Ｃ１ｏｒｆ９４、Ｃ１Ｒ、Ｃ２０ｏｒｆ７４、Ｃ２１ｏｒｆ７０、Ｃ３ｏｒｆ２３、Ｃ４ｏｒｆ１８、Ｃ５ｏｒｆ３４、Ｃ８Ｂ、Ｃ８ｏｒｆ３３、Ｃ９ｏｒｆ１１４、Ｃ９ｏｒｆ８６、Ｃ９ｏｒｆ９８、Ｃ３、ＣＡ１１、ＣＡＢ３９、ＣＡＣＨＤ１、ＣＡＣＮＡ１Ａ、ＣＡＣＮＡ１Ｂ、ＣＡＣＮＡ１Ｃ、ＣＡＣＮＡ２Ｄ１、ＣＡＣＮＡ１Ｇ、ＣＡＣＮＡ１Ｈ、ＣＡＬＣＡ、ＣＡＬＣＯＣ２、ＣＡＭＫ１Ｄ、ＣＡＭＫＫ１、ＣＡＰＮ３、ＣＡＰＮ９、ＣＡＰＳＬ、ＣＡＲＤ１１、ＣＡＲＫＤ、ＣＡＳＺ１、ＣＡＴ、ＣＢＬＢ、ＣＢＸ１、ＣＢＸ３、ＣＣＤＣ１０２Ｂ、ＣＣＤＣ１１、ＣＣＤＣ１５、ＣＣＤＣ１８、ＣＣＤＣ５、ＣＣＤＣ８１、ＣＣＤＣ１３１、ＣＣＤＣ１４６、ＣＤ４、ＣＤ２７４、ＣＤ１Ｂ、ＣＤＣ１４Ａ、ＣＤＣ１６、ＣＤＣ２Ｌ５、ＣＤＣ４２ＢＰＢ、ＣＤＣＡ８、ＣＤＨ１０、ＣＤＨ１１、ＣＤＨ２４、ＣＤＨ８、ＣＤＨ９、ＣＤＫ５ＲＡＰ２、ＣＤＫ６、ＣＤＫ８、ＣＤＫ１１Ｂ、ＣＤ３３、ＣＤ４６、ＣＤＨ１、ＣＤＨ２３、ＣＤＫ６、ＣＤＫ１１Ｂ、ＣＤＫ１３、ＣＥＢＰＺ、ＣＥＬ、ＣＥＬＳＲ３、ＣＥＮＰＡ、ＣＥＮＰＩ、ＣＥＮＰＴ、ＣＥＮＴＢ２、ＣＥＮＴＧ２、ＣＥＰ１１０、ＣＥＰ１７０、ＣＥＰ１９２、ＣＥＴＰ、ＣＦＢ、ＣＦＴＲ、ＣＦＨ、ＣＧＮ、ＣＧＮＬ１、ＣＨＡＦ１Ａ、ＣＨＤ９、ＣＨＩＣ２、ＣＨＬ１、ＣＨＮ１、ＣＨＭ、ＣＬＥＣ１６Ａ、ＣＬ１Ｃ２、ＣＬＣＮ１、ＣＬＩＮＴ１、ＣＬＫ１、ＣＬＰＢ、ＣＬＰＴＭ１、ＣＭＩＰ、ＣＭＹＡ５、ＣＮＧＡ３、ＣＮＯＴ１、ＣＮＯＴ７、ＣＮＴＮ６、ＣＯＧ３、ＣＯＬ１１Ａ１、ＣＯＬ１１Ａ２、ＣＯＬ１２Ａ１、ＣＯＬ１４Ａ１、ＣＯＬ１５Ａ１、ＣＯＬ１７Ａ１、ＣＯＬ１９Ａ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ２Ａ１、ＣＯＬ３Ａ１、ＣＯＬ４Ａ１、ＣＯＬ４Ａ２、ＣＯＬ４Ａ５、ＣＯＬ４Ａ６、ＣＯＬ５Ａ２、ＣＯＬ６Ａ１、ＣＯＬ７Ａ１、ＣＯＬ９Ａ１、ＣＯＬ９Ａ２、ＣＯＬ２２Ａ１、ＣＯＬ２４Ａ１、ＣＯＬ２５Ａ１、ＣＯＬ２９Ａ１、ＣＯＬＱ、ＣＯＭＴＤ１、ＣＯＰＡ、ＣＯＰＢ２、ＣＯＰＳ７Ｂ、ＣＯＰＺ２、ＣＰＳＦ２、ＣＰＸＭ２、ＣＲ１、ＣＲＢＮ、ＣＲＹＺ、ＣＲＥＢＢＰ、ＣＲＫＲＳ、ＣＳＥ１Ｌ、ＣＳＴＢ、ＣＳＴＦ３、ＣＴ４５－６、ＣＴＮＮＢ１、ＣＵＢＮ、ＣＵＬ４Ｂ、ＣＵＬ５、ＣＸｏｒｆ４１、ＣＸＸＣ１、ＣＹＢＢ、ＣＹＦＩＰ２、ＣＹＰ３Ａ４、ＣＹＰ３Ａ４３、ＣＹＰ３Ａ５、ＣＹＰ４Ｆ２、ＣＹＰ４Ｆ３、ＣＹＰ１７、ＣＹＰ１９、ＣＹＰ２４Ａ１、ＣＹＰ２７Ａ１、ＤＡＢ１、ＤＡＺ２、ＤＣＢＬＤ１、ＤＣＣ、ＤＣＴＮ３、ＤＣＵＮ１Ｄ４、ＤＤＡ１、ＤＤＥＦ１、ＤＤＸ１、ＤＤＸ２４、ＤＤＸ４、ＤＥＮＮＤ２Ｄ、ＤＥＰＤＣ２、ＤＥＳ、ＤＧＡＴ２、ＤＨＦＲ、ＤＨＲＳ７、ＤＨＲＳ９、ＤＨＸ８、ＤＩＰ２Ａ、ＤＭＤ、ＤＭＴＦ１、ＤＮＡＨ３、ＤＮＡＨ８、ＤＮＡＩ１、ＤＮＡＪＡ４、ＤＮＡＪＣ１３、ＤＮＡＪＣ７、ＤＮＭＴ１、ＤＮＴＴＩＰ２、ＤＯＣＫ４、ＤＯＣＫ５、ＤＯＣＫ１０、ＤＯＣＫ１１、ＤＯＴ１Ｌ、ＤＰＰ３、ＤＰＰ４、ＤＰＹ１９Ｌ２Ｐ２、ＤＲ１、ＤＳＣＣ１、ＤＶＬ３、ＤＵＸ４、ＤＹＮＣ１Ｈ１、ＤＹＳＦ、Ｅ２Ｆ１、Ｅ２Ｆ３、Ｅ２Ｆ８、Ｅ４Ｆ１、ＥＢＦ１、ＥＢＦ３、ＥＣＭ２、ＥＤＥＭ３、ＥＦＣＡＢ３、ＥＦＣＡＢ４Ｂ、ＥＦＮＡ４、ＥＦＴＵＤ２、ＥＧＦＲ、ＥＩＦ３Ａ、ＥＬＡ１、ＥＬＡ２Ａ、ＥＬＦ２、ＥＬＦ３、ＥＬＦ４、ＥＭＣＮ、ＥＭＤ、ＥＭＬ５、ＥＮＯ３、ＥＮＰＰ３、ＥＰ３００、ＥＰＡＳ１、ＥＰＢ４１Ｌ５、ＥＰＨ

A3、EPHA4、EPHB1、EPHB2、EPHB3、EPS15、ERBB4、ERCC1、ERCC8、ERGIC3、ERMN、ERMP1、ERN1、ERN2、ESR1、ESRRG、ETS2、ETV3、ETV4、ETV5、ETV6、EVC2、EWSR1、EXO1、EXOC4、F3、F11、F13A1、F5、F7、F8、FAH、FAM13A1、FAM13B1、FAM13C1、FAM134A、FAM161A、FAM176B、FAM184A、FAM19A1、FAM20A、FAM23B、FAM65C、FANCA、FANCC、FANCG、FANCM、FANK1、FAR2、FBN1、FBXO15、FBXO18、FBXO38、FCGBP、FECH、FEZ2、FGA、FGD6、FGFR2、FGFR1OP、FGFR1OP2、FGFR2、FGG、FGR、FIX、FKBP3、FLI1、FLJ35848、FLJ36070、FLNA、FN1、FNBP1L、FOLH1、FOSL1、FOSL2、FOXK1、FOXM1、FOXO1、FOXP4、FRAS1、FUT9、FXN、FZD3、FZD6、GAB1、GABPA、GALC、GALNT3、GAPDH、GART、GAS2L3、GATA3、GATAD2A、GBA、GBGT1、GCG、GCGR、GCK、GFI1、GFM1、GH1、GHR、GHV、GJA1、GLA、GLT8D1、GNA11、GNAQ、GNAS、GNB5、GOLGB1、GOLT1A、GOLT1B、GPATCH1、GPR158、GPR160、GPX4、GRAMD3、GRHL1、GRHL2、GRHPR、GRIA1、GRIA3、GRIA4、GRIN2B、GRM3、GRM4、GRN、GSDMB、GSTCD、GSTO2、GTF2I、GTPBP4、HADHA、HAND2、HBA2、HBB、HCK、HDAC3、HDAC5、HDX、HEPACAM2、HERC1、HES7、HEXA、HEXB、HHEX、HIPK3、HLA－DPB1、HLA－G、HLCS、HLTF、HMBS、HMGA1、HMGCL、HNF1A、HNF1B、HNF4A、HNF4G、HNRNPH1、HOXC10、HP1BP3、HPGD、HPRT1、HPRT2、HSF1、HSF4、HSF2BP、HSPA9、HSPG2、HTT、HXA、ICA1、IDH1、IDS、IFI44L、IKBKAP、IKZF1、IKZF3、IL1R2、IL5RA、IL7RA、IMMT、INPP5D、INSR、INTS3、INTU、IP04、IP08、IQGAP2、IRF2、IRF4、IRF8、IRX3、ISL1、ISL2、ITFG1、ITGA6、ITGAL、ITGB1、ITGB2、1TGB3、ITGB4、ITIH1、ITPR2、IWS1、JAK1、JAK2、JAG1、JMJD1C、JPH3、KALRN、KAT6A、KATNAL2、KCNN2、KCNT2、KDM2A、KIAA0256、KIAA0528、KIAA0564、KIAA0586、KIAA1033、KIAA1166、KIAA1219、KIAA1409、KIAA1622、KIAA1787、KIF3B、KIF15、KIF16B、KIF5A、KIF5B、KIF9、KIN、KIR2DL5B、KIR3DL2、KIR3DL3、KIT、KLF3、KLF5、KLF7、KLF10、KLF12、KLF16、KLHL20、KLK12、KLKB1、KMT2A、KMT2B、KPNA5、KRAS、KREMEN1、KRIT1、KRT5、KRTCAP2、KYNU、L1CAM、L3MBTL、L3MBTL2、LACE1、LAMA1、LAMA2、LAMA3、LAMB1、LARP7、LDLR、LEF1、LENG1、LGALS3、LGMN、LHCGR、LHX3、LHX6、LIMCH1、LIMK2、LIN28B、LIN54、LMBRD1、LMBRD2、LMLN、LMNA、LMO2、LMO7、LOC389634、LOC390110、LPA、LPCAT2、LPL、LRP4、LRPPRC、LRRK2、LRRC19、LRRC42、LRWD1、LUM、LVRN、LYN、LYST、MADD、MAGI1、MAGT1、MALT1、MAP2K1、MAP4K4、MAPK8IP3、MAPK9、MAPT、MARC1、MARCH5、MATN2、MBD3、MCF2L2、MCM6、MDGA2、MDM4、ASXL1、FUS、SPR54、MECOM、MEF2C、MEF2D、MEGF10、MEGF11、MEMO1、MET、MGA、MGAM、MGAT4A、MGAT5、MGC16169、MGC34774、MKKS、MIB1、MIER2、MITF、MKL2、MLANA、

ＭＬＨ１、ＭＬＬ５、ＭＬＸ、ＭＭＥ、ＭＰＤＺ、ＭＰＩ、ＭＲＡＰ２、ＭＲＰＬ１１、ＭＲＰＬ３９、ＭＲＰＳ２８、ＭＲＰＳ３５、ＭＳ４Ａ１３、ＭＳＨ２、ＭＳＨ３、ＭＳＭＢ、ＭＳＴ１Ｒ、ＭＴＤＨ、ＭＴＥＲＦ３、ＭＴＦ１、ＭＴＦ２、ＭＴＩＦ２、ＭＴＨＦＲ、ＭＵＣ２、ＭＵＴ、ＭＶＫ、ＭＹＢ、ＭＹＢＬ２、ＭＹＣ、ＭＹＣＢＰ２、ＭＹＨ２、ＭＹＲＦ、ＭＹＴ１、ＭＹ０１９、ＭＹ０３Ａ、ＭＹ０９Ｂ、ＭＹＯＭ２、ＭＹＯＭ３、ＮＡＧ、ＮＡＲＧ１、ＮＡＲＧ２、ＮＣＯＡ１、ＮＤＣ８０、ＮＤＦＩＰ２、ＮＥＢ、ＮＥＤＤ４、ＮＥＫ１、ＮＥＫ５、ＮＥＫ１１、ＮＦ１、ＮＦ２、ＮＦＡＴＣ２、ＮＦＥ２Ｌ２、ＮＦＩＡ、ＮＦＩＢ、ＮＦＩＸ、ＮＦＫＢ１、ＮＦＫＢ２、ＮＦＫＢＩＬ２、ＮＦＲＫＢ、ＮＦＹＡ、ＮＦＹＢ、ＮＩＰＡ２、ＮＫＡＩＮ２、ＮＫＡＰ、ＮＬＲＣ３、ＮＬＲＣ５、ＮＬＲＰ３、ＮＬＲＰ７、ＮＬＲＰ８、ＮＬＲＰ１３、ＮＭＥ１、ＮＭＥ１－ＮＭＥ２、ＮＭＥ２、ＮＭＥ７、ＮＯＬ１０、ＮＯＰ５６１、ＮＯＳ１、ＮＯＳ２Ａ、ＮＯＴＣＨ１、ＮＰＡＳ４、ＮＰＭ１、ＮＲ１Ｄ１、ＮＲ１Ｈ３、ＮＲ１Ｈ４、ＮＲ４Ａ３、ＮＲ５Ａ１、ＮＲＸＮ１、ＮＳＭＡＦ、ＮＳＭＣＥ２、ＮＴ５Ｃ、ＮＴ５Ｃ２、ＮＴ５Ｃ３、ＮＵＢＰ１、ＮＵＢＰＬ、ＮＵＤＴ５、ＮＵＭＡ１、ＮＵＰ８８、ＮＵＰ９８、ＮＵＰ１６０、ＮＵＰＬ１、ＯＡＴ、ＯＡＺ１、ＯＢＦＣ２Ａ、ＯＢＦＣ２Ｂ、ＯＬＩＧ２、ＯＭＡ１、ＯＰＡ１、ＯＰＮ４、ＯＰＴＮ、ＯＳＢＰＬ１１、ＯＳＢＰＬ８、ＯＳＧＥＰＬ１、ＯＴＣ、ＯＴＸ２、ＯＶＯＬ２、ＯＸＴ、ＰＡ２Ｇ４、ＰＡＤＩ４、ＰＡＨ、ＰＡＮ２、ＰＡＯＸ、ＰＡＰＯＬＧ、ＰＡＲＤ３、ＰＡＲＰ１、ＰＡＲＶＢ、ＰＡＷＲ、ＰＡＸ３、ＰＡＸ８、ＰＢＧＤ、ＰＢＲＭ１、ＰＢＸ２、ＰＣＢＰ４、ＰＣＣＡ、ＰＣＧＦ２、ＰＣＮＸ、ＰＣＯＴＨ、ＰＤＣＤ４、ＰＤＥ４Ｄ、ＰＤＥ８Ｂ、ＰＤＥ１０Ａ、ＰＤ１Ａ３、ＰＤＨ１、ＰＤＬＩＭ５、ＰＤＸＫ、ＰＤＺＲＮ３、ＰＥＬＩ２、ＰＤＫ４、ＰＤＳ５Ａ、ＰＤＳ５Ｂ、ＰＧＫ１、ＰＧＭ２、ＰＨＡＣＴＲ４、ＰＨＥＸ、ＰＨＫＢ、ＰＨＬＤＢ２、ＰＨＯＸ２Ｂ、ＰＨＴＦ１、ＰＩＡＳ１、ＰＩＥＺＯ１、ＰＩＧＦ、ＰＩＧＮ、ＰＩＧＴ、ＰＩＫ３Ｃ２Ｇ、ＰＩＫ３ＣＡ、ＰＩＫ３ＣＤ、ＰＩＫ３ＣＧ、ＰＩＫ３ＲＩ、ＰＩＰ５Ｋ１Ａ、ＰＩＴＲＭ１、ＰＩＷＩＬ３、ＰＫＤ１、ＰＫＨＤ１Ｌ１、ＰＫＤ２、ＰＫＩＢ、ＰＫＬＲ、ＰＫＭ１、ＰＫＭ２、ＰＬＡＧＬ２、ＰＬＣＢ１、ＰＬＣＢ４、ＰＬＣＧ１、ＰＬＤ１、ＰＬＥＫＨＡ５、ＰＬＥＫＨＡ７、ＰＬＥＫＨＭ１、ＰＬＫＲ、ＰＬＸＮＣ１、ＰＭＦＢＰ１、ＰＯＬＮ、ＰＯＬＲ３Ｄ、ＰＯＭＴ２、ＰＯＳＴＮ、ＰＯＵ２ＡＦ１、ＰＯＵ２Ｆ２、ＰＯＵ２Ｆ３、ＰＰＡＲＡ、ＰＰＦＩＡ２、ＰＰＰ１Ｒ１２Ａ、ＰＰＰ３ＣＢ、ＰＰＰ４Ｃ、ＰＰＰ４Ｒ１Ｌ、ＰＰＰ４Ｒ２、ＰＲＡＭＥ、ＰＲＣ１、ＰＲＤＭ１、ＰＲＥＸ１、ＰＲＥＸ２、ＰＲＩＭ１、ＰＲＩＭ２、ＰＲＫＡＲ１Ａ、ＰＲＫＣＡ、ＰＲＫＧ１、ＰＲＭＴ７、ＰＲＯＣ、ＰＲＯＣＲ、ＰＲＯＳＣ、ＰＲＯＤＨ、ＰＲＯＸ１、ＰＲＰＦ４０Ｂ、ＰＲＰＦ４Ｂ、ＰＲＲＧ２、ＰＲＵＮＥ２、ＰＳＤ３、ＰＳＥＮ１、ＰＳＭＡＬ、ＰＴＣＨ１、ＰＴＥＮ、ＰＴＫ２、ＰＴＫ２Ｂ、ＰＴＰＮ２、ＰＴＰＮ３、ＰＴＰＮ４、ＰＴＰＮ１１、ＰＴＰＮ２２、ＰＴＰＲＤ、ＰＴＰＲＫ、ＰＴＰＲＭ、ＰＴＰＲＮ２、ＰＴＰＲＴ、ＰＵＳ１０、ＰＶＲＬ２、ＰＹＧＭ、ＱＲＳＬ１、ＲＡＢ１１ＦＩＰ２、ＲＡＢ２３、ＲＡＦ１、ＲＡＬＢＰ１、ＲＡＬＧＤＳ、ＲＢ１ＣＣ１、ＲＢＬ２、ＲＢＭ３９、ＲＢＭ４５、ＲＢＰＪ、ＲＢＳＮ、ＲＥＣ８、ＲＥＬＢ、ＲＦＣ４、ＲＦＴ１、ＲＦＴＮ１、ＲＨＯＡ、ＲＨＰＮ２、ＲＩＦ１、ＲＩＴ１、ＲＬＮ３、ＲＭＮＤ５Ｂ、ＲＮＦ１１、ＲＮＦ３２、ＲＮＦＴ１、ＲＮＧＴＴ、ＲＯＣＫ１、ＲＯＣＫ２、ＲＯＲＡ、ＲＰ１、ＲＰ６ＫＡ３、ＲＰ１１～２６５Ｆ１、ＲＰ１３～３６Ｃ９、ＲＰＡＰ３、ＲＰＮ１、ＲＰＧＲ、ＲＰＬ２２、ＲＰＬ２２Ｌ１、ＲＰＳ６ＫＡ６、ＲＲＥＢ１、ＲＲＭ１、ＲＲＰ１Ｂ、ＲＳＫ２、ＲＴＥＬ１、ＲＴＦ１、ＲＵＦＹ１、ＲＵＮＸ１、ＲＵＮＸ２、ＲＸＲＡ、ＲＹＲ３、ＳＡＡＬ１、ＳＡＥ１、ＳＡＬＬ４、ＳＡＴ１、ＳＡＴＢ２、ＳＢＣＡＤ、ＳＣＮ１Ａ、ＳＣＮ２Ａ、ＳＣＮ３Ａ、ＳＣＮ４Ａ、ＳＣＮ５Ａ、ＳＣＮ８Ａ、ＳＣＮＡ、ＳＣＮ１１Ａ、ＳＣＯ１、ＳＣＹＬ３、ＳＤＣ１、ＳＤＫ１、ＳＤＫ２、ＳＥＣ２４Ａ、ＳＥＣ２４Ｄ、ＳＥＣ３１Ａ、ＳＥＬ１Ｌ、ＳＥＮＰ３、ＳＥＮＰ６、ＳＥＮＰ７、ＳＥＲＰＩＮＡ１、ＳＥＴＤ３、ＳＥＴＤ４、ＳＥＴＤＢ１、ＳＥＺ６、ＳＦＲＳ１２、ＳＧＣＥ、ＳＧＯＬ２、ＳＧＰＬ１、ＳＨ２Ｄ１Ａ、ＳＨ

３ＢＧＲＬ２、ＳＨ３ＰＸＤ２Ａ、ＳＨ３ＰＸＤ２Ｂ、ＳＨ３ＲＦ２、ＳＨ３ＴＣ２、ＳＨＯＣ２、ＳＩＰＡ１Ｌ２、ＳＩＰＡ１Ｌ３、ＳＩＶＡ１、ＳＫＡＰ１、ＳＫＩＶ２Ｌ２、ＳＬＣ６Ａ１１、ＳＬＣ６Ａ１３、ＳＬＣ６Ａ６、ＳＬＣ７Ａ２、ＳＬＣ１２Ａ３、ＳＬＣ１３Ａ１、ＳＬＣ２２Ａ１７、ＳＬＣ２５Ａ１４、ＳＬＣ２８Ａ３、ＳＬＣ３３Ａ１、ＳＬＣ３５Ｆ６、ＳＬＣ３８Ａ１、ＳＬＣ３８Ａ４、ＳＬＣ３９Ａ１０、ＳＬＣ４Ａ２、ＳＬＣ６Ａ８、ＳＭＡＲＣＡ１、ＳＭＡＲＣＡ２、ＳＭＡＲＣＡ５、ＳＭＡＲＣＣ２、ＳＭＣ５、ＳＭＮ２、ＳＭＯＸ、ＳＭＳ、ＳＭＴＮ、ＳＮＣＡＩＰ、ＳＮＯＲＤ８６、ＳＮＲＫ、ＳＮＲＰ７０、ＳＮＸ５、ＳＮＸ６、ＳＯＤ１、ＳＯＤ１０、ＳＯＳ、ＳＯＳ２、ＳＯＸ５、ＳＯＸ６、ＳＯＸ８、ＳＰ１、ＳＰ２、ＳＰ３、ＳＰ１１０、ＳＰＡＧ９、ＳＰＡＴＡ１３、ＳＰＡＴＡ４、ＳＰＡＴＳ１、ＳＰＥＣＣ１Ｌ、ＳＰＤＥＦ、ＳＰＩ１、ＳＰＩＮＫ５、ＳＰＰ２、ＳＰＴＡ１、ＳＲＦ、ＳＲＭ、ＳＲＰ７２、ＳＳＸ３、ＳＳＸ５、ＳＳＸ９、ＳＴＡＧ１、ＳＴＡＧ２、ＳＴＡＭＢＰＬＩ、ＳＴＡＲＤ６、ＳＴＡＴ１、ＳＴＡＴ３、ＳＴＡＴ５Ａ、ＳＴＡＴ５Ｂ、ＳＴＡＴ６、ＳＴＫ１７Ｂ、ＳＴＸ３、ＳＴＸＢＰ１、ＳＵＣＬＧ２、ＳＵＬＦ２、ＳＵＰＴ６Ｈ、ＳＵＰＴ１６Ｈ、ＳＶ２Ｃ、ＳＹＣＰ２、ＳＹＴ６、ＳＹＣＰＩ、ＳＹＴＬ３、ＳＹＴＬ５、ＴＡＦ２、ＴＡＲＤＢＰ、ＴＢＣ１Ｄ３Ｇ、ＴＢＣ１Ｄ８Ｂ、ＴＢＣ１Ｄ２６、ＴＢＣ１Ｄ２９、ＴＢＣＥＬ、ＴＢＫ１、ＴＢＰ、ＴＢＰＬ１、ＴＢＲ１、ＴＢＸ、ＴＣＥＢ３、ＴＣＦ３、ＴＣＦ４、ＴＣＦ７Ｌ２、ＴＣＦＬ５、ＴＣＦ１２、ＴＣＰ１１Ｌ２、ＴＤＲＤ３、ＴＥＡＤ１、ＴＥＡＤ３、ＴＥＡＤ４、ＴＥＣＴＢ、ＴＥＫ、ＴＥＲＦ１、ＴＥＲＦ２、ＴＥＴ２、ＴＦＡＰ２Ａ、ＴＦＡＰ２Ｂ、ＴＦＡＰ２Ｃ、ＴＦＡＰ４、ＴＦＤＰ１、ＴＦＲＣ、ＴＧ、ＴＧＭ７、ＴＧＳ１、ＴＨＡＰ７、ＴＨＡＰ１２、ＴＨＯＣ２、ＴＩＡＬ１、ＴＩＡＭ２、ＴＩＭＭ５０、ＴＬＫ２、ＴＭ４ＳＦ２０、ＴＭ６ＳＦ１、ＴＭＥＭ２７、ＴＭＥＭ７７、ＴＭＥＭ１５６、ＴＭＥＭ１９４Ａ、ＴＭＦ１、ＴＭＰＲＳＳ６、ＴＮＦＲＳＦ１０Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１０Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ８、ＴＮＫ２、ＴＮＫＳ、ＴＮＫＳ２、ＴＯＭ１Ｌ１、ＴＯＭ１Ｌ２、ＴＯＰ２Ｂ、ＴＰ５３、ＴＰ５３ＩＮＰ１、ＴＰ５３ＢＰ２、ＴＰ５３Ｉ３、ＴＰ６３、ＴＲＡＦ３ＩＰ３、ＴＲＡＰＰＣ２、ＴＲＩＭ４４、ＴＲＩＭ６５、ＴＲＩＭＬ１、ＴＲＩＭＬ２、ＴＲＰＭ３、ＴＲＰＭ５、ＴＲＰＭ７、ＴＲＰＳ１、ＴＳＣ１、ＴＳＣ２、ＴＳＨＢ、ＴＳＰＡＮ７、ＴＴＣ１７、ＴＴＦ１、ＴＴＬＬ５、ＴＴＬＬ９、ＴＴＮ、ＴＴＰＡＬ、ＴＴＲ、ＴＵＳＣ３、ＴＸＮＤＣ１０、ＵＢＥ３Ａ、ＵＣＫ１、ＵＧＴ１Ａ１、ＵＨＲＦ１ＢＰ１、ＵＮＣ４５Ｂ、ＵＮＣ５Ｃ、ＵＳＨ２Ａ、ＵＳＦ２、ＵＳＰ１、ＵＳＰ６、ＵＳＰ１８、ＵＳＰ３８、ＵＳＰ３９、ＵＴＰ２０、ＵＴＰ１５、ＵＴＰ１８、ＵＴＲＮ、ＵＴＸ、ＵＴＹ、ＵＶＲＡＧ、ＵＸＴ、ＶＡＰＡ、ＶＥＧＦＡ、ＶＰＳ２９、ＶＰＳ３５、ＶＰＳ３９、ＶＴ１１Ａ、ＶＴ１１Ｂ、ＶＷＡ３Ｂ、ＷＤＦＹ２、ＷＤＲ１６、ＷＤＲ１７、ＷＤＲ２６、ＷＤＲ４４、ＷＤＲ６７、ＷＤＴＣ１、ＷＲＮ、ＷＲＮＩＰ１、ＷＴ１、ＷＷＣ３、ＸＢＰ１、ＸＲＮ１、ＸＲＮ２、ＸＸ－ＦＷ８８２７７、ＹＡＰ１、ＹＡＲＳ、ＹＢＸ１、ＹＧＭ、ＹＹ１、ＺＢＴＢ１８、ＺＢＴＢ２０、ＺＣ３ＨＡＶ１、ＺＣ３ＨＣ１、ＺＣ３Ｈ７Ａ、ＺＤＨＨＣ１９、ＺＥＢ１、ＺＥＢ２、ＺＦＰＭ１、ＺＦＹＶＥ１、ＺＦＸ、ＺＩＣ２、ＺＮＦ３７Ａ、ＺＮＦ９１、ＺＮＦ１１４、ＺＮＦ１５５、ＺＮＦ１６９、ＺＮＦ２０５、ＺＮＦ２３６、ＺＮＦ３１７、ＺＮＦ３２０、ＺＮＦ３２６、ＺＮＦ３３５、ＺＮＦ３６５、ＺＮＦ３６７、ＺＮＦ４０７、ＺＮＦ４６８、ＺＮＦ５０６、ＺＮＦ５１１、ＺＮＦ５１１－ＰＲＡＰ１、ＺＮＦ５１９、ＺＮＦ５２１、ＺＮＦ５９２、ＺＮＦ６１８、ＺＮＦ７６３、及びＺＷＩＮＴが含まれる。

【０４９４】

標的配列（例えば、標的配列を含むＤＮＡ又はＲＮＡ、例えば、プレｍＲＮＡ）をコードするさらなる例示的な遺伝子には、Ａ１ＣＦ、Ａ４ＧＡＬＴ、ＡＡＲ２、ＡＢＡＴ、ＡＢＣＡ１１Ｐ、ＺＮＦ７２１、ＡＢＣＡ５、ＡＢＨＤ１０、ＡＢＨＤ１３、ＡＢＨＤ２、ＡＢＨＤ６、ＡＣ０００１２０．３、ＫＲＩＴ１、ＡＣ００４０７６．１、ＺＮＦ７７２、ＡＣ００４０７６．９、ＺＮＦ７７２、ＡＣ００４２２３．３、ＲＡＤ５１Ｄ、ＡＣ００４３８１．６、ＡＣ００６４８６．１、ＥＲＦ、ＡＣ００７３９０．５、ＡＣ００７７

80.1、PRKAR1A、AC007998.2、INO80C、AC009070.1、CMC2、AC009879.2、AC009879.3、ADHFE1、AC010487.3、ZNF816-ZNF321P、ZNF816、AC010328.3、AC010522.1、ZNF587B、AC010547.4、ZNF19、AC012313.3、ZNF497、AC012651.1、CAPN3、AC013489.1、DET1、AC016747.4、C2orf74、AC020907.6、FXYD3、AC021087.5、PDCD6、AHRR、AC022137.3、ZNF761、AC025283.3、NAA60、AC027644.4、RABGEF1、AC055811.2、FLCN、AC069368.3、ANKDD1A、AC073610.3、ARF3、AC074091.1,GPN1、AC079447.1、LIPT1、AC092587.1、AC079594.2、TRIM59、AC091060.1,C18orf21、AC092143.3、MC1R、AC093227.2、ZNF607、AC093512.2、ALDOA、AC098588.1、ANAPC10、AC107871.1、CALML4、AC114490.2、ZMYM6、AC138649.1、NIPA1、AC138894.1、CLN3、AC139768.1、AC242426.2、CHD1L、ACADM、ACAP3、ACKR2,RP11～141M3.5、KRBOX1、ACMSD、ACOT9、ACP5、ACPL2、ACSBG1、ACSF2、ACSF3、ACSL1、ACSL3、ACVR1、ADAL、ADAM29、ADAMTS10、ADAMTSL5、ADARB1、ADAT2、ADCK3、ADD3、ADGRG1、ADGRG2、ADH1B、ADIPOR1、ADNP、ADPRH、AGBL5、AGPAT1、AGPAT3、AGR2、AGTR1、AHDC1、AHI1、AHNAK、AIFM1、AIFM3、AIMP2、AK4、AKAP1、AKNAD1、CLCC1、AKR1A1、AKT1、AKT1S1、AKT2、AL139011.2、PEX19、AL157935.2、ST6GALNAC6、AL358113.1,TJP2、AL441992.2、KYAT1、AL449266.1,CLCC1、AL590556.3、LINC00339、CDC42、ALAS1、ALB、ALDH16A1、ALDH1B1、ALDH3A1、ALDH3B2、ALDOA、ALKBH2、ALPL、AMD1、AMICA1、AMN1、AMOTL2、AMY1B、AMY2B、ANAPC10、ANAPC11、ANAPC15、ANG、RNASE4、AL163636.2、ANGEL2、ANGPTL1、ANKMY1、ANKRD11、ANKRD28、ANKRD46、ANKRD9、ANKS3、ANKS3,RP11～127I20.7、ANKS6、ANKZF1、ANPEP、ANXA11、ANXA2、ANXA8L2、AL603965.1、AOC3、AP000304.12、CRYZL1、AP000311.1、CRYZL1、AP000893.2,RAB30、AP001267.5、ATP5MG、AP002495.2、AP003175.1、OR2AT4、AP003419.1、CLCF1、AP005263.1、ANKRD12、AP006621.5、AP006621.1、AP1G1、AP3M1、AP3M2、APBA2、APBB1、APLP2、APOA2、APOL1、APOL3、APTX、ARAP1,STARD10、ARF4、ARFIP1、ARFIP2、ARFRP1、ARHGAP11A、ARHGAP33、ARHGAP4、ARHGEF10、ARHGEF3、ARHGEF35、OR2A1-AS1、ARHGEF35、OR2A1-AS1、ARHGEF34P、ARID1B、ARHGEF35、OR2A20P、OR2A1-AS1、ARHGEF9、ARL1、ARL13B、ARL16、ARL6、ARMC6、ARMC8、ARMCX2、ARMCX5、RP4-769N13.6、ARMCX5-GPRASP2、BHLHB9、ARMCX5-GPRASP2,GPRASP1、ARMCX5-GPRASP2,GPRASP2、ARMCX6、ARNT2、ARPP19、ARRB2、ARSA、ART3、ASB3,GPR75-ASB3、ASCC2、ASNS、ASNS、AC079781.5、ASPSCR1、ASS1、ASUN、ATE1、ATF1、ATF7IP2、ATG13、ATG4D、ATG7、ATG9A、ATM、ATOX1、ATP1B3、ATP2C1、

ＡＴＰ５Ｆ１Ａ、ＡＴＰ５Ｇ２、ＡＴＰ５Ｊ、ＡＴＰ５ＭＤ、ＡＴＰ５ＰＦ、ＡＴＰ６ＡＰ２、ＡＴＰ６Ｖ０Ｂ、ＡＴＰ６Ｖ１Ｃ１、ＡＴＰ６Ｖ１Ｄ、ＡＴＰ７Ｂ、ＡＴＸＮ１、ＡＴＸＮ１Ｌ，ＩＳＴ１、ＡＴＸＮ３、ＡＴＸＮ７Ｌ１、ＡＵＲＫＡ、ＡＵＲＫＢ、ＡＸＤＮＤ１、Ｂ３ＧＡＬＮＴ１、Ｂ３ＧＡＬＴ５、ＡＦ０６４８６０．１、Ｂ３ＧＡＬＴ５，ＡＦ０６４８６０．５、Ｂ３ＧＮＴ５、Ｂ４ＧＡＬＴ３、Ｂ４ＧＡＬＴ４、Ｂ９Ｄ１、ＢＡＣＨ１、ＢＡＩＡＰ２、ＢＡＮＦ１、ＢＡＮＦ２、ＢＡＸ、ＢＡＺ２Ａ、ＢＢＩＰ１、ＢＣＨＥ、ＢＣＬ２Ｌ１４、ＢＣＬ６、ＢＣＬ９Ｌ、ＢＣＳ１Ｌ、ＢＤＨ１、ＢＤＫＲＢ２，ＡＬ３５５１０２．２、ＢＥＳＴ１、ＢＥＳＴ３、ＢＥＸ４、ＢＨＬＨＢ９、ＢＩＤ、ＢＩＮ３、ＢＩＲＣ２、ＢＩＶＭ、ＢＩＶＭ－ＥＲＣＣ５、ＢＩＶＭ、ＢＬＣＡＰ、ＢＬＫ、ＢＬＯＣ１Ｓ１、ＲＰ１１～６４４Ｆ５．１０、ＢＬＯＣ１Ｓ６、ＡＣ０９０５２７．２、ＢＬＯＣ１Ｓ６、ＲＰ１１～９６Ｏ２０．４、ＢＬＶＲＡ、ＢＭＦ、ＢＯＬＡ１、ＢＯＲＣＳ８－ＭＥＦ２Ｂ、ＢＯＲＣＳ８、ＢＲＣＡ１、ＢＲＤ１、ＢＲＤＴ、ＢＲＩＮＰ３、ＢＲＯＸ、ＢＴＢＤ１０、ＢＴＢＤ３、ＢＴＢＤ９、ＢＴＤ、ＢＴＦ３Ｌ４、ＢＴＮＬ９、ＢＵＢ１Ｂ－ＰＡＫ６、ＰＡＫ６、ＢＵＢ３、Ｃ１０ｏｒｆ６８、Ｃ１１ｏｒｆ１、Ｃ１１ｏｒｆ４８、Ｃ１１ｏｒｆ５４、Ｃ１１ｏｒｆ５４，ＡＰ００１２７３．２、Ｃ１１ｏｒｆ５７、Ｃ１１ｏｒｆ６３、Ｃ１１ｏｒｆ８２、Ｃ１２ｏｒｆ２３、Ｃ１２ｏｒｆ４、Ｃ１２ｏｒｆ６５、Ｃ１２ｏｒｆ７９、Ｃ１４ｏｒｆ１５９、Ｃ１４ｏｒｆ９３、Ｃ１７ｏｒｆ６２、Ｃ１８ｏｒｆ２１、Ｃ１９ｏｒｆ１２、Ｃ１９ｏｒｆ４０、Ｃ１９ｏｒｆ４７、Ｃ１９ｏｒｆ４８、Ｃ１９ｏｒｆ５４、Ｃ１Ｄ、Ｃ１ＧＡＬＴ１、Ｃ１ＱＢ、Ｃ１ＱＴＮＦ１、Ｃ１Ｓ、Ｃ１ｏｒｆ１０１、Ｃ１ｏｒｆ１１２、Ｃ１ｏｒｆ１１６、Ｃ１ｏｒｆ１５９、Ｃ１ｏｒｆ６３、Ｃ２、Ｃ２，ＣＦＢ、Ｃ２０ｏｒｆ２７、Ｃ２１ｏｒｆ５８、Ｃ２ＣＤ４Ｄ、Ｃ２ｏｒｆ１５、ＬＩＰＴ１、ＭＲＰＬ３０、Ｃ２ｏｒｆ８０、Ｃ２ｏｒｆ８１、Ｃ３ｏｒｆ１４、Ｃ３ｏｒｆ１７、Ｃ３ｏｒｆ１８、Ｃ３ｏｒｆ２２、Ｃ３ｏｒｆ３３，ＡＣ１０４４７２．３、Ｃ４ｏｒｆ３３、Ｃ５ｏｒｆ２８、Ｃ５ｏｒｆ３４、Ｃ６ｏｒｆ１１８、Ｃ６ｏｒｆ２０３、Ｃ６ｏｒｆ２１１、Ｃ６ｏｒｆ４８、Ｃ７ｏｒｆ５０、Ｃ７ｏｒｆ５５、Ｃ７ｏｒｆ５５－ＬＵＣ７Ｌ２、ＬＵＣ７Ｌ２、Ｃ８ｏｒｆ４４－ＳＧＫ３，Ｃ８ｏｒｆ４４、Ｃ８ｏｒｆ５９、Ｃ９，ＤＡＢ２、Ｃ９ｏｒｆ１５３、Ｃ９ｏｒｆ９、ＣＡ５ＢＰ１，ＣＡ５Ｂ、ＣＡＢＹＲ、ＣＡＬＣＡ、ＣＡＬＣＯＣＯ１、ＣＡＬＣＯＣＯ２、ＣＡＬＭ１、ＣＡＬＭ３、ＣＡＬＭＬ４、ＲＰ１１～３１５Ｄ１６．２、ＣＡＬＮ１、ＣＡＬＵ、ＣＡＮＴ１、ＣＡＮＸ、ＣＡＰ１、ＣＡＰＮ１２、ＣＡＰＳ２、ＣＡＲＤ８、ＣＡＲＨＳＰ１、ＣＡＲＮＳ１、ＣＡＳＣ１、ＣＡＳＰ３、ＣＡＳＰ７、ＣＢＦＡ２Ｔ２、ＣＢＳ、ＣＢＹ１、ＣＣＢＬ１、ＣＣＢＬ２、ＲＢＭＸＬ１、ＣＣＤＣ１２、ＣＣＤＣ１２６、ＣＣＤＣ１４、ＣＣＤＣ１４９、ＣＣＤＣ１５０、ＣＣＤＣ１６９－ＳＯＨＬＨ２、ＣＣＤＣ１６９、ＣＣＤＣ１７１、ＣＣＤＣ３７、ＣＣＤＣ４１、ＣＣＤＣ５７、ＣＣＤＣ６３、ＣＣＤＣ７、ＣＣＤＣ７４Ｂ、ＣＣＤＣ７７、ＣＣＤＣ８２、ＣＣＤＣ９０Ｂ、ＣＣＤＣ９１、ＣＣＤＣ９２、ＣＣＮＥ１、ＣＣＨＣＲ１、ＣＣＬ２８、ＣＣＮＢ１ＩＰ１、ＣＣＮＣ、ＣＣＮＤ３、ＣＣＮＧ１、ＣＣＰ１１０、ＣＣＲ９、ＣＣＴ７、ＣＣＴ８、ＣＤ１５１、ＣＤ１Ｄ、ＣＤ２００、ＣＤ２２、ＣＤ２２６、ＣＤ２７６、ＣＤ３６、ＣＤ５９、ＣＤＣ２６、ＣＤＣ４２、ＣＤＣ４２ＳＥ１、ＣＤＣ４２ＳＥ２、ＣＤＨＲ３、ＣＤＫ１０、ＣＤＫ１６、ＣＤＫ４、ＣＤＫＡＬ１、ＣＤＫＬ３，ＣＴＤ－２４１０Ｎ１８．４、ＣＤＫＮ１Ａ、ＣＤＫＮ２Ａ、ＣＤＮＦ、ＣＥＢＰＺＯＳ、ＣＥＬＦ１、ＣＥＭＩＰ、ＣＥＮＰＫ、ＣＥＰ１７０Ｂ、ＣＥＰ２５０、ＣＥＰ５７、ＣＥＰ５７Ｌ１、ＣＥＰ６３、ＣＥＲＳ４、ＣＦＬ１、ＣＦＬ２、ＣＦＬＡＲ、ＣＧＮＬ１、ＣＨＣＨＤ７、ＣＨＤ１Ｌ、ＣＨＤ８、ＣＨＦＲ，ＺＮＦ６０５、ＣＨＩＡ、ＣＨＩＤ１、ＣＨＬ１、ＣＨＭ、ＣＨＭＰ１Ａ、ＣＨＭＰ３、ＲＮＦ１０３－ＣＨＭＰ３、ＣＨＲＮＡ２、ＣＩＤＥＣ、ＣＩＲＢＰ、ＣＩＴＥＤ１、ＣＫＬＦ－ＣＭＴＭ１、ＣＭＴＭ１、ＣＫＭＴ１Ｂ、ＣＬＤＮ１２，ＣＴＢ－１３Ｌ３．１、ＣＬＤＮＤ１，ＡＣ０２１６６０．３、ＣＬＤＮＤ１，ＣＰＯＸ、ＣＬＨＣ１、ＣＬＩＰ１、ＣＬＵＬ１、ＣＭＣ４、ＭＴＣＰ１、ＣＮＤＰ２、ＣＮＦＮ、ＣＮＯＴ１、ＣＮＯＴ６、ＣＮＯＴ７、ＣＮＯＴ８、ＣＮＲ１、ＣＮＲ２、ＣＮＴＦＲ、ＣＮＴＲＬ、ＣＯＡ１、ＣＯＡＳＹ、Ｃ

ＯＣＨ、ＣＯＬ８Ａ１、ＣＯＬＣＡ１、ＣＯＬＥＣ１１、ＣＯＭＭＤ３－ＢＭＩ１、ＢＭＩ１、ＣＯＰＳ５、ＣＯＰＳ７Ｂ、ＣＯＱ８Ａ、ＣＯＲＯ６、ＣＯＴＬ１、ＣＯＸ１４，ＲＰ４～６０５Ｏ３．４、ＣＯＸ７Ａ２、ＣＯＸ７Ａ２Ｌ、ＣＯＸ７Ｂ２、ＣＰＡ４、ＣＰＡ５、ＣＰＥＢ１、ＣＰＮＥ１、ＡＬ１０９８２７．１、ＲＢＭ１２、ＣＰＮＥ１、ＲＰ１～３０９Ｋ２０．６、ＲＢＭ１２、ＣＰＮＥ３、ＣＰＳＦ３Ｌ、ＣＰＴ１Ｃ、ＣＲＥＢ３Ｌ２、ＣＲＥＭ、ＣＲＰ、ＣＲＹＺ、ＣＳ，ＡＣ０７３８９６．１、ＣＳ、ＲＰ１１～９７７Ｇ１９．１０、ＣＳＡＤ、ＣＳＤＥ１、ＣＳＦ２ＲＡ、ＣＳＧＡＬＮＡＣＴ１、ＣＳＫ、ＣＳＮＫ２Ａ１、ＣＳＲＮＰ２、ＣＴ４５Ａ４、ＣＴ４５Ａ４，ＣＴ４５Ａ５、ＣＴ４５Ａ６、ＣＴＢＰ２、ＣＴＣＦＬ、ＣＴＤ－２１１６Ｎ１７．１、ＫＩＡＡ０１０１、ＣＴＤ－２３４９Ｂ８．１、ＳＹＴ１７、ＣＴＤ－２５２８Ｌ１９．４、ＺＮＦ６０７、ＣＴＤ－２６１９Ｊ１３．８、ＺＮＦ４９７、ＣＴＮＮＡ１、ＣＴＮＮＢＩＰ１、ＣＴＮＮＤ１、ＣＴＰＳ２、ＣＴＳＢ、ＣＴＳＬ、ＣＴＴＮ、ＣＵＬ２、ＣＵＬ９、ＣＷＣ１５、ＣＸｏｒｆ４０Ｂ、ＣＹＢ５６１Ａ３、ＣＹＢＣ１、ＣＹＬＤ、ＣＹＰ１１Ａ１、ＣＹＰ２Ｒ１、ＣＹＰ４Ｂ１、ＣＹＰ４Ｆ２２、ＤＡＧ１、ＤＡＧＬＢ，ＫＤＥＬＲ２、ＤＡＲＳ、ＤＢＮＬ、ＤＣＡＦ１１、ＤＣＡＦ８，ＰＥＸ１９、ＤＣＬＲＥ１Ｃ、ＤＣＴＤ、ＤＣＴＮ１、ＤＣＴＮ４、ＤＣＵＮ１Ｄ２、ＤＤＲ１、ＤＤＸ１１、ＤＤＸ１９Ｂ、ＡＣ０１２１８４．２、ＤＤＸ１９Ｂ、ＲＰ１１～５２９Ｋ１．３、ＤＤＸ２５、ＤＤＸ３９Ｂ、ＡＴＰ６Ｖ１Ｇ２－ＤＤＸ３９Ｂ、ＳＮＯＲＤ８４、ＤＤＸ４２、ＤＤＸ６０Ｌ、ＤＥＤＤ、ＤＥＤＤ２、ＤＥＦＡ１、ＤＥＦＡ１Ｂ、ＤＥＦＡ１Ｂ、ＤＥＦＡ３、ＤＥＮＮＤ１Ｃ、ＤＥＮＮＤ２Ａ、ＤＥＮＮＤ４Ｂ、ＤＥＴ１、ＤＧＫＡ、ＤＧＫＺ、ＤＧＬＵＣＹ、ＤＨＲＳ４Ｌ２、ＤＨＲＳ９、ＤＨＸ４０、ＤＩＡＢＬＯ、ＡＣ０４８３３８．１、ＤＩＡＰＨ１、ＤＩＣＥＲ１、ＤＫＫＬ１、ＤＬＧ１、ＤＬＧ３、ＤＬＳＴ、ＤＭＣ１
、ＤＭＫＮ、ＤＭＴＦ１、ＤＭＴＮ、ＤＮＡＪＣ１４、ＤＮＡＪＣ１９、ＤＮＡＬ１、ＤＮＡＳＥ１Ｌ１、ＤＮＭＴ３Ａ、ＤＯＣ２Ａ、ＤＯＣＫ８、ＤＯＫ１、ＤＯＰＥＹ１、ＤＰＡＧＴ１、ＤＰＰ８、ＤＲＡＭ２、ＤＲＤ２、ＤＲＯＳＨＡ、ＤＳＮ１、ＤＴＮＡ、ＤＴＸ２、ＤＴＸ３、ＤＵＯＸ１、ＤＵＯＸＡ１、ＤＵＳ２、ＤＵＳＰ１０、ＤＵＳＰ１３、ＤＵＳＰ１８、ＤＵＳＰ２２、ＤＹＤＣ１、ＤＹＤＣ２、ＤＹＮＬＬ１、ＤＹＮＬＴ１、ＤＹＲＫ１Ａ、ＤＹＲＫ２、ＤＹＲＫ４、ＲＰ１１～５００Ｍ８．７、ＤＺＩＰ１Ｌ、Ｅ２Ｆ６、ＥＣＨＤＣ１、ＥＣＳＩＴ、ＥＣＴ２、ＥＤＣ３、ＥＤＥＭ１、ＥＤＥＭ２、ＭＭＰ２４－ＡＳ１、ＲＰ４～６１４Ｏ４．１１、ＥＥＦ１ＡＫＮＭＴ、ＥＥＦ１Ｄ、ＥＦＥＭＰ１、ＥＦＨＣ１、ＥＧＦＬ７、ＥＨＦ、ＥＩ２４、ＥＩＦ１ＡＤ、ＥＩＦ２Ｂ５、ＥＩＦ４Ｇ１、ＥＩＦ２Ｂ５、ＰＯＬＲ２Ｈ、ＥＩＦ３Ｅ、ＥＩＦ３Ｋ、ＥＩＦ４Ｅ３、ＥＩＦ４Ｇ１、ＥＬＦ１、ＥＬＭＯ２、ＥＬＭＯＤ１、ＡＰ０００８８９．３、ＥＬＭＯＤ３、ＥＬＯＣ、ＥＬＯＦ１、ＥＬＯＶＬ１、ＥＬＯＶＬ７、ＥＬＰ１、ＥＬＰ６、ＥＭＬ３、ＥＭＰ３、ＥＮＣ１、ＥＮＤＯＶ、ＥＮＯ１、ＥＮＰＰ５、ＥＮＴＨＤ２、ＥＮＴＰＤ６、ＥＰ４００ＮＬ、ＥＰＢ４１Ｌ１、ＥＰＤＲ１，ＮＭＥ８、ＥＰＨＸ１、ＥＰＭ２Ａ、ＥＰＮ１、ＥＰＮ２、ＥＰＮ３、ＥＰＳ８Ｌ２、ＥＲＢＢ３、ＥＲＣ１、ＥＲＣＣ１、ＥＲＧ、ＥＲＩ２、ＥＲＩ２、ＤＣＵＮ１Ｄ３、ＥＲＬＩＮ２、ＥＲＭＡＲＤ、ＥＲＲＦＩ１、ＥＳＲ２，ＲＰ１１～５４４Ｉ２０．２、ＥＳＲＲＡ、ＥＳＲＲＢ、ＥＳＲＲＧ、ＥＴＦＡ、ＥＴＦＲＦ１、ＥＴＶ１、ＥＴＶ４、ＥＴＶ７、ＥＶＡ１Ａ、ＥＶＣ２、ＥＶＸ１、ＥＸＤ２、ＥＸＯ５、ＥＸＯＣ１、ＥＸＯＣ２、ＦＡＡＰ２４、ＦＡＢＰ６、ＦＡＤＳ１、ＦＡＤＳ２、ＦＡＨＤ２Ｂ、ＦＡＭ１０７Ｂ、ＦＡＭ１１１Ａ、ＦＡＭ１１１Ｂ、ＦＡＭ１１４Ａ１、ＦＡＭ１１４Ａ２、ＦＡＭ１１５Ｃ、ＦＡＭ１１５Ｃ，ＦＡＭ１１５Ｄ、ＦＡＭ１２０Ｂ、ＦＡＭ１３３Ｂ、ＦＡＭ１３５Ａ、ＦＡＭ１５３Ａ、ＦＡＭ１５３Ｂ、ＦＡＭ１５４Ｂ、ＦＡＭ１５６Ａ、ＦＡＭ１５６Ｂ、ＦＡＭ１６８Ｂ、ＦＡＭ１７２Ａ、ＦＡＭ１８２Ｂ、ＦＡＭ１９２Ａ、ＦＡＭ１９Ａ２、ＦＡＭ２００Ｂ、ＦＡＭ２２０Ａ、ＦＡＭ２２０Ａ、ＡＣ００９４１２．１、ＦＡＭ２２２Ｂ、ＦＡＭ２２７Ｂ、ＦＡＭ２３４Ａ、ＡＣ００４７５４．１、ＦＡＭ３Ｃ、ＦＡＭ４５Ａ、ＦＡＭ４９Ｂ、ＦＡＭ６０Ａ、ＦＡＭ６３Ａ、ＦＡＭ８１Ａ、ＦＡＭ８６Ｂ１、ＦＡＭ８６Ｂ２、ＦＡＮ

CI、FANK1、FAR2、FAXC、FAXDC2、FBF1、FBH1、FBXL4、FBXO18、FBXO22、FBXO31、FBXO41、FBXO44、FBXO45、FBXW9、FCHO1、FCHSD2、FDFT1、FDPS、FER、FETUB、FGD4、FGF1、FGFR1、FGFRL1、FGL1、FHL2、FIBCD1、FIGNL1、FIGNL1,DDC、FKBP5、FKRP、FLRT2、FLRT3、FMC1、LUC7L2、FMC1－LUC7L2、FNDC3B、FOLH1、FOLR1、FOXP1、FOXK1、FOXM1、FOXO1、FOXP4、AC097634.4、FOXRED1、FPR1、FPR2、FRG1B、FRS2、FTO、FTSJ1、FUK、FUT10、FUT3、FUT6、FXYD3、FZD3、G2E3、GAA、GABARAPL1、GABPB1、GABRA5、GAL3ST1、GALE、GALNT11、GALNT14、GALNT6、GAPVD1、GARNL3、GAS2L3、GAS8、GATA1、GATA2、GATA4、GBA、GCNT1、GDPD2、GDPD5、GEMIN7,MARK4、GEMIN8、GGA3、GGACT、AL356966.1、GGPS1、GHRL、GID8、GIGYF2、GIMAP8、GIPC1、GJB1、GJB6、GLB1L、GLI1、GLT8D1、GMFG、GMPR2、GNAI2、GNAQ,GNB1、GNB2、GNE、GNG2、GNGT2、GNPDA1、GNPDA2、GOLGA3,CHFR、GOLGA4、GOLPH3L、GOLT1B、GPBP1L1、GPER1、GPR116、GPR141,EPDR1、GPR155、GPR161、GPR56、GPR63、GPR75－ASB3,ASB3、GPR85、GPSM2、GRAMD1B、GRB10、GRB7、GREM2、GRIA2、GSDMB、GSE1、GSN、GSTA4、GSTZ1、GTDC1、GTF2H1、GTF2H4、VARS2、GTF3C2、GUCY1A3、GUCY1B3、GUK1、GULP1、GYPC、GYS1、GZF1、HAGH、HAO2、HAPLN3、HAVCR1、HAX1、HBG2、AC104389.4、HBG2、AC104389.4、HBE1、HBG2、AC104389.4、HBE1,OR51B5、HBG2,HBE1、AC104389.28、HBS1L、HCFC1R1、HCK、HDAC2、HDAC6、HDAC7、HDLBP、HEATR4、HECTD4、HEXIM2、HHAT、HHATL、CCDC13、HINFP、HIRA、C22orf39、HIVEP3、HJV、HKR1、HLF、HMBOX1、HMGA1、HMGB3、HMGCR、HMGN4、HMOX2、HNRNPC、HNRNPD、HNRNPH1、HNRNPH3、HNRNPR、HOMER3、HOPX、HOXA3、HOXB3、HOXB3,HOXB4、HOXC4、HOXD3、HOXD3,HOXD4、HPCAL1、HPS4、HPS5、HRH1、HS3ST3A1、HSH2D、HSP90AA1、HSPD1、HTT、HUWE1、HYOU1、IAH1、ICA1L、ICAM2、ICE2、ICK、IDH2、IDH3G、IDS、IFI27、IFI44、IFT20、IFT22、IFT88、IGF2、INS－IGF2、IGF2BP3、IGFBP6、IKBKAP、IKBKB、IL11、IL18BP、IL18RAP、IL1RAP、IL1RL1、IL18R1、IL1RN、IL32、IL4I1,NUP62,AC011452.1、IL4I1,NUP62,CTC－326K19.6、IL6ST、ILVBL、IMMP1L、IMPDH1、INCA1、ING1、INIP、INPP1、INPP5J、INPP5K、INSIG2、INTS11、INTS12、INTS14、IP6K2、IP6K3、IPO11、LRRC70、IQCE、IQGAP3、IRAK4、IRF3、IRF5、IRF6、ISG20、IST1、ISYNA1、ITFG2、ITGB1BP1、ITGB7、ITIH4、RP5～966M1.6、ITPRIPL1、JADE1、JAK2、JARID2、JDP2、KANK1、KANK1,RP11～31F19.1、KANK2、KANSL1L、KAT6A、KBTBD2、KBTBD3、KCNAB2、KCNE3、KCNG1、KCNJ16、KCNJ9、KCNMB2,AC117457.1,LINC01014、KCTD20、KCTD7,RABGEF1、KDM1B、KDM4A,AL451062.3、KHNYN、KIAA0040、KIAA0125、KIAA0196

、ＫＩＡＡ０２２６Ｌ、ＰＰＰ１Ｒ２Ｐ４、ＫＩＡＡ０３９１、ＫＩＡＡ０３９１、ＡＬ１２１５９４．１、ＫＩＡＡ０３９１、ＰＳＭＡ６、ＫＩＡＡ０７５３、ＫＩＡＡ０８９５、ＫＩＡＡ０８９５Ｌ、ＫＩＡＡ１１９１、ＫＩＡＡ１４０７、ＫＩＡＡ１８４１、Ｃ２ｏｒｆ７４、ＫＩＦ１２、ＫＩＦ１４、ＫＩＦ２７、ＫＩＦ９、ＫＩＦＣ３、ＫＩＮ、ＫＩＲＲＥＬ１、ＫＩＴＬＧ、ＫＬＣ１、ＡＰＯＰＴ１、ＡＬ１３９３００．１、ＫＬＣ４、ＫＬＨＤＣ４、ＫＬＨＤＣ８Ａ、ＫＬＨＬ１３、ＫＬＨＬ１８、ＫＬＨＬ２、ＫＬＨＬ２４、ＫＬＨＬ７、ＫＬＫ１１、ＫＬＫ２、ＫＬＫ５、ＫＬＫ６、ＫＬＫ７、ＫＮＯＰ１、ＫＲＢＡ２、ＡＣ１３５１７８．２、ＫＲＢＡ２、ＲＰ１１～８４９Ｆ２．７、ＫＲＩＴ１、ＫＲＴ１５、ＫＲＴ８、ＫＴＮ１、ＫＸＤ１、ＫＹＡＴ３、ＲＢＭＸＬ１、ＫＹＮＵ、Ｌ３ＭＢＴＬ１、ＬＡＣＣ１、ＬＡＲＧＥ、ＬＡＲＰ４、ＬＡＲＰ７、ＬＡＴ２、ＬＢＨＤ１、ＬＣＡ５、ＬＣＡ５Ｌ、ＬＣＴＬ、ＬＥＰＲＯＴＬ１、ＬＧＡＬＳ８、ＬＧＡＬＳ９Ｃ、ＬＧＭＮ、ＬＨＦＰＬ２、ＬＩＧ４、ＬＩＭＣＨ１、ＬＩＭＫ２、ＬＩＭＳ２、ＬＩＮＣ００９２１、ＺＮＦ２６３、ＬＩＰＦ、ＬＬＧＬ２、ＬＭＡＮ２Ｌ、ＬＭＣＤ１、ＬＭＦ１、ＲＰ１１～１６１Ｍ６．２、ＬＭＯ１、ＬＭＯ３、ＬＯＸＨＤ１、ＬＰＡＲ１、ＬＰＡＲ２、ＬＰＡＲ４、ＬＰＡＲ５、ＬＰＡＲ６、ＬＰＨＮ１、ＬＰＩＮ２、ＬＰＩＮ３、ＬＰＰ、ＬＲＦＮ５、ＬＲＩＦ１、ＬＲＭＰ、ＬＲＲＣ１４、ＬＲＲＣ２０、ＬＲＲＣ２４、Ｃ８ｏｒｆ８２、ＬＲＲＣ３９、ＬＲＲＣ４２、ＬＲＲＣ４８、ＬＲＲＣ４Ｃ、ＬＲＲＣ８Ａ、ＬＲＲＣ８Ｂ、ＬＲＲＤ１、ＬＲＴＯＭＴ、ＬＲＴＯＭＴ、ＡＰ０００８１２．５、ＬＳＭ７、ＬＴＢ４Ｒ、ＬＴＢＰ３、ＬＵＣ７Ｌ２、ＦＭＣ１－ＬＵＣ７Ｌ２、ＬＵＣ７Ｌ３、ＬＵＺＰ１、ＬＹＧ１、ＬＹＬ１、ＬＹＰＤ４、ＬＹＰＤ６Ｂ、ＬＹＲＭ１、ＬＹＲＭ５、ＬＹＳＭＤ４、ＭＡＣＣ１、ＭＡＤ１Ｌ１、ＭＡＤ１Ｌ１、ＡＣ０６９２８８．１、ＭＡＥＡ、ＭＡＦＦ、ＭＡＦＧ、ＭＡＦＫ、ＭＡＧＥＡ１２，ＣＳＡＧ４、ＭＡＧＥＡ２、ＭＡＧＥＡ２Ｂ、ＭＡＧＥＡ４、ＭＡＧＥＢ１、ＭＡＧＯＨＢ、ＭＡＮ２Ａ２、ＭＡＮＢＡＬ、ＭＡＯＢ、ＭＡＰ２Ｋ３、ＭＡＰ３Ｋ７ＣＬ、ＭＡＰ３Ｋ８、ＭＡＰ７、ＭＡＰ９、ＭＡＰＫ６、ＭＡＰＫ７、ＭＡＰＫ８、ＭＡＰＫＡＰ１、１０－Ｍａｒ、７－Ｍａｒ、８－Ｍａｒ、ＭＡＲＫ２、ＭＡＳＰ１、ＭＡＴＫ、ＭＡＴＲ３、ＭＡＴＲ３，ＳＮＨＧ４、ＭＢ、ＭＢＤ５、ＭＢＮＬ１、ＭＢＯＡＴ７、ＭＣＣ、ＭＣＦＤ２、ＭＣＭ９、ＭＣＯＬＮ３、ＭＣＲＳ１、ＭＤＣ１、ＭＤＧＡ２、ＭＤＨ２、ＭＤＭ２、ＭＥ１、ＭＥＡＫ７、ＭＥＣＲ、ＭＥＤ４、ＭＥＦ２Ａ、ＭＥＦ２Ｂ，ＢＯＲＣＳ８－ＭＥＦ２Ｂ、ＭＥＦ２ＢＮＢ－ＭＥＦ２Ｂ、ＭＥＦ２Ｂ、ＭＥＦ２ＢＮＢ、ＭＥＦ２Ｃ、ＭＥＦ２Ｄ、ＭＥＧＦ１０、ＭＥＩ１、ＭＥＩＳ２、ＭＥＬＫ、ＭＥＴ、ＭＥＴＴＬ１３、ＭＥＴＴＬ２３、ＭＦＦ、ＭＦＮ２、ＭＦＳＤ２Ａ、ＭＧＳＴ３、ＭＩＢ２、ＭＩＣＡＬ１、ＭＩＣＡＬ３、ＭＩＣＯＳ１０、ＮＢＬ１，ＭＩＣＯＳ１０－ＮＢＬ１、ＭＩＤ１、ＭＩＮＡ、ＭＩＮＯＳ１－ＮＢＬ１，ＭＩＮＯＳ１、ＭＩＯＳ、ＭＩＰＯＬ１、ＭＩＳ１２、ＭＫＬＮ１、ＭＫＮＫ１、ＭＫＮＫ１，ＭＯＢ３Ｃ、ＭＬＦ２、ＭＬＨ１、ＭＭＰ１７、ＭＯＢＰ、ＭＯＣＳ１、ＭＯＧＳ、ＭＯＫ、ＭＯＲＦ４Ｌ１、ＭＰＣ１、ＭＰＣ２、ＭＰＧ、ＭＰＩ、ＭＰＰ１、ＭＰＰ２、ＭＰＰＥ１、ＭＰＳＴ、ＭＲＡＳ、ＭＲＯ、ＭＲＯＨ１、ＭＲＯＨ７－ＴＴＣ４、ＭＲＯＨ７、ＭＲＰＬ１４、ＭＲＰＬ２４、ＭＲＰＬ３３，ＢＡＢＡＭ２、ＭＲＰＬ３３、ＢＲＥ、ＭＲＰＬ４７、ＭＲＰＬ４８、ＭＲＰＬ５５、ＭＲＲＦ、ＭＲＴＦＡ、ＭＲＴＦＢ、ＭＲＶＩ１、ＭＳ４Ａ１、ＭＳ４Ａ１５、ＭＳ４Ａ３、ＭＳ４Ａ６Ｅ，ＭＳ４Ａ７，ＭＳ４Ａ１４、ＭＳＡＮＴＤ３、ＭＳＡＮＴＤ４、ＭＳＨ５，ＭＳＨ５－ＳＡＰＣＤ１、ＭＳＬ２、ＭＳＲＢ３、ＭＳＳ５１、ＭＴＣＰ１，ＣＭＣ４、ＭＴＥＲＦ、ＭＴＥＲＦ１、ＭＴＥＲＦ３、ＭＴＥＲＦＤ２、ＭＴＥＲＦＤ３、ＭＴＦ２、ＭＴＧ２、ＭＴＨＦＤ２、ＭＴＨＦＤ２Ｌ、ＭＴＩＦ２、ＭＴＩＦ３、ＭＴＭＲ１０、ＭＴＲＦ１、ＭＴＲＲ、ＭＴＵＳ２、ＭＵＴＹＨ、ＭＶＫ、ＭＸ１、ＭＸ２、ＭＹＨ１０、ＭＹＬ１２Ａ、ＭＹＢ、ＭＹＤ８８、ＭＹＬ５、ＭＹＬＩＰ、ＭＹＮＮ、ＭＹＯ１５Ａ、ＭＹＯ１Ｂ、ＭＹＯＭ２、ＭＺＦ１、Ｎ４ＢＰ２Ｌ２、ＮＡＡ６０、ＮＡＢ１、ＮＡＥ１、ＮＡＧＫ、ＮＡＰ１Ｌ１、ＮＡＰ１Ｌ４、ＮＡＰＧ、ＮＡＲＦＬ、ＮＡＲＧ２、ＮＡＴ１、ＮＡＴ１０、ＮＢＰＦ１１、ＷＩ２～３６５８Ｎ１６．１、ＮＢＰＦ１２、ＮＢＰＦ１５、ＮＢＰＦ２４、ＮＢＰＦ６、ＮＢＰＦ９、ＮＢＲ１、ＮＣＡＰＧ

2、ＮＣＢＰ２、ＮＣＥＨ１、ＮＣＯＡ１、ＮＣＯＡ４、ＮＤＣ１、ＮＤＲＧ１、ＮＤＲＧ
２、ＮＤＲＧ４、ＮＤＳＴ１、ＮＤＵＦＡＦ６、ＮＤＵＦＢ２、ＮＤＵＦＣ１、ＮＤＵＦＳ１、ＮＤＵＦＳ８、ＮＤＵＦＶ１、ＮＥＤＤ１、ＮＥＩＬ１、ＮＥＩＬ２、ＮＥＫ１０、ＮＥＫ１１、ＮＥＫ６、ＮＥＫ９、ＮＥＬＦＡ、ＮＥＵ４、ＮＦＡＴ５、ＮＦＥ２、ＮＦＥ２Ｌ２、ＡＣ０１９０８０．１、ＮＦＲＫＢ、ＮＦＹＡ、ＮＦＹＣ、ＮＩＦ３Ｌ１、ＮＩＰＡ２、ＮＫＩＲＡＳ１、ＮＫＸ２～１、ＮＬＲＣ３、ＮＭＥ１，ＮＭＥ１－ＮＭＥ２，ＮＭＥ２、ＮＭＥ１－ＮＭＥ２、ＮＭＥ２、ＮＭＥ４、ＮＭＥ６、ＮＭＥ９、ＮＯＤ１、ＮＯＬ１０、ＮＯＬ８、ＮＯＮＯ、ＮＰＡＳ１、ＮＰＩＰＡ８、ＲＰ１１～１２１２Ａ２２．１、ＮＰＩＰＢ３、ＮＰＩＰＢ４、ＮＰＩＰＢ９、ＮＰＬ、ＮＰＭ１、ＮＰＰＡ、ＮＱＯ２、ＮＲ１Ｈ３、ＮＲ２Ｃ２、ＮＲ２Ｆ２、ＮＲ４Ａ１、ＮＲＤＣ、ＮＲＥＰ、ＮＲＦ１、ＮＲＧ４、ＮＲＩＰ１、ＮＳＤ２、ＮＳＤＨＬ、ＮＳＧ１、ＮＳＭＣＥ２、ＮＳＲＰ１、ＮＴ５Ｃ２、ＮＴＦ４、ＮＴＭＴ１、ＮＴＮＧ２、ＮＵＢＰ２、ＮＵＣＢ２、ＮＵＤＴ１、ＮＵＤＴ２、ＮＵＤＴ４、ＮＵＦ２、ＮＵＭＢＬ、ＮＵＰ５０、ＮＵＰ５４、ＮＵＰ８５、ＮＶＬ、ＮＸＦ１、ＮＸＰＥ１、ＮＸＰＥ３、ＯＡＲＤ１、ＯＡＴ、ＯＡＺ２、ＯＣＩＡＤ１、ＯＣＬＮ、ＯＤＦ２、ＯＧＤＨＬ、ＯＧＦＯＤ２、ＡＣ０２６３６２．１、ＯＧＦＯＤ２、ＲＰ１１～１９７Ｎ１８．２、ＯＬＡ１、ＯＰＲＬ１、ＯＰＴＮ、ＯＲ２Ｈ１、ＯＲＡＩ２、ＯＲＭＤＬ１、ＯＲＭＤＬ２、ＯＲＭＤＬ３、ＯＳＢＰＬ２、ＯＳＢＰＬ３、ＯＳＢＰＬ５、ＯＳＢＰＬ９、ＯＳＥＲ１、ＯＳＧＩＮ１、ＯＳＲ２、Ｐ２ＲＸ４、Ｐ２ＲＹ２、Ｐ２ＲＹ６、Ｐ４ＨＡ２、ＰＡＢＰＣ１、ＰＡＣＲＧＬ、ＰＡＣＳＩＮ３、ＰＡＤＩ１、ＰＡＩＰ２、ＰＡＫ１、ＰＡＫ３、ＰＡＫ４、ＰＡＫ７、ＰＡＬＢ２、ＰＡＮＫ２、ＰＡＱＲ６、ＰＡＲＰ１１、ＰＡＲＶＧ、ＰＡＳＫ、ＰＡＸ６、ＰＢＲＭ１、ＰＢＸＩＰ１、ＰＣＢＰ３、ＰＣＢＰ４，ＡＣ１１５２８４．１、ＰＣＢＰ４、ＲＰ１１～１５５Ｄ１８．１４、ＲＰ１１～１５５Ｄ１８．１２、ＰＣＧＦ３、ＰＣＧＦ５、ＰＣＮＰ、ＰＣＳＫ９、ＰＤＣＤ１０、ＰＤＣＤ６、ＡＨＲＲ、ＰＤＤＣ１、ＰＤＧＦＲＢ、ＰＤＩＡ６、ＰＤＩＫ１Ｌ、ＰＤＬＩＭ７、ＰＤＰ１、ＰＤＰＫ１、ＰＤＰＮ、ＰＤＺＤ１１、ＰＥＡ１５、ＰＥＸ２、ＰＥＸ５、ＰＥＸ５Ｌ、ＰＦＫＭ、ＰＦＮ４、ＰＧＡＰ２、ＰＧＡＰ２、ＡＣ０９０５８７．２、ＰＧＡＰ３、ＰＧＭ３、ＰＧＰＥＰ１、ＰＨＢ、ＰＨＣ２、ＰＨＦ２０、ＰＨＦ２１Ａ、ＰＨＦ２３、ＰＨＫＢ、ＰＨＬＤＢ１、ＰＨＯＳＰＨＯ１、ＰＨＯＳＰＨＯ２、ＫＬＨＬ２３、ＰＩ４ＫＢ、ＰＩＡＳ２、ＰＩＣＡＬＭ、ＰＩＦ１、ＰＩＧＮ、ＰＩＧＯ、ＰＩＧＴ、ＰＩＫ３ＣＤ、ＰＩＬＲＢ、ＳＴＡＧ３Ｌ５Ｐ－ＰＶＲＩＧ２Ｐ－ＰＩＬＲＢ、ＰＩＰ５Ｋ１Ｂ、ＰＩＲ、ＰＩＳＤ、ＰＩＷＩＬ４，ＦＵＴ４、ＰＫＤ２、ＰＫＩＡ、ＰＫＩＧ、ＰＫＭ、ＰＫＮ２、ＰＬＡ１Ａ、ＰＬＡ２Ｇ２Ａ、ＰＬＡ２Ｇ５、ＰＬＡ２Ｇ７、ＰＬＡＣ８、ＰＬＡＧＬ１、ＰＬＤ１、ＰＬＤ３、ＰＬＥＫＨＡ１、ＰＬＥＫＨＡ２、ＰＬＥＫＨＡ６、ＰＬＥＫＨＧ５、ＰＬＩＮ１、ＰＬＳ１、ＰＬＳ３、ＰＬＳＣＲ１、ＰＬＳＣＲ２、ＰＬＳＣＲ４、ＰＬＸＮＢ１、ＰＬＸＮＢ２、ＰＭＰ２２、ＰＭＳ１、ＰＮＩＳＲ、ＰＮＫＰ，ＡＫＴ１Ｓ１、ＰＮＭＴ、ＰＮＰＬＡ４、ＰＮＰＬＡ８、ＰＮＰＯ、ＰＮＲＣ１、ＰＯＣ１Ｂ、ＰＯＦＵＴ１、ＰＯＬＢ、ＰＯＬＤ１、ＰＯＬＨ、ＰＯＬＩ、ＰＯＬＬ、ＰＯＬＲ１Ｂ、ＰＯＭ１２１、ＰＯＭ１２１Ｃ，ＡＣ００６０１４．７、ＰＯＭ１２１Ｃ、ＡＣ２１１４２９．１、ＰＯＭＣ、ＰＯＭＴ１、ＰＯＰ１、ＰＯＲＣＮ、ＰＯＵ５Ｆ１、ＰＳＯＲＳ１Ｃ３、ＰＰＡＲＤ、ＰＰＡＲＧ、ＰＰＨＬＮ１、ＰＰＩＬ３、ＰＰＩＬ４、ＰＰＭ１Ａ、ＰＰＭ１Ｂ，ＡＣ０１３７１７．１、ＰＰＰ１ＣＢ、ＰＰＰ１Ｒ１１、ＰＰＰ１Ｒ１３Ｌ、ＰＰＰ１Ｒ２６、ＰＰＰ１Ｒ９Ａ、ＰＰＰ２Ｒ２Ｂ、ＰＰＰ３ＣＡ、ＰＰＰ６Ｒ１、ＰＰＰ６Ｒ３、ＰＰＴ２，ＰＰＴ２－ＥＧＦＬ８、ＥＧＦＬ８、ＰＰＷＤ１、ＰＲＤＭ２、ＰＲＤＭ８、ＰＲＥＬＩＤ３Ａ、ＰＲＥＰＬ、ＰＲＩＣＫＬＥ１、ＰＲＫＡＧ１、ＰＲＭＴ２、ＰＲＭＴ５、ＰＲＭＴ７、ＰＲＯＭ１、ＰＲＰＳ１、ＰＲＰＳＡＰ２、ＰＲＲ１４Ｌ、ＰＲＲ１５Ｌ、ＰＲＲ５，ＰＲＲ５－ＡＲＨＧＡＰ８、ＰＲＲ５Ｌ、ＰＲＲ７、ＰＲＲＣ２Ｂ、ＰＲＲＴ４、ＰＲＳＳ５０、ＰＲＳＳ４５、ＰＲＳＳ４４、ＰＲＵＮＥ、ＰＲＵＮＥ１、ＰＳＥＮ１、ＰＳＭＡ２、ＰＳＭＦ１、ＰＳＯＲＳ１Ｃ１、ＰＳＰＨ、ＰＳＲＣ１、ＰＴＢＰ

３、ＰＴＨＬＨ、ＰＴＫ２、ＰＴＰＤＣ１、ＰＴＰＲＭ、ＰＵＦ６０、ＰＵＭ２、ＰＵＳ１、ＰＵＳ１０、ＰＸＮ、ＰＸＹＬＰ１、ＰＹＣＲ１、ＱＲＩＣＨ１、Ｒ３ＨＣＣ１Ｌ、Ｒ３ＨＤＭ２、ＲＡＢ１７、ＲＡＢ２３、ＲＡＢ３Ａ、ＲＡＢ３Ｄ，ＴＭＥＭ２０５、ＲＡＢ４Ｂ－ＥＧＬＮ２、ＥＧＬＮ２、ＡＣ００８５３７．１、ＲＡＢ５Ｂ、ＲＡＢ７Ｌ１、ＲＡＢＬ２Ａ、ＲＡＢＬ２Ｂ、ＲＡＢＬ５、ＲＡＣＧＡＰ１、ＲＡＤ１７、ＲＡＤ５１Ｌ３－ＲＦＦＬ、ＲＡＤ５１Ｄ、ＲＡＤ５２、ＲＡＥ１、ＲＡＩ１４、ＲＡＩ２、ＲＡＬＢＰ１、ＲＡＮ、ＲＡＮＧＡＰ１、ＲＡＰ１Ａ、ＲＡＰ１Ｂ、ＲＡＰ１ＧＡＰ、ＲＡＰＧＥＦ４、ＲＡＰＧＥＦＬ１、ＲＡＳＧＲＰ２、ＲＡＳＳＦ１、ＲＢＣＫ１、ＲＢＭ１２Ｂ、ＲＢＭ１４、ＲＢＭ４、ＲＢＭ１４－ＲＢＭ４、ＲＢＭ２３、ＲＢＭ４、ＲＢＭ１４－ＲＢＭ４、ＲＢＭ４７、ＲＢＭ７，ＡＰ００２３７３．１、ＲＢＭ７、ＲＰ１１～２１２Ｄ１９．４、ＲＢＭＳ２、ＲＢＭＹ１Ｅ、ＲＢＰＪ、ＲＢＰＭＳ、ＲＢＳＮ、ＲＣＢＴＢ２、ＲＣＣ１、ＲＣＣ１、ＳＮＨＧ３、ＲＣＣＤ１、ＲＥＣＱＬ、ＲＥＬＬ２、ＲＥＰＩＮ１、ＡＣ０７３１１１．３、ＲＥＰＩＮ１、ＺＮＦ７７５、ＲＥＲ１、ＲＥＲＥ、ＲＦＷＤ３、ＲＦＸ３、ＲＧＬ２、ＲＧＭＢ、ＲＧＳ１１、ＲＧＳ３、ＲＧＳ５、ＡＬ５９２４３５．１、ＲＨＢＤＤ１、ＲＨＮＯ１、ＴＵＬＰ３、ＲＨＯＣ、ＡＬ６０３８３２．３、ＲＨＯＣ，ＲＰ１１～４２６Ｌ１６．１０、ＲＨＯＨ、ＲＩＣ８Ｂ、ＲＩＭＫＬＢ、ＲＩＮ１、ＲＩＰＫ２、ＲＩＴ１、ＲＬＩＭ、ＲＮＡＳＥ４，ＡＮＧ，ＡＬ１６３６３６．６、ＲＮＡＳＥＫ、ＲＮＡＳＥＫ－Ｃ１７ｏｒｆ４９、ＲＮＦ１１１、ＲＮＦ１２３、ＲＮＦ１３、ＲＮＦ１４、ＲＮＦ１８５、ＲＮＦ２１６、ＲＮＦ２４、ＲＮＦ３２、ＲＮＦ３４、ＲＮＦ３８、ＲＮＦ４、ＲＮＦ４４、ＲＮＨ１、ＲＮＭＴ、ＲＮＰＳ１、ＲＯ６０、ＲＯＰＮ１、ＲＯＰＮ１Ｂ、ＲＯＲ２、ＲＰ１～１０２Ｈ１９．８、Ｃ６ｏｒｆ１６３、ＲＰ１～２８３Ｅ３．８，ＣＤＫ１１Ａ、ＲＰ１１～１２０Ｍ１８．２，ＰＲＫＡＲ１Ａ、ＲＰ１１～１３３Ｋ１．２、ＰＡＫ６、ＲＰ１１～１６４Ｊ１３．１，ＣＡＰＮ３、ＲＰ１１～２１Ｊ１８．１、ＡＮＫＲＤ１２、ＲＰ１１～３２２Ｅ１１．６，ＩＮＯ８０Ｃ、ＲＰ１１～３３７Ｃ１８．１０，ＣＨＤ１Ｌ、ＲＰ１１～４３２Ｂ６．３、ＴＲＩＭ５９、ＲＰ１１～４６８Ｅ２．４，ＩＲＦ９、ＲＰ１１～４８４Ｍ３．５，ＵＰＫ１Ｂ、ＲＰ１１～５１７Ｈ２．６、ＣＣＲ６、ＲＰ１１～６１３Ｍ１０．９、ＳＬＣ２５Ａ５１、ＲＰ１１～６５９Ｇ９．３、ＲＡＢ３０、ＲＰ１１～６９１Ｎ７．６，ＣＴＮＮＤ１、ＲＰ１１～８４９Ｈ４．２、ＲＰ１１～８９６Ｊ１０．３、ＮＫＸ２～１、ＲＰ１１～９６Ｏ２０．４，ＳＱＲＤＬ、ＲＰ１１～９８６Ｅ７．７、ＳＥＲＰＩＮＡ３、ＲＰ４～７６９Ｎ１３．６、ＧＰＲＡＳＰ１、ＲＰ４～７６９Ｎ１３．６，ＧＰＲＡＳＰ２、ＲＰ４～７９８Ｐ１５．３、ＳＥＣ１６Ｂ、ＲＰ５～１０２１Ｉ２０．４、ＺＮＦ４１０、ＲＰ６～１０９Ｂ７．３、ＦＬＪ２７３６５、ＲＰＥ、ＲＰＨ３ＡＬ、ＲＰＬ１５、ＲＰＬ１７、ＲＰＬ１７－Ｃ１８ｏｒｆ３２，ＲＰＬ１７、ＲＰＬ２３Ａ、ＲＰＬ３６，ＨＳＤ１１Ｂ１Ｌ、ＲＰＰ３８、ＲＰＳ２０、ＲＰＳ２７Ａ、ＲＰＳ３Ａ、ＲＰＳ６ＫＡ３、ＲＰＳ６ＫＣ１、ＲＰＳ６ＫＬ１、ＲＰＵＳＤ１、ＲＲＡＧＤ、ＲＲＡＳ２、ＲＲＢＰ１、ＲＳＬ１Ｄ１、ＲＳＲＣ２、ＲＳＲＰ１、ＲＵＢＣＮＬ、ＲＵＮＸ１Ｔ１、ＲＵＶＢＬ２、ＲＷＤＤ１、ＲＷＤＤ４、Ｓ１００Ａ１３，ＡＬ１６２２５８．１、Ｓ１００Ａ１３，ＲＰ１～１７８Ｆ１５．５、Ｓ１００Ａ１６、Ｓ１００Ａ４、Ｓ１００Ａ３、Ｓ１００Ａ６、Ｓ１００ＰＢＰ、ＳＡＡ１、ＳＡＣＭ１Ｌ、ＳＡＭＤ４Ｂ、ＳＡＲ１Ａ、ＳＡＲＡＦ、ＳＡＲＮＰ，ＲＰ１１～７６２Ｉ７．５、ＳＣＡＭＰ５、ＳＣＡＰ、ＳＣＡＰＥＲ、ＳＣＦＤ１、ＳＣＧＢ３Ａ２、ＳＣＩＮ、ＳＣＭＬ１、ＳＣＮＮ１Ｄ、ＳＣＯ２、ＳＣＯＣ、ＳＣＲＮ１、ＳＤＣ２、ＳＤＣ４、ＳＥＣ１３、ＳＥＣ１４Ｌ１、ＳＥＣ１４Ｌ２、ＳＥＣ２２Ｃ、ＳＥＣ２３Ｂ、ＳＥＣ２４Ｃ、ＳＥＣ６１Ｇ、ＳＥＭＡ４Ａ、ＳＥＭＡ４Ｃ、ＳＥＭＡ４Ｄ、ＳＥＭＡ６Ｃ、ＳＥＮＰ７、ＳＥＰＰ１、１１－Ｓｅｐ、２－Ｓｅｐ、ＳＥＲＧＥＦ、ＡＣ０５５８６０．１、ＳＥＲＰ１、ＳＥＲＰＩＮＡ１、ＳＥＲＰＩＮＡ５、ＳＥＲＰＩＮＢ６、ＳＥＲＰＩＮＧ１、ＳＥＲＰＩＮＨ１、ＳＥＲＴＡＤ３、ＳＥＴＤ５、ＳＦＭＢＴ１、ＡＣ０９６８８７．１、ＳＦＴＰＡ１、ＳＦＴＰＡ２、ＳＦＸＮ２、ＳＧＣＤ、ＳＧＣＥ、ＳＧＫ３、ＳＧＫ３，Ｃ８ｏｒｆ４４、ＳＨ２Ｂ１、ＳＨ２Ｄ６、ＳＨ３ＢＰ１，Ｚ８３８４４．３、ＳＨ３ＢＰ２、ＳＨ３ＢＰ５、ＳＨ３Ｄ１９、ＳＨ３

ＹＬ１、ＳＨＣ１、ＳＨＩＳＡ５、ＳＨＭＴ１、ＳＨＭＴ２、ＳＨＯＣ２、ＳＨＲＯＯＭ１、ＳＩＧＬＥＣ５，ＳＩＧＬＥＣ１４、ＳＩＬ１、ＳＩＮ３Ａ、ＳＩＲＴ２、ＳＩＲＴ６、ＳＫＰ１、ＳＴＡＴ４、ＡＣ１０４１０９．３、ＳＬＡＩＮ１、ＳＬＣ１０Ａ３、ＳＬＣ１２Ａ９、ＳＬＣ１４Ａ１、ＳＬＣ１６Ａ６、ＳＬＣ１Ａ２、ＳＬＣ１Ａ６、ＳＬＣ２０Ａ２、ＳＬＣ２５Ａ１８、ＳＬＣ２５Ａ１９、ＳＬＣ２５Ａ２２、ＳＬＣ２５Ａ２５、ＳＬＣ２５Ａ２９、ＳＬＣ２５Ａ３０、ＳＬＣ２５Ａ３２、ＳＬＣ２５Ａ３９、ＳＬＣ２５Ａ４４、ＳＬＣ２５Ａ４５、ＳＬＣ２５Ａ５３、ＳＬＣ２６Ａ１１、ＳＬＣ２６Ａ４、ＳＬＣ２８Ａ１、ＳＬＣ２９Ａ１、ＳＬＣ２Ａ１４、ＳＬＣ２Ａ５、ＳＬＣ２Ａ８、ＳＬＣ３５Ｂ２、ＳＬＣ３５Ｂ３、ＳＬＣ３５Ｃ２、ＳＬＣ３７Ａ１、ＳＬＣ３８Ａ１、ＳＬＣ３８Ａ１１、ＳＬＣ３９Ａ１３、ＳＬＣ３９Ａ１４、ＳＬＣ４１Ａ３、ＳＬＣ４４Ａ３、ＳＬＣ４Ａ７、ＳＬＣ４Ａ８、ＳＬＣ５Ａ１０、ＳＬＣ５Ａ１１、ＳＬＣ６Ａ１、ＳＬＣ６Ａ１２、ＳＬＣ６Ａ９、ＳＬＣ７Ａ２、ＳＬＣ７Ａ６、ＳＬＣ７Ａ７、ＳＬＣＯ１Ａ２、ＳＬＣＯ１Ｃ１、ＳＬＣＯ２Ｂ１、ＳＬＦＮ１１、ＳＬＦＮ１２、ＳＬＦＮＬ１、ＳＬＭＯ１、ＳＬＴＭ、ＳＬＵ７、ＳＭＡＤ２、ＳＭＡＰ２、ＳＭＡＲＣＡ２、ＳＭＡＲＣＥ１、ＡＣ０７３５０８．２、ＳＭＡＲＣＥ１、ＫＲＴ２２２、ＳＭＣ６、ＳＭＧ７、ＳＭＩＭ２２、ＳＭＯＸ、ＳＭＰＤＬ３Ａ、ＳＭＴＮ、ＳＭＵ１、ＳＭＵＧ１、ＳＮＡＰ２５、ＳＮＣＡ、ＳＮＲＫ、ＳＮＲＰＣ、ＳＮＲＰＤ１、ＳＮＲＰＤ２、ＳＮＲＰＮ、ＳＮＲＰＮ，ＳＮＵＲＦ、ＳＮＵＰＮ、ＳＮＸ１１、ＳＮＸ１６、ＳＮＸ１７、ＳＯＡＴ１、ＳＯＨＬＨ２，ＣＣＤＣ１６９－ＳＯＨＬＨ２，ＣＣＤＣ１６９、ＳＯＲＢＳ１、ＳＯＲＢＳ２、ＳＯＸ５、ＳＰ２、ＳＰＡＲＴ、ＳＰＡＴＡ２０、ＳＰＡＴＡ２１、ＳＰＡＴＳ２、ＳＰＡＴＳ２Ｌ、ＳＰＤＹＥ２、ＳＰＥＣＣ１、ＳＰＥＣＣ１Ｌ，ＳＰＥＣＣ１Ｌ－ＡＤＯＲＡ２Ａ、ＳＰＥＣＣ１Ｌ－ＡＤＯＲＡ２Ａ、ＡＤＯＲＡ２Ａ、ＳＰＥＧ、ＳＰＧ２０、ＳＰＧ２１、ＳＰＩＤＲ、ＳＰＩＮ１、ＳＰＯＣＤ１、ＳＰＯＰ、ＳＰＲＲ２Ａ、ＳＰＲＲ２Ｂ、ＳＰＲＲ２Ｅ、ＳＰＲＲ２Ｂ、ＳＰＲＲ２Ｆ、ＳＰＲＲ２Ｄ、ＳＰＲＲ３、ＳＰＲＹ１、ＳＰＲＹ４、ＳＰＴＢＮ２、ＳＲＣ、ＳＲＧＡＰ１、ＳＲＰ６８、ＳＲＳＦ１１、ＳＳＸ１、ＳＳＸ２ＩＰ、ＳＴ３ＧＡＬ４、ＳＴ３ＧＡＬ６、ＳＴ５、ＳＴ６ＧＡＬＮＡＣ６、ＳＴ７Ｌ、ＳＴＡＣ３、ＳＴＡＧ１、ＳＴＡＧ２、ＳＴＡＭＢＰ、ＳＴＡＭＢＰＬ１、ＳＴＡＲＤ３ＮＬ、ＳＴＡＴ６、ＳＴＡＵ１、ＳＴＡＵ２、ＡＣ０２２８２６．２、ＳＴＡＵ２、ＲＰ１１～４６３Ｄ１９．２、ＳＴＥＡＰ２、ＳＴＥＡＰ３、ＳＴＩＬ、ＳＴＫ２５、ＳＴＫ３３、ＳＴＫ３８Ｌ、ＳＴＫ４０、ＳＴＭＮ１、ＳＴＯＮ１，
ＳＴＯＮ１－ＧＴＦ２Ａ１Ｌ、ＳＴＲＡＰ、ＳＴＲＢＰ、ＳＴＲＣ、ＡＣ０１１３３０．５、ＳＴＲＣ、ＣＡＴＳＰＥＲ２、ＳＴＲＣ、ＣＡＴＳＰＥＲ２、ＡＣ０１１３３０．５、ＳＴＲＣ，ＳＴＲＣＰ１、ＳＴＴ３Ａ、ＳＴＸ１６－ＮＰＥＰＬ１、ＮＰＥＰＬ１、ＳＴＸ５、ＳＴＸ６、ＳＴＸ８、ＳＴＸＢＰ６、ＳＴＹＫ１、ＳＵＬＴ１Ａ１、ＳＵＬＴ１Ａ２、ＳＵＭＦ２、ＳＵＮ１、ＳＵＮ２、ＳＵＮ２、ＤＮＡＬ４、ＳＵＯＸ、ＳＵＰＴ６Ｈ、ＳＵＶ３９Ｈ２、ＳＶ２Ｂ、ＳＹＢＵ、ＳＹＮＣＲＩＰ、ＳＹＮＪ２、ＳＹＴ１、ＳＹＴＬ４、ＴＡＢ２、ＴＡＣＣ１、ＴＡＤＡ２Ｂ、ＴＡＦ１Ｃ、ＴＡＦ６，ＡＣ０７３８４２．２、ＴＡＦ６、ＲＰ１１～５０６Ｍ１２．１、ＴＡＦ９、ＴＡＧＬＮ、ＴＡＮＫ、ＴＡＰＳＡＲ１，ＰＳＭＢ９、ＴＡＰＴ１、ＴＡＴＤＮ１、ＴＡＺ、ＴＢＣ１Ｄ１、ＴＢＣ１Ｄ１２、ＨＥＬＬＳ、ＴＢＣ１Ｄ１５、ＴＢＣ１Ｄ３Ｈ，ＴＢＣ１Ｄ３Ｇ、ＴＢＣ１Ｄ５、ＴＢＣ１Ｄ５，ＳＡＴＢ１、ＴＢＣＡ、ＴＢＣＥＬ、ＴＢＣＥＬ、ＡＰ０００６４６．１、ＴＢＬ１ＸＲ１、ＴＢＰ、ＴＢＸ５、ＴＢＸＡＳ１、ＴＣＡＦ１、ＴＣＥＡ２、ＴＣＥＡＬ４、ＴＣＥＡＬ８、ＴＣＥＡＬ９、ＴＣＥＡＮＣ、ＴＣＥＢ１、ＴＣＦ１９、ＴＣＦ２５、ＴＣＦ４、ＴＣＰ１、ＴＣＰ１０Ｌ、ＡＰ０００２７５．６５、ＴＣＰ１１、ＴＣＰ１１Ｌ２、ＴＣＴＮ１、ＴＤＧ、ＴＤＰ１、ＴＤＲＤ７、ＴＥＡＤ２、ＴＥＣＲ、ＴＥＮＣ１、ＴＥＮＴ４Ａ、ＴＥＸ２６４、ＴＥＸ３０、ＴＥＸ３７、ＴＦＤＰ１、ＴＦＤＰ２、ＴＦＥＢ、ＴＦＧ、ＴＦＰ１，ＴＦ、ＴＦＰＩ、ＴＧＩＦ１、ＴＨＡＰ６、ＴＨＢＳ３、ＴＨＯＣ５、ＴＨＲＡＰ３、ＴＨＵＭＰＤ３、ＴＩＡＬ１、ＴＩＭＭ９、ＴＩＭＰ１、ＴＩＲＡＰ、ＴＪＡＰ１、ＴＪＰ２、ＴＫ２、ＴＬＤＣ１、ＴＬＥ３、ＴＬＥ６

、ＴＬＮ１、ＴＬＲ１０、ＴＭ９ＳＦ１、ＴＭＢＩＭ１、ＴＭＢＩＭ４、ＴＭＢＩＭ６、ＴＭＣ６、ＴＭＣＣ１、ＴＭＣＯ４、ＴＭＥＭ１２６Ａ、ＴＭＥＭ１３９、ＴＭＥＭ１５０Ｂ、ＴＭＥＭ１５５、ＴＭＥＭ１６１Ｂ、ＴＭＥＭ１６４、ＴＭＥＭ１６８、ＴＭＥＭ１６９、ＴＭＥＭ１７５、ＴＭＥＭ１７６Ｂ、ＴＭＥＭ１８２、ＴＭＥＭ１９９，ＣＴＢ－９６Ｅ２．３、ＴＭＥＭ２１６、ＴＭＥＭ２１８、ＴＭＥＭ２３０、ＴＭＥＭ２６３、ＴＭＥＭ４５Ａ、ＴＭＥＭ４５Ｂ、ＴＭＥＭ６２、ＴＭＥＭ６３Ｂ、ＴＭＥＭ６６、ＴＭＥＭ６８、ＴＭＥＭ９８、ＴＭＥＭ９Ｂ、ＴＭＰＲＳＳ１１Ｄ、ＴＭＰＲＳＳ５、ＴＭＳＢ１５Ｂ、ＴＭＴＣ４、ＴＭＵＢ２、ＴＭＸ２－ＣＴＮＮＤ１、ＲＰ１１～６９１Ｎ７．６，ＣＴＮＮＤ１、ＴＮＦＡＩＰ２、ＴＮＦＡＩＰ８Ｌ２、ＳＣＮＭ１、ＴＮＦＲＳＦ１０Ｃ、ＴＮＦＲＳＦ１９、ＴＮＦＲＳＦ８、ＴＮＦＳＦ１２－ＴＮＦＳＦ１３、ＴＮＦＳＦ１２、ＴＮＦＳＦ１３、ＴＮＦＳＦ１２－ＴＮＦＳＦ１３、ＴＮＦＳＦ１３、ＴＮＩＰ１、ＴＮＫ２、ＴＮＮＴ１、ＴＮＲＣ１８、ＴＮＳ３、ＴＯＢ２、ＴＯＭ１Ｌ１、ＴＯＰ１ＭＴ、ＴＯＰ３Ｂ、ＴＯＸ２、ＴＰ５３，ＲＰ１１～１９９Ｆ１１．２、ＴＰ５３Ｉ１１、ＴＰ５３ＩＮＰ２、ＴＰＣＮ１、ＴＰＭ３Ｐ９，ＡＣ０２２１３７．３、ＴＰＴ１、ＴＲＡ２Ｂ、ＴＲＡＦ２、ＴＲＡＦ３、ＴＲＡＰＰＣ１２、ＴＲＡＰＰＣ３、ＴＲＥＨ、ＴＲＥＸ１、ＴＲＥＸ２、ＴＲＩＢ２、ＴＲＩＭ３、ＴＲＩＭ３６、ＴＲＩＭ３９、ＴＲＩＭ４６、ＴＲＩＭ６、ＴＲＩＭ６－ＴＲＩＭ３４、ＴＲＩＭ６－ＴＲＩＭ３４、ＴＲＩＭ３４、ＴＲＩＭ６６、ＴＲＩＭ７３、ＴＲＩＴ１、ＴＲＭＴ１０Ｂ、ＴＲＭＴ２Ｂ、ＴＲＭＴ２Ｂ－ＡＳ１、ＴＲＮＴ１、ＴＲＯ、ＴＲＯＶＥ２、ＴＲＰＳ１、ＴＲＰＴ１、ＴＳＣ２、ＴＳＧＡ１０、ＴＳＰＡＮ１４、ＴＳＰＡＮ３、ＴＳＰＡＮ４、ＴＳＰＡＮ５、ＴＳＰＡＮ６、ＴＳＰＡＮ９、ＴＳＰＯ、ＴＴＣ１２、ＴＴＣ２３、ＴＴＣ３、ＴＴＣ３９Ａ、ＴＴＣ３９Ｃ、ＴＴＬＬ１、ＴＴＬＬ７、ＴＴＰＡＬ、ＴＵＢＤ１、ＴＷＮＫ、ＴＸＮＬ４Ａ、ＴＸＮＬ４Ｂ、ＴＸＮＲＤ１、ＴＹＫ２、Ｕ２ＡＦ１、ＵＢＡ２、ＵＢＡ５２、ＵＢＡＰ２、ＵＢＥ２Ｄ２、ＵＢＥ２Ｄ３、ＵＢＥ２Ｅ３、ＵＢＥ２Ｉ、ＵＢＥ２Ｊ２、ＵＢＥ３Ａ、ＵＢＬ７、ＵＢＸＮ１１、ＵＢＸＮ７、ＵＧＤＨ、ＵＧＧＴ１、ＵＧＰ２、ＵＭＡＤ１，ＡＣ００７１６１．３、ＵＮＣ４５Ａ、ＵＱＣＣ１、ＵＲＧＣＰ－ＭＲＰＳ２４，ＵＲＧＣＰ、ＵＳＭＧ５、ＵＳＰ１６、ＵＳＰ２１、ＵＳＰ２８、ＵＳＰ３、ＵＳＰ３３、ＵＳＰ３５、ＵＳＰ５４、ＵＳＰ９Ｙ、ＵＳＰＬ１、ＵＴＰ１５、ＶＡＲＳ２、ＶＡＳＨ２、ＶＡＶ３、ＶＤＡＣ１、ＶＤＡＣ２、ＶＤＲ、ＶＥＺＴ、ＶＧＦ、ＶＩＬ１、ＶＩＬＬ、ＶＩＰＲ１、ＶＰＳ２９、ＶＰＳ３７Ｃ、ＶＰＳ８、ＶＰＳ９Ｄ１、ＶＲＫ２、ＶＷＡ１、ＶＷＡ５Ａ、ＷＡＲＳ、ＷＡＳＦ１、ＷＡＳＨＣ５、ＷＢＰ５、ＷＤＨＤ１、ＷＤＰＣＰ、ＷＤＲ３７、ＷＤＲ５３、ＷＤＲ６、ＷＤＲ７２、ＷＤＲ７４、ＷＤＲ８１、ＷＤＲ８６、ＷＤＹＨＶ１、ＷＦＤＣ３、ＷＨＳＣ１、ＷＩＰＦ１、ＷＳＣＤ２、ＷＷＰ２、ＸＡＧＥ１Ａ、ＸＡＧＥ１Ｂ、ＸＫＲ９、ＸＰＮＰＥＰ１、ＸＲＣＣ３、ＸＲＮ２、ＸＸＹＬＴ１、ＹＩＦ１Ａ、ＹＩＦ１Ｂ、ＹＩＰＦ１、ＹＩＰＦ５、ＹＰＥＬ５、ＹＷＨＡＢ、ＹＷＨＡＺ、ＹＹ１ＡＰ１、ＺＢＴＢ１、ＺＢＴＢ１４、ＺＢＴＢ１８、ＺＢＴＢ２０、ＺＢＴＢ２１、ＺＢＴＢ２５、ＺＢＴＢ３３、ＺＢＴＢ３４、ＺＢＴＢ３８、ＺＢＴＢ４３、ＺＢＴＢ４９、ＺＢＴＢ７Ｂ、ＺＢＴＢ７Ｃ、ＺＢＴＢ８ＯＳ、ＺＣ３Ｈ１１Ａ、ＺＢＥＤ６、ＺＣ３Ｈ１３、ＺＣＣＨＣ１７、ＺＣＣＨＣ７、ＺＤＨＨＣ１１、ＺＤＨＨＣ１３、ＺＥＢ２、ＺＦＡＮＤ５、ＺＦＡＮＤ６、ＺＦＰ１、ＺＦＰ６２、ＺＦＸ、ＺＦＹＶＥ１６、ＺＦＹＶＥ１９、ＺＦＹＶＥ２０、ＺＦＹＶＥ２７、ＺＨＸ２、ＡＣ０１６４０５．１、ＺＨＸ３、ＺＩＫ１、ＺＩＭ２，ＰＥＧ３、ＺＫＳＣＡＮ１、ＺＫＳＣＡＮ３、ＺＫＳＣＡＮ８、ＺＭＡＴ３、ＺＭＡＴ５、ＺＭＩＺ２、ＺＭＹＭ６、ＺＭＹＮＤ１１、ＺＮＦ１０，ＡＣ０２６７８６．１、ＺＮＦ１３３、ＺＮＦ１４６、ＺＮＦ１６、ＺＮＦ１７７、ＺＮＦ１８、ＺＮＦ２００、ＺＮＦ２０２、ＺＮＦ２１１、ＺＮＦ２１９、ＺＮＦ２２６、ＺＮＦ２２７、ＺＮＦ２３、ＡＣ０１０５４７．４、ＺＮＦ２３、ＡＣ０１０５４７．９、ＺＮＦ２３９、ＺＮＦ２４８、ＺＮＦ２５、ＺＮＦ２５３、ＺＮＦ２５４、ＺＮＦ２５４、ＡＣ０９２２７９．１、ＺＮＦ２６３、ＺＮＦ２７４、ＺＮＦ２７５、ＺＮＦ２８，ＺＮＦ４６８、ＺＮＦ２８３、ＺＮＦ２８７、ＺＮＦ３、ＺＮＦ３２０、ＺＮＦ３２２、ＺＮＦ３２４Ｂ、ＺＮＦ３３１、ＺＮＦ３３４、ＺＮＦ３

４、ＺＮＦ３５０、ＺＮＦ３８５Ａ、ＺＮＦ３９５、ＦＢＸＯ１６、ＺＮＦ４１５、ＺＮＦ４１８、ＺＮＦ４３、ＺＮＦ４３３－ＡＳ１、ＡＣ００８７７０．４、ＺＮＦ４３８、ＺＮＦ４４４、ＺＮＦ４４５、ＺＮＦ４６７、ＺＮＦ４８０、ＺＮＦ４９３、ＺＮＦ４９３，ＣＴＤ－２５６１Ｊ２２．３、ＺＮＦ５０２、ＺＮＦ５０７、ＺＮＦ５１２、ＡＣ０７４０９１．１、ＺＮＦ５１２，ＲＰ１１～１５８Ｉ１３．２、ＺＮＦ５１２Ｂ、ＺＮＦ５１２Ｂ、ＳＡＭＤ１０、ＺＮＦ５２１、ＺＮＦ５３２、ＺＮＦ５４４、ＡＣ０２０９１５．５、ＺＮＦ５４４、ＣＴＤ－３１３８Ｂ１８．４、ＺＮＦ５５９，ＺＮＦ１７７、ＺＮＦ５６２、ＺＮＦ５６７、ＺＮＦ５６９、ＺＮＦ５７０、ＺＮＦ５７１－ＡＳ１，ＺＮＦ５４０、ＺＮＦ５７７、ＺＮＦ５８０，ＺＮＦ５８１、ＺＮＦ５８０、ＺＮＦ５８１，ＣＣＤＣ１０６、ＺＮＦ６００、ＺＮＦ６１１、ＺＮＦ６１３、ＺＮＦ６１５、ＺＮＦ６１９，ＺＮＦ６２０、ＺＮＦ６３９、ＺＮＦ６５２、ＺＮＦ６６５、ＺＮＦ６６７、ＺＮＦ６６８、ＺＮＦ６７１、ＺＮＦ６８２、ＺＮＦ６８７、ＺＮＦ６９１、ＺＮＦ６９６、ＺＮＦ７０１、ＺＮＦ７０６、ＺＮＦ７０７、ＺＮＦ７１４、ＺＮＦ７１７、ＺＮＦ７１８、ＺＮＦ７２０、ＺＮＦ７２１、ＺＮＦ７３０、ＺＮＦ７６３、ＺＮＦ７８０Ｂ，ＡＣ００５６１４．５、ＺＮＦ７８２、ＺＮＦ７８６、ＺＮＦ７９、ＺＮＦ７９１、ＺＮＦ８１、ＺＮＦ８３、ＺＮＦ８３７、ＺＮＦ８３９、ＺＮＦ８４、ＺＮＦ８４５、ＺＮＦ８４６、ＺＮＦ８６５、ＺＮＦ９１、ＺＮＦ９２、ＺＮＨＩＴ３、ＺＳＣＡＮ２１、ＺＳＣＡＮ２５、ＺＳＣＡＮ３０、及びＺＳＣＡＮ３２を含めた遺伝子が含まれる。

【０４９５】

一部の実施形態では、標的配列をコードする遺伝子は、ＨＴＴ遺伝子を含む。一部の実施形態では、標的配列をコードする遺伝子は、ＳＭＮ２遺伝子を含む。

【０４９６】

本明細書に記載されている式（Ｉ）、（ＩＩＩ）、若しくは（Ｖ）の化合物によって調整し得る例示的な遺伝子にはまた、とりわけ、ＡＣ００５２５８．１、ＡＣ００５９４３．１、ＡＣ００７８４９．１、ＡＣ００８７７０．２、ＡＣ０１０４８７．３、ＡＣ０１１４７７．４、ＡＣ０１２６５１．１、ＡＣ０１２５３１．３、ＡＣ０３４１０２．２、ＡＣ０７３８９６．４、ＡＣ１０４４７２．３、ＡＬ１０９８１１．３、ＡＬ１３３３４２．１、ＡＬ１３７７８２．１、ＡＬ１５７８７１．５、ＡＦ２４１７２６．２、ＡＬ３５５３３６．１、ＡＬ３５８１１３．１、ＡＬ３６０１８１．３、ＡＬ４４５４２３．２、ＡＬ６９１４８２．３、ＡＰ００１２６７．５、ＲＦ０１１６９、及びＲＦ０２２７１が含まれ得る。

【０４９７】

本明細書に記載されている化合物は、特定のスプライス部位配列、例えば、ＲＮＡ配列（例えば、プレｍＲＮＡ配列）を含む配列を調整するためにさらに使用し得る。一部の実施形態では、スプライス部位配列は、５’スプライス部位配列を含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列は、３’スプライス部位配列を含む。例示的な遺伝子配列及びスプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）には、ＡＡＡｇｃａａｇｕｕ、ＡＡＡｇｕａａａａａ、ＡＡＡｇｕａａａａｕ、ＡＡＡｇｕａａａｇｕ、ＡＡＡｇｕａａａｕａ、ＡＡＡｇｕａａａｕｇ、ＡＡＡｇｕａａａｕｕ、ＡＡＡｇｕａａｃａｃ、ＡＡＡｇｕａａｃｃａ、ＡＡＡｇｕａａｃｕｕ、ＡＡＡｇｕａａｇａａ、ＡＡＡｇｕａａｇａｃ、ＡＡＡｇｕａａｇａｇ、ＡＡＡｇｕａａｇａｕ、ＡＡＡｇｕａａｇｃａ、ＡＡＡｇｕａａｇｃｃ、ＡＡＡｇｕａａｇｃｕ、ＡＡＡｇｕａａｇｇａ、ＡＡＡｇｕａａｇｇｇ、ＡＡＡｇｕａａｇｇｕ、ＡＡＡｇｕａａｇｕａ、ＡＡＡｇｕａａｇｕｃ、ＡＡＡｇｕａａｇｕｇ、ＡＡＡｇｕａａｇｕｕ、ＡＡＡｇｕａａｕｃｕ、ＡＡＡｇｕａａｕｕａ、ＡＡＡｇｕａｃａａａ、ＡＡＡｇｕａｃｃｇｇ、ＡＡＡｇｕａｃｕａｇ、ＡＡＡｇｕａｃｕｇｇ、ＡＡＡｇｕａｃｕｕｃ、ＡＡＡｇｕａｃｕｕｇ、ＡＡＡｇｕａｇｃｕｕ、ＡＡＡｇｕａｇｇａｇ、ＡＡＡｇｕａｇｇａｕ、ＡＡＡｇｕａｇｇｇｇ、ＡＡＡｇｕａｇｇｕａ、ＡＡＡｇｕａｇｕａａ、ＡＡＡｇｕａｕａｕｕ、ＡＡＡｇｕａｕｃｃｕ、ＡＡＡｇｕａｕｃｕｃ、ＡＡＡｇｕａｕｇｇａ、ＡＡＡｇｕａｕｇｕａ、ＡＡＡｇｕａｕｇｕｇ、ＡＡＡｇｕａｕｇｕｕ、ＡＡＡｇｕａｕｕｇｇ、ＡＡＡｇｕａｕｕｕｕ、ＡＡＡｇｕｃａｇａｕ、ＡＡＡｇ

ucugag、AAAgugaaua、AAAgugagaa、AAAgugagac、AAAgugagag、AAAgugagau、AAAgugagca、AAAgugagcu、AAAgugagggg、AAAgugagua、AAAgugaguc、AAAgugagug、AAAgugaguu、AAAgugcguc、AAAgugcuga、AAAgugggguc、AAAgugggguu、AAAgugguaa、AAAguguaug、AAAgugugug、AAAgugugguu、AAAguuaagu、AAAguuacuu、AAAguuagug、AAAguuaugu、AAAguugagu、AAAguuugua、AACguaaaac、AACguaaagc、AACguaaagg、AACguaagca、AACguaagggg、AACguaaguc、AACguaagug、AACguaaugg、AACguaguga、AACguauguu、AACgugagca、AACgugagga、AACgugauuu、AACgugggau、AACgugggua、AACgugugguu、AACguuggua、AAGgcaaauu、AAGgcaagag、AAGgcaagau、AAGgcaagcc、AAGgcaagga、AAGgcaaggg、AAGgcaagug、AAGgcaaguu、AAGgcacugc、AAGgcagaaa、AAGgcaggau、AAGgcaggca、AAGgcaggga、AAGgcagggg、AAGgcaggua、AAGgcaggug、AAGgcaucuc、AAGgcaugcu、AAGgcaugga、AAGgcauguu、AAGgcauuau、AAGgcgagcu、AAGgcgaguc、AAGgcgaguu、AAGgcuagcc、AAGguaaaaa、AAGguaaaac、AAGguaaaag、AAGguaaaau、AAGguaaaca、AAGguaaacc、AAGguaaacu、AAGguaaaga、AAGguaaagc、AAGguaaagg、AAGguaaagu、AAGguaaaua、AAGguaaauc、AAGguaaaug、AAGguaaauu、AAGguaacaa、AAGguaacau、AAGguaacccc、AAGguaacua、AAGguaacuc、AAGguaacug、AAGguaacuu、AAGguaagaa、AAGguaagac、AAGguaagag、AAGguaagau、AAGguaagca、AAGguaagcc、AAGguaagcg、AAGguaagcu、AAGguaagga、AAGguaaggc、AAGguaagggg、AAGguaaggu、AAGguaagua、AAGguaagucc、AAGguaagug、AAGguaaguu、AAGguaauaa、AAGguaauac、AAGguaauag、AAGguaauau、AAGguaauca、AAGguaauccc、AAGguaaucu、AAGguaauga、AAGguaaugc、AAGguaaugg、AAGguaaugu、AAGguaauua、AAGguaauuc、AAGguaauug、AAGguaauuu、AAGguacaaa、AAGguacaag、AAGguacaau、AAGguacacc、AAGguacacu、AAGguacagg、AAGguacagu、AAGguacaua、AAGguacaug、AAGguacauu、AAGguaccaa、AAGguaccag、AAGguacccca、AAGguaccccu、AAGguaccuc、AAGguaccug、AAGguaccuu、AAGguacgaa、AAGguacgggg、AAGguacggu、AAGguacguc、AAGguacguu、AAGguacuaa、AAGguacuau、AAGguacucu、AAGguacuga、AAGguacugc、AAGguacugu、AAGguacuuc、AAGguacuug、AAGguacuuu、AAGguagaaa、AAGguagaac、AAGguagaca、AAGguagacc、AAGguagacu、AAGguagagu、AAGguagaua、AAGguagcaa、AAGguagcag、AAGguagccca、AAGguagccu、AAGguagcua、AAGguagcug、AAGguagcuu、AAGguaggaa、AAGguaggag、AAGguaggau、AAGguaggca、AAGguaggcc、AAGguaggcu、AAGguaggga、AAGguagggc、AAGguagggg、AAGguagggu、AAGguaggua、AAGguagguc、AAGguaggug、AAGguagguu、AA

Gguaguaa、AAGguaguag、AAGguagucu、AAGguagugc、AAGguagugg、AAGguaguuc、AAGguaguuu、AAGguauaaa、AAGguauaaau、AAGguauaca、AAGguauacu、AAGguauaua、AAGguauauc、AAGguauaug、AAGguauauu、AAGguaucac、AAGguaucag、AAGguauccc、AAGguauccu、AAGguaucuc、AAGguaucug、AAGguaucuu、AAGguaugaa、AAGguaugac、AAGguaugag、AAGguaugau、AAGguaugca、AAGguaugcc、AAGguaugcu、AAGguaugga、AAGguauggc、AAGguauggg、AAGguauguaa、AAGguauguc、AAGguaugug、AAGguauguu、AAGguauuaa、AAGguauuac、AAGguauuag、AAGguauuau、AAGguauucc、AAGguauuga、AAGguauugu、AAGguauuua、AAGguauuuc、AAGguauuug、AAGguauuuu、AAGgucaaau、AAGgucaaga、AAGgucaagu、AAGgucacag、AAGgucagaa、AAGgucagac、AAGgucagag、AAGgucagca、AAGgucagcc、AAGgucagcg、AAGgucagcu、AAGgucagga、AAGgucaggc、AAGgucaggg、AAGgucaggu、AAGgucagua、AAGgucaguc、AAGgucagug、AAGgucaguu、AAGgucauag、AAGgucaucu、AAGgucccaca、AAGgucccaga、AAGgucccaua、AAGgucccag、AAGgucccuc、AAGgucccuuc、AAGgucgagg、AAGgucuaaau、AAGgucuacc、AAGgucuaua、AAGgucucccu、AAGgucucug、AAGgucucuu、AAGgucugaa、AAGgucugag、AAGgucuggga、AAGgucuggg、AAGgucugua、AAGgucuguu、AAGgucuucu、AAGgucuuuu、AAGgugaaac、AAGgugaaag、AAGgugaaau、AAGgugaacu、AAGgugaagc、AAGgugaaggg、AAGgugaagu、AAGgugaaua、AAGgugaaug、AAGgugaauu、AAGgugacaa、AAGgugacag、AAGgugacau、AAGgugacug、AAGgugacuu、AAGgugagaa、AAGgugagac、AAGgugagag、AAGgugagau、AAGgugagca、AAGgugagcc、AAGgugagcg、AAGgugagcu、AAGgugaggga、AAGgugaggc、AAGgugaggg、AAGgugaggu、AAGgugagua、AAGgugaguc、AAGgugagug、AAGgugaguu、AAGgugauaa、AAGgugauca、AAGgugaucc、AAGgugaugga、AAGgugaugc、AAGgugaugu、AAGgugauua、AAGgugauug、AAGgugauuu、AAGgugcaca、AAGgugcauc、AAGgugcccu、AAGgugccug、AAGgugcgug、AAGgugcguu、AAGgugcucc、AAGgugcuga、AAGgugcugc、AAGgugcugg、AAGgugcuua、AAGgugcuuu、AAGguggaua、AAGguggcua、AAGguggcug、AAGguggcuu、AAGguggggaa、AAGgugggag、AAGgugggau、AAGgugggca、AAGgugggcc、AAGgugggcg、AAGgugggga、AAGguggggu、AAGgugggua、AAGgugggug、AAGgugggguu、AAGguggguaa、AAGgugguac、AAGgugguau、AAGguggugg、AAGguggguua、AAGgugguuc、AAGgugguuu、AAGguguaag、AAGgugucaa、AAGgugucag、AAGgugucug、AAGgugugaa、AAGgugugag、AAGgugugca、AAGgugugga、AAGgugugguu、AAGgugugua、AAGgugugucc、AAGgugugug、AAGguguguu、AAGgugguucu、AAGgugguugc、AAGguguugg、AAGguguuug、AAGguuaaaa、AAGguuaaca、

AAGguuaagc、AAGguuaauu、AAGguuacau、AAGguuagaa、AAGguuagau、AAGguuagca、AAGguuagcc、AAGguuagga、AAGguuaggc、AAGguuagua、AAGguuaguc、AAGguuagug、AAGguuaguu、AAGguuauag、AAGguuauga、AAGguucaaa、AAGguucaag、AAGguuccuu、AAGguucggc、AAGguucguu、AAGguucuaa、AAGguucuga、AAGguucuua、AAGguugaau、AAGguugacu、AAGguugagg、AAGguugagu、AAGguugaua、AAGguugcac、AAGguugcug、AAGguuggaa、AAGguuggca、AAGguuggga、AAGguuggga、AAGguuggua、AAGguuggcc、AAGguugguu、AAGguuguaa、AAGguugucc、AAGguugugc、AAGguuguua、AAGguuuacc、AAGguuuaua、AAGguuuauu、AAGguuuccu、AAGguuucgu、AAGguuugag、AAGguuugca、AAGguuugcc、AAGguuugcu、AAGguuugga、AAGguuuggu、AAGguuugua、AAGguuuguc、AAGguuugug、AAGguuuuaa、AAGguuuuca、AAGguuuucg、AAGguuuugc、AAGguuuugu、AAGguuuuuu、AAUgcaagua、AAUgcaaguc、AAUguaaaca、AAUguaaaua、AAUguaaauc、AAUguaaaug、AAUguaaauu、AAUguaacua、AAUguaagaa、AAUguaagag、AAUguaagau、AAUguaagcc、AAUguaagcu、AAUguaagga、AAUguaagua、AAUguaaguc、AAUguaagug、AAUguaaguu、AAUguaauca、AAUguaauga、AAUguaaugu、AAUguacauc、AAUguacaug、AAUguacgau、AAUguacgua、AAUguacguc、AAUguacgug、AAUguacucu、AAUguaggca、AAUguagguu、AAUguaucua、AAUguaugaa、AAUguaugua、AAUgucagag、AAUgucagau、AAUgucagcu、AAUgucagua、AAUgucaguc、AAUgucagug、AAUgucaguu、AAUgucggua、AAUgucuguu、AAUgugagaa、AAUgugagca、AAUgugagcc、AAUgugagga、AAUgugagua、AAUgugaguc、AAUgugagug、AAUgugaguu、AAUgugauau、AAUgugcaua、AAUgugcgua、AAUgugcguc、AAUgugggac、AAUgugggua、AAUgugggug、AAUguggguuu、AAUgugugua、AAUguuaagu、AAUguuagaa、AAUguuagau、AAUguuagua、AAUguuggug、ACAgcaagua、ACAguaaaua、ACAguaaaug、ACAguaagaa、ACAguaagca、ACAguaagua、ACAguaaguc、ACAguaagug、ACAguaaguu、ACAguacgua、ACAguaggug、ACAguauaac、ACAguaugua、ACAgucaguu、ACAgugagaa、ACAgugagcc、ACAgugagcu、ACAgugagga、ACAgugaggu、ACAgugagua、ACAgugaguc、ACAgugagug、ACAgugaguu、ACAgugggua、ACAguggguu、ACAguguaaa、ACAguuaagc、ACAguuaagu、ACAguuaugu、ACAguugagu、ACAguuguga、ACCguaagua、ACCgugagaa、ACCgugagca、ACCgugaguu、ACCgugggug、ACGguaaaac、ACGguaacua、ACGguaagua、ACGguaagug、ACGguaaguu、ACGguaauua、ACGguaauuu、ACGguacaau、ACGguacagu、ACGguaccag、ACGguacggu、ACGguacgua、ACGguaggaa、ACGguaggag、ACG

guaggug、ACGguaguaa、ACGguauaau、ACGguaugac、ACGguaugcg、ACGguaugua、ACGguauguc、ACGgugaaac、ACGgugaagu、ACGgugaauc、ACGgugacag、ACGgugacca、ACGgugagaa、ACGgugagau、ACGgugagcc、ACGgugagua、ACGgugagug、ACGgugaguu、ACGgugcgug、ACGguggcac、ACGguggggc、ACGguggggug、ACGguguagu、ACGgugucac、ACGgugugua、ACGguguguu、ACGguuagug、ACGguuaguu、ACGguucaau、ACUguaaaua、ACUguaagaa、ACUguaagac、ACUguaagca、ACUguaagcu、ACUguaagua、ACUguaaguc、ACUguaaguu、ACUguacguu、ACUguacugc、ACUguaggcu、ACUguaggua、ACUguauauu、ACUguaugaa、ACUguaugcu、ACUguaugug、ACUguauucc、ACUgucagcu、ACUgucagug、ACUgugaacg、ACUgugagca、ACUgugagcg、ACUgugagcu、ACUgugagua、ACUgugaguc、ACUgugagug、ACUgugaguu、ACUgugggua、ACUgugugug、ACUguuaagu、AGAgcaagua、AGAguaaaac、AGAguaaacg、AGAguaaaga、AGAguaaagu、AGAguaaauc、AGAguaaaug、AGAguaacau、AGAguaacua、AGAguaagaa、AGAguaagac、AGAguaagag、AGAguaagau、AGAguaagca、AGAguaagcu、AGAguaagga、AGAguaaggc、AGAguaaggg、AGAguaaggu、AGAguaaguc、AGAguaagug、AGAguaaguu、AGAguaauaa、AGAguaaugu、AGAguaauuc、AGAguaauuu、AGAguacacc、AGAguaccug、AGAguacgug、AGAguacucu、AGAguacuga、AGAguacuuu、AGAguagcug、AGAguaggaa、AGAguaggga、AGAguagggu、AGAguagguc、AGAguaggug、AGAguagguu、AGAguauaua、AGAguauauu、AGAguaugaa、AGAguaugac、AGAguaugau、AGAguauguc、AGAguaugug、AGAguauguu、AGAguauuaa、AGAguauuau、AGAgucagug、AGAgugagac、AGAgugagag、AGAgugagau、AGAgugagca、AGAgugagua、AGAgugaguc、AGAgugagug、AGAgugaguu、AGAgugcguc、AGAgugggga、AGAgugggug、AGAgugugug、AGAguguuuc、AGAguuagua、AGAguugaga、AGAguugagu、AGAguugguu、AGAguuugau、AGCguaagcu、AGCguaagug、AGCgugagcc、AGCgugagug、AGCguuguuc、AGGgcagagu、AGGgcagccu、AGGgcuagua、AGGguaaaga、AGGguaaaua、AGGguaaauc、AGGguaaauu、AGGguaaccа、AGGguaacug、AGGguaacuu、AGGguaagaa、AGGguaagag、AGGguaagau、AGGguaagca、AGGguaaggа、AGGguaaggc、AGGguaaggg、AGGguaagua、AGGguaaguc、AGGguaagug、AGGguaaguu、AGGguaauac、AGGguaauga、AGGguaauua、AGGguaauuu、AGGguacacc、AGGguacagu、AGGguacggu、AGGguaggac、AGGguaggag、AGGguaggca、AGGguaggcc、AGGguaggga、AGGguaggguu、AGGguaggguc、AGGguaggug、AGGguagguu、AGGguauaua、AGGguaugac、AGGguaugag、AGGguaugau、AGGguaugca、AGGguaugcu、AGGguauggg、AGGguauggu、AGGguaugua、AGGguauguc、AGGguaugug、AGGguauuac、AGGguauucu、A

GGguauuuc、AGGgucagag、AGGgucagca、AGGgucaggg、AGGgucaggg、AGGgucagug、AGGgucaguu、AGGguccccu、AGGgucggga、AGGgucugca、AGGgucuguu、AGGgugaaga、AGGgugacua、AGGgugagaa、AGGgugagac、AGGgugagag、AGGgugagca、AGGgugagcc、AGGgugagcu、AGGgugagga、AGGgugaggg、AGGgugaggu、AGGgugagua、AGGgugaguc、AGGgugagug、AGGgugaguu、AGGgugggga、AGGguggggu、AGGgugggua、AGGgugggug、AGGgugugua、AGGgugugug、AGGguuaaug、AGGguuagaa、AGGguuaguu、AGGguuggug、AGGguuugug、AGGguuuguu、AGUguaaaag、AGUguaaaua、AGUguaaauu、AGUguaagaa、AGUguaagag、AGUguaagau、AGUguaagca、AGUguaagcc、AGUguaagua、AGUguaagug、AGUguaaguu、AGUguaauug、AGUguaggac、AGUguaggguc、AGUguaugag、AGUguaugua、AGUguauguu、AGUguauugu、AGUguauuua、AGUgucaguc、AGUgugagag、AGUgugagca、AGUgugagcc、AGUgugagcu、AGUgugagua、AGUgugaguc、AGUgugagug、AGUgugaguu、AGUgugggua、AGUgugggug、AGUgugugua、AGUguuccua、AGUguuggggg、AGUguuucag、AUAguaaaau、AUAguaagac、AUAguaagau、AUAguaagca、AUAguaagua、AUAguaagug、AUAguaaguu、AUAguaggua、AUAguauguu、AUAgucucac、AUAgugagac、AUAgugagag、AUAgugagau、AUAgugagcc、AUAgugaggc、AUAgugagua、AUAgugaguc、AUAgugagug、AUAgugcguc、AUAgugugua、AUAguucagu、AUCguaagcc、AUCguaaguu、AUCguauucc、AUCgugagua、AUGgcaagcg、AUGgcaagga、AUGgcaaguu、AUGgcaggua、AUGgcaugug、AUGgcgccau、AUGgcuugug、AUGguaaaaac、AUGguaaaau、AUGguaaaacc、AUGguaaaga、AUGguaaaua、AUGguaaaug、AUGguaaauu、AUGguaacag、AUGguaacau、AUGguaacua、AUGguaacuc、AUGguaacuu、AUGguaagaa、AUGguaagac、AUGguaagag、AUGguaagau、AUGguaagca、AUGguaagcc、AUGguaagcu、AUGguaagga、AUGguaaggg、AUGguaagua、AUGguaaguc、AUGguaagug、AUGguaaguu、AUGguaauaa、AUGguaauau、AUGguaauga、AUGguaaugg、AUGguaauug、AUGguaauuu、AUGguacagc、AUGguacauc、AUGguaccag、AUGguaccug、AUGguacgag、AUGguacggu、AUGguagauc、AUGguagcag、AUGguagcug、AUGguaggaa、AUGguaggau、AUGguaggca、AUGguaggcu、AUGguagggg、AUGguagggu、AUGguaggua、AUGguaggug、AUGguaguuu、AUGguauagu、AUGguauaua、AUGguaucag、AUGguaucuu、AUGguaugau、AUGguaugca、AUGguaugcc、AUGguaugcg、AUGguaugcu、AUGguaugga、AUGguauggc、AUGguaugug、AUGguauguu、AUGguauuau、AUGguauuga、AUGguauuug、AUGgucaggg、AUGgucaguc、AUGgucagug、AUGgucauuu、AUGgugaaaa、AUGgugaaac、AUGgugaaau、AUGgugaacu、AUGgugaaga、AUGg

ugacgu、AUGgugagaa、AUGgugagac、AUGgugagag、AUGgugagca、AUGgugagcc、AUGgugagcg、AUGgugagcu、AUGgugaggc、AUGgugaggg、AUGgugagua、AUGgugaguc、AUGgugagug、AUGgugaguu、AUGgugauuu、AUGgugcgau、AUGgugcgug、AUGgugggua、AUGgugggug、AUGguggguu、AUGgugguua、AUGguguaag、AUGgugugaa、AUGgugugua、AUGgugugug、AUGguuacuc、AUGguuagca、AUGguuaguc、AUGguuagug、AUGguuaguu、AUGguucagu、AUGguucguc、AUGguuggua、AUGguugguc、AUGguugguu、AUGguuguuu、AUGguuugca、AUGguuugua、AUUgcaagua、AUUguaaaua、AUUguaagau、AUUguaagca、AUUguaagga、AUUguaaggc、AUUguaagua、AUUguaaguc、AUUguaaguu、AUUguaauua、AUUguaauuu、AUUguacaaa、AUUguaccuc、AUUguacgug、AUUguacuug、AUUguaggua、AUUguaugag、AUUguaugua、AUUgucuguu、AUUgugagcu、AUUgugagua、AUUgugaguc、AUUgugaguu、AUUgugcgug、AUUgugggug、AUUguuagug、CAAguaaaaa、CAAguaaaua、CAAguaaauc、CAAguaaaug、CAAguaaccc、CAAguaacua、CAAguaacug、CAAguaagaa、CAAguaagac、CAAguaagau、CAAguaaggu、CAAguaagua、CAAguaaguc、CAAguaagug、CAAguaaguu、CAAguaaucc、CAAguaaucu、CAAguaauua、CAAguaauuc、CAAguaauug、CAAguaauuu、CAAguacaca、CAAguacguu、CAAguacuuu、CAAguagcug、CAAguaggau、CAAguaggua、CAAguagguc、CAAguaggug、CAAguagguu、CAAguaguuu、CAAguauaac、CAAguauaug、CAAguaucuu、CAAguaugag、CAAguaugua、CAAguauguc、CAAguaugug、CAAguauguu、CAAguauuga、CAAguauuuc、CAAgucagac、CAAgucagua、CAAgucuaua、CAAgucugau、CAAgugacuu、CAAgugagaa、CAAgugagac、CAAgugagca、CAAgugaggc、CAAgugaggg、CAAgugagua、CAAgugaguc、CAAgugagug、CAAgugaucc、CAAgugaucu、CAAgugauuc、CAAgugauug、CAAgugauuu、CAAgugccuu、CAAgugggua、CAAguggguc、CAAgugggug、CAAgugugag、CAAguuaaaa、CAAguuaagu、CAAguuaauc、CAAguuagaa、CAAguuaguu、CAAguucaag、CAAguuccgu、CAAguuggua、CAAguuuagu、CAAguuucca、CAAguuuguu、CACguaagag、CACguaagca、CACguaauug、CACguaggac、CACguaucga、CACgucaguu、CACgugagcu、CACgugaguc、CACgugagug、CAGgcaagaa、CAGgcaagac、CAGgcaagag、CAGgcaagga、CAGgcaagua、CAGgcaagug、CAGgcaaguu、CAGgcacgca、CAGgcagagg、CAGgcaggug、CAGgcaucau、CAGgcaugaa、CAGgcaugag、CAGgcaugca、CAGgcaugcg、CAGgcaugug、CAGgcgagag、CAGgcgccug、CAGgcgugug、CAGguaaaaa、CAGguaaaag、CAGguaaaca、CAGguaaacc、CAGguaaaga、CAGguaaagc、CAGguaaagu、CAGguaaaua、CAGguaaauc、CAGguaaaug、CAGguaaauu、CAGguaacag、CAGguaacau、CAGguaacca、CAGguaaccg、CA

Gguaacgu、CAGguaacua、CAGguaacuc、CAGguaacug、CAGguaacuu、CAGguaagaa、CAGguaagac、CAGguaagag、CAGguaagau、CAGguaagcc、CAGguaagga、CAGguaaggc、CAGguaaggg、CAGguaaggu、CAGguaagua、CAGguaagug、CAGguaaguu、CAGguaauaa、CAGguaauau、CAGguaaucc、CAGguaaugc、CAGguaaugg、CAGguaaugu、CAGguaauua、CAGguaauuc、CAGguaauug、CAGguaauuu、CAGguacaaa、CAGguacaag、CAGguacaau、CAGguacaca、CAGguacacg、CAGguacaga、CAGguacagg、CAGguacagu、CAGguacaua、CAGguacaug、CAGguacauu、CAGguaccac、CAGguaccca、CAGguacccg、CAGguacccu、CAGguaccgc、CAGguaccgg、CAGguaccuc、CAGguaccug、CAGguaccuu、CAGguacgag、CAGguacgca、CAGguacgcc、CAGguacggu、CAGguacgua、CAGguacgug、CAGguacuaa、CAGguacuag、CAGguacuau、CAGguacucc、CAGguacucu、CAGguacuga、CAGguacugc、CAGguacugu、CAGguacuua、CAGguacuuu、CAGguagaaa、CAGguagaac、CAGguagaag、CAGguagaca、CAGguagacc、CAGguagaga、CAGguagauu、CAGguagcaa、CAGguagcac、CAGguagcag、CAGguagcca、CAGguagcgu、CAGguagcua、CAGguagcuc、CAGguagcug、CAGguagcuu、CAGguaggaa、CAGguaggac、CAGguaggag、CAGguaggca、CAGguaggga、CAGguagggc、CAGguagggg、CAGguagggu、CAGguaggua、CAGguagguc、CAGguaggug、CAGguagguu、CAGguaguaa、CAGguaguau、CAGguaguca、CAGguagucc、CAGguaguga、CAGguagugu、CAGguaguuc、CAGguaguug、CAGguaguuu、CAGguauaag、CAGguauaca、CAGguauaga、CAGguauauc、CAGguauaug、CAGguauauu、CAGguaucag、CAGguaucau、CAGguauccu、CAGguaucga、CAGguaucgc、CAGguaucua、CAGguaucug、CAGguaucuu、CAGguaugaa、CAGguaugac、CAGguaugag、CAGguaugau、CAGguaugca、CAGguaugcc、CAGguaugcg、CAGguaugcu、CAGguaugga、CAGguauggg、CAGguauggu、CAGguaugua、CAGguauguc、CAGguaugug、CAGguauguu、CAGguauuau、CAGguauuca、CAGguauucu、CAGguauuga、CAGguauugg、CAGguauugu、CAGguauuua、CAGguauuuc、CAGguauuug、CAGguauuuu、CAGgucaaca、CAGgucaaug、CAGgucacgu、CAGgucagaa、CAGgucagac、CAGgucagca、CAGgucagcc、CAGgucagcg、CAGgucagga、CAGgucagua、CAGgucaguc、CAGgucagug、CAGgucaguu、CAGgucaucc、CAGgucaugc、CAGgucauua、CAGgucauuu、CAGguccacc、CAGgucccacu、CAGgucccagu、CAGgucccauc、CAGgucccauu、CAGgucccag、CAGgucccug、CAGgucccuga、CAGgucccugc、CAGgucccugg、CAGgucggcc、CAGgucggug、CAGgucguug、CAGgucucuc、CAGgucucuu、CAGgucugag、CAGgucugcc、CAGgucugcg、CAGgucugga、CAGgucuggu、CAGgucugua、CAGgucuguc、CAGgucugug、CAGgucuguu、CAGgucuucc、CAGgucuuuc、

CAGgugaaag、CAGgugaaau、CAGgugaaca、CAGgugaaga、CAGgugaagg、CAGgugaaua、CAGgugaauc、CAGgugaauu、CAGgugacaa、CAGgugacau、CAGgugaccaa、CAGgugaccc、CAGgugaccg、CAGgugaccu、CAGgugacgg、CAGgugacua、CAGgugacuc、CAGgugacug、CAGgugagaa、CAGgugagac、CAGgugagag、CAGgugagau、CAGgugagca、CAGgugagcc、CAGgugagcg、CAGgugagcu、CAGgugagga、CAGgugaggc、CAGgugaggg、CAGgugaggu、CAGgugagua、CAGgugaguc、CAGgugagug、CAGgugaguu、CAGgugauaa、CAGgugaucc、CAGgugaucu、CAGgugaugc、CAGgugaugg、CAGgugaugu、CAGgugauua、CAGgugauuc、CAGgugauug、CAGgugauuu、CAGgugcaaa、CAGgugcaag、CAGgugcaca、CAGgugcacg、CAGgugcaga、CAGgugcagg、CAGgugcaua、CAGgugcauc、CAGgugcaug、CAGgugccaa、CAGgugcccaa、CAGgugcccc、CAGgugcccg、CAGgugccua、CAGgugccug、CAGgugcgaa、CAGgugcgca、CAGgugcgcc、CAGgugcgcg、CAGgugcgga、CAGgugcggu、CAGgugcgua、CAGgugcguc、CAGgugcgug、CAGgugcuag、CAGgugcuau、CAGgugcuca、CAGgugcucc、CAGgugcucg、CAGgugcugc、CAGgugcugg、CAGgugcuua、CAGgugcuuc、CAGgugcuug、CAGguggaac、CAGguggaag、CAGguggaau、CAGguggaga、CAGguggagu、CAGguggaau、CAGguggcca、CAGguggcuc、CAGguggcug、CAGguggaa、CAGgugggac、CAGguggggag、CAGguggggau、CAGguggggca、CAGguggggcc、CAGguggggcu、CAGguggggga、CAGguggggc、CAGguggggg、CAGguggggu、CAGguggggua、CAGguggguc、CAGguggggug、CAGguggguu、CAGguggucu、CAGguggugg、CAGguggguug、CAGgugguaca、CAGgugguagg、CAGgugguauc、CAGgugucac、CAGgugucag、CAGgugucca、CAGgugucccu、CAGgugucua、CAGgugucuc、CAGgugucug、CAGgugugaa、CAGgugugac、CAGgugugag、CAGgugugau、CAGgugugca、CAGgugugcc、CAGgugugcg、CAGgugugcu、CAGgugugga、CAGgugugguc、CAGgugugug、CAGguguguu、CAGgugauua、CAGguuaaaa、CAGguuaaua、CAGguuaauc、CAGguuaccu、CAGguuagaa、CAGguuagag、CAGguuagau、CAGguuagcc、CAGguuaggg、CAGguuaggu、CAGguuagua、CAGguuaguc、CAGguuagug、CAGguuaguu、CAGguuauca、CAGguuaugu、CAGguuauua、CAGguuauug、CAGguucaaa、CAGguucaac、CAGguucaag、CAGguucaca、CAGguucacg、CAGguucagg、CAGguucaug、CAGguuccag、CAGguucccaa、CAGguucccg、CAGguucgaa、CAGguucgag、CAGguucuau、CAGguucugc、CAGguucuua、CAGguucuuc、CAGguucuuu、CAGguugaac、CAGguugaag、CAGguugagu、CAGguugaua、CAGguuggag、CAGguuggca、CAGguuggcc、CAGguuggguc、CAGguuggug、CAGguuggguu、CAGguuguaa、CAGguuguac、CAGguuguau、CAG

guuguca、CAGguuguga、CAGguuguuug、CAGguuuaag、CAGguuuacc、CAGguuuagc、CAGguuuagu、CAGguucuu、CAGguuugaa、CAGguuugag、CAGguuugau、CAGguuugcc、CAGguuugcu、CAGguuuggg、CAGguuuggu、CAGguuugua、CAGguuugug、CAGguuuguu、CAGguuuucu、CAGguuuugg、CAGguuuuuc、CAGguuuuuu、CAUgcagguu、CAUguaaaac、CAUguaacua、CAUguaagaa、CAUguaagag、CAUguaagau、CAUguaagcc、CAUguaaguа、CAUguaagug、CAUguaaguu、CAUguaauua、CAUguacaua、CAUguaccac、CAUguacguu、CAUguaggua、CAUguaggug、CAUguagguu、CAUguaugaa、CAUguauguа、CAUguaugug、CAUguauguu、CAUgugagaa、CAUgugagca、CAUgugagcu、CAUgugagua、CAUgugaguc、CAUgugagug、CAUgugaguu、CAUgugcgua、CAUgugggaa、CAUguggguu、CAUgugugug、CAUgugugu u、CAUguuaaua、CAUguuagcc、CCAguaagau、CCAguaagca、CCAguaagcc、CCAguaagcu、CCAguaagga、CCAguaaguа、CCAguaaguc、CCAguaagug、CCAguaaguu、CCAguaauug、CCAguacggg、CCAguagguc、CCAguauugu、CCAgugaggc、CCAgugagua、CCAgugagug、CCAguggguc、CCAguuaguu、CCAguugagu、CCCguaagau、CCCguauguc、CCCguauguu、CCCgucccugc、CCCgugagug、CCGguaaaga、CCGguaagau、CCGguaagcc、CCGguaagga、CCGguaaggc、CCGguaaugg、CCGguacagu、CCGguacuga、CCGguauucc、CCGgucagug、CCGgugaaaa、CCGgugagaa、CCGgugaggg、CCGgugagug、CCGgugaguu、CCGgugcgcg、CCGgugggcg、CCGguugguc、CCUguaaaug、CCUguaaauu、CCUguaagaa、CCUguaagac、CCUguaagag、CCUguaagca、CCUguaagcg、CCUguaagga、CCUguaaguu、CCUguaggua、CCUguaggug、CCUguaucuu、CCUguauggu、CCUguaugug、CCUgugagaa、CCUgugagca、CCUgugaggg、CCUgugaguc、CCUgugagug、CCUgugaguu、CCUguggcuc、CCUgugggua、CCUgugugua、CCUguuagaa、CGAguaaggg、CGAguaaggu、CGAguagcug、CGAguaggug、CGAguaggguu、CGAgugagca、CGCguaagag、CGGgcaggca、CGGguaagcc、CGGguaagcu、CGGguaaguu、CGGguaauuc、CGGguaauuu、CGGguacagu、CGGguacggg、CGGguaggag、CGGguaggcc、CGGguaggug、CGGguauuua、CGGgucugag、CGGgugaccg、CGGgugacuc、CGGgugagaa、CGGgugaggg、CGGgugaggu、CGGgugagua、CGGgugagug、CGGgugaguu、CGGgugauuu、CGGgugccuu、CGGgugggag、CGGgugggug、CGGguggguu、CGGgugugguc、CGGgugugug、CGGgugugуu、CGGguucaag、CGGguucaug、CGGguuugcu、CGUguagggu、CGUguaugca、CGUguaugua、CGUgucugua、CGUgugagug、CGUguuuucu、CUAguaaaug、CUAguaagcg、CUAguaagcu、CUAguaaguа、CUAguaaguc、CUAguaagug、CUAguaaguu、CUAguaauuu、CUAguaggua、CUAguaggуu、CUAguaugua、CUAguauguu、CUAgugaguа、CUCguaagca、C

UCguaagug、CUCguaaguu、CUCguaucug、CUCgucug
ug、CUCgugaaua、CUCgugagua、CUCgugauua、CUGg
uaaaaa、CUGguaaaau、CUGguaaacc、CUGguaaacg、
CUGguaaagc、CUGguaaaua、CUGguaaauc、CUGguaa
aug、CUGguaaauu、CUGguaacac、CUGguaacag、CUG
guaaccc、CUGguaaccg、CUGguaacug、CUGguaacuu
、CUGguaagaa、CUGguaagag、CUGguaagau、CUGgua
agca、CUGguaagcc、CUGguaagcu、CUGguaagga、CU
Gguaaggc、CUGguaaggg、CUGguaaggu、CUGguaagu
a、CUGguaagug、CUGguaaguu、CUGguaauga、CUGgu
aaugc、CUGguaauuc、CUGguaauuu、CUGguacaac、C
UGguacaau、CUGguacaga、CUGguacaua、CUGguaca
uu、CUGguaccau、CUGguacguu、CUGguacuaa、CUGg
uacuug、CUGguacuuu、CUGguagaga、CUGguagaua、
CUGguagcgu、CUGguaggau、CUGguaggca、CUGguag
gua、CUGguagguc、CUGguaggug、CUGguaucaa、CUG
guaugau、CUGguauggc、CUGguauggu、CUGguaugua
、CUGguaugug、CUGguauguu、CUGguauuga、CUGgua
uuuc、CUGguauuuu、CUGgucaaca、CUGgucagag、CU
Ggucccgc、CUGgucggua、CUGgucuggg、CUGgugaag
u、CUGgugaaua、CUGgugaauu、CUGgugacua、CUGgu
gagaa、CUGgugagac、CUGgugagca、CUGgugagcu、C
UGgugagga、CUGgugaggc、CUGgugaggg、CUGgugag
gu、CUGgugagua、CUGgugaguc、CUGgugagug、CUGg
ugaguu、CUGgugauua、CUGgugauuu、CUGgugcaga、
CUGgugcgcu、CUGgugcgug、CUGgugcuga、CUGgugg
gag、CUGgugggga、CUGgugggua、CUGguggguc、CUG
gugggug、CUGguggguu、CUGgugugaa、CUGgugugca
、CUGgugugcu、CUGguguggu、CUGgugugug、CUGgug
uguu、CUGguuagcu、CUGguuagug、CUGguucgug、CU
Gguuggcu、CUGguuguuu、CUGguuugua、CUGguuugu
c、CUGguuugug、CUUguaaaug、CUUguaagcu、CUUgu
aagga、CUUguaaggc、CUUguaagua、CUUguaagug、C
UUguaaguu、CUUguacguc、CUUguacgug、CUUguagg
ua、CUUguagugc、CUUguauagg、CUUgucagua、CUUg
ugagua、CUUgugaguc、CUUgugaguu、CUUguggguu、
CUUgugugua、CUUguuagug、CUUguuugag、GAAguaa
aac、GAAguaaagc、GAAguaaagu、GAAguaaaua、GAA
guaaauu、GAAguaagaa、GAAguaagcc、GAAguaagcu
、GAAguaagga、GAAguaagua、GAAguaagug、GAAgua
aguu、GAAguaauau、GAAguaaugc、GAAguaauua、GA
Aguaauuu、GAAguaccau、GAAguacgua、GAAguacgu
c、GAAguaggca、GAAguagguc、GAAguauaaa、GAAgu
augcu、GAAguaugug、GAAguauguu、GAAguauuaa、G
AAgucagug、GAAgugagag、GAAgugagcg、GAAgugag
gu、GAAgugaguc、GAAgugagug、GAAgugaguu、GAAg
ugauaa、GAAgugauuc、GAAgugcgug、GAAgugugggG
AAgugugguc、GAAguuggug、GACguaaagu、GACguaag
cu、GACguaagua、GACguaaugg、GACguaugcc、GACg

uauguu、GACgugagcc、GACgugagug、GAGgcaaaug、GAGgcaagag、GAGgcaagua、GAGgcaagug、GAGgcaaguu、GAGgcacgag、GAGgcaggga、GAGgcaugug、GAGgcgaagg、GAGguaaaaa、GAGguaaaac、GAGguaaaag、GAGguaaaau、GAGguaaacc、GAGguaaaga、GAGguaaagc、GAGguaaagu、GAGguaaaua、GAGguaaauc、GAGguaaaug、GAGguaaauu、GAGguaacaa、GAGguaacag、GAGguaacca、GAGguaaccu、GAGguaacuu、GAGguaagaa、GAGguaagag、GAGguaagau、GAGguaagca、GAGguaagcc、GAGguaagcg、GAGguaagcu、GAGguaaggа、GAGguaaggc、GAGguaaggg、GAGguaaggu、GAGguaagua、GAGguaaguc、GAGguaauaa、GAGguaauac、GAGguaauau、GAGguaauca、GAGguaaucu、GAGguaaugg、GAGguaaugu、GAGguaauug、GAGguaauuu、GAGguacaaa、GAGguacaac、GAGguacaga、GAGguacagc、GAGguacagu、GAGguacaua、GAGguacauu、GAGguaccag、GAGguaccga、GAGguaccug、GAGguaccuu、GAGguacuag、GAGguacuau、GAGguacucc、GAGguacugc、GAGguacugg、GAGguacugu、GAGguacuug、GAGguacuuu、GAGguagaag、GAGguagaga、GAGguagagg、GAGguagagu、GAGguagauc、GAGguagcua、GAGguagcug、GAGguaggaa、GAGguaggag、GAGguaggca、GAGguaggcu、GAGguagggа、GAGguagggc、GAGguaggggg、GAGguaggua、GAGguaggug、GAGguagguu、GAGguaguaa、GAGguaguag、GAGguaguau、GAGguagucu、GAGguagugc、GAGguagugg、GAGguaguua、GAGguaguug、GAGguauaag、GAGguauacu、GAGguauagc、GAGguauaug、GAGguauauu、GAGguaucau、GAGguaucug、GAGguaucuu、GAGguaugaa、GAGguaugac、GAGguaugag、GAGguaugcc、GAGguaugcg、GAGguaugcu、GAGguaugga、GAGguauggg、GAGguauggu、GAGguaugua、GAGguauguc、GAGguaugug、GAGguauguu、GAGguauucc、GAGguauuga、GAGguauugu、GAGguauuua、GAGguauuuc、GAGguauuug、GAGguauuuu、GAGgucaaca、GAGgucaagg、GAGgucaaug、GAGgucacug、GAGgucagaa、GAGgucagag、GAGgucagcu、GAGgucagga、GAGgucaggc、GAGgucaggg、GAGgucaggu、GAGgucaguа、GAGgucauau、GAGgucaugu、GAGgucauuu、GAGgуccaua、GAGguccauc、GAGguccggg、GAGguccggu、GAGguccuug、GAGgucgggg、GAGgucucgu、GAGgucugag、GAGgucuggu、GAGgucuguc、GAGgucuguu、GAGgucuuuu、GAGgugaaaa、GAGgugaaau、GAGgugaaca、GAGgugaagg、GAGgugaaua、GAGgugaauu、GAGgugacau、GAGgugacca、GAGgugaccu、GAGgugacua、GAGgugacuu、GAGgugagaa、GAGgugagac、GAGgugagag、GAGgugagau、GAGgugagca、GAGgugagcc、GAGgugagcg、GAGgugagcu、GAGgugagga、GAGgugaggc、GAGgugaggg、GAGgugagua、GAGgugagug、GAGgugaguu、GAGgugauau、GAGgugaucc、GAGgugaucu、GAGgugauga、GAGgugaugg、GAGgugaugu、GAGgugauuc、GA

Ggugcaca、GAGgugcaga、GAGgugcagc、GAGgugcagg、GAGgugccag、GAGgugcccа、GAGgugccuu、GAGgugcggg、GAGgugcgug、GAGgugcucc、GAGgugcugg、GAGgugcuua、GAGgugcuug、GAGguggaaa、GAGguggaau、GAGguggacc、GAGguggacg、GAGguggagg、GAGguggcug、GAGgugggaa、GAGgugggag、GAGgugggau、GAGgugggca、GAGguggggc、GAGguggggg、GAGguggguа、GAGguggguc、GAGguggggu、GAGguggguu、GAGguggguau、GAGguggguuc、GAGgugucau、GAGgugugag、GAGgugugau、GAGgugugca、GAGgugugcu、GAGgugugga、GAGgugugggg、GAGgugugguu、GAGgugugua、GAGgugugug、GAGguuaaau、GAGguuaaga、GAGguuaaua、GAGguuaccg、GAGguuagaa、GAGguuagac、GAGguuagag、GAGguuaggu、GAGguuagua、GAGguuaguc、GAGguuagug、GAGguuaguu、GAGguuaugu、GAGguuauuc、GAGguucaaa、GAGguucaua、GAGguucuga、GAGguugaag、GAGguugcag、GAGguugcug、GAGguuggaa、GAGguuggag、GAGguuggau、GAGguuggua、GAGguuggуc、GAGguuggguu、GAGguuguag、GAGguuucug、GAGguuugag、GAGguuugga、GAGguuuggg、GAGguuugua、GAGguuuguu、GAGguuuuca、GAGguuuuga、GAGguuuugg、GAGguuuuua、GAGguuuuuc、GAUguaaaau、GAUguaagca、GAUguaagcc、GAUguaaggu、GAUguaagua、GAUguaagug、GAUguaaguu、GAUguacauc、GAUguaggua、GAUguauggc、GAUguaugua、GAUguauguu、GAUgucagug、GAUgugagag、GAUgugagcc、GAUgugagcu、GAUgugagga、GAUgugaguc、GAUgugagug、GAUgugaguu、GAUgugggua、GAUgugggug、GAUgugugуu、GAUguuagcu、GAUguucagu、GAUguucgug、GAUguuuguu、GCAguaaagg、GCAguaagaa、GCAguaagga、GCAguaaguа、GCAguaaguc、GCAguaaguu、GCAguagaug、GCAguaggua、GCAguaugug、GCAguauguu、GCAgucagua、GCAgucagug、GCAgucсggu、GCAgugacuu、GCAgugagcc、GCAgugagcg、GCAgugagcu、GCAgugagua、GCAgugagug、GCAgugaguu、GCAgugggua、GCAguuaagu、GCAguugagu、GCCguaaguc、GCCgugagua、GCGguaaagc、GCGguaaaua、GCGguaagcu、GCGguaaggg、GCGguaagug、GCGguaauca、GCGguacgua、GCGguacuug、GCGguaggguu、GCGguagugu、GCGgugagca、GCGgugagcu、GCGgugaguu、GCGguggcuc、GCGgugugca、GCGgugуguu、GCGguuaagu、GCGguuugca、GCUgcuguaa、GCUguaaaua、GCUguaagac、GCUguaagag、GCUguaagca、GCUguaagga、GCUguaagua、GCUguaaguc、GCUguaagug、GCUguaaguu、GCUguaggug、GCUguauggu、GCUgucagug、GCUguccuug、GCUgugagaa、GCUgugagcc、GCUgugagga、GCUgugagua、GCUgugaguc、GCUgugagug、GCUgugaguu、GCUgugggуu、GGAguaagag、GGAguaagca、GGAguaagcc、GGAguaagcu、GGAguaagga、GGAguaagug、GGAguaaguu、GGAguaauuu、

GGAguacugu、GGAguaggaa、GGAguaggua、GGAguaggu
guu、GGAguaguau、GGAguaugac、GGAguauggu、GGA
gucaagu、GGAgugaggg、GGAgugagua、GGAgugaguc
、GGAgugagug、GGAgugaguu、GGAgugcuuu、GGAgug
ggca、GGAgugggug、GGAguuaagg、GGAguugaga、GG
Cguaagcc、GGCguaggua、GGCguaggug、GGCgugagc
c、GGCgugaguc、GGGguaaaca、GGGguaaacc、GGGgu
aaacu、GGGguaagaa、GGGguaagag、GGGguaagau、G
GGguaagca、GGGguaagcc、GGGguaagcu、GGGguaag
ga、GGGguaaggg、GGGguaagua、GGGguaagug、GGGg
uaaguu、GGGguagaca、GGGguaggag、GGGguaggcc、
GGGguaggga、GGGguaggua、GGGguaggug、GGGguag
guu、GGGguagugc、GGGguaucug、GGGguaugac、GGG
guaugga、GGGguaugua、GGGguauguc、GGGguaugug
、GGGguauguu、GGGgucagua、GGGguccgug、GGGguc
ggag、GGGgucugug、GGGgugaaca、GGGgugaaga、GG
Ggugagaa、GGGgugagau、GGGgugagcc、GGGgugagc
g、GGGgugagcu、GGGgugagga、GGGgugaggc、GGGgu
gaggg、GGGgugaguc、GGGgugagug、GGGgugaguu、G
GGgugcgua、GGGguggggu、GGGgugggua、GGGgugggg
ug、GGGguggguu、GGGgugugcg、GGGgugugua、GGGg
uguguc、GGGgugugug、GGGguuacag、GGGguuggac、
GGGguuggga、GGGguuugcc、GGGguuugua、GGUguaa
gaa、GGUguaagau、GGUguaagca、GGUguaagcc、GGU
guaagcg、GGUguaaguc、GGUguaagug、GGUguaggguc
、GGUguaggug、GGUguagguu、GGUgucc gua、GGUgug
a
gag、GGUgugagcc、GGUgugagcu、GGUgugagua、GGU
gugaguc、GGUgugcuuc、GGUguggcug、GGUgugguga
、GGUgugucug、GGUguugaaa、GGUguugcug、GUAgua
agau、GUAguaagua、GUAguaagug、GUAguagcuu、GU
Aguaggua、GUAgucagua、GUAgugagua、GUAguggug
g、GUAguuaagu、GUAguuucug、GUCguaagug、GUCgu
gagug、GUCgugaguu、GUGgcaagua、GUGgcuugua、G
UGguaaaau、GUGguaaaga、GUGguaaauu、GUGguaac
au、GUGguaacua、GUGguaagaa、GUGguaagac、GUGg
uaagag、GUGguaagau、GUGguaagca、GUGguaagcg、
GUGguaagcu、GUGguaagga、GUGguaaggc、GUGguaa
gua、GUGguaaguc、GUGguaagug、GUGguaaguu、GUG
guaauga、GUGguaauuc、GUGguaauuu、GUGguacaug
、GUGguacgau、GUGguacuau、GUGguacuug、GUGgua
gaua、GUGguagcgc、GUGguaggga、GUGguagguc、GU
Gguaggug、GUGguagguu、GUGguauaaa、GUGguaucu
c、GUGguaugaa、GUGguaugau、GUGguaugca、GUGgu
augua、GUGguauguu、GUGgucc gug、GUGgucuggc、G
UGgugaaac、GUGgugagaa、GUGgugagau、GUGgugag
ca、GUGgugagcu、GUGgugagga、GUGgugaggc、GUGg
ugagug、GUGgugaguu、GUGgugauua、GUGgugauuc、
GUGgugcgau、GUGgugcuua、GUGguggga a、GUGgugg
gua、GUGguggguc、GUGgugucc g、GUGguuagca、GUG

guuaggu、GUGguuagug、GUGguuugca、GUGguuugua、GUUguaaggu、GUUguaagua、GUUguaaguc、GUUguaaguu、GUUguaccac、GUUguagcgu、GUUguaugug、GUUguauguu、GUUgucugug、GUUgugagcu、GUUgugagug、GUUgugaguu、GUUgugggua、GUUguggguu、UAAguaaaug、UAAguaacua、UAAguaagaa、UAAguaagag、UAAguaagau、UAAguaagca、UAAguaagcu、UAAguaaggu、UAAguaagua、UAAguaaguc、UAAguaagug、UAAguaaguu、UAAguaauaa、UAAguacuag、UAAguaguuu、UAAguauaaa、UAAguauaca、UAAguauguu、UAAguauuau、UAAguauuuu、UAAgucuuuu、UAAgugagac、UAAgugagga、UAAgugaggg、UAAgugaguu、UAAgugaguc、UAAgugagug、UAAgugaguu、UAAgugaucc、UAAgugauuc、UAAgugcgug、UAAguuaagu、UAAguuccag、UAAguucuuu、UAAguuguaa、UAAguuguau、UAAguuuguu、UACguaacug、UACguaagaa、UACguaagau、UACguaagua、UACguaagug、UACguauccu、UACgucuggc、UACgugacca、UAGgcaagac、UAGgcaaguc、UAGgcagguc、UAGgcgugug、UAGguaaaaa、UAGguaaaac、UAGguaaaag、UAGguaaaau、UAGguaaaca、UAGguaaaga、UAGguaaaua、UAGguaaauc、UAGguaaaug、UAGguaaauu、UAGguaacac、UAGguaacag、UAGguaacau、UAGguaaccа、UAGguaacgg、UAGguaacua、UAGguaacuc、UAGguaacug、UAGguaacuu、UAGguaagac、UAGguaagag、UAGguaagau、UAGguaagca、UAGguaagcc、UAGguaagcu、UAGguaagga、UAGguaaggc、UAGguaagggg、UAGguaagua、UAGguaaguc、UAGguaagug、UAGguaaguu、UAGguaauag、UAGguaauau、UAGguaaucu、UAGguaauga、UAGguaaugg、UAGguaaugu、UAGguaauua、UAGguaauuc、UAGguaauuu、UAGguacagc、UAGguacagu、UAGguacauu、UAGguaccag、UAGguaccua、UAGguaccuu、UAGguacgag、UAGguacgua、UAGguacguu、UAGguacuau、UAGguacuga、UAGguacugg、UAGguacuuc、UAGguacuuu、UAGguagcgg、UAGguaggaa、UAGguaggac、UAGguaggau、UAGguaggga、UAGguagggg、UAGguaggua、UAGguagguc、UAGguaggug、UAGguagguu、UAGguaguaa、UAGguagucu、UAGguagugg、UAGguagugu、UAGguaguuu、UAGguauaaa、UAGguauaac、UAGguauaag、UAGguauaau、UAGguauaca、UAGguauacu、UAGguauaua、UAGguauauc、UAGguauauu、UAGguaucag、UAGguaucua、UAGguaucuc、UAGguaugaa、UAGguaugag、UAGguaugca、UAGguaugga、UAGguauggc、UAGguauggu、UAGguauguа、UAGguauguc、UAGguaugug、UAGguauguu、UAGguauuaa、UAGguauuac、UAGguauuau、UAGguauuca、UAGguauucc、UAGguauucu、UAGguauuga、UAGguauuua、UAGguauuuc、UAGguauuuu、UAGgucacuc、UAGgucagcu、UAGgucaggu、UAGgucagua、UAGgucagug、UAGgucaguu、UAGgucaucu、UAGgucauug、UAGgucccaau、UAGgucccugu、UAGgucucaa、UAGgucucgc、U

AGgucuggc、UAGgucuguc、UAGgucugug、UAGgugaagu、UAGgugaaua、UAGgugaaug、UAGgugaauu、UAGgugacau、UAGgugacca、UAGgugacua、UAGgugagaa、UAGgugagac、UAGgugagag、UAGgugagau、UAGgugagcc、UAGgugagcu、UAGgugagga、UAGgugaggc、UAGgugaggu、UAGgugagua、UAGgugaguc、UAGgugagug、UAGgugauca、UAGgugauuc、UAGgugauuu、UAGgugcaua、UAGgugcauc、UAGgugccgu、UAGgugccug、UAGgugcgca、UAGgugcgua、UAGgugcgug、UAGgugcuga、UAGguggaua、UAGgugggaa、UAGgugggac、UAGgugggag、UAGgugggau、UAGguggggcc、UAGguggggcu、UAGguggguu、UAGguggugu、UAGguguaaa、UAGgugugaa、UAGgugugag、UAGgugugca、UAGgugugcc、UAGgugugcg、UAGgugugga、UAGgugugua、UAGgugugug、UAGgugguugg、UAGguuaagc、UAGguuagac、UAGguuagcc、UAGguuaggc、UAGguuagua、UAGguuaguc、UAGguuagug、UAGguucccc、UAGguucuac、UAGguuggua、UAGguugguu、UAGguugucc、UAGguuuauu、UAGguuugcc、UAGguuugua、UAGguuuguc、UAGguuugug、UAGguuuguu、UAGguuuuuc、UAGguuuuug、UAUguaagaa、UAUguaagau、UAUguaagca、UAUguaagcc、UAUguaagua、UAUguaaguc、UAUguaagug、UAUguaaguu、UAUguacgug、UAUguacguu、UAUguagguc、UAUguagguu、UAUguauccu、UAUguaucuc、UAUguaugua、UAUguauguc、UAUguaugug、UAUguauuau、UAUgucagaa、UAUgucugua、UAUgugaaua、UAUgugacag、UAUgugagua、UAUgugagug、UAUgugaguu、UAUgugggca、UAUgugugua、UAUguguuua、UAUguuuugu、UCAgcgacau、UCAguaaaau、UCAguaaaua、UCAguaacug、UCAguaagaa、UCAguaagag、UCAguaagau、UCAguaagca、UCAguaagcc、UCAguaagcu、UCAguaaggg、UCAguaaagua、UCAguaaguc、UCAguaagug、UCAguaaguu、UCAguaucuu、UCAguaugga、UCAguauggu、UCAguccccca、UCAgugagca、UCAgugagcu、UCAgugagua、UCAgugaggug、UCAgugaguu、UCAgugauug、UCAgugggug、UCAguugagc、UCAguugauu、UCAguuuagu、UCCguaagca、UCCguaagcu、UCCguaaguc、UCCguaagug、UCCguaauag、UCCguacuua、UCCguaugua、UCCguauguu、UCCgugagau、UCCgugaguc、UCGguaaauu、UCGguaagag、UCGguaagcu、UCGguacauc、UCGguacucc、UCGguagacc、UCGguagguu、UCGguaguaa、UCGguaugug、UCGguauguu、UCGguauuga、UCGgucagua、UCGgucuuag、UCGgugaagu、UCGgugagaa、UCGgugagca、UCGgugaggc、UCGgugagua、UCGgugcgcu、UCGgugcuuu、UCGguggguuu、UCGguuagcu、UCUguaaaag、UCUguaagaa、UCUguaagau、UCUguaagca、UCUguaagcu、UCUguaagua、UCUguaaguc、UCUguaagug、UCUguaaguu、UCUguaauaa、UCUguaauga、UCUguaaugu、UCUguaggua、UCUguagguu、UCUguauaua、UCUguaugac、UCUguaugua、UCUguccucg、UCUgugagag、UCUgugagcu

、UCUgugagga、UCUgugagua、UCUgugaguc、UCUgug
agug、UCUgugaguu、UCUgugcgua、UCUgugugag、UG
Aguaacuu、UGAguaagau、UGAguaagca、UGAguaagc
u、UGAguaaggc、UGAguaaggu、UGAguaagua、UGAgu
aaguc、UGAguaagug、UGAguaaguu、UGAguaaucc、U
G
Aguaauua、UGAguacagu、UGAguacgua、UGAguacgu
u、UGAguacugu、UGAguagcug、UGAguaggua、UGAgu
auaaa、UGAguaugcu、UGAguaugga、UGAguaugua、U
GAguauguc、UGAguauguu、UGAgucagag、UGAgucua
cg、UGAgugaaua、UGAgugaauu、UGAgugagaa、UGAg
ugagau、UGAgugagca、UGAgugagcc、UGAgugagga、
UGAgugagua、UGAgugagug、UGAgugaguu、UGAgugg
gaa、UGAguuaaga、UGAguuaaug、UGAguuacgg、UGA
guuaggu、UGAguucuau、UGAguuggguu、UGAguuguag
、UGAguuuauc、UGCguaaguc、UGCguaagug、UGCgua
cggc、UGCguacggg、UGCguaugua、UGGgcaaguc、UG
Ggcaagug、UGGgcacauc、UGGgccacgu、UGGgccccg
g、UGGguaaaau、UGGguaaagc、UGGguaaagg、UGGgu
aaagu、UGGguaaaua、UGGguaaaug、UGGguaaauu、U
GGguaacag、UGGguaacau、UGGguaacua、UGGguaac
uu、UGGguaagaa、UGGguaagac、UGGguaagag、UGGg
uaagau、UGGguaagca、UGGguaagcc、UGGguaagcu、
UGGguaaggg、UGGguaaggu、UGGguaagua、UGGguaa
guc、UGGguaagug、UGGguaaguu、UGGguaaugu、UGG
guaauua、UGGguaauuu、UGGguacaaa、UGGguacagu
、UGGguacuac、UGGguaggga、UGGguaggguc、UGGgua
ggug、UGGgguaggguu、UGGguaguua、UGGguauagu、UG
Gguaugaa、UGGguaugac、UGGguaugag、UGGguaugu
a、UGGguauguc、UGGguaugug、UGGguauguu、UGGgu
auuug、UGGgucuuug、UGGgugaccu、UGGgugacua、U
GGgugagac、UGGgugagag、UGGgugagca、UGGgugag
cc、UGGgugagga、UGGgugaggc、UGGgugaggg、UGGg
ugagua、UGGgugaguc、UGGgugagug、UGGgugaguu、
UGGgugcgug、UGGgugggagg、UGGgugggcuu、UGGgugg
ggg、UGGgugggua、UGGgugggguc、UGGgugggug、UGG
guggguu、UGGgugugga、UGGguguguc、UGGgugugug
、UGGguguguu、UGGguguuua、UGGguuaaug、UGGguu
aguc、UGGguuagug、UGGguuaguu、UGGguucaag、UG
Gguucgua、UGGguuggug、UGGguuuaag、UGGguuugu
a、UGUgcaagua、UGUguaaaua、UGUguaagaa、UGUgu
aagac、UGUguaagag、UGUguaaggu、UGUguaagua、U
GUguaaguc、UGUguaaguu、UGUguacuuc、UGUguagg
cg、UGUguaggua、UGUguaguua、UGUguaugug、UGUg
ucagua、UGUgucugua、UGUgucuguc、UGUgugaccc、
UGUgugagau、UGUgugagca、UGUgugagcc、UGUguga
gua、UGUgugaguc、UGUgugagug、UGUgugcgug、UGU
gugggug、UGUgugggguu、UGUgugugag、UGUgugguucu
、UGUguuuaga、UUAguaaaua、UUAguaagaa、UUAgua
agua、UUAguaagug、UUAguaaguu、UUAguaggug、UU

Ａｇｕｇａｇｃａ、ＵＵＡｇｕｇａｇｕｕ、ＵＵＡｇｕｕａａｇｕ、ＵＵＣｇｕａａｇｕｃ、ＵＵＣｇｕａａｇｕｕ、ＵＵＣｇｕａａｕｕａ、ＵＵＣｇｕｇａｇｕａ、ＵＵＣｇｕｇａｇｕｕ、ＵＵＧｇｃａａｇｕｇ、ＵＵＧｇｃｃｇａｇｕ、ＵＵＧｇｕａａａａａ、ＵＵＧｇｕａａａａｕ、ＵＵＧｇｕａａａｇａ、ＵＵＧｇｕａａａｇｇ、ＵＵＧｇｕａａａｇｕ、ＵＵＧｇｕａａａｕｃ、ＵＵＧｇｕａａａｕｇ、ＵＵＧｇｕａａａｕｕ、ＵＵＧｇｕａａｃｕｇ、ＵＵＧｇｕａａｃｕｕ、ＵＵＧｇｕａａｇａａ、ＵＵＧｇｕａａｇａｇ、ＵＵＧｇｕａａｇｃｕ、ＵＵＧｇｕａａｇｇａ、ＵＵＧｇｕａａｇｇｇ、ＵＵＧｇｕａａｇｕａ、ＵＵＧｇｕａａｇｕｇ、ＵＵＧｇｕａａｇｕｕ、ＵＵＧｇｕａａｕａｃ、ＵＵＧｇｕａａｕｃａ、ＵＵＧｇｕａａｕｇｃ、ＵＵＧｇｕａａｕｇｕ、ＵＵＧｇｕａａｕｕｇ、ＵＵＧｇｕａａｕｕｕ、ＵＵＧｇｕａｃａｕａ、ＵＵＧｇｕａｃｇｕｇ、ＵＵＧｇｕａｇａｇｇ、ＵＵＧｇｕａｇｇａｃ、ＵＵＧｇｕａｇｇｃｇ、ＵＵＧｇｕａｇｇｃｕ、ＵＵＧｇｕａｇｇｇａ、ＵＵＧｇｕａｇｇｕａ、ＵＵＧｇｕａｇｇｕｃ、ＵＵＧｇｕａｇｇｕｇ、ＵＵＧｇｕａｕａａａ、ＵＵＧｇｕａｕａｃａ、ＵＵＧｇｕａｕａｕｕ、ＵＵＧｇｕａｕｃｕａ、ＵＵＧｇｕａｕｃｕｃ、ＵＵＧｇｕａｕｇｃａ、ＵＵＧｇｕａｕｇｕａ、ＵＵＧｇｕａｕｇｕｇ、ＵＵＧｇｕａｕｇｕｕ、ＵＵＧｇｕａｕｕｇｕ、ＵＵＧｇｕａｕｕｕａ、ＵＵＧｇｕａｕｕｕｕ、ＵＵＧｇｕｃａｇａａ、ＵＵＧｇｕｃａｇｕａ、ＵＵＧｇｕｃｕｃｕｇ、ＵＵＧｇｕｃｕｇｃａ、ＵＵＧｇｕｇａａａａ、ＵＵＧｇｕｇａｃｕｇ、ＵＵＧｇｕｇａｇａｃ、ＵＵＧｇｕｇａｇａｕ、ＵＵＧｇｕｇａｇｃａ、ＵＵＧｇｕｇａｇｇａ、ＵＵＧｇｕｇａｇｇｇ、ＵＵＧｇｕｇａｇｕａ、ＵＵＧｇｕｇａｇｕｃ、ＵＵＧｇｕｇａｇｕｇ、ＵＵＧｇｕｇａｇｕｕ、ＵＵＧｇｕｇａｕｇｇ、ＵＵＧｇｕｇａｕｕａ、ＵＵＧｇｕｇａｕｕｇ、ＵＵＧｇｕｇｃａｃａ、ＵＵＧｇｕｇｇｇａａ、ＵＵＧｇｕｇｇｇｇｃ、ＵＵＧｇｕｇｇｇｕａ、ＵＵＧｇｕｇｇｇｕｃ、ＵＵＧｇｕｇｇｇｕｇ、ＵＵＧｇｕｇｇｇｕｕ、ＵＵＧｇｕｇｕｇｇｕ、ＵＵＧｇｕｇｕｇｕｃ、ＵＵＧｇｕｇｕｇｕｇ、ＵＵＧｇｕｇｕｇｕｕ、ＵＵＧｕｕａａｇｕ、ＵＵＧｕｕａｇｃａ、ＵＵＧｕｕａｇｕｇ、ＵＵＧｕｕａｇｕｕ、ＵＵＧｕｕｇｇｇａ、ＵＵＧｕｕｇｇｇｕｕ、ＵＵＧｕｕｕｇｕａ、ＵＵＧｕｕｕｇｕｃ、ＵＵＵｇｃａａｇｕｇ、ＵＵＵｇｕａａａｕａ、ＵＵＵｇｕａａａｕｇ、ＵＵＵｇｕａａｇａａ、ＵＵＵｇｕａａｇａｃ、ＵＵＵｇｕａａｇａｇ、ＵＵＵｇｕａａｇｃａ、ＵＵＵｇｕａａｇｇｕ、ＵＵＵｇｕａａｇｕａ、ＵＵＵｇｕａａｇｕｃ、ＵＵＵｇｕａａｇｕｇ、ＵＵＵｇｕａａｇｕｕ、ＵＵＵｇｕａａｕｕｕ、ＵＵＵｇｕａｃａｇｇ、ＵＵＵｇｕａｃｇｕｇ、ＵＵＵｇｕａｃｕａｇ、ＵＵＵｇｕａｃｕｇｕ、ＵＵＵｇｕａｇｇｕｕ、ＵＵＵｇｕａｕｃｃｕ、ＵＵＵｇｕａｕｇｕｕ、ＵＵＵｇｕｇａｇｃａ、ＵＵＵｇｕｇａｇｕｇ、ＵＵＵｇｕｇｃｇｕｃ、ＵＵＵｇｕｇｕｇｕｃ，及びｕＧＧｇｕａｃｃｕｇが含まれる。

【０４９８】

さらなる例示的な遺伝子配列及びスプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）には、ＡＡＧｇｃａａｇａｕ、ＡＵＧｇｕａｕｇｕｇ、ＧＧＧｇｕｇａｇｇｃ、ＣＡＧｇｕａｇｇｕｇ、ＡＡＧｇｕｃａｇｕａ、ＡＡＧｇｕｕａｇａｇ、ＡＵＧｇｃａｃｕｕａ、ＵＡＡｇｕａａｇｕｃ、ＵＧＧｇｕｇａｇｃｕ、ＣＧＡｇｃｕｇｇｇｃ、ＡＡＡｇｃａｃｃｃｃ、ＵＡＧｇｕｇｇｇｇｇ、ＡＧＡｇｕａａｃｇｕ、ＵＣＧｇｕｇａｕｇｕ、ＡＡＵｇｕｃａｇｕｕ、ＡＧＧｇｕｃｕｇａｇ、ＧＡＧｇｕｇａｃｕｇ、ＡＵＧｇｕａｇｇｕｕ、ＧＡＧｇｕｃｕｇｕｃ、ＣＡＧｇｕａｕｇｕｇ、ＣＡＡｇｕａｃｕｇｃ、ＣＡＣｇｕｇｃｇｕａ、ＣＣＧｇｕｇａｇｃｕ、ＣＡＧｇｕａｃｕｕｃ、ＣＡＧｇｃｇａｇａｇ、ＧＡＡｇｃａａｇｕａ、ＡＧＧｇｕｇａｇｃａ、ＣＡＧｇｃａａｇｕｃ、ＡＡＧｇｕｇａｇｇｃ、ＣＡＧｇｕａａｇｕａ、ＣＣＡｇｕｕｇｇｇｕ、ＡＡＧｇｕｇｕｇｇｇ、ＣＡＧｇｕｕｇｇａｇ、ＣＣＧｇｕａｕｇａａ、ＵＧＧｇｕａａｕｇｕ、ＣＡＧｇｕｇａｇｇｕ、ＡＧＡｇｕａａｕａｇ、ＣＡＧｇｕａｕｇａｇ、ＡＵＧｇｕａａｇｕｕ、ＵＵＧｇｕｇｇｇｕｃ、ＵＵＵｇｕａａｇｃａ、ＣＵＣｇｕａｕｇｃｃ、ＵＡＧｇｕａａｇａｇ、ＵＡＧｇｃａａｇｕｕ、ＧＧＡｇｕｕａａｇｕ、ＧＡＧｇｕａｕｇｃｃ、ＡＡＧｇｕｇｕｇｇｕ、ＣＡＧｇｕｇｇｇｕｇ、ＵＵＡｇｕａａｇｕａ、ＡＡＧｇｕｕｇｇｃｕ、ＵＧＡｇｕａｕｇｕｇ、ＣＣＡｇｃｃｕｕｃｃ、ＣＣＵｇｕａｃｇｕｇ、ＣＣＵｇｕａｇｇｕａ、Ｃ

AGguacgcu、GAGguucuuc、AAGguugccu、CGUguucacu、CGGgugggga、UAGgugggau、CGGguaagga、AAGguacuau、GGGguaagcu、ACGguagagc、CAGgugaaga、GCGguaagag、CAGguguugu、GAAguuugug、AUGgugagca、CGGguucgug、AUUgucc ggc、GAUgugugug、AUGgucuguu、AAGguaggau、CCGguaagau、AAGguaaaga、GGGgugaguu、AGGguuggug、GGAgugagug、AGUguaagga、UAGguaacug、AAGgugaaga、UGGguaagug、CAGguaagag、UAGgugagcg、GAGguaaaaa、GCCguaaguu、AAGguuuugu、CAGgugagga、ACAgcccaug、GCGgugagcc、CAGguaugca、AUGguaccua、CAAguaugua、AUGguggugc、UAAgu ggcag、UAGguauagu、CUGguauuua、AGGguaaacg、AUAguaagug、UUGguacuga、GGUguaagcc、GAGguggaua、GAUguaagaa、ACGgucaguu、UAAguaaaca、AAGguaucug、AGGguauuug、AAGgugaaug、CUGgugaauu、CAGguuuuuu、CAUguaugug、UUGguagagg、AAGguaugcc、CAGgugccac、UCGguauuga、AAGguuugug、AAUguacagg、CAUguggguu、CAUgugaguu、UUGguaaugu、AGUguaggug、GAGguaacuc、GAGguggcgc、CUGguaauug、GAGguuugcu、UGUguacgug、UAGguaaaga、CUAguaggca、UCUgugaguc、UCUguaaggc、CAGguuugug、GAGguagggc、AAGguaacca、ACUgugaguu、UAGguaauag、AAAguaagcu、AUGgugaggug、UAGguuugug、AACguaggac、GUAgcaggua、GAGgucagac、AGGguaugaa、GAGguuagug、CAGgcacgug、GGGgcaagac、CAGguguguc、CAGguauuga、CAGguauguc、AAGgcaaggu、UUGgugagaa、AAGguaaaau、GGGguaagua、AAGguaucuu、GACgugaguc、UAUguaugcu、AAGguacugu、CAGgugaacu、CACguaaaug、AAGgugugau、GAAguauuug、AAGgucugug、AAGguggagg、AAGguauaug、CAGguucuua、AGGguaacca、CAGgugucac、AAAguucugu、UUGgugaguu、CAAgugaguc、UAGguaggguc、GCGgugagcu、AUUgugagga、CAGgugcaca、CAGguuggaa、CUGgucacuu、GGAguaagug、GAGgugggcu、AAGguacuug、AGGguaggau、AAUgugugu u、ACAguuaagu、GAGgugugug、AAGgcgggcu、AUAgcaagua、AAGguuguua、CAAgcaaggc、GUGguaauua、UCUguucagu、AGGguaggcc、AAGguaucau、UAGguaccuu、AAGguaugac、GGAguaggua、UAAguuggca、AGUgugaggc、GAGguuugug、UGGgucugcu、CAGgugaucc、CAGgucagug、AAGguaaggg、CAGgugcagu、GAGguggguc、GCUgugagug、AAGguggagu、GGGgucaguu、AGCguaaggug、AGAguaugaa、GGGguagggu、AAGgccagca、CGAguaugcc、GUGgugagcg、AAUguaaauu、CAGgugcgca、GGUguaugaa、CUUgugaguu、AAGguaucuc、AGAguaaagga、UAGguaagac、GAGgugagug、CAGgugugu u、UUGgugagua、AGGgcgaguu、CAGguuuugc、UUUgugaguu、AGGguaagca、GAGguccucu、CCAgcaggua、GAGguucgcg、CAGgugaucu、ACUguaagua、AAGguaaauc、CAGgcaaaua、GUGguaagca、CAGguuaaau、UUGguaauaa

、ＵＡＵｇｕａｇｇｕａ、ＣＡＧｇｕａｇｕａｕ、ＡＡＧｇｕｇｕｇｃｃ、ＵＧＧｇｕａａｇａｇ、ＣＡＧｇｃａａｇｃａ、ＵＵＧｇｕａａｇｇｇ、ＡＡＧｇｃａｇｇｕｇ、ＡＣＧｇｕａａａｕｇ、ＧＣＵｇｕｇａｇｃａ、ＡＵＧｇｕａｃａｃａ、ＧＵＡｇｕｇｕｇｕ、ＡＣＵｇｕａａｇａｇ、ＣＣＣｇｃａｇｇｕｃ、ＧＡＧｇｕｇａｇｃｃ、ＧＡＧｇｕｇｃｕｇｕ、ＵＡＡｇｕａｕｇｃｕ、ＧＡＧｇｃｃａｕｃｕ、ＵＣＡｇｕｇａｇｕｇ、ＣＡＧｇｕｇｃｕａｃ、ＡＡＵｇｕｇｇｇｕｇ、ＧＡＧｇｕｇｕｇａａ、ＣＵＧｇｕａｇｇｕｃ、ＧＵＧｇｃｇｃｇｃｇ、ＣＡＧｇｕｇｃａａａ、ＵＡＡｇｕｇｇａｇｇ、ＣＡＵｇｕｇｇｇｕａ、ＧＡＧｇｕａｇｇｇｕ、ＡＡＡｇｕｇａｇｕｕ、ＡＧＧｇｕｕｃｕａｇ、ＵＧＵｇｕｇａｇｃｕ、ＡＧＧｇｕｇａａｕｃ、ＣＡＧｇｕｃａｇｇｇ、ＡＡＧｇｕｃｃｃｕｇ、ＣＵＧｇｕａｇａｇｕ、ＵＡＧｇｕｃａｇｕｕ、ＡＡＡｇｕａａｇｇｇ、ＣＡＡｇｕａｕｇｕｇ、ＣＡＧｇｕｇｃｕｕｕ、ＡＡＧｇｕａａｕｕｃ、ＧＧＧｇｕｇｃａｃｇ、ＡＣＵｇｕｇｃｕａｃ、ＣＡＧｇｕａｃｃｕａ、ＣＡＧｇｕａｇｃｕｕ、ＵＧＧｇｕｇａｇｇｃ、ＣＵＧｇｕａｃａｕｕ、ＡＧＧｇｕａａｕｃｕ、ＣＡＧｇｕａｃａａｇ、ＣＡＧｇｕａａｕｕｃ、ＡＧＧｃａｃｕｕｇ、ＵＡＧｇｕｇａｇａａ、ＧＡＧｇｕａａｕｇｃ、ＣＣＡｇｕｇａｇｕｕ、ＡＡＡｇｕａｕｇｕｇ、ＣＵＧｇｕｇａａｕｃ、ＵＡＵｇｕａｕｇｕａ、ＣＣＵｇｃａｇｇｕｇ、ＣＡＧｇｕａｕｃｕｇ、ＧＡＧｇｕｇａｇｇｕ、ＣＵＧｇｕａａａａｃ、ＵＧＵｇｕｇｕｇｃｕ、ＣＡＧｇｕｕａａｇｕ、ＣＡＧｇｕａａｕｃｃ、ＵＡＧｇｕａｕｕｕｇ、ＵＧＧｇｕａｇｇｕｃ、ＣＡＧｇｕａａｃａｇ、ＡＧＣｇｕｇｃｇｕｇ、ＡＡＧｇｕｃａｇｇａ、ＧＧＵｇｕｇａｇｃｃ、ＣＵＧｇｕａａｇｕａ、ＧＧＧｇｕｇｇｇｃａ、ＡＡＧｇｕｇｇｇａａ、ＣＡＧｇｕｇａｇｕｇ、ＣＵＧｇｕｕｇｕｕｕａ、ＣＡＧｇｕａａｕａｇ、ＵＡＧｇｕｇａｇｕｕ、ＡＧＡｇｕａａｇｕｕ、ＵＡＧｇｕａａｕｃｃ、ＣＣＧｇｕｇａｃｕｇ、ＧＵＣｇｕｇａｕｕａ、ＣＵＵｇｕａａｇｕｇ、ＵＡＧｇｕａｇｕｃａ、ＣＵＧｇｕａａｇｕｃ、ＡＧＧｇｕｇａｇｃｇ、ＣＡＧｇｕａｕｇｇａ、ＡＵＵｇｕｇａｃｃａ、ＧＵＵｇｕｇｇｇｕａ、ＡＡＧｇｕａｃａａｇ、ＣＵＡｇｃａａｇｕｇ、ＣＵＧｇｕｇａｇａｕ、ＣＡＧｇｕｇｇｇｃａ、ＡＵＧｇｃｕｃｇａｇ、ＣＵＧｇｕａｃｇｕｕ、ＵＵＧｇｕｇｕｇｕａ、ＧＡＧｇｕｇｕｃｕｇ、ＧＡＧｇｕｇｇｇａｃ、ＧＧＧｇｕｇｇｇａｇ、ＧＣＡｇｃｇｕｇａｇ、ＧＡＧｇｕａａａｇａ、ＧＡＧｇｕａｕｇｕａ、ＡＡＧｇｕｇａｇａｃ、ＡＡＧｇｕａｃａａｕ、ＣＵＧｇｕａｕｇａｇ、ＡＡＣｇｕａａａａｕ、ＧＵＧｇｕａｇｇｇａ、ＣＵＧｇｕａｕｇｕｇ、ＣＵＵｇｕａａｇｃａ、ＡＡＧｇｕａｇｇｇａ、ＡＵＵｇｕａａｇｃｃ、ＡＵＧｇｕａａｇｃｕ、ＣＡＧｇｕｇａａｕｕ、ＵＡＧｇｕｇａａｕａ、ＣＡＡｇｕａｕｇｇａ、ＡＵＧｇｕａｕｇｇｃ、ＧＡＧｇｕｃａｕｇｃ、ＣＡＧｇｕａｃｃｃｕ、ＡＣＡｇｕｇａｇａｃ、ＣＡＧｇｕｃｕｇａｕ、ＧＡＡｇｕｕｇｇｇｕ、ＣＵＧｇｕｇｃｇｕｇ、ＣＡＧｇｕａｃｇａｇ、ＡＣＡｇｕｇａｇｃｃ、ＡＡＧｇｕａａｇｕａ、ＧＧＡｇｕａａｇｇｃ、ＧＡＧｇｕｕｇｕａ、ＡＡＧｇｕｃａｕｕｕ、ＣＡＧｇｕａｇｕｃｕ、ＡＵＧｇｕａｕｃｕｇ、ＡＡＧｇｕａａａｃｕ、ＧＡＧｇｕａｇｇｕｇ、ＣＵＧｇｕａａｇｃａ、ＡＧＧｇｕａａｇａｇ、ＡＡＡｇｕａａａｇｃ、ＣＡＧｕｕｕｇａｇ、ＧＡＧｇｃｇｇｇｕａ、ＣＧＡｇｕａｃｇａｕ、ＣＡＧｇｕｕｇｕｕｇ、ＡＡＡｇｕａｕｇｇｇ、ＵＡＧｇｃｕｇｇｕｃ、ＡＡＧｇｕａａｇｇａ、ＡＡＧｇｕｕｕｃｃｕ、ＵＵＧｇｕａａａａｃ、ＧＡＧｇｕａａｇｕａ、ＣＡＧｇｕｕｃａａｇ、ＵＧＧｇｕｕａｕｇｕ、ＧＡＧｇｕｇａｇｕｕ、ＡＣＧｇｕｇａａａｃ、ＧＡＵｇｕａａｃｃａ、ＡＡＧｇｕｇｃｇｇｇ、ＣＣＧｇｕａｃｇｕｇ、ＧＡＵｇｕｇａｇａａ、ＧＵＧｇｃｇｇｕｇａ、ＣＡＧｇｕａｕｕａｇ、ＧＡＧｇｕｕｇｇｇａ、ＡＡＧｇｃｕａｇｕａ、ＡＡＧｇｕｇｇｇｃｇ、ＣＡＧｇｃａｇｇｇａ、ＡＡＵｇｕｕａｇｕｕ、ＧＡＧｇｕａａａｇｇ、ＣＡＧｇｕｇｕｇｃｕ、ＣＵＧｇｕａｕｇａｕ、ＡＵＧｇｕｕａｇｕｃ、ＣＵＧｇｕｇａｇａａ、ＣＡＧｇｃｃｇｇｃｇ、ＣＡＧｇｕｇａｃｕｇ、ＡＡＡｇｕａａａｇｇｕ、ＵＡＡｇｕａｃｕｕｇ、ＡＡＧｇｕａａａｇｃ、ＵＣＧｇｕａｇｇｇｇ、ＣＡＧｇｕａｇｇａａ、ＡＧＵｇｕａａｇｃａ、ＣＣＣｇｕｇａｇａｕ、ＧＵＧｇｕｕｇｕｕｕ、ＣＡＧｇｕｕｕｇｃｃ、ＡＧＧｇｕａｕｇｇｇ、ＵＡＡｇｕａａｇｕｇ、ＧＡＧｇｕａａｇａｃ、ＧＡＵｇｕａｇｇｕｃ、ＣＡＡｇｕａｇｇｕｇ、ＡＵＡｇｕａａａｕａ、ＧＡＧｇｕｕｇｇｇｇ、ＧＡＧｇｃｇａｇｕａ、ＣＡＧｇｕａｇｕ

gu、GUGguaggug、CAAgugagug、AAGgugacaa、CCAgcguaau、ACGgugaggu、GGGguauauu、CAGgugagua、AAGgugcgug、UAUguaaauu、CAGgucagua、ACGguacuua、GAGgucagca、UAAguaugua、GGGgucagac、AAUgugugag、UCCgucagua、CAGgugcuuc、CCAguuagug、CCGgugggcg、AGGgugcaug、GGGguaggau、UAGgugggcc、GAGguguucg、UUGgcaagaa、UCCguaagua、CAGguguaag、CUCgugagua、GAGgugguuuu、GAGgugagcca、GAGguaaagu、AAGguacguu、CAGguccagu、AUGgugaaac、GUAgugagcu、CAGgugaaaa、AGGguacagg、AAGguaacgc、AAGguauacc、CCUgugagau、GGGguacgug、GAGguauggu、UAGguauuau、GAAguaggag、UCGgu

aaggg、CCGguaagcg、GAAguaauua、CAGgugaguc、AAGgucaaga、AUGguaaguc、CAGgugagcu、CCAguuuuug、CAGgugggag、AAGguauuau、AAGguaaaua、AAGgugcugu、AAAguacacc、CUGguucgug、UCAguaaguc、GAAguacgug、CAGgugacaa、UGGguaagaa、UGUgguagggg、GAGguaggca、UUGgugaggc、AUGgugugua、CAGguccucc、UUGguaaaug、GCUgugaguu、AUGgucugua、CAUgcaggug、CUGguacacc、CAGguccuua、CAAguaaucu、AUGgcagccu、AAGgucagaa、AACgugaggc、CAGgcacgca、ACGguccagg、UCUguacaua、GAGgugauua、ACGguaaaua、AUGguaacug、CAGgcgcguu、CAGguauaga、AAGguuuguu、CAGguaugaa、UAGguuggua、CUGgugagac、CAGguuagga、AUGgugacug、UUGguauccc、CUUguaggac、AAAguguguu、CAGguuucuu、GGGguauggc、GGGguaggac、ACUguaaguc、AUCguaagcu、UAGguucccc、GGUgugagca、CUGguuggua、GGGguuaggg、UGAguaagaa、GAGguauucc、UGGguuaguc、CAGgcucgug、UAGguagagu、UAGgugcccu、AAAgugaguaa、GAGguucaua、UUGguaagag、ACCgugugua、UAUguaguau、UGGguaauag、CAGgucugaa、AAAguauaaa、GUGgugaguc、AGUgugauua、UUGgugugug、CAGgugaugg、GCUgugagua、CAGguacaug、AAGguacagu、GAAguuguag、CAGgugauua、UAGgugaauu、GGUguuaaua、CAGguauuua、CAAguacucg、CAAguaagaa、AAGguaccuu、ACGgugaggg、UGAgcaggca、GGGgugaccg、GAGguaaaug、CGGguuugug、AAGgugagcg、GUGguaugga、CUGguaagga、GAGguaccag、CCGgugagug、AAGguuagaa、GAGguacuug、AGAguaaaac、UCUgugagua、AAGgcgggaa、CAGguaugcg、AGGguaaaac、AAGgugacug、AGGguauguu、AAGguaugua、CAGgucucuc、CAGgcaugua、CUGguaggua、AAGgucaugc、CAGguacaca、GAUguacguu、ACAguacgug、ACGguaccca、CAGguagugc、ACAguaagag、GGUgcacacc、GAGgugguaac、AAGgugugua、UAGguacuua、GCGguacugc、UGGguaaguc、CAUguaggua、CAGguaggau、CAGgucuggc、GUGguuuuaa、CAGgugggaa、UGGgugagua、CGAgugagcc、AAGguauggc、AGUguuguca、CAGgugauuu、UAGguaucuc、

UAAguauguu、AAGguugagc、AGAguaaaga、GGUguaa
gua、GGGgugagcu、CAGguauaau、GAGguacaaa、AUG
guaccaa、UAGguagggg、UGAgucagaa、AAGgcaauua
、UUGguaagau、CAGguacaga、AGAguuagag、CAGgug
cguc、GAGguauuac、ACGguacaga、CAGgucuucc、AA
Gguaaggu、GAGguaauuu、AGUguaggcu、AAAguaagc
g、CCUguaagcc、AGGgugauuu、UGUguaugaa、CUGgu
acaca、AGGguagaga、AUAguaagca、AGAguaugua、U
UGgucagca、CAGgcaaguu、AAGguauaua、AAGgucug
ga、CAGguacgca、AGGgugcggg、AUGguaagug、AAAg
ugauga、UGCgugagua、AGAguaggga、UGUguaggua、
UAGguaggau、UAAgugagug、GCUguaagua、GAAguaa
gaa、UCGgugaggc、UAGguauuuu、AAGguacaca、AAG
guaggua、UGGguagguu、ACAgcaagua、GAGguaggag
、UGGgugaguu、GCGgugagau、CCUguagguu、CAGgug
ugua、CUGguaagcc、AAGgugauuc、CAGguagcua、GU
Uguaagug、AUGguaagca、AUAguaggga、GGGguucgcc
u、CCGgucagag、GUAguaugag、CGUguaagau、UGAgu
aggca、UCAguaugua、GAGguaucug、AGAguauuuu、A
AGguuguag、AGUguaaguu、CGGguaaguu、UCGgugcg
ga、UAGguaagua、GAAguuagau、GCUgugagac、CAGg
caggua、CAGguagggg、UAAguuaaga、AUGguggguu、
UAGguaaguu、CUGguaaauu、CCGguaagga、GAGgcag
gca、CAUguaagug、AAGgugccua、UUGguaggga、AAG
guaaaca、CGGgugugag、GGGgugugag、UCCguggguc
、ACGguaaauc、UCAguaggua、CAGgucagcc、CAGgcg
gugg、CGAguaagcu、CCCgugagca、AAAguaauga、CU
Gguaagcu、CGGguaacca、CAGgucgcac、GAGguaggcc
、UAGgugagcc、UAGguaggca、GCGgugcgug、AUGgu
gagua、GGGgugaggg、GAGgucacac、CAGguaggcc、C
AAgugcuga、GUCgucuuca、CAUguaagaa、GUAguaag
ga、UAGguuugua、CAAguuagag、AAGguagagu、AAGg
ugagau、AAAguaggua、ACAgugaauc、CAGgugugcg、
CAGgucggcc、AAGguaguau、ACUgucaguc、UCUgcag
ccu、CGAguaagug、AGAguaauua、AGUgugagug、CCG
gugagcg、AAGguaaccu、AAGguugugg、AAGgcauggg
、AAGgucagag、ACGguaaggu、GGGgugagca、GAGguu
gcuu、AAGguaucgc、CCGguaaagg、AAAguuaaug、UA
Gguacgag、ACCguaauua、GGGguaagga、CCGguaacg
c、CAGgucagaa、AAGguacuga、GAGgugacca、GGGgu
gagcc、AAGguacagg、AUGguaauua、CAGgugagag、A
AGgugacuc、AUAguaagua、GAGguaaacc、CAGgugggg
au、CAGgugagaa、AGGguaaaaa、GAGgugugac、CACg
uaagcu、CAGgucccccc、CAGgucaggu、CGGguaaguc、
ACGguaugggg、GAUguaaguu、CAAguaauau、CAGguug
ggg、CCUgugcugg、AAGguaugau、AGGguagagg、AAG
gugggguu、CAGgugugaa、UUGguaugug、UUGguaucuc
、GGGgugagug、CUGgugugug、AGGguagggc、GUGgug
agua、CAGguaugua、AAGguacauu、UUAguaagug、AA
Uguauauc、CUUguaagua、GAGguuagua、CAGguaagg

u、CAGguaaugu、AGGgugaggc、CAGguauuuc、CAGgu
cugga、GGGgugugcu、UAGgugagug、AAUguaaccu、U
AAgugaguc、CAGgugcacu、ACGguaagua、GAGguauc
cu、UCUguaaguc、CAGguauuca、UGUguaagug、CCAg
caaggc、GAGgugaagg、AAUguggggu、UCGgugcgug、
UUGguaaggc、GAGguaagug、AAAguaagau、UAGgucu
uuu、GAGgucugau、CCAguuagag、UGGgugaaaa、AGA
guaagau、CAGguaauug、CAGgccgguc、CCGguaagag
、GAGgugagcu、CUGguaagac、CAGgugagau、CUGguu
uguu、UGGguaggua、CAGguuagug、CAGguguucg、CG
Gguagguc、GUGguacaua、AAGguacuaa、GAUgugagu
a、UGUguaagac、GAGguagccg、UAGgugaucu、CAGgu
acgug、CUUgucaguc、GAGguaucac、GAGguaauga、A
AGguaacac、CAGguaaagc、AAGgcaagua、CGCgugag
cc、AGUgugcguu、GAUguaagca、AAGguaauag、GGAg
caguug、AGCguaagau、AAGgucaggc、GAGguauuca、
AAUguaaagu、CAGguaacaa、UCGguaggug、AAAguaa
guc、CGGgugcagu、GGUgugugca、UGAgugagaa、CAC
guguaag、GUGguuggua、GCAgccuuga、CGAgugugau
、CAGguauaua、UAUguaugug、CCCgugguca、AUGgua
agac、GAGgugugga、AGUguauccu、UGAguguguc、UG
Gguaaucu、AUGgcagguu、GAGguaagau、UCAgcagcg
u、AAGgugggau、CGGgugcgcu、CAGgugucug、AGCgu
gguaa、AAUgugaaug、UCGgugagac、UAGguaaagc、C
UGguaaaag、CCGgugcgga、CAGguacuca、CAGguagc
aa、GAAguugagu、GAGgugggagg、AGGguaugag、UAGg
uaugcu、UAGgugagac、CAGguaauua、CGUguaagcc、
CUUguaaguu、AAGguaacuu、UCGgcaaggc、GAGguuc
ucg、GAGgugggcg、AAGgcaugug、CUGguauguu、UAA
gucauuu、CAUguaauua、AAUguaaaga、UAGgugcuca
、AAGguaaugg、GAGguacuga、UGGguaagua、UGGgua
aaaa、AAGgugagcu、UACgugaguu、AGGgugagcc、CG
Ggugagga、UGGgugagag、GGUguaagcu、CGGgugggu
u、CCAgcuaagu、AAGguuuguc、GAGguuagac、GAGgu
accuc、UUUguaaguu、GAGguuagga、CAGguaggga、A
GGguaauac、UGCgugugua、CCAguaacca、AGGgucug
uc、UGGguaugua、GUGguaagcu、CAGguaaccu、AAGg
ugaguu、UAGguucgug、AAAguuagua、UGGgcaaguc、
AAGgcacagu、GUUguaaguc、AAGguuugcc、CUUgcau
ggg、GCGgugagua、GGGguaagcg、GCCguaagaa、GAG
gucggga、UUGguauugu、AGUgugagac、CUGgugggga
、
AGAguaaggu、CCGguggguc、CAGguauucu、UGGguaa
cgu、UUGgugagag、UAGguacccu、GGGgugcguc、AAG
gcaggag、ACGguacauu、GAGguaguua、CAGguauggg
、UUUguguguc、CAGguacuua、AUGguauacu、AGUgug
agcc、ACAguaacga、CUGguaccca、CAGguaaccc、GG
Aguaagua、GAGgugggug、ACUguauguc、ACGgugagu
a、CUGguaaugu、AAGguaucag、CAGgugcccc、AGUgu
cagug、AAGguaggag、GGAguaugug、UUGguauuuu、C

CUguuguga、UUUguaagaa、UAGguaacau、CAGguaagca、CAGgucacag、CAGgugugag、UAGguuugcg、CUGguaagaa、ACGguuguau、AAGguugggg、AAGgugaauu、GGGguuaguu、ACGguaaggc、CAGguuuaag、CUGguaaguu、GGGgugagag、UGGguggguu、GAGguuuguu、UGGguaaaug、CAGgcaggcc、CACgugcagg、AAGgugagcc、CAAguaagug、CAGgucaguc、GCGguauaau、UAGguaaagu、UAGguggauu、GAGgucugga、UCGgucaguu、UGGguaacug、AAGguuugau、UGUgcuggug、UGUguaccuc、UGGguacagu、AUCgucagcg、CAGgucuugg、GAAguuggua、GAAguaaaga、UUGguaagcu、UAGguaccag、AGGguaucau、CAGguaaaaa、ACGguaauuu、AUUguaaguu、GAGguacagu、CAGgugaaag、UGGguuguuu、GGGguaggug、CAGgugcccа、AGCgugagau、CCAgugagug、AGGguagaug、UGGgugugуc、AUCgcgugag、AGGguaagcc、AGGguagcag、UUCguuuccg、AAGguaagcg、UGGguaagcc、CAGguaуggc、UGUguaagua、AAGguagaga、ACGguaauaa、CUGguacggu、GAGgucacag、UAUguaaguu、CUGguacgcc、CAAguaagau、CUAgugagua、CCGguaaccg、CUUguaaguc、GUGgugagaa、ACCguaugua、GUAguaagug、UUGgugggua、CGGguacuuu、UGGguaaaua、AGAgugagua、AAGguagguu、AAGguaugcg、CCUguaggcu、ACAguagaaa、CCGguuagua、CGGguaggcg、GCAgugagug、GAGgugaguc、CUGguagccu、CAUguaugua、GAAguaacuu、GAAguaagau、AAGguuagau、AAGguaauca、AAUguaugua、UGAguaagau、AGAgugagca、GUAguucuau、GAGguaauca、UAGguaugga、UAGgugggac、GAGguacaug、UGGguaaggc、CAGguacgcc、CCAguuacgc、ACUgugguga、GAGguaaguc、AUUguaggug、ACCgucagug、AAUgugaggg、ACUgugagug、UGGgugguggu、AAGguuggga、AAGguuugga、UCCgugagug、CGGgugagug、AGAguaagcu、CAGgcaagcu、UAGguauauu、AAAguagcag、GAGguaaccu、AAGgugggca、AGGgugagua、UGGguaaggu、CUUgucagug、UAGgugccu、GAGgcaaauu、AGGguaccuc、CAAgugcgua、AGAguaagac、GUGguaaaua、GAUguaagcg、GAGguaaagc、UAGgugagua、CAGguaacau、CCUguacggc、UAGguauguc、UAGguccaua、GAGgugaaaa、AAAguacuga、UUGguaagcg、CAGgcaagcg、UUUgcagguu、CAGguuuaua、CUGguaaagc、AUGgugagcu、CAGgugguug、GUAguaaguu、CAGguaauac、CAGgcaaggc、AAGguaauuu、UUUguccgug、GAGguaagguu、ACCgugagug、CAAguaagcu、ACAgugagua、UUGgugagau、AAGguagucu、CAGguaaagg、GGGguaugga、UUUguaagug、GUGguaagag、AGUgugaguu、AAGgcaagcg、UAAgugagua、AGGgugagug、AGUguacgug、AGGgugcgua、GGCgugagcc、CGAguuauga、CAGguaaaga、UUGgugaaga、AGGguaaugg、AAGguccaga、AGUgugaguc、CAGguaauuu、CAGguaacgc、CUGguacacu、CUGguuagug、CAGguacuug、CACguaagua、GUGgugcggc、GAGgucaguu、AUGguaugcc

、AAGgugugug、CUGguggguc、CAGgugaggc、AAGguu
aguc、AAGguagcug、GAGgucagga、GUUguaggua、UG
Gguacaag、AUGguaggug、GAGguaagcc、AUGgcaagu
a、AAGguauauu、GCGgugagag、AAGgugcuuc、UAGgu
acauc、ACUgugguaa、GAGguaggcu、GAGguaugca、A
GGguaguuc、CAGguauccu、AGGguaaguc、AGGgucag
uu、CAGguuggga、CAGguggaua、GGAguagguu、GAGg
uaggau、GGGguuugug、UAGguaauug、AAGguaaccc、
ACGguaagaa、GAGguagggg、CGAguaggug、UCCguaa
gug、UCGguacagg、CAAguaagcg、AAGguccgcg、AAU
gugagua、CAGgugaaug、GUGguaaggc、AGAgugagug
、UCUguauguc、UGGgugaguc、UCGguuagua、GAUgua
ugca、GAGguuggug、GAGgugggcc、UGGgucaguc、GC
Agugagua、CAGguugcuu、AGGguagagu、UAGgucagg
u、CGCguaugua、GAGguauuaa、CAGguaaacu、AAAgu
aaguu、GGGgucuggc、GCUguggggu、UUGguaaguc、A
AGguagaag、AAUgugaguc、AAGgucagcu、AAGguaag
ag、AUGgugagga、AAGguacuuc、AAGguaagaa、CCGg
uacagc、GCGgugcgga、CAGguacaua、CUGgugagga、
CUGguaggug、AACguagguu、AUGgugugug、UUGguac
uau、CAGgucggug、CAGgcauggg、AUGguaucuu、AAG
guaacua、CAGgugggcg、CACgugagga、AAGgugguuc
、UGGgcauucu、AUGguaagcc、AGGgucagug、AGAgua
cgua、AAGguaggca、AAGguauuca、CAGguagauu、GA
Gguauuua、GAGgucuaca、GUUguagguc、CAGguacuc
g、GUCguauguu、AAGguacuuu、AGAgugagau、AGUgu
uggua、AAUgugagug、AAGguagauu、AUGguuugua、G
AGgcccccag、AUGgucaguu、UCUguaagga、CAGgucgg
gc、CAGguaagcc、UAGgucagug、AGAguaggaa、CUGg
uacuuc、CUCguaagca、CAGguaacua、CAGguggcug、
UGGguccgua、GAGguugugc、CAGgugcgcg、AAAguau
ggc、UGAguacgua、CUGguacgga、CAAgugaccu、AAG
gugaugu、AAGgucugca、AAAguuugua、AAGgugagca
、GAUguaagcc、CAAguaauuu、CAGgugugug、UGGgug
aggg、AAGgugaccu、UAGgugugag、CAGgcaggguc、UC
Aguaaguu、UCAgcaguga、AAGguaccac、UAAguaggu
g、AAGgucagcc、CAGguaacuc、AAAguaagag、AAGgu
agaua、AAGgcaaggg、CAGgugucgg、CAGguggcua、G
AGguugcca、CAGgccgugg、UUGguauaug、GAGguuga
gu、GAGguagguc、GUGguaagac、UAGguccuuc、GAGg
caaguc、GAGguaacau、CAGguauauc、UCGguugguu、
CAGgugaacc、CAGgucuuuu、CAGgcauggc、AAAguac
uug、CAGgugauuc、UUGguagguu、UAUgugagca、CAG
gugagcg、AAUguaauaa、AAAguaaggc、UAGguuuguc
、UAGgugggag、GAGguaaguu、AAGguagccg、CAGgug
gugc、UGAgucaguu、CUGguaggcc、CAAguaagga、CG
Gguaaggc、AAGgcgagga、CAGguaguuc、CAGguaagg
a、CCUgugagug、AAGguaaaug、CCGguaauua、CAGgu
aaguu、AAGgugguca、CAGguaccuc、AUCguaagua、C
CGguacaua、GCGgugagug、GAGgugguau、CUGgugug

ga、GAGguaauuc、CAAguacgua、UCUguaagug、AAUg
uaagug、AGGgucuguu、GAGguacugc、AGGguaaggc、
AAGgcaagag、CAGguggguu、UAGguuagga、UGAguaa
gcu、AGAguaagag、AUGgcaggug、UAGgcaagua、AUG
guaggua、GCAgcccgca、ACGguaaacu、AGGgugaguu
、GUAguagucu、GUGgcugaaa、CAGguuaguc、CUGgug
agca、UCAguaagug、AAAgugauug、UAGgucugga、GA
Ggugguuuc、AAGguaaauu、CAUguacauc、AAGguuuga
a、CCAgcaagug、UAGguaauaa、GAGgcaagug、CAAgu
gauuc、CAGgucgugg、GAAguaugcc、UCGgugcccu、G
AGgucaguc、CAGgugagac、UUUgucugua、CAGguaga
ua、UGGguaucag、UAGgugggcu、AUGgugagau、CAGg
uaacac、CCGguauccu、UAGguaagcu、UCAguacauc、
UAGguuugcc、AUGguaagaa、UUGguaagac、CCGguua
guc、GAGguaagaa、UGGguaaguu、CCGgugagaa、CCU
gugaggg、ACGguaggag、ACAguauguc、CAGguauuaa
、CAGguggauc、AGAgugcgua、AAGgugaccg、AGAgua
ggug、ACUguaugua、UAGgucaauu、AGUguguaag、CG
Gguaccuu、CUAgugaguu、CUAguaagug、CAGguacaa
c、UAGgugugug、CAUguacggc、AUGgugugag、AGGgu
g
gaag、CAGgugcgag、UAGgugcucc、AAGgugggugg、AA
Ggucuguu、CAGgugggcc、AAGgucaguc、CAGguuuuua
、AACgugaggu、CGGguaagag、UUUgucggua、UAGgu
uaagu、GUGguaagaa、CAGguauugg、GCUguaaguu、C
UAguaagua、UCGguaaaua、CAGguaacuu、CCUgugag
ua、CAGguuauau、CUGgugaaca、AAGguauaaa、GAGg
uaagca、AAGgugaagc、CAGgugaguu、UUUgugagua、
CUUguacgcc、AGAguaagug、UGGguaggug、UGAgccc
ugc、UGUguaugua、AAGguagagg、GAGgugggggg、UAG
guaauuc、AAGgcauggu、AGAguaagca、AAGguaggaa
、CAAguaagua、ACUguaauug、CAGgucugug、UCGgua
ccga、CUGgugagag、AAGguuugcu、AUGguaccac、UA
Aguuaguu、CAGguaggac、AGAgugaggc、CGAgucagu
a、CAGgucugag、GAGgugggugg、ACGguauugg、GCUgc
gagua、CUGguaagug、GUGgugagau、GGGguuugau、U
CUgugagug、CUUgucagua、GAGguaaaac、UCUguaag
au、CCAguaaguu、CAGguaaagu、GCGgugagca、UAAg
uaagag、CUGgcaggug、GAGguaaggg、UGAguaaguu、
GAGgugagac、GCUgucuguu、AAGguaacaa、GAGguaa
cgg、CUGguauucu、CAAguaacug、AAGgugggggu、UAG
guauggc、CAGguauuuu、GUGguaaacu、GAGgucugag
、CUGguaaggu、CAAguaaguu、AAGguagacc、GAGgcg
agcg、CUGguaaaua、UGUguaagcg、CAGguuaggg、GG
Ggugagga、ACAguaugug、CCGgugggga、GAGgucagu
g、AGGguaaggu、ACAguaagua、GGUguaaggu、GAGgu
aauaa、CAGguauucc、CUGguauaaa、CCGgucugug、C
AGguaacug、GCAguaagua、AAGguagggg、CAAgucca
cc、CAAguuggug、CAGgugcggu、CAGguaaaau、ACGg
uaagga、UGGguaauaa、UAGguaagug、CCGguaggguu、

AGAguaugga、CUCgugaguc、AAAgccggug、UUGguaa
uuu、GAGguaaaag、CCUgugugag、AAAguaagga、UGA
gugagug、AAGguacaug、CCGguaaaug、CAGgugaagc
、CAGguacccg、GAGguaaggc、UUUguauguu、CAGgug
cucc、UCGguagguc、CGGgugaggc、AAGguaauua、AC
Ugugaguc、AAGgucagca、GUGgugagug、CAUguccac
c、AAGgugaccc、CGGguuagua、GCGguaguaa、GCUgu
aggua、CCUguugagu、UAGgucuggc、GAUgugagcc、C
UUgugagua、CUGguguguu、GAGgcaugug、CAGgcaag
ag、UUGguaagaa、GAGguguggg、GAGguauuuu、CAGg
uaguaa、AGGguaagac、UUUguaggca、AGGgugagau、
GAGguuugua、AAGgugagug、GAGgugggag、AAGguga
gaa、CUGguaagag、AUAguaaaga、GAUgugaguc、AAG
gugcagg、CAGgucuguc、GAGgugauuu、CAGguuggcu
、CGGguauggg、AUGguccauc、CCGguugggug、GGAgua
aguc、AAUguaagga、CAGguuuguu、UAGgugugua、UA
Ugucuuug、ACGguacuuc、AAGgcacgcg、CUGguaaac
c、CUUgugggua、UGAguaaguc、CUGgugggug、GAGgu
ggaga、GUGguggcug、GUGguaagug、AACgugagua、G
AAgcuguaa、CGGguaucuu、CAGgugucag、AAUguacg
ca、CCGgugggua、UGGgugaggu、AAGguauguu、CAGg
uauguu、CAGguuugcu、UUGguaaguu、CAGguaguug、
CCUgugaaua、GCUgugugug、CAAguaauuc、AGGguaa
ugu、GCUgugaguc、ACCguaaguu、CGUguaagua、GGG
guaaguc、AAUguaugau、AAUgugauua、UCAguaagaa
、CAGguccguc、GAAguauuga、UUGguaagga、CAGguc
gguu、UAGguuagug、ACGguaaaac、AAGguagguc、UA
Cgugagua、UUGguaagca、GCGgugaguc、GAAguaagg
g、CGCgugaguu、CAGguacccc、UCUguaagac、GAGgu
gggca、AAUguaagac、CAGgcaaggg、CAAguaacua、A
AAguuuguc、CAGguacugu、AAGgucccuc、UCGguaag
uc、UGGgugagug、CUUgugagau、AGAgugagcu、UAAg
ugggga、UAGguaggga、CAGguuagcc、AGGguaauca、
AAGguucagc、UGGgugggug、CAGguuguga、AAGguaa
gug、CAUgugcgua、CCGguauauu、ACCguaugug、CAG
guauagu、CAGguauuac、CAGgugcagg、GUGgugagcu
、AAGguaacau、CUGgugaugg、AUGguaaaug、CCGgug
agca、AAGguaaacc、AAGguacugg、GCGgucagga、CU
Ggucaggg、AAAguacguu、AGAguagguu、AGGguaagc
u、AUUgugagua、CCGgccacca、GAGguaacuu、GAGgu
augaa、CAGgucagac、UAGgcgugug、AGGguaaguu、C
AGgcaugag、CAGguaacgu、CAGgcgagca、UAGguaug
gu、AGAguaggau、CUGguuucaa、GAGguaaacu、CAGg
caugca、UUGguaaucu、AGGgcagaau、AUGguaaaac、
GCUgcaggug、GAAgcacgug、CAUguaaaca、UGGguaa
gau、AGGguagcua、AGGguggggu、CCUguaaguu、UGA
gugaguu、GGAguaugua、CAGgugaccu、AAAguacgga
、GAGguacaga、GAUguaggua、GGGguaauug、UAGgug
gguu、GUGguacgua、AAGguacagc、GAGgugaaga、GG
Gguaagca、UGAguagguc、GGGguaaguu、AUUgugagu

u、UCAguaagac、AGUgugagcu、AAGgcaaaac、CUGgugaguc、AAGgucucug、GAGgcugugc、AGAgugagac、GAGgugaugu、AGAguauggu、UGGgugggguc、GCUgcugagc、CAGguagcug、UAGgucagaa、CCGguaggug、GCAguaugau、CAGguuucag、GAGguuugcc、GGGgugggggg、AAGguacaua、UGGgugugguu、AGAguaaggc、GCGguuagug、AAGgugacuu、AUGguaagau、AUGguaguug、CAUguaagac、CUGguaugua、UUCguaagga、GAAguaugac、CGGguaauuc、UGGguaacuu、CAGgugccua、CAUguagggc、ACCgucagga、CGUguucgau、GAGgcaggac、UAGguaauau、UCGguauacu、UAGguugugc、CCGgugaguc、CAGgugccaa、CAGgugaugc、AAGgugagga、GUGgugaggg、UGGgucagua、GAGgucaggg、UAGguacgua、GAGgcaagag、CCUguuggua、GAGguaucca、UAAguaagcu、AAGgucaguu、AAAguuaaag、GAGgugcuau、ACGguaaguu、CUGgugaggg、GAGguuaugu、CUUgugugca、UGAgcugggg、AAGguauagu、UAGguaaaac、GGGgugaggu、GAGgcaagca、GGAguaacgu、AGAguaagua、AAAguaagua、GAGgcaacca、UGUguaaguu、UAGgugaggc、ACAguaagaa、UGAguaagug、CAAgucagua、AGGguaaaug、AAGguaugca、GCUgugcgug、GAGguucgcc、AAGgcuugca、CAGgcaagug、AUAguaaguc、UUGguaggua、GCAgcaggua、AAGguauauc、AGCguaagcc、CUGguucgaa、ACGgugggug、CUGgucauug、CAGgucagga、CAAgugagac、GAGguacugg、GAGguguagu、GAGguguccu、CAGgugcgua、AGUgcccuga、AUGgugaguc、UGUgugugua、CAGguaugcu、CUGguacagu、UUGguacgua、UCUguacgua、UAAguaauuc、CACguaugug、CAGgcaagua、UCGgugagug、GGUgugaguc、UCUguaagcu、AAGguucaga、AGGguacuuc、GCGgcagguu、GAGgcccgug、CAGguauaaa、AUGgucaagu、AAGgugagua、GUGguuuguu、AGAgugagga、GAGguaugac、UAGgcgugag、AAGguacucc、UGAgugagga、GAGguaugau、GGGgucggua、ACGguaugca、CAGguaccac、UAAguaccug、AGGgugggcu、CUGgucuguu、UAGgucagag、AAGgugugguu、CUGgucagug、AAGgugggac、GUGguaguag、CUAguuuaagg、CCCgccccau、GCUguacugc、GAGguaauau、UAGguuggug、AAGguccaac、UAGgugagga、GUGguaaguu、AGUgugagag、AAUguacaug、UUGgcaggug、UAGguuauug、CAGguacuga、GCGguggguc、UGUguaagau、GAGgugagua、GCAgccccgg、CAGgugcuaa、AGUguaagag、CAGguacauc、CAGgugggac、AGGguaaaua、UAAguaauua、CAGguaaccg、AAGguuugca、UAGgugguuu、CAGgugaccg、UGUguaagcu、GGAgugaguc、AGGguaggag、AGGgugggug、AAGgucugag、GAUguaauau、GGGguaauua、UAGguaggua、GAGgcaagua、GAGguaagga、UAGguacuac、UCGgugggug、AAGgugugga、CAGgucugcc、UAAgugagcc、GAAguaaguu、GAAguaagcc、UAGgugcgac、GAGguauggc、GCAguaagaa、CAGgugugga、U

UGguaacgu、GCUguaaaaa、UUGguuagua、AUAguaag
gg、UUGguacuag、CGGgcagccg、CAGgugcugg、UAUg
ugaguu、CAGgucuggg、UAAguaagaa、AAGguuauua、
AGAguaaagc、AGAgugugag、UAGgugcgag、CAAguaa
acg、AAGguacgua、CUGgugagua、CCAguaugua、UUG
gugagug、UGAguaagua、GAGguuagca、GUGguaagcc
、CUGguauggc、AAAguaacac、CAGguacuaa、UCUgua
aguu、GAGgugaggg、ACUgugggua、GAUguuugug、CA
Ggugucaa、CAGgucacca、CCGgugagua、UUGguaaaau
a、CAGgugggggg、ACUgcaggug、UAGguauguu、GGAgc
aagug、UCGgugccuc、CAAguaacuu、GAGguaacca、C
AGguaauau、GGAguaagaa、GAGguaccuu、AGGguaag
ga、CCUgugaguc、GAGguaaugg、AUGgugugguc、GGGg
ugagua、AGGgucaggu、UGGguaaggg、AGGguaagguu、
AUAgugaguu、CCCguaggcu、ACAguaugua、GACgugu
gua、GCGgugagga、CAGgugaccc、UAAguuuagu、ACA
guugagu、CGGgugaggg、CAGguggauu、CGGguagagg
、UAGgugcgug、GGGguaagaa、GAGgugggggu、CACgug
gguu、ACGguaauug、AGAgugaguc、UUGgcuccaa、AA
GgugaugC、AAGguugguc、AGCguaaguu、AUUguaugu
a、UCAguuaagu、CAAguacgug、CAGgugcgug、CAGgu
aggua、AUGgugggggu、AUGgugaguu、CAGguaauca、A
AGguagggu、CAGgccaagg、GUGgugagag、AAGguugg
ug、CAGguacucu、UAGgcaugug、UUGguaccuu、CUGg
ugugcc、ACAguugcca、UUGguaauau、GAGgugcaug、
UUGguuugua、UUGguaagug、UGUgugugug、GUGguuu
gua、GCGguacaca、AGAguaugcu、UUUguaagua、UCU
gugcggg、AAGgucagug、GAGguaggaa、GCGguuagca
、AGGgugaggg、GAAgugagua、CAGgugacag、AAGgug
auua、GAGgccagcc、GAGgucuccu、UAGguauuac、CA
Uguaagag、CUGguagggc、GAAguaagua、CGGguaagu
g、CAGguaaucu、GUGguaggua、CAGguggggua、AAGgc
cagug、AAAgugaauc、ACGguuacgu、AUGguaggaa、C
GGgugagac、GAGguuggaa、UGGgugagcc、CCAgugag
ua、CUAguacgag、CAGguaugac、GCUgugaggu、CUGg
uaugaa、GGUguacgac、CUUgugagug、GUGgugagca、
CUGguaacuu、CAGguacuau、AGGguaaggg、UUGguua
guu、GGUguaagca、UCGgugagga、UGGguaaaca、UCG
guacgug、UAGguagcag、CUGguaaggc、GUGguaagga
、UAAguaagca、GAGguuccaa、CUGguaugga、GGGgug
ggua、CAGguuuccc、CAGgucucug、GAGgugagga、CU
Uguggguu、AUGgugagac、CAGgugaagg、GCGguaggg
g、GUUguuuccc、AAAgcaucca、GUGguaagguu、AAGgu
gugaa、CAGguacagu、AAGguaccaa、UUGguaauug、A
AGgugcuca、AAGguucaac、CAGguuuaca、GCUguaag
ug、AGGguauguc、GAGgucgggg、AAGgugccug、AAGg
uaaaaa、GUGgugaguu、UAGguaagaa、AGGguauccu、
GUGguaauau、UCUguaagua、UGGguaugga、AUGguau
gga、GACgugagcc、CUGguuuggc、AUGguauauc、AAA
guaaacu、AGCgugagug、CUGguauaga、CAGguggggga

、AGAguauguuu、UAGguacuug、GCAguaggug、AGUgua
uguc、AAGguuaagc、CUGguggccu、GAAgugaguc、UU
Ggugguaag、CAGguaagaa、CGGgucucgg、GAGgugcac
a、CUCguuaguu、AAGgugauca、UAUguaagaa、GAGgu
gcuug、CAGgugguca、ACGguaaguc、ACAguaaugu、C
CUguaaggu、GAGguuaagu、UCGguaugug、UGGguaug
uu、AAGguauuac、CAGgugaggg、UUGguaaaca、AAGg
uagugu、GAGguguggc、CAGguacgga、AAGgucauca、
CAAguaggca、CAGgugaaac、CAGguacugc、AAUgcaa
gug、CAUguaauuc、AAGguaugcu、CUGgugaguu、CAG
gugguuu、UGUgugagua、AAGgucggug、AUGguaaauu
、AGGguauuac、AGUguaugga、AACguaagau、GUGgua
aggu、ACUguuagua、CAGguaucag、AAGguuaguu、CU
Ggugagcu、UUGgugagcu、UGUguacgua、GAGgucagc
c、GAGguagaau、AAGguaugag、UAGguauuuc、UGUgu
aacac、AGUguaaggc、GAGgucugcu、AAGguuagca、C
AGguaaaug、AACguaagcu、CAGgucugca、CAGguauu
gu、GUGguaauuc、GAGguauaug、GCCgugagcc、GAGg
uaagag、UGAguaugua、CAGguaaggg、GAGguaaauu、
CAGgcaacuu、UGUguaaguc、CAGgugcgcu、CGGguaa
acc、CCGgucaguc、UAGguggcg、GCGgucaguu、GGG
gugggguc、AGCguaauag、ACGgugaguc、CUGguacuug
、CAGguuggua、AGAguaugug、CUGgugggua、GAGgug
gcuu、AUAguauuga、UGAgucgucc、CAGgugcucu、UA
Cguaauau、GCUguccuga、CAGgcugcac、CUGgugcgc
u、GCGguaagaa、UAAguuacuu、GAAgugagug、UAGgc
aaguc、UAAguaaaua、ACGgugagug、CAGguagguu、G
GGguauaac、GUUgugaguu、CAUgugagua、GAGgugca
uu、AAGguuugua、UCGguaaugu、CGAguaaggg、GAGg
cacgga、AGGgugugga、CAGguauggu、AAGguagaaa、
CAGgugccug、UGGguauaug、UGAgugagac、UGGguaa
uuu、AUGguaaaua、AAGgcaaagg、AGUguuuguu、AUG
guauugg、CUGgugaggc、UUGguaaaau、ACAgugaguu
、CAGgugcugu、GAGguuaaga、AGAguaagaa、GAGguc
cgcg、GUGgugagga、CAGgugagcc、CAGgugacau、AU
Ggcaagcu、UCGguaauau、CAGgcaacaa、GGGguaggg
a、CUGgucucgc、UAGguaacga、CGGguaaggu、UAGgu
aaugc、CAGgcaagaa、ACAguaggua、CAAguaugag、G
CUguucgaa、AAGguuaugc、GAUgugaguu、CAGgugga
ga、AGAguuaguu、UGAgugugcg、GAGguacagc、CAGg
uaagac、CAUgugcuuu、AGGguguguu、ACAguuaagg、
ACAgugaggg、GAUguauacc、UUAguaagcu、CAGguaa
gau、AGAgcugcgu、GAGgcaaguu、GAAguaagug、AAG
gugaaaa、AAGguaccua、GAGguaucag、AUGguaugua
、AAGguaugaa、UUGgugagcc、AAGguuagga、AGGgua
ugua、CAGguaccga、AGAguaaacu、AAGgugcaua、AA
Gguaaugu、CCGgugugug、AGGguaaauu、GGGguuugg
c、CAGguacacg、UUGguaacca、GAGgucaggu、UCUgu
uggua、CAGguuaguu、UUGguauguc、AAGgugcguc、A
GGguaagaa、UUUguaagcc、AAGgucaggu、CUGguaaa

cu、UCGguaauuu、CUGguaggcu、GAGgucugua、GAGguacuuu、CUGguaaagg、CGGgugugug、CAGgugguggu、UCGguacguc、CAGgugccag、GGGgugagaa、ACAgcuagua、AAGguauagc、CUGguaggag、GCUguacgua、AAGguaaagg、CAAgcacgag、CUAguaagac、CCCguaagcg、CAAgugugag、AUGguaaggg、AAGgugagggg、CAAguaggua、GGUguugcug、GAGguacugu、UAGguaagau、CAGgugcgaa、GAGguccagg、UUGguauaca、GGAgugagua、GAGgugagau、AAGgugggggc、CAGguaaacg、UCGguaacuu、CAGguaaauu、GAGgugcgca、ACUgugagua、ACGgugugac、GUGguaaguc、CAGguaggca、CAGgucagca、GUGguaugug、AAAguaucug、CGGguaugua、AAGguaauaa、GAGgugggga、GCUguaggug、GAAgugaguu、AAAguauuua、UAUguaagua、ACGguaugag、CUGgugagug、AGAguaaaau、GCUguauggc、AUGguaaacc、GCAguaauaa、UAAguauuua、AAUgucagug、AUUgcaggag、CCGguaagaa、AAGgcaaguu、GAGguuuguc、AAGguaacug、AAAguaugag、GAUguuagua、CAGgugggguc、AAGguaccga、CCAguaauua、GUGguaugcg、AUGgugcgcu、CAGgucuaug、AAGguauuua、CUAguaagau、AGAguaauuu、GAGguaacgu、AAGguagcca、CUGgucccgg、GAGguccuuc、ACGgucaccc、AAGguaauac、CAGgugcaug、AUGguaauag、UUUguaacac、UGGguaugau、CAGgccccccc、AGAguaguaa、AGUguaagaa、GAAguauguu、CAGgugugca、UUGgugaggg、UGGguugguu、CAGguacgua、GAGgugcggc、UCUguacggg、CGGgugcgug、UACguaagug、CAUguaagga、CAGgugacgg、GAUguaugcu、UCUgcaauuc、UGAguaaggc、GAGguauauu、AGAgugaguu、AAGguaagcu、UAGgugaagu、CAGguuagua、UAUguaagug、UUGgugggggg、UGAgcucaaa、UCGguauguaa、UAAguaugcc、AAUguaagua、CAGguuugca、ACGgugagag、CAGguguuuu、GUGgugagcc、AGGguacaua、UAGguaaccc、GUGgucagua、CUGgugagcc、CAGgugcuua、AUAgucguga、AUAgugagug、GAGgucaaaa、CGUguagcuu、CAGguguuug、CAGguuggac、CAGguaagcu、AGGgucagaa、CACguauguc、CACgugagug、GGGguacgga、AAGgcaggac、GAGgugaagc、GAGguuugaa、CAGguaagug、CAGguaacca、CAGguacucc、AAGgugcuuu、GAGguaaaua、GAGgcaggug、GAGguucgga、CAGguauuug、CAGguaaaua、CAGgugaugu、CAGgugauac、GAGgugaggc、AGGgugggggg、UAAguaaguu、UGGgugaaca、UAGguacugc、CAGgcuccug、AGGguaggca、CAGgugcccg、GAGguacauc、AGGgugugug、AAGguaguaa、UGGguaugag、GGGgugugug、CUAguaggug、GAGgcaagga、AAGgcaagac、AAAgugcggu、AAGguugguu、GAGguuaaug、UUGgugaguc、UCGguuagcu、GCAguaagca、AAGgcaagca、ACAguaagcu、GAGguaacag、AAAguacgua、GAGguaauac、UUGguaggug、CUGguuaguc、GAGgugacgc、ACAguaagga、AAUguacuua、GGGguacagu、

CGUguaugug、UCCguagguu、GAGguggucg、UCAguga
guc、AAAguaagca、GAGgucuggu、GAGguaauua、GUA
guaagua、AAGgugggga、UCUgugagca、GAAguucgug
、ACGgugaggc、UCAgugagua、UAGguaguug、GGUguc
uggg、GGGguaagug、GAGguggguu、UGUgugaguu、CA
Uguaagua、AAGguaggug、AAUguaggag、GAGgcacgu
c、CAAguacauu、UUGguacaga、GAGguaguag、AAAgu
gaggg、UUGgucagug、AGGgugaguc、CAGgugaaca、G
GUgugggcc、CGGgugagcu、GGGgugaguc、ACAgugag
ag、AGGgugaggu、GCUguaaguc、AUAguagguu、CAGg
caugug、AAGguaaguu、CAGguccgug、GAGgcaggua、
AUGgugggaag、AUGgugggcg、GAGgugagaa、AGUguga
gca、UUGguaagua、CAAguaagca、GGUgugagcu、CCC
gugggua、CAGguagaau、CAGgcugagc、CUGgugggccc
、UGAguaagag、CACguuagcu、AAGgugaguc、AAGgua
gcuc、UCGgugaguu、GAGgcccuuc、CAGguuaugc、CC
Uguaagcu、CAGgucuccu、UAGguaggcu、GGGguagggg
g、AAGguaguga、GAGguuguug、CAGguugguu、AAAgu
aagcc、ACAgugagug、UGGgugugau、CCCguaacua、A
AGguguugc、AAAgcuggug、GAGguauagu、ACGguaag
ag、AUGguacggu、GAGgccaguu、GAGguaugcg、UCGg
ugggag、AAGguggaua、CCAgugguggc、AGGguaagug、
UCUguaggguc、CAGgcaagga、CGGguaauuu、AUUguga
guc、CAGguaaacc、AAGgucaauu、AAGgugaaua、GUC
guaagaa、GCGguaaguc、CUGguagagc、GAGgucgguc
、CAGguaaaca、AAGgcaagga、CAGgucgucu、GGGgua
gggc、CUGguacuaa、GAGguagcug、CUUgucagcu、UA
Gguaaggc、CUGguauuac、UAAguacguc、AAGguaagcc
c、ACGgugaaag、CCAgccaaua、CAGguuuguc、AAGgu
auaau、AAGgucuuag、AGGgugagcu、AAGguuaggg、C
GGguaaauu、CAGguaacgg、AGAgugugua、ACAguaag
uu、GAUguaauuu、GAGguaggga、UUGgcaagug、AAAg
ugagga、AAGguagugc、AGAguaauuc、GGAguaaaua、
GUGguacccca、CAGguauugc、GAUgugaggg、CAAguaa
auc、CAGgugucuc、AAGguaacag、UUGguaaaag、CAG
guaucau、ACGgugagac、CUGguaugac、CAGguucacu
、GAGgugauca、AGUguaaguc、AACguaagua、AAAgug
agug、GAGguacagg、CAAguaauga、GAUguaagga、UC
Aguucccc、GCGguaagga、UAGguacuaa、AAGgugaaa
g、ACUguaagug、UGGguaugug、AUGguaacag、CAGgu
agggu、ACAguaagug、AAGgugcucc、AAGgugugcu、A
AGgugguga、ACGgugcgcc、AAGguauugc、GGGguaug
ug、CAGgugggcu、GAGguauguu、AACgugaaua、CAGg
uaaugg、UAGguaugau、CAGgcaggug、GGGguuggguc、
AAGguaugggg、UAAgugaggc、CAAgugaucg、AAAguac
ggg、AGAgcuacag、GAGgugggaa、CAGguacuuu、GAG
gugagag、CAGguagguc、UGGguacagc、AAGgugucag
、AAGgcaagaa、GAGguaaaca、AAGguaaagu、AAGgua
guca、CUGguauguc、GAGguaugggg、AAGguauugu、CU
Gguacuga、GAGguaagcu、UGGgugggua、CAGguucgu

g、AAGguauggu、CAGgugagca、UGGguaaauu、UGUgu
aggug、UGUgugagcc、CUGguaauau、AAAguauguu、U
GUguaagaa、CUAgugagaa、AGGguagguc、AAGguggg
ug、UCGguaagug、AGUguaaaua、GAUguaagug、AAGg
uuagug、UAGguaagca、CAAgugagaa、AGUguaagua、
CAGgugaauc、UGGgugagac、AAGguagggc、CUGguuu
gug、GCGguagggc、GAGguaaucc、AUUguaauaa、CUG
gugaaua、AAGguuuaaa、CCUguacugu、GCGgugagcg
、AAGguaaucc、UAUgugagua、CCCgugagug、CAGgug
caga、CAGgucaguu、CAGguaggcu、AAAguaagug、UA
Gguugguc、CAGguugccu、AAGguaugga、GGUgugga c
g、AAAgugagaa、AGGgugagag、GAUguggcau、UCGgu
aaggu、GAGgugcguc、CGGgugaguc、AAGguacggg、G
AGguucuug、AAGgugcuug、UAGguaugua、AUGgucag
ca、CGGguacuca、AGGgugagga、AUCgugagua、UCAg
uaagua、UAGguaaaua、AAGguaauug、GAAgucagug、
CAGguacaaa、AAAguuaauc、AGCgugagcg、CCGgcug
gug、AGUguaauuu、UGAgccacuc、GGGgucugua、AUG
gcauguc、CGGguaaaga、AGGguagcau、CGGguaggag
、GAGguucgug、UAAguuauuc、UAUguaagau、AAGgua
guuu、CAGgugguau、GUGguaauga、AAGgugauuu、CA
Ggugaagu、GUAguaauua、AUGguuggug、CCAguaagu
g、UAGgugagag、AUGgugaggc、AAAguuagug、AAGgu
gccuu、UAGguaugag、CAGgugugac、CUGguggguu、A
UGguaagga、UCUguaagaa、UCCgugaguu、AAAgcagg
ua、UAUgugagug、CAGguggagg、CAGguuagac、AUAg
uaagac、AAGguguugu、GAGgucugug、AAGguaagau、
CAUguaaguu、CUGguaauua、CAGguaggcg、AGAguaa
guc、UGGgugagga、AAUguaggua、UAGguuagca、GGG
guaggua、GAGguauugc、AUUguacaca、GAAguaggua
、GGAguaagcu、UAGguaugug、GAGgugaaua、GAGgug
ggau、AAGguaaucu、GGUgugaguu、AACgugaguu、GA
Gguaaccg、UAGguaagga、AUUguaagaa、UGGgugagc
a、AAGguaaggc、CCAguaucgu、CCGgugggug、GAGgu
agugu、ACGgugggaa、GAGgugaccu、CACguaugua、A
GGgugggga、AAUguaaguc、AAAguuaagu、CAUgugag
ug、AGAguauguc、GCGguaugac、CGGgugaguu、CCGg
uauuuu、GAGguagaac、UAGguaugaa、CAGgcgcgug、
CAAguaaguc、AGUguaagau、AAGguucuac、CCAguaa
gua、GAGguagcag、CAGgucuguu、CAGguacaau、CCG
guaaaga、UAAgugcugu、AGGgugagaa、CUCguaaggu
、CAGgucagcu、CAGguaaggc、AGGgugcagg、GAGgug
aaac、AGGguaagua、AAUguaugcc、AAGguaagca、AC
Gguacggu、AAGguaauga、UCUgcucaau、ACGguaaug
u、AAGguaguug、ACGguaagug、CAGgugauga、GAGgu
aacac、GAGguaggua、CAGguaccuu、CAGguaauaa、U
UGgugggug、CUGguaauga、UAGguaaguc、AGGgugug
ac、GAGgcaauaa、GUGguaaagc、CUGgugggcg、GAUg
uauguu、AGGgugagac、UCGgucagca、AUGgugauua、
CGAgugugua、CAGguuggug、AGCgcaagua、UGGguac

ｇｕｕ、ＧＡＧｇｕａｕｕｕｇ、ＡＧＵｇｕａｃａｕａ、ＡＵＧｇｕａａｇｕａ、ＡＣＡｇｕａｇｇｕｕ、ＡＡＧｇｕｇａｇａｇ、ＵＵＧｇｕｇａａｇｕ、ＡＡＡｇｕａｕｇｕａ、ＵＧＧｇｕａａｇｇａ、ＵＡＧｇｕｇｃｃｕｕ、及びＣＣＵｇｕｇｇｇｕｇが含まれる。

【０４９９】

さらなる例示的な遺伝子配列及びスプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）には、ＵＣＣｇｕａａｇｕｕ、ＧＵＧｇｕａａａｃｇ、ＣＧＧｇｕｇｃｇｇｕ、ＣＡＵｇｕａｃｕｕｃ、ＡＧＡｇｕａａａｇｇ、ＣＧＣｇｕｇａｇｕａ、ＡＧＡｇｕｇｇｇｃａ、ＡＧＡｇｕａａｇｃｃ、ＡＧＡｇｕａａａｃａ、ＧＵＧｇｕｕａｕｇａ、ＡＧＧｇｕａａｕａａ、ＵＧＡｇｕａａｇａｃ、ＡＧＡｇｕｕｕｇｕｕ、ＣＧＧｇｕｃｕｇｃａ、ＣＡＧｇｕａａｇｕｃ、ＡＡＧｇｕａｇａａｕ、ＣＡＧｇｕｃｃｃｕｃ、ＡＧＡｇｕａａｕｇｇ、ＧＡＧｇｕｃｕａａｇ、ＡＧＡｇｕａｇａｇｕ、ＡＵＧｇｕｃａｇｕａ、ＧＡＧｇｃｃｕｇｇｇ、ＡＡＧｇｕｇｕｇｇｃ、ＡＧＡｇｕｇａｕｃｕ、ＡＡＧｇｕａｕｃｃａ、ＵＵＣｇｕａａｇｕａ、ＵＡＡｇｕｇｇｇｕｇ、ＧＣＣｇｕｇａａｃｇ、ＧＡＧｇｕｕｇｕｇｇ、ＵＡＵｇｕａｕｇｃａ、ＵＧＵｇｕａａｃａａ、ＡＧＧｇｕａｕｕａｇ、ＵＧＡｇｕａｕａｕｃ、ＡＧＡｇｕｕｕｇｕｇ、ＧＡＧｇｕｃｇｃｕｇ、ＧＡＧｇｕｃａｕｃｇ、ＡＣＧｇｕａａａｇｃ、ＵＧＡｇｕａｃｕｕｇ、ＣＧＡｇｕｃｇｃｃｇ、ＣＵＧｇｕａｃｇｕｃ、ＡＧＧｇｕａｕｕｇｃ、ＧＡＡｇｕｇａａｕｇ、ＣＡＧａｕｇａｇｕｃ、ＵＧＧｇｕａｕｕｇｇ、ＵＧＡｇｕａａａｇａ、ＧＵＧｇｕｕｃｃｕｇ、ＵＧＡｇｃａａｇｕａ、ＵＡＵｇｕａａｇａｇ、ＡＡＧｇｕｃｕｕｇｃ、ＡＡＡｇｃａｕｇｕｇ、ＡＧＡｇｕａｃａｇｕ、ＧＵＧｇｕａａｕｃｃ、ＣＡＧｇｕａｇａｇｇ、ＡＡＧｇｕａｃａａｃ、ＵＧＧｃａｇｃａｕ、ＣＣＧｇｕｃａｕｃａ、ＣＣＧｇｕｕｕｇｕａ、ＵＧＡｇｕａａｇｇ、ＧＡＡｇｕａｕｇｕａ、ＧＧＧｇｕａｇｃｕｃ、ＧＣＵｇｕａｃａｕａ、ＣＵＧｇｕｃｕｃｕｕ、ＧＵＧｇｕａａａｕｇ、ＡＵＣｇｕａａｇｕｇ、ＧＡＧｇｃａｕｇｕａ、ＡＡＧｇｕｃｕｃｃｃ、ＵＧＧｇｕｇｃｇｕｕ、ＵＧＵｇｕａｇｇｕｕ、ＧＡＡｇｕｇａｇｃａ、ＧＧＵｇｕａａｕｕｕ、ＣＵＧｇｕｇａａａｕ、ＡＵＣｇｕａａｇｕｃ、ＡＧＡｇｕａａｕｃｃ、ＧＧＡｇｕａｇｇｕｃ、ＧＡＧｇｕａｃｃａａ、ＣＵＵｇｕａｇｇｕｇ、ＡＡＧｇｕａｕａａｇ、ＡＧＡｇｕｕｇｇｕａ、ＡＵＧｇｕｕｕｇｕｇ、ＵＧＧｇｕｃａｇａｕ、ＡＧＡｇｕａｇｇａｃ、ＡＧＡｇｕａｇｕｇｕ、ＡＧＡｇｕａｇｇａｇ、ＣＡＧｇｕｃｕｃｕａ、ＡＡＧｇｕｇｇａｕｇ、ＵＧＧｇｕａｕｃａａ、ＧＡＵｇｕａｕｇｇａ、ＡＡＧｇｕｇｕｕｕｃ、ＧＣＡｇｕｇｕａａａ、ＵＵＡｇｕａｕｇｕａ、ＵＣＵｇｕａｕｇｃａ、ＡＡＵｇｕａａａａｕ、ＡＧＡｇｕａａａａｕｕ、ＧＧＧｇｕａｃｕｕｕ、ＧＡＡｇｕｕｕｇａｕ、ＡＡＡｇｕａｇａｕｕ、ＵＧＵｇｕａｇａｇｕ、ＵＧＧｇｕａａｇｃｇ、ＣＧＧｇｕｕｃａｇｇ、ＡＧＧｇｕａｃｇａｃ、ＵＣＧｇｕａａｇａａ、ＡＧＧｇｕｕｇｇｃａ、ＡＡＡｇｕａｃａｇｕ、ＵＡＡｇｕｕａａｇｇ、ＡＵＧｇｕａａｕｇｕ、ＧＵＧｇｕｕｕｕａｃ、ＡＧＡｇｕａａｃａａ、ＡＡＧｇｕａｇｃｃｃ、ＧＣＧｇｕｇａｇｇｃ、ＡＵＧｇｕｕｃａｇｃ、ＡＡＧｇｕａｃｕｕａ、ＡＡＧｇｕｃｃｇｕｇ、ＵＡＧｇｕａａｇｃｇ、ＡＵＧｇｕａｃｃｕｕ、ＧＣＣｇｕｇｇｕｇｇ、ＣＵＧｇｕｇｃｇｕｃ、ＣＡＧｇｕｇｇａａａ、ＡＡＡｇｕｃｕｇｕａ、ＧＡＧｇｕａａｃｃｃ、ＡＧＡｇｕａｕｇｇｇ、ＵＡＵｇｃｃｃｃｕｇ、ＡＡＧｇｕｇｃｃａｇ、ＡＣＧｇｕｇｃｇｇｃ、ＡＧＧｇｕａｃｕｇａ、ＡＧＡｇｕａａｇｃｇ、ＣＵＧｇｃａａｇｇｇ、ＣＣＡｇｕｇｕｇｕｇ、ＧＡＧｇｕａｇａｃｇ、ＣＧＧｇｕｇｃｇｇｇ、ＧＡＵｇｕａａｇｃｕ、ＡＵＵｇｕａｕｕｕａ、ＵＧＣｇｕｇａｇｕｇ、ＣＵＧｇｕｃｕａｕａ、ＧＡＧｇｕｇｃｕａｇ、ＧＡＧｇｕｇｃｃａｕ、ＣＡＧｇｕａｃｇｕｃ、ＧＡＧｇｕｕｃａｇｃ、ＡＡＣｇｕａａｇａａ、ＡＧＡｇｕａｇｕａｃ、ＡＡＧｇｕａａｃｇｇ、ＵＡＧｇｕｇｕｇａｃ、ＣＣＧｇｕａａｕａｇ、ＣＡＧｇｕａｃｃａｇ、ＵＵＵｇｕａａｕｕｇ、ＡＡＵｇｕａｃｇａａ、ＣＡＧｇｕａａｕｇａ、ＡＵＣｇｕｃａａｇｇ、ＣＵＧｇｕａｇａｕｇ、ＧＧＧｇｕｇｃａｇｕ、ＡＧＵｇｕｇａｇａａ、ＧＧＧｇｕｕｕｕａｕ、ＣＣＵｇｕｃｃｃｃｕ、ＡＵＵｇｕｇａａｇｕ、ＡＡＧｇｕａａａｃｇ、ＵＡＣｇｕｃｇｕｇｇ、ＡＡＧｇｕｇｃｃａｕ、ＧＧＧｇｕｃｃｃａｇ、ＵＡＵｇｕａｕｇｇｕ、ＣＧＧｇｕａａｕｕａ、ＣＧＧｇｕａ

cucc、CAGgugacuu、AGUgugggguu、AGAguauggc、AAGgccaaca、AAAgcaagua、UCAguaggguc、GUGgugggcgg、CAUguauccu、UCGgugagcc、AUAguugggu、AAUguuagcu、AUGgugaaug、CGGguaaugu、UCUguaggug、CCGgugaggc、UGAguccacu、CUAguaagag、CGGgugggggc、CGAguaagca、UGUgccaauu、UCGguaagcc、UAUguaggug、UUGgugggcc、GAGgcugggc、AGAguaacuu、ACGguaggguc、CAGgcccaga、CCGgugggguu、AAGgugacgg、GGGguacagc、CAUguaaguc、AUUgugagaa、UGUguaagga、UUUguaagau、AGGgucauuu、UGGguuuguu、CGAguaagcc、GUGgugugua、AUGguauaac、UGGguacgua、AAAguagagu、UCGguaacug、AGAguaauga、AUGgugggguc、AGAguaauau、CAGguacugg、UAAgucaguu、GCGguagaga、AAGgugaugg、ACAguauguu、GAUguacguc、UAGguuucuc、GAGgcauggg、AUAgcuaagu、GUAgucugua、AAGgugaacg、GUGgugggucg、GAGguugauc、UGAgugggguu、ACUguacgug、CUGgugacug、CAAguuaagc、GAGguaccca、AACguaacuu、CAGguuacua、AGAguuaguc、UGGgcacguc、AGUguauggu、AAGguugcaa、CAGguuguua、AAGgcauccc、GAUguaaggc、AGGguacgggg、GAGgucaaag、CAAgugagcg、AGAguaaucu、UCGguagcug、AAAguaguag、CAGguucguc、CGUguaugaa、AGUguaaaaa、AAGgucucac、UAGgugggagc、UGAguaggug、AGAguaugcc、GAGguugcau、CAAguaagag、UCUgugugcc、GAGgugaugc、GGGgugauaa、CCCgugagcc、AGAguaacug、GCGguaagua、AGAguacauc、UCGgucuggg、UAAguaucuc、GGCguagguu、AGAguacgcc、GAUgucuucu、AGGgcaaggu、CGAguaugau、AUGguagagu、CAAguacgag、UCGguaugau、CCGgugugguu、AGGgucugug、GGAguaggcu、AAGgucuaug、GCAgugcgug、UGGgugagaa、AGGguaaagu、GAGguaggac、CUAguaagca、UUAguaggcu、CUGgugggau、CUGguuaguaa、AAGguacgug、CGGgugagau、AAGgugcaug、AAUgugggcu、CAGguugacu、CAGguuacag、GCGguaacau、AUUgucaguc、CAAguauaca、GAUguccgcc、AAGgugcggaa、AACguaagag、UGGguuggua、CAAguguaag、GUGguaacgu、CUGgugauca、AGGguggggc、UCGguaaaga、CAGguacacc、CGGguaaggg、CAAguuugcu、ACAgugcgug、UUGguauggg、GAGgcucauc、CUGguaauag、AUGguggaua、UCAgugaauu、AAUguaauua、GCAgucuaaa、AAGguauucu、GAGgucauca、UGGguccaug、AGAguuugua、AGGguagacu、AAGguaggac、UGUguguuga、UCAguacgug、AUGgucucuc、UGAguuagua、UGAguaaaguu、GAGgugaccg、GAGguauauc、CAGgugccau、AGAgugguga、GUUguaagaa、AGAguaaaua、AGGgugaagg、CUGguagauu、GAGguucagg、AGGgucuuca、CUGguaaccu、ACAguacuga、AGAguggguc、AUGguaugag、AAGguuauau、AGAguauagu、AAAguaugaa、UAGguggcua、ACCguaugggg、AAAguauaau、UUUguauggc、GGGgucgcgu、GUGgugguuu、CAGguuugac、GGAguaggcg、GAGg

uacccu、AUGgugugca、GUGguuggug、AAAguaugcu、UAAguuacau、ACAguaugag、GGAguauguu、UUUgugagaa、AAUgugcguu、CAGguagagu、AUGguguuaa、CAUgugcguc、AUAguuggau、GAGguacgua、GUUgugagaa、CAAguacauc、GAGguaguuu、ACUguacaga、CCGguuguga、UGGgucagug、GUAguaagaa、GACguacuuu、AGAgucaguc、UAGguuaguu、AGGgcagcag、AAGguccuac、AAUguaauug、CAGgugcggg、CUGguaaugg、CAAguagccc、GAAgucaguu、ACAguaauug、UUAguuagua、CCUguauuuu、AUCguaagaa、CCAgugagca、GAAguaaggc、UGAgugggua、UCAgugguag、UCUguacagg、CGAgugagug、UCCguaugug、CAUgccguuu、AAAgugacuu、AGAguaggca、GAAguaagag、CAGgcagguu、UUGguagagc、AAGguggaaa、GAGgcagguc、AUGguacgac、AGGguaggaa、AGGguaggua、UUGguaaggu、AUGguacaga、CAGguagagc、UAGguaaggu、GGGguuagag、AAGguaucaa、GAGguagccc、CAGgugccuc、GCAguaagag、ACGguagagu、UGGguaaugg、CUGgucaguu、GUGguacauu、AAAguagguu、AAGgccaaga、CGGgugggca、ACGguccggg、CGAguaugag、CUGguaugcc、GAGguggaug、CAGgccuuuc、AAAguacauc、AAAguaauca、GAGguaacug、CUGguaaaga、CGUguaagca、UGGgcaagua、GCGguggcga、GAGgugccg、AUUgcaugca、ACGgugacug、CAGgucagau、AGAguaacuc、UGAguaacag、AAGguaccg、AGGguaggcu、GGGgcaggac、CCUguaagug、AUUguaagug、ACUguacgag、GUAguagugu、AGAguaugag、UCAgugugggg、UGGguauaua、UAGguagcua、GGGguaaaga、AGGguuacuu、CAUguaaaug、GGAguaguaa、CAGgucaauc、CGGguuagug、UAGguacaug、UAGguuaaga、UGGguaccuu、CGGgugacga、CAGgucuuac、AAGgugagc、AUGguaacca、UCGguaaguu、UAUguacaaa、AAUguagauu、GUAgcuagua、AAGguauugg、GAGgucuuug、GAAguucagg、UGGguaucac、AGAguacugg、CAGguuaaug、AGGguacgug、AGGgcacagg、CUGguuaguu、UUGguacgag、ACGgugauca、CCUgugagag、GAGgugaagu、AAGguacauc、UCUguaugug、UUGgugggaag、UGGgcaggguu、GAAgugagc、ACAguaagac、CGGguaccaa、CAAguacguc、AGAgugaggg、CGGguaagaa、AAUguagggug、AUCgugugcu、UAGgucaugg、CAGguuuuga、AAGgcaugca、GAGgugcugc、AAGguuaaua、CAGguucauc、GCGguaggug、GACgugagua、CAGgucuacu、UUGguaugag、AGCgugggca、AUGguaaggu、AUGguaccuc、UUGguauggu、UAUguaugaa、UGGguaugggg、GAUguaaaua、CCGguaaguu、GAGgucugaa、GAGgugcgag、CUGgucagcc、CAGguuuugu、CGGgugggugu、UAAguuagua、UUUgugugug、CAGguuaacc、UUGguacuuu、GCUguaaggc、AGGgugggcug、GAUguaaaaa、AAGgucaaaa、CAGguagcgc、CAGguuuggc、GAGgugguuu、CGGguaaaua、CUGguucggu、GGAgugagcc、AAGgugcgcg、GAAguac

auc、AGUgucugua、CCCgugagcu、GAGguucaca、CUA
gugggua、GAGguaacua、UCGguauguc、UAAguauuug
、CAGguaagcg、GAGgugguaa、CGAguaagag、CCGgua
agcu、GAGgucuugu、AAGguggguc、CACguaagug、AG
Uguaauga、AAAgugugua、GGAgugccaa、CACgugagu
u、AAGguuggau、UAUguaaaua、CUGguaggaa、UAUgu
aaacu、AAUguauuuu、CUGgcaagug、UGUgugguau、U
AUguauguu、UUGgugacuc、GGAguaaggu、AAGguaga
ug、UGGguagggu、AAUguaauuc、GUGguauggc、GGAg
uggguu、AGGguaccac、UAGgugacag、ACAguaggca、
AUGguuugaa、GCAguaacua、CCGguaggua、AGAguag
gcc、AAGguugaca、CUGgugugua、GAAgucuguc、UGG
gcucgga、CAGguagccu、AGAguaggua、UAAguauguc
、CUGguauauc、GAGguguguu、AUGgugcaug、AAGgua
cgcc、UGAguaacua、GAGgugacag、GUUguccugu、UU
Ggugucuu、AAUgugaagg、UUGgugguaua、UAGgugugu
u、CUGgcaaguu、GCAguaagau、GCGgugguaaa、UGCgu
ccagc、AAAgugguagu、CGUgugagcc、AGAguacugu、C
AGguauagc、UACguaagga、AAGgucuuua、AAGgugguu
cu、GGGguaaauu、UCAgugagga、AGAguacguu、GAGg
ucguca、UAGguuugau、CAUguaaacc、AAGguggcac、
CAGguagaug、AACguaaaag、UAGgucucug、AUAguag
gug、UAGgcaagag、UAGgcacggc、AAGgucuuca、CCA
guaugcu、CAAgugaguu、CAGgucucaa、CAGguuacau
、GGAgugagca、AGAguacgca、CUGgugguugg、AAGgua
cuca、CUAguaaggg、AGAguaaaag、AAGguaacga、CU
Ggucccccg、UAAguaugggg、GAGgucgagc、UUGguauaua
a、AAAgucaagg、AAGgucuagg、CGAguagguc、AGGgu
ucguu、GAGgcaggcc、CUAguauuac、ACGguaugug、U
AGgugguuc、AGAguauaac、UUGgugcguc、ACCguuau
cu、CCAgugauga、GAAguaugca、GAAguauggc、CCGg
uaggac、AAUguaagca、AGAguaauug、AGGguugguu、
GUGguaggag、AAGgcaguuu、CAAguaagcc、CUGgcaa
gua、CAGgcaugau、AGGguaauug、GGGguaaccu、AAA
guaacua、UAGgucugcc、ACGguaugaa、AGUguauggg
、UGGguuggca、UAGguaaacu、AGAgugggua、AGAgua
uuug、AGUguaggaa、CUUguacgua、GAUgugagau、CA
Ggcagcca、AAGgucacug、AAGgucugac、UAGguuccu
u、CUGgugcuuu、UGAguuggug、UUGgugggau、UGAgu
agggu、UCGgugaggu、AAAguaaaga、AAGgcaaguc、C
GGguaaagc、AAAguuaguu、UUAguaagca、GAGgucac
au、UAAgugguau、UAGgugcuuu、GGAguaggca、UGAg
uaagga、CAGguggagc、GAUguagaag、AAUgccugcc、
AUGguaaggc、UGGguaauau、CUGguaccuc、CACguga
gcc、UGAguuugug、CCGguagugu、AAAgugacaa、GAA
guggguu、CAGgugcagc、GAGgugggcc、UAUgugcguc
、GGGguacugg、CUGguagguu、UUGgcauguu、AAUgua
auac、UAGgccggug、AGAgucagua、UAAguaaauc、CA
Gguuccuc、UAGguacgau、AGAguuagug、GCAguaagu
g、AGGgugguag、GGAguaaugu、GAUguaaguc、CCAgu

uucgu、AAGguucggg、AUGguggagu、AAGguaccgg、GAAgugcgaa、UGGgucaguu、AAGguguaga、UGGguaggcc、CCAgugaguc、AAGgucacuu、AGCgugaggc、UCCgugguaa、AGAguacuua、GGGgucagau、AAGguggacc、AGAgugagcg、AGAgucagau、UAAguauuac、AGAguauuuc、AGAguucagc、AUGgugaagu、UAGgugaucc、GGAguaagau、UAGguaccaa、AGAguugguc、GAAgugagac、AUCguagguu、GAGguacgcu、ACGguaaggg、CAGgcauguc、UUAguaagau、UGAguagguu、AGGguacgaa、ACGguauguu、AGGguacugu、UUGguaugga、UAAguaacug、GCGgucagcc、UUUgugaguc、GUGgucagug、CUGgucugua、GAGguucuua、AUGguacuga、AAUgugcuuu、AGGguggcgu、CCGgcaggaa、CAUguggguc、UUGguuuguu、CAGguucugu、ACGguaagcg、CUGgucagua、UCAguaggcu、UGAguaggac、CAGguuuuaa、GAGgugucccc、AGGgugggguu、GUGgugagac、CACguagggga、GUGguauuuu、GAGauauccu、AAGgugaaca、UAAguagggc、CUGgugcggg、CUGgucaaua、AGAguaaaaa、AAGgugcagu、CGGguaagca、AAAgugagcc、AUGguaauca、GCAguacgug、AUGguacaug、AAGguuaaga、CGGguaaaug、GAGguucgca、GAGgcucugg、AUGgugggac、AACgugguag、AAGgugauag、GGGguuugca、CAUguaaggg、UCAguugagu、AAAgugcggc、AGAgugagcc、AUGgcaagaa、ACAguaaggu、AAGgucucua、GUGguaaaaa、AAAguaggug、UAGgugcacu、GUCgugguau、CAGguauagg、UGAgugagag、ACUgugagcc、AUCguuaguu、UUUguaccaa、UGGgugagau、AGAgugagaa、AGAguaggggg、AGGgcaagua、CGGgucagua、UUGguaugcc、CGGguuagau、GGGgugaagu、CCCgugugaa、GCAguuugga、UGCguaagac、AGAgucugua、CACgugagca、AGGguaaaag、CAGgcugggu、GAAgucuuca、AAGgcaaaaa、GUAguaaaua、CUAgugagag、GAAguuucug、CCUguacgua、GAGgugcgcg、AAGguguaaa、CCAguauguu、CCGgucagcu、AUGguuccug、CAAguuaaau、AGAguaggcu、AUGgugggca、GGAguaagac、AGGgucacga、UAGgugauau、GAAguaaguc、CGGguaagau、CAAguagcua、UGAguaaaau、GUCguacgug、AUGguacgua、CAGgucucgg、GAGgcauguc、AGAgugggau、GUGguuagag、UGGgugggua、AAGguuaaac、CUUguuagcu、AAAguaggaa、UAGguuguau、AGGgugcgcc、AAGgugggcu、UAAguaucug、AAGguaacgu、AUGguggggc、CAAguacacg、GGCguaagug、AUAguaggac、AGAgugaggu、UUUguaaaaa、GAAguuugua、CUAguaaucu、AAGguuuuua、GAGgugcguu、UAGgcgagua、ACCgugagua、CAGgucccga、AUGguacugg、UGAgucagu、AAUgugguggu、UCCguugguu、CAGgucagag、CAGgucccua、UAGguagacu、CAAguuaagg、GAGgugugcg、GAAgcugccc、CGAguacgug、CGGguaggua、UUGguauuga、AUUguaugau、UUGguaugaa、GAGgugguca、GCUguaugaa、CAGguguugc、CAGguaaaac、AUAguaaggu、CUGguuagag、AGCgugugag、AAGguuaucu、CAC

10 20 30 40 50

ｇｕｇａｇｕａ、ＡＧＧｇｕｃａｇｕａ、ＧＡＧｇｕａｕａａｕ、ＣＡＧｇｕｕａｕｕｕ、ＡＧＧｇｕｇｇａｃｕ、ＡＵＵｇｕａａｕｕｃ、ＵＵＵｇｕｇｇｇｕｕ、ＡＵＧｇｕａｃｇｕｇ、ＡＡＧｇｕｇｕｕｃｃ、ＣＡＧｇｕｇａｃｇｃ、ＧＡＧｇｕａｃｕａａ、ＡＣＡｇｕｕｃａｇｕ、ＧＡＧｇｕｃａｃｇｇ、ＣＡＡｇｕａａｇｇｃ、ＡＡＧｇｕｕｕｇｇｇ、ＡＡＡｇｕｇｇｇｃｕ、ＧＣＧｇｕｕｃｕｕｇ、ＧＡＧｇｕｇｇａｇｃ、ＵＧＡｇｕｃａｇｕｇ、ＣＡＧｇｕｃａａｇｇ、ＡＧＵｇｕａａｇｃｕ、ＧＡＧｇｃａｇａａａ、ＡＡＧｇｕｃａｃａｃ、ＧＡＡｇｕａｇｇｕｕ、ＧＵＣｇｕａａｇｕｕ、ＡＧＡｇｕａｕｇｃａ、ＣＣＵｇｕｇｃａａａ、ＡＣＧｇｕｇａａａａ、ＣＡＧｇｕａｃｇａａ、ＣＡＵｇｕｇａｇｇａ、ＡＧＣｇｕｇａｇｕａ、ＧＧＵｇｕｇｕａｇｇ、ＡＡＣｇｕｇａｇｃｕ、ＧＡＧｇｕｇａａｃｕ、ＡＧＡｇｕｕｃａｇｕ、ＡＡＣｇｕｇｕｇｕａ、ＣＡＧｇｕｕｇｕｇｇ、ＡＡＧｇｕａｃｕａｇ、ＵＣＡｇｕｇａａａａ、ＡＡＵｇｕｃｕｇｇｕ、ＡＣＧｇｕａａａａｕ、ＣＵＧｇｕｇｕａａｇ、ＧＡＧｇｕｇｃｇａａ、ＡＧＧｇｕｕｕｃｕｃ、
ＣＡＧｇｕａｇｃｃｃ、ＡＵＵｇｕａｕｕｇｇ、ＡＵＧｇｕａｃｕｕａ、ＧＡＧｇｃｃｃｇａｃ、ＵＣＧｇｕａａｇａｃ、ＣＧＧｇｃｕｇｕａｇ、ＵＡＵｇｕｇｕｇｕｇ、ＵＡＧｇｕａｇａａａ、ＧＵＧｇｕｃａｕｕａ、ＵＡＧｇｕｇａａａｇ、ＡＣＵｇｕａａｕｕｃ、ＧＣＡｇｕａｃａｇｇ、ＵＣＧｇｕｇａｇｕｃ、ＵＡＵｇｕａｇｇｇａ、ＡＵＧｇｕａｕｇｕｃ、ＧＵＧｇｕｇｕｇｕｇ、ＣＵＧｇｕｇａｃｃｕ、ＡＡＵｇｕｇａａｕａ、ＵＡＧｇｕｃｕｃａｃ、ＧＡＧｇｕｕａｕｕｇ、ＵＧＡｇｕａｇｇｃｕ、ＣＧＧｇｃａｃｇｕａ、ＧＣＡｇｕａａａｕａ、ＣＣＧｇｕｇａｇａｇ、ＵＡＡｇｕｕｇｇｕｃ、ＣＣＧｇｕｇａｇｃｃ、ＡＡＧｇｕｕｇｕｃａ、ＣＵＧｇｕａｕｕａｕ、ＧＧＧｇｕａｕｇｇｇ、ＡＡＡｇｕｃａｇｕａ、ＵＵＵｇｕａｕｇｕａ、ＵＡＡｇｕａｃｕｇｃ、ＣＡＧｇｕａｃｃａａ、ＧＡＡｇｕｕｃａｇａ、ＡＵＧｇｕｇｃｇｇｕ、ＧＵＧｇｕｇａｇｇｕ、ＵＧＡｇｕａａｇｃｃ、ＵＡＵｇｕａａｇｇｇ、ＧＵＧｇｕｇｇａａａ、ＧＡＧｇｕｇａｕｕｇ、ＧＧＡｇｕｕｕｇｕａ、ＡＡＧｇｕｃａｃｇａ、ＧＵＧｇｕａｇａｇｇ、ＵＡＡｇｕａｕａｕｃ、ＡＡＧｇｕｇｕｃｃａ、ＵＡＵｇｕｇｇｕａｕ、ＧＡＧｇｕａｃａａｕ、ＡＡＧｇｕｇｇｇｇｇ、ＧＧＡｇｕａｇｇｕｇ、及びＵＡＧｇｕｇａｃｕｕが含まれる。

【０５００】

一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＡＧＡを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＡＡＡを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＡＡＣを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＡＡＵを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＡＡＧを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＡＣＡを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＡＵＡを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＡＵＵを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＡＵＧを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＡＵＣを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＣＡＡを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＣＡＵを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＣＡＣを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＣＡＧを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＧＡＡを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＧＡＣを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＧＡＵを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＧＡＧを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＧＧＡを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、

５’スプライス部位配列）は、ＧＣＡを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＧＧＧを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＧＧＣを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＧＵＵを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＧＧＵを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＧＵＣを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＧＵＡを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＧＵＧを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＵＣＵを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＵＣＣを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＵＣＡを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＵＣＧを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＵＵＵを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＵＵＣを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＵＵＡを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＵＵＧを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＵＧＵを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＵＡＵを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＧＧＡを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＣＵＵを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＣＵＣを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＣＵＡを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＣＵＧを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＣＣＵを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＣＣＣを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＣＣＡを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＣＣＧを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＡＣＵを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＡＣＣを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＡＣＧを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＡＧＣを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＡＧＵを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＡＧＧを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＣＧＵを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＵＡＣを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＵＡＡを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＵＡＧを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＣＧＣを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＣＧＡを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列（例えば、５’スプライス部位配列）は、ＣＧＧを含む。一部の実施形態では、スプライス部位配列は、ＡＧＡｇｕａａｇｇｇを含む。

【０５０１】

一実施形態では、本明細書において提供する遺伝子配列又はスプライス部位配列は、増殖性疾患、障害若しくは状態（例えば、がん、良性新生物、又は炎症性疾患）に関係する。一実施形態では、本明細書において提供する遺伝子配列又はスプライス部位配列は、非

増殖性疾患、障害若しくは状態に関係する。一実施形態では、本明細書において提供する遺伝子配列又はスプライス部位配列は、対象における神経系疾患若しくは障害；自己免疫疾患若しくは障害；免疫不全疾患若しくは障害；リソソーム蓄積疾患若しくは障害；心血管状態、疾患若しくは障害；代謝性疾患若しくは障害；呼吸状態、疾患若しくは障害；腎疾患若しくは障害；又は感染症に関係する。一実施形態では、本明細書において提供する遺伝子配列又はスプライス部位配列は、神経系疾患若しくは障害（例えば、ハンチントン病）に関係する。一実施形態では、本明細書において提供する遺伝子配列又はスプライス部位配列は、免疫不全疾患若しくは障害に関係する。一実施形態では、本明細書において提供する遺伝子配列又はスプライス部位配列は、リソソーム蓄積疾患若しくは障害に関係する。一実施形態では、本明細書において提供する遺伝子配列又はスプライス部位配列は、心血管状態、疾患若しくは障害に関係する。一実施形態では、本明細書において提供する遺伝子配列又はスプライス部位配列は、代謝性疾患若しくは障害に関係する。一実施形態では、本明細書において提供する遺伝子配列又はスプライス部位配列は、呼吸状態、疾患若しくは障害に関係する。一実施形態では、本明細書において提供する遺伝子配列又はスプライス部位配列は、腎疾患若しくは障害に関係する。一実施形態では、本明細書において提供する遺伝子配列又はスプライス部位配列は、感染症に関係する。

【０５０２】

一実施形態では、本明細書において提供する遺伝子配列又はスプライス部位配列は、精神遅滞障害に関係する。一実施形態では、本明細書において提供する遺伝子配列又はスプライス部位配列は、ＳＥＴＤ５遺伝子における変異に関係する。一実施形態では、本明細書において提供する遺伝子配列又はスプライス部位配列は、免疫不全障害に関係する。一実施形態では、本明細書において提供する遺伝子配列及びスプライス部位配列は、ＧＡＴＡ２遺伝子における変異に関係する。

【０５０３】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物は、スプライシング複合体構成要素（例えば、核酸（例えば、ＲＮＡ）又はタンパク質）と相互作用する（例えば、結合する）。一部の実施形態では、スプライシング複合体構成要素は、９Ｇ８、ＡｌｈｎＲＮＰ、Ａ２ｈｎＲＮＰ、ＡＳＤ－１、ＡＳＤ－２ｂ、ＡＳＦ、ＢＲＲ２、Ｂ１ｈｎＲＮＰ、Ｃ１ｈｎＲＮＰ、Ｃ２ｈｎＲＮＰ、ＣＢＰ２０、ＣＢＰ８０、ＣＥＬＦ、Ｆ　ｈｎＲＮＰ、ＦＢＰ１１、Ｆｏｘ－１、Ｆｏｘ－２、Ｇ　ｈｎＲＮＰ、Ｈ　ｈｎＲＮＰ、ｈｎＲＮＰ１、ｈｎＲＮＰ３、ｈｎＲＮＰ　Ｃ、ｈｎＲＮＰ　Ｇ、ｈｎＲＮＰ　Ｋ、ｈｎＲＮＰ　Ｍ、ｈｎＲＮＰ　Ｕ、Ｈｕ、ＨＵＲ、Ｉ　ｈｎＲＮＰ、Ｋ　ｈｎＲＮＰ、ＫＨ型スプライシング制御タンパク質（ＫＳＲＰ）、Ｌ　ｈｎＲＮＰ、ＬＵＣ７Ｌ、Ｍ　ｈｎＲＮＰ、ｍＢＢＰ、マッスルブラインド様（ＭＢＮＬ）、ＮＦ４５、ＮＦＡＲ、Ｎｏｖａ－１、Ｎｏｖａ－２、ｎＰＴＢ、Ｐ５４／ＳＦＲＳ１１、ポリピリミジントラクト結合タンパク質（ＰＴＢ）、ＰＲＰタンパク質（例えば、ＰＲＰ８、ＰＲＰ６、ＰＲＰ３１、ＰＲＰ４、ＰＲＰ３、ＰＲＰ２８、ＰＲＰ５、ＰＲＰ２、ＰＲＰ１９）、ＰＲＰ１９複合タンパク質、ＲＢＭ４２、Ｒ　ｈｎＲＮＰ、ＲＮＰＣ１、ＳＡＤ１、ＳＡＭ６８、ＳＣ３５、ＳＦ、ＳＦ１／ＢＢＰ、ＳＦ２、ＳＦ３Ａ複合体、ＳＦ３Ｂ複合体、ＳＦＲＳ１０、Ｓｍタンパク質（例えば、Ｂ、Ｄ１、Ｄ２、Ｄ３、Ｆ、Ｅ、Ｇ）、ＳＮＵ１７、ＳＮＵ６６、ＳＮＵ１１４、ＳＲタンパク質、ＳＲｍ３００、ＳＲｐ２０、ＳＲｐ３０ｃ、ＳＲＰ３５Ｃ、ＳＲＰ３６、ＳＲＰ３８、ＳＲｐ４０、ＳＲｐ５５、ＳＲｐ７５、ＳＲＳＦ、ＳＴＡＲ、ＧＳＧ、ＳＵＰ－１２、ＴＡＳＲ－１、ＴＡＳＲ－２、ＴＩＡ、ＴＩＡＲ、ＴＲＡ２、ＴＲＡ２ａ／ｂ、Ｕ　ｈｎＲＮＰ、Ｕｌ　ｓｎＲＮＰ、Ｕ１１ｓｎＲＮＰ、Ｕ１２ｓｎＲＮＰ、Ｕ１－７０Ｋ、Ｕ１－Ａ、Ｕ１－Ｃ、Ｕ２ｓｎＲＮＰ、Ｕ２ＡＦ１－ＲＳ２、Ｕ２ＡＦ３５、Ｕ２ＡＦ６５、Ｕ４ｓｎＲＮＰ、Ｕ５ｓｎＲＮＰ、Ｕ６ｓｎＲＮＰ、Ｕｒｐ、及びＹＢ１から選択される。

【０５０４】

一部の実施形態では、スプライシング複合体構成要素は、ＲＮＡ（例えば、ｓｎＲＮＡ）を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、ｓｎＲＮＡを含む

スプライシング複合体構成要素に結合する。ｓｎＲＮＡは、例えば、Ｕ１ｓｎＲＮＡ、Ｕ２ｓｎＲＮＡ、Ｕ４ｓｎＲＮＡ、Ｕ５ｓｎＲＮＡ、Ｕ６ｓｎＲＮＡ、Ｕ１１ｓｎＲＮＡ、Ｕ１２ｓｎＲＮＡ、Ｕ４ａｔａｃ　ｓｎＲＮＡ、及び任意のこれらの組合せから選択し得る。

【０５０５】

一部の実施形態では、スプライシング複合体構成要素は、タンパク質、例えば、ｓｎＲＮＡと会合したタンパク質を含む。一部の実施形態では、タンパク質は、ＳＣ３５、ＳＲｐ５５、ＳＲｐ４０、ＳＲｍ３００、ＳＦＲＳ１０、ＴＡＳＲ－１、ＴＡＳＲ－２、ＳＦ２／ＡＳＦ、９Ｇ８、ＳＲｐ７５、ＳＲｐ３０ｃ、ＳＲｐ２０及びＰ５４／ＳＦＲＳ１１を含む。一部の実施形態では、スプライシング複合体構成要素は、Ｕ２ｓｎＲＮＡ補助因子（例えば、Ｕ２ＡＦ６５、Ｕ２ＡＦ３５）、Ｕｒｐ／Ｕ２ＡＦ１－ＲＳ２、ＳＦ１／ＢＢＰ、ＣＢＰ８０、ＣＢＰ２０、ＳＦ１又はＰＴＢ／ｈｎＲＮＰ１を含む。一部の実施形態では、スプライシング複合体構成要素は、異種リボヌクレオタンパク質粒子（ｈｎＲＮＰ）、例えば、ｈｎＲＮＰタンパク質を含む。一部の実施形態では、ｈｎＲＮＰタンパク質は、Ａ１、Ａ２／Ｂ１、Ｌ、Ｍ、Ｋ、Ｕ、Ｆ、Ｈ、Ｇ、Ｒ、Ｉ又はＣ１／Ｃ２を含む。ｈｎＲＮＰをコードするヒト遺伝子には、ＨＮＲＮＰＡ０、ＨＮＲＮＰＡ１、ＨＮＲＮＰＡ１Ｌ１、ＨＮＲＮＰＡ１Ｌ２、ＨＮＲＮＰＡ３、ＨＮＲＮＰＡ２Ｂ１、ＨＮＲＮＰＡＢ、ＨＮＲＮＰＢ１、ＨＮＲＮＰＣ、ＨＮＲＮＰＣＬ１、ＨＮＲＮＰＤ、ＨＮＲＰＤＬ、ＨＮＲＮＰＦ、ＨＮＲＮＰＨ１、ＨＮＲＮＰＨ２、ＨＮＲＮＰＨ３、ＨＮＲＮＰＫ、ＨＮＲＮＰＬ、ＨＮＲＰＬＬ、ＨＮＲＮＰＭ、ＨＮＲＮＰＲ、ＨＮＲＮＰＵ、ＨＮＲＮＰＵＬ１、ＨＮＲＮＰＵＬ２、ＨＮＲＮＰＵＬ３、及びＦＭＲ１が含まれる。

【０５０６】

一態様において、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、及び組成物は、標的核酸配列（例えば、ＤＮＡ、ＲＮＡ、又はプレｍＲＮＡ）、例えば、本明細書に記載されている遺伝子をコードする核酸、又は本明細書に記載されているタンパク質をコードする核酸、又は本明細書に記載されているスプライス部位を含む核酸のスプライシング事象を調整（例えば、増加又は減少）し得る。一実施形態では、スプライシング事象は、選択的スプライシング事象である。

【０５０７】

一実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、又は薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、及びその組成物は、例えば、当技術分野で公知の方法、例えば、ｑＰＣＲによって決定するように、標的核酸（例えば、ＲＮＡ、例えば、プレｍＲＮＡ）上のスプライス部位におけるスプライシングを約０．５％、１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくはそれ以上増加させる。一実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、又は薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、及びその組成物は、例えば、当技術分野で公知の方法、例えば、ｑＰＣＲによって決定するように、標的核酸（例えば、ＲＮＡ、例えば、プレｍＲＮＡ）上のスプライス部位におけるスプライシングを約０．５％、１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくはそれ以上減少させる。

【０５０８】

別の態様において、本開示は、核酸（例えば、ＤＮＡ、ＲＮＡ、例えば、プレｍＲＮＡ）と、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の前記化合物とを接触させることを含む、スプライソゾームの構成要素（例えば、主要なスプライソゾーム構成要素又は主要でないスプライソゾーム構成要素）、核酸（例えば、ＤＮＡ、ＲＮＡ、例えば、プレｍＲＮＡ）、及び式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶

媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、又は組成物を含む複合体を形成する方法を特徴とする。一実施形態では、スプライソゾームの構成要素は、Ｕ１、Ｕ２、Ｕ４、Ｕ５、Ｕ６、Ｕ１１、Ｕ１２、Ｕ４ａｔａｃ、Ｕ６ａｔａｃ核内低分子リボヌクレオタンパク質（ｓｎＲＮＰ）、又は関連するアクセサリー因子から選択される。一実施形態では、スプライソゾームの構成要素は、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、又は組成物の存在下で、核酸に補充される。

【０５０９】

別の態様において、本開示は、核酸と式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、又は組成物とを接触させることを含む、核酸（例えば、ＤＮＡ、ＲＮＡ、例えば、プレｍＲＮＡ）の構造又は高次構造を変化させる方法を特徴とする。一実施形態では、変化させることは、核酸（例えば、ＤＮＡ、ＲＮＡ、例えば、プレｍＲＮＡ）において湾曲又はもつれを形成させることを含む。一実施形態では、変化させることは、核酸（例えば、ＤＮＡ、ＲＮＡ、例えば、プレｍＲＮＡ）において湾曲又はもつれを安定化させることを含む。一実施形態では、変化させることは、核酸（例えば、ＤＮＡ、ＲＮＡ、例えば、プレｍＲＮＡ）において湾曲又はもつれを低減させることを含む。一実施形態では、核酸（例えば、ＤＮＡ、ＲＮＡ、例えば、プレｍＲＮＡ）は、スプライス部位を含む。一実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物は、核酸（例えば、ＤＮＡ、ＲＮＡ、例えば、プレｍＲＮＡ）の核酸塩基、リボース、又はリン酸部分と相互作用する。

【０５１０】

本開示はまた、疾患、障害若しくは状態の処置又は予防のための方法を提供する。一実施形態では、疾患、障害若しくは状態は、スプライシング事象、例えば、望まれない、異常な、又は選択的スプライシング事象に関連する（例えば、起因する）。一実施形態では、疾患、障害若しくは状態は、増殖性疾患（例えば、がん、良性新生物、若しくは炎症性疾患）又は非増殖性疾患を含む。一実施形態では、疾患、障害若しくは状態は、対象における神経系疾患、自己免疫障害、免疫不全障害、心血管状態、代謝性障害、リソソーム蓄積症、呼吸状態、腎疾患、又は感染症を含む。別の実施形態では、疾患、障害若しくは状態は、ハプロ不全疾患、常染色体劣性疾患（例えば、残存機能を伴う）、又はパラログ活性化障害を含む。別の実施形態では、疾患、障害若しくは状態は、常染色体優性遺伝疾患（例えば、残存機能を伴う）を含む。このような方法は、それを必要としている対象に有効量の式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、又はその医薬組成物を投与するステップを含む。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の方法は、対象に有効量の式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、又は薬学的に許容されるその塩、又はその医薬組成物を投与することを含む。

【０５１１】

ある特定の実施形態では、処置される対象は、哺乳動物である。ある特定の実施形態では、対象は、ヒトである。ある特定の実施形態では、対象は、家畜、例えば、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、又はヤギである。ある特定の実施形態では、対象は、ペット動物、例えば、イヌ又はネコである。ある特定の実施形態では、対象は、家畜動物、例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、又はヤギである。ある特定の実施形態では、対象は、動物園の動物である。別の実施形態では、対象は、研究動物、例えば、げっ歯類、イヌ、又はヒトではない霊長類である。ある特定の実施形態では、対象は、ヒトではないトランスジェニック動物、例えば、トランスジェニックマウス又はトランスジェニックブタである。

【０５１２】

増殖性疾患、障害若しくは状態はまた、生体試料又は対象における細胞のアポトーシスの阻害と関連し得る。本明細書に記載されているか、又は当技術分野において公知の生体試料の全てのタイプは、本開示の範囲内であることが意図される。式（Ｉ）、（ＩＩＩ）

若しくは（Ｖ）の化合物、及び薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、及びその組成物は、アポトーシスを誘発し得、したがって、増殖性疾患、障害若しくは状態を処置及び／又は予防することにおいて有用であり得る。

【０５１３】

ある特定の実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物を使用して処置又は予防される増殖性疾患は、がんである。本明細書において使用する場合、用語「がん」は、悪性新生物を指す（Ｓｔｅｄｍａｎ’ｓ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ，２５ｔｈ ｅｄ．；Ｈｅｎｓｙｌ ｅｄ．；Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ：Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，１９９０）。本明細書において開示するか、又は当技術分野において公知のがんの全てのタイプは、本開示の範囲内として意図される。例示的ながんには、これらに限定されないが、聴神経腫；腺癌；副腎がん；肛門がん；血管肉腫（例えば、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、血管内皮腫）；虫垂がん；良性単クローン性ガンマグロブリン血症；胆道がん（例えば、胆管癌）；膀胱がん；乳がん（例えば、乳房の腺癌、乳房の乳頭状癌、乳がん、乳房の髄様癌）；脳がん（例えば、髄膜腫、神経膠芽腫、神経膠腫（例えば、星状細胞腫、乏突起膠腫）、髄芽細胞腫）；気管支がん；カルチノイド腫瘍；子宮頸がん（例えば、子宮頸部腺癌）；絨毛癌；脊索腫；頭蓋咽頭腫；結腸直腸がん（例えば、結腸がん、直腸がん、結腸直腸腺癌）；結合組織がん；上皮癌；上衣腫；内皮肉腫（例えば、カポジ肉腫、多発性特発性出血性肉腫）；子宮内膜がん（例えば、子宮がん、子宮肉腫）；食道がん（例えば、食道の腺癌、バレット腺癌）；ユーイング肉腫；眼がん（例えば、眼球内黒色腫、網膜芽細胞腫）；家族性過好酸球増加症；胆嚢がん；胃がん（例えば、胃腺癌）；胃腸間質腫瘍（ＧＩＳＴ）；生殖細胞がん；頭頸部がん（例えば、頭頸部扁平上皮細胞癌、口腔がん（例えば、口腔扁平上皮細胞癌）、咽喉がん（例えば、喉頭がん、咽頭がん、上咽頭がん、中咽頭がん））；血液がん（例えば、白血病、例えば、急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）（例えば、Ｂ細胞ＡＬＬ、Ｔ細胞ＡＬＬ）、急性骨髄球性白血病（ＡＭＬ）（例えば、Ｂ細胞ＡＭＬ、Ｔ細胞ＡＭＬ）、慢性骨髄球性白血病（ＣＭＬ）（例えば、Ｂ細胞ＣＭＬ、Ｔ細胞ＣＭＬ）、及び慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）（例えば、Ｂ細胞ＣＬＬ、Ｔ細胞ＣＬＬ））；リンパ腫、例えば、ホジキンリンパ腫（ＨＬ）（例えば、Ｂ細胞ＨＬ、Ｔ細胞ＨＬ）及び非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）（例えば、Ｂ細胞ＮＨＬ、例えば、びまん性大細胞リンパ腫（ＤＬＣＬ）（例えば、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫）、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病／小リンパ球性リンパ腫（ＣＬＬ／ＳＬＬ）、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫（例えば、粘膜関連リンパ組織（ＭＡＬＴ）リンパ腫、節性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、脾性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫）、縦隔原発Ｂ細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫（すなわち、ワルデンストレームマクログロブリン血症）、有毛細胞白血病（ＨＣＬ）、免疫芽球性大細胞リンパ腫、前駆Ｂリンパ芽球性リンパ腫及び原発性中枢神経系（ＣＮＳ）リンパ腫；及びＴ細胞ＮＨＬ、例えば、前駆Ｔリンパ芽球性リンパ腫／白血病、末梢性Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）（例えば、皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）（例えば、菌状息肉腫、セザリー症候群）、血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫、結節外ナチュラルキラーＴ細胞リンパ腫、腸症型Ｔ細胞リンパ腫、皮下脂肪織炎様Ｔ細胞リンパ腫、及び未分化大細胞リンパ腫）；上記のような１つ若しくは複数の白血病／リンパ腫の混合；及び多発性骨髄腫（ＭＭ））、Ｈ鎖病（例えば、アルファ鎖病、ガンマ鎖病、ミュー鎖病）；血管芽細胞腫；下咽頭がん；炎症性筋線維芽細胞腫瘍；免疫細胞性アミロイドーシス；腎臓がん（例えば、腎芽細胞腫、別名、ウイルムス腫瘍、腎細胞癌）；肝臓がん（例えば、肝細胞がん（ＨＣＣ）、悪性肝細胞腫）；肺がん（例えば、気管支癌、小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、肺の腺癌）；平滑筋肉腫（ＬＭＳ）；肥満細胞症（例えば、全身性肥満細胞症）；筋肉がん；骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）；中皮腫；骨髄増殖性障害（ＭＰＤ）（例えば、真性赤血球増加症（ＰＶ）、本態性血小板増加症（ＥＴ）、原因不明性骨髄様化生（ＡＭＭ）、別名、骨髄線維症（ＭＦ）、慢性特発性骨髄線維症、慢性骨髄球性白血病（ＣＭＬ）、慢性好中球性白血病（ＣＮＬ）、好酸球増加症候群（ＨＥＳ））；神経芽細胞腫；神経線維腫（例えば、神経線維腫症（ＮＦ）１型若し

くは２型、シュワノマトーシス）；神経内分泌がん（例えば、胃腸膵臓神経内分泌腫瘍（ＧＥＰ－ＮＥＴ）、カルチノイド腫瘍）；骨肉腫（例えば、骨がん）；卵巣がん（例えば、嚢胞腺癌、卵巣胎児性癌、卵巣腺癌）；乳頭状腺癌；膵臓がん（例えば、膵臓腺癌、膵管内乳頭粘液性腫瘍（ＩＰＭＮ）、島細胞腫瘍）；陰茎がん（例えば、陰茎及び陰嚢のパジェット病）；松果体腫；原始神経外胚葉性腫瘍（ＰＮＴ）；形質細胞腫瘍；腫瘍随伴症候群；上皮内新生物；前立腺がん（例えば、前立腺癌）；直腸がん；横紋筋肉腫；唾液腺がん；皮膚がん（例えば、扁平上皮細胞癌（ＳＣＣ）、角化棘細胞腫（ＫＡ）、黒色腫、基底細胞癌（ＢＣＣ））；小腸がん（例えば、虫垂がん）；軟部組織肉腫（例えば、悪性線維性組織球腫（ＭＦＨ）、脂肪肉腫、悪性末梢神経鞘腫（ＭＰＮＳＴ）、軟骨肉腫、線維肉腫、粘液肉腫）；脂腺癌；小腸がん；汗腺癌；滑膜腫；睾丸がん（例えば、精上皮腫、睾丸の胎児性癌）；甲状腺がん（例えば、甲状腺の乳頭状癌、乳頭状甲状腺癌（ＰＴＣ）、甲状腺髄様がん）；尿道がん；腟がん；並びに外陰部がん（例えば、外陰部パジェット病）が含まれる。

【０５１４】

一部の実施形態では、増殖性疾患は、良性新生物と関連する。例えば、良性新生物は、腺腫、線維腫、血管種、結節性硬化症、及び脂肪腫を含み得る。本明細書において開示されるか、又は当技術分野において公知の良性新生物の全てのタイプは、本開示の範囲内であることが意図される。

【０５１５】

一部の実施形態では、増殖性疾患は、血管形成と関連する。本明細書において開示されるか、又は当技術分野において公知の血管形成の全てのタイプは、本開示の範囲内であることが意図される。

【０５１６】

一部の実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、又は薬学的に許容されるその塩、又はこのような化合物若しくは薬学的に許容されるその塩を含む組成物は、非増殖性疾患を予防又は処置するために使用される。例示的な非増殖性疾患には、神経系疾患、自己免疫障害、免疫不全障害、リソソーム蓄積症、心血管状態、代謝性障害、呼吸状態、炎症性疾患、腎疾患、又は感染症が含まれる。

【０５１７】

ある特定の実施形態では、非増殖性疾患は、神経系疾患である。ある特定の実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、又は薬学的に許容されるその塩、又はこのような化合物若しくは薬学的に許容されるその塩を含む組成物は、神経系疾患、障害若しくは状態を予防又は処置するために使用される。神経系疾患、障害若しくは状態は、神経変性疾患、精神状態、又は筋骨格系疾患を含み得る。神経系疾患は、例えば、ゲノムにおける核酸配列の伸長によって特性決定し得るリピート病をさらに含み得る。例えば、リピート病には、筋緊張性ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、トリヌクレオチドリピート病、又はポリグルタミン障害（例えば、運動失調、脆弱Ｘ症候群）が含まれる。一部の実施形態では、神経系疾患は、リピート病、例えば、ハンチントン病を含む。さらなる神経系疾患、障害、及び状態には、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、プリオン病（例えば、クロイツフェルトヤコブ病、ウシ海綿状脳症、クールー病、又はスクレイピー）、精神遅滞障害（例えば、ＳＥＴＤ５遺伝子変異によってもたらされる障害、例えば、知的障害－顔異形症候群、自閉症スペクトラム障害）、レビー小体病、びまん性レビー小体病（ＤＬＢＤ）、認知症、進行性核上性麻痺（ＰＳＰ）、進行性球麻痺（ＰＢＰ）、偽球麻痺、球脊髄性筋萎縮症（ＳＢＭＡ）、原発性側索硬化症、ピック病、原発性進行性失語症、皮質基底核認知症、パーキンソン病、ダウン症候群、多系統萎縮症、脊髄性筋萎縮症（ＳＭＡ）、進行性球脊髄性筋萎縮症（例えば、ケネディ病）、ポリオ後症候群（ＰＰＳ）、脊髄小脳失調症、パントテン酸キナーゼ関連神経変性（ＰＡＮＫ）、脊髄変性疾患／運動ニューロン変性疾患、上位運動ニューロン障害、下位運動ニューロン障害、ハレルフォルデン－スパッツ症候群、脳梗塞、脳外傷、慢性外傷性脳症、一過性脳虚血発作、リティゴ－ボディグ（筋萎縮性側索硬化症－パーキンソニズム認知症）

、グアム－パーキンソニズム認知症、海馬硬化症、皮質基底核変性症、アレキサンダー病、アプラー病、クラッベ病、神経ボレリア症、神経梅毒、サンドホフ病、テイ－サックス病、シルダー病、バッテン病、コケイン症候群、キーンズ－セイアー症候群、ゲルストマン－ストロイスラー－シャインカー症候群及び他の伝達性海綿状脳症、遺伝性痙性不全対麻痺、リー症候群、脱髄性疾患、神経セロイドリポフスチン症、てんかん、振戦、うつ病、躁病、不安症及び不安障害、睡眠障害（例えば、ナルコレプシー、致死性家族性不眠症）、急性脳傷害（例えば、脳卒中、頭部傷害）、自閉症、マシャド－ジョセフ病、又はこれらの組合せが含まれる。一部の実施形態では、神経系疾患は、フリードライヒ運動失調症又はスタージウェーバー症候群を含む。一部の実施形態では、神経系疾患は、ハンチントン病を含む。一部の実施形態では、神経系疾患は、脊髄性筋萎縮症を含む。本明細書において開示されるか、又は当技術分野において公知の神経系疾患の全てのタイプは、本開示の範囲内であることが意図される。

【０５１８】

ある特定の実施形態では、非増殖性疾患は、自己免疫障害又は免疫不全障害である。ある特定の実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、又は薬学的に許容されるその塩、又はこのような化合物若しくは薬学的に許容されるその塩を含む組成物は、自己免疫疾患、障害若しくは状態、又は免疫不全疾患、障害若しくは状態を予防又は処置するために使用される。例示的な自己免疫及び免疫不全の疾患、障害、及び状態には、関節炎（例えば、関節リウマチ、骨関節炎、痛風）、シャーガス病、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、皮膚筋炎、真性糖尿病１型、子宮内膜症、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギラン－バレー症候群（ＧＢＳ）、橋本病、化膿性汗腺炎、川崎病、強直性脊椎炎、ＩｇＡネフロパシー、特発性血小板減少性紫斑病、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、コラーゲン形成大腸炎、リンパ球性大腸炎、虚血性大腸炎、空置性大腸炎、ベーチェット症候群、感染性大腸炎、非定型大腸炎間質性膀胱炎、ループス（例えば、全身性エリテマトーデス、円板状ループス、薬物によって誘発されるループス、新生児ループス）、混合性結合組織疾患、限局性強皮症、多発性硬化症、重症筋無力症、ナルコレプシー、神経性筋強直症、尋常性天疱瘡、悪性貧血、乾癬、乾癬性関節炎、多発性筋炎、原発性胆汁性肝硬変、再発性多発性軟骨炎、強皮症、シェーグレン症候群、全身硬直症候群、血管炎、白斑、ＧＡＴＡ２変異によってもたらされる障害（例えば、ＧＡＴＡ２欠乏症；ＧＡＴＡ２ハプロ不全；エンバーガー症候群；単球減少症及びマイコバクテリウム・アビウム（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ａｖｉｕｍ）複合体／樹状細胞、単球、Ｂ及びＮＫリンパ球欠乏症；家族性骨髄異形成症候群；急性骨髄性白血病；慢性骨髄単球性白血病）、好中球減少症、再生不良性貧血、並びにウェゲナー肉芽腫症が含まれる。一部の実施形態では、自己免疫又は免疫不全障害は、慢性粘膜皮膚カンジダ症を含む。本明細書において開示されるか、又は当技術分野において公知の自己免疫障害及び免疫不全障害の全てのタイプは、本開示の範囲内であることが意図される。

【０５１９】

ある特定の実施形態では、非増殖性疾患は、心血管状態である。ある特定の実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、又は薬学的に許容されるその塩、又はこのような化合物若しくは薬学的に許容されるその塩を含む組成物は、心血管疾患、障害若しくは状態を予防又は処置するために使用される。心血管疾患、障害若しくは状態は、心臓又は血管系、例えば、動脈、静脈、又は血液に関する状態を含み得る。例示的な心血管疾患、障害若しくは状態には、狭心症、不整脈（心房性若しくは心室性若しくは両方）、心不全、動脈硬化症、アテローム、アテローム性動脈硬化症、心肥大、心室瘤又は動脈瘤、心筋細胞機能障害、頸動脈閉塞性疾患、ＰＴＣＡ（経皮的冠動脈形成術）の後の内皮の損傷、本態性高血圧症、肺高血圧症及び続発性高血圧症（腎血管性高血圧症、慢性糸球体腎炎）を含めた高血圧症、心筋梗塞、心筋虚血、肢、臓器若しくは組織の末梢閉塞性動脈症；末梢動脈閉塞性疾患（ＰＡＯＤ）、脳、心臓若しくは他の臓器若しくは組織の虚血に続く再灌流傷害、再狭窄、脳卒中、血栓症、一過性脳虚血発作（ＴＩＡ）、血管閉塞、血管炎、及び血管収縮が含まれる。本明細書において開示されているか、又は当技術分

野において公知の心血管疾患、障害若しくは状態の全てのタイプは、本開示の範囲内であることが意図される。

【０５２０】

ある特定の実施形態では、非増殖性疾患は、代謝性障害である。ある特定の実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、又は薬学的に許容されるその塩、又はこのような化合物若しくは薬学的に許容されるその塩を含む組成物は、代謝性疾患、障害若しくは状態を予防又は処置するために使用される。代謝性疾患、障害若しくは状態は、異常な代謝によって特性決定される障害若しくは状態、例えば、食物及び水の摂取、消化、栄養素処理、及び排泄物除去に関連するそれらの障害を含み得る。代謝性疾患、障害若しくは状態は、酸塩基平衡異常、ミトコンドリア病、消耗症候群、吸収不良障害、鉄代謝障害、カルシウム代謝障害、ＤＮＡ修復欠損障害、グルコース代謝障害、高乳酸塩血症、腸微生物叢の障害を含み得る。例示的な代謝状態は、肥満症、糖尿病（Ｉ型若しくはＩＩ型）、インスリン抵抗性、グルコース不耐性、乳糖不耐性、湿疹、高血圧症、ハンター症候群、クラッベ病、鎌状赤血球貧血、メープルシロップ尿疾患、ポンペ病、及び異染性脳白質ジストロフィーを含む。本明細書において開示されるか、又は当技術分野において公知の代謝性疾患、障害、若しくは状態の全てのタイプは、本開示の範囲内であることが意図される。

【０５２１】

ある特定の実施形態では、非増殖性疾患は、呼吸状態である。ある特定の実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、又は薬学的に許容されるその塩、又はこのような化合物若しくは薬学的に許容されるその塩を含む組成物は、呼吸器疾患、障害若しくは状態を予防又は処置するために使用される。呼吸器疾患、障害若しくは状態は、呼吸器系、例えば、肺、肺胞、気管、気管支、鼻道、又は鼻の任意の部分に関する障害若しくは状態を含むことができる。例示的な呼吸器疾患、障害若しくは状態には、喘息、アレルギー、気管支炎、アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、肺がん、酸素毒性、気腫、慢性気管支炎、及び急性呼吸窮迫症候群が含まれる。本明細書において開示されるか、又は当技術分野において公知の呼吸器疾患、障害若しくは状態の全てのタイプは、本開示の範囲内であることが意図される。

【０５２２】

ある特定の実施形態では、非増殖性疾患は、腎疾患である。ある特定の実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、又は薬学的に許容されるその塩、又はこのような化合物若しくは薬学的に許容されるその塩を含む組成物は、腎疾患、障害若しくは状態を予防又は処置するために使用される。腎疾患、障害若しくは状態は、腎臓、尿管、膀胱、尿道、副腎、及び骨盤を含めた排泄物の生成、貯蔵、及び除去系の任意の部分に関する疾患、障害若しくは状態を含むことができる。例示的な腎疾患には、急性腎臓不全、アミロイドーシス、アルポート症候群、アデノウイルス腎炎、急性大葉性腎炎、腎尿細管壊死、糸球体腎炎、腎臓結石、尿路感染症、慢性腎臓疾患、多嚢胞性腎疾患、及び巣状分節性糸球体硬化症（ＦＳＧＳ）が含まれる。一部の実施形態では、腎疾患、障害若しくは状態は、ＨＩＶが関連するネフロパシー又は高血圧性ネフロパシーを含む。本明細書において開示されるか、又は当技術分野において公知の腎疾患、障害、若しくは状態の全てのタイプは、本開示の範囲内であることが意図される。

【０５２３】

ある特定の実施形態では、非増殖性疾患は、感染症である。ある特定の実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、又は薬学的に許容されるその塩、又はこのような化合物若しくは薬学的に許容されるその塩を含む組成物は、感染症、障害若しくは状態を予防又は処置するために使用される。感染症は、病原体、例えば、ウイルス又は細菌によってもたらされ得る。例示的な感染症には、ヒト免疫不全症候群（ＨＩＶ）、後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）、髄膜炎、アフリカ睡眠病、放線菌症、肺炎、ボツリヌス中毒、クラミジア、シャーガス病、コロラドダニ熱、コレラ、チフス、ジアルジア症、食中毒、エボラ出血熱、ジフテリア、デング熱、淋病、連鎖球菌感染症（例えば、Ａ群若

しくはＢ群）、Ａ型肝炎、Ｂ型肝炎、Ｃ型肝炎、単純ヘルペス、鉤虫感染症、インフルエンザ、エプスタイン－バル感染症、川崎病、クールー病、癩病、リーシュマニア症、麻疹、流行性耳下腺炎、ノロウイルス、髄膜炎菌性疾患、マラリア、ライム病、リステリア症、狂犬病、ライノウイルス、風疹、破傷風、帯状疱疹、猩紅熱、疥癬、ジカ熱、黄熱病、結核、トキソプラズマ症、又は野兎病が含まれる。一部の実施形態では、感染症は、サイトメガロウイルスを含む。本明細書において開示されるか、又は当技術分野において公知の感染症、障害、若しくは状態の全てのタイプは、本開示の範囲内であることが意図される。

【０５２４】

ある特定の実施形態では、疾患、障害若しくは状態は、ハプロ不全疾患である。ある特定の実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、又は薬学的に許容されるその塩、又はこのような化合物若しくは薬学的に許容されるその塩を含む組成物は、ハプロ不全疾患、障害若しくは状態を予防又は処置するために使用される。ハプロ不全疾患、障害若しくは状態は、遺伝子の対立遺伝子が機能喪失傷害、例えば、完全な機能喪失傷害を有する単一遺伝子疾患を意味し得る。一実施形態では、機能喪失傷害は、常染色体優性遺伝パターンにおいて存在するか、又は散発性事象に由来する。一実施形態では、変化した対立遺伝子による遺伝子産物機能の低減は、残りの機能的対立遺伝子にも関わらず疾患表現型を推進する（すなわち、前記疾患は、問題の遺伝子に関してハプロ不全である）。一実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物は、ハプロ不全の遺伝子座の発現を増加させる。一実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物は、ハプロ不全の遺伝子座における１つ又は両方の対立遺伝子を増加させる。例示的なハプロ不全疾患、障害、及び状態には、ロビノウ症候群、心筋症、小脳性運動失調、褐色細胞腫、シャルコー－マリー－トゥース病、ニューロパチー、武内－小崎症候群、コフィン－サイリズ症候群２、染色体１ｐ３５欠失症候群、脊髄小脳失調症４７、聾、けいれん、ジストニア９、ＧＬＵＴ１欠乏症症候群１、ＧＬＵＴ１欠乏症症候群２、ストマチン欠乏性寒冷ハイドロサイトーシス、基底細胞癌、基底細胞母斑症候群、髄芽細胞腫、身体、脳の形成異常、黄斑変性症、錐体杆体ジストロフィー、デジェリン－ソッタス病、ミエリン形成不全ニューロパチー、ルシー－レヴィ症候群、緑内障、自己免疫性リンパ増殖症候群、下垂体ホルモン欠乏症、てんかん性脳症、早期幼児、膝窩翼状片症候群、ファンデルヴォウデ症候群、ロイス－ディーツ症候群、スクラバン－ディアドルフ症候群、赤血球増加症、巨脳症－多小脳回－多指症－水頭症症候群、精神遅滞、ＣＩＮＣＡ症候群、家族性寒冷炎症性症候群１、遺伝性一過性角膜内皮炎、マックル－ウェルズ症候群、ファインゴールド症候群１、急性骨髄性白血病、ヘイン－スプロール－ジャクソン症候群、タトン－ブラウン－ラーマン症候群、シャーシー－ペナ症候群、痙性対麻痺、常染色体優性、巨大眼球症、コロボーマ性（小角膜を伴う）、全前脳症、裂脳症、子宮内膜がん、家族性、結腸直腸がん、遺伝性非ポリポーシス、異形顔貌及び行動異常を伴う知的発達障害、卵巣過剰刺激症候群、統合失調症、ディアス－ローガン症候群、早発閉経、セピアプテリンレダクターゼ欠乏症によるドパ反応性ジストニア、ベック－ファーナー症候群、染色体２ｐ１２－ｐ１１．２欠失症候群、神経細胞障害、痙性対麻痺、家族性成人ミオクローヌス、結腸直腸がん、甲状腺機能低下症、カラー－ジョーンズ症候群、全前脳症、骨髄性細胞貯留、ＷＨＩＭ症候群、モワット－ウィルソン症候群、精神遅滞、知的発達障害、自閉症スペクトラム障害、てんかん、てんかん性脳症、ドラベ症候群、片頭痛、精神遅滞障害（例えば、ＳＥＴＤ５遺伝子変異によってもたらされる障害、例えば、知的障害－顔異形症候群、自閉症スペクトラム障害）、ＧＡＴＡ２変異によってもたらされる障害（例えば、ＧＡＴＡ２欠乏症；ＧＡＴＡ２ハプロ不全；エンバーガー症候群；単球減少症及びマイコバクテリウム・アビウム（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ａｖｉｕｍ）複合体／樹状細胞、単球、Ｂ及びＮＫリンパ球欠乏症；家族性骨髄異形成症候群；急性骨髄性白血病；慢性骨髄単球性白血病）、並びに熱性発作が含まれる。

【０５２５】

ある特定の実施形態では、疾患、障害若しくは状態は、例えば、残存機能を伴う常染色

体劣性疾患である。ある特定の実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、又は薬学的に許容されるその塩、又はこのような化合物若しくは薬学的に許容されるその塩を含む組成物は、常染色体劣性疾患、障害若しくは状態を予防又は処置するために使用される。残存機能を伴う常染色体劣性疾患は、ホモ接合性劣性遺伝又は複合ヘテロ接合性遺伝を伴う単一遺伝子疾患を意味し得る。これらの疾患はまた、不十分な遺伝子産物活性（例えば、０％超の遺伝子産物のレベル）によって特性決定し得る。一実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物は、残存機能を伴う常染色体劣性疾患に関連する標的（例えば、遺伝子）の発現を増加し得る。残存機能を伴う例示的な常染色体劣性疾患には、フリードライヒ運動失調症、シュタルガルト病、アッシャー症候群、脈絡膜欠如症、脆弱Ｘ症候群、３型色覚異常、ハーラー症候群、血友病Ｂ、アルファ－１－アンチトリプシン欠乏症、ゴーシェ病、Ｘ連鎖網膜分離症、ウィスコット・アルドリック症候群、ムコ多糖症（サンフィリポＢ）、ＤＤＣ欠乏症、栄養障害型表皮水疱症、ファブリー病、異染性脳白質ジストロフィー、及び歯軟骨異形成症が含まれる。

【０５２６】

ある特定の実施形態では、疾患、障害若しくは状態は、常染色体優性疾患である。ある特定の実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、又は薬学的に許容されるその塩、又はこのような化合物若しくは薬学的に許容されるその塩を含む組成物は、常染色体優性疾患、障害若しくは状態を予防又は処置するために使用される。常染色体優性疾患は、変異遺伝子が優性遺伝子である単一遺伝子疾患を意味し得る。これらの疾患はまた、不十分な遺伝子産物活性（例えば、０％超の遺伝子産物のレベル）によって特性決定し得る。一実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物は、常染色体優性疾患に関連する標的（例えば、遺伝子）の発現を増加し得る。例示的な常染色体優性疾患には、ハンチントン病、軟骨無形成、抗トロンビンＩＩＩ欠乏症、ジルベール病、エーラスダンロス症候群、遺伝性出血性毛細血管拡張症、腸ポリポーシス、遺伝性エリプトーシス、遺伝性球状赤血球症、大理石骨病、マルファン症候群、プロテインＣ欠乏症、トリーチャーコリンズ症候群、フォンヴィルブランド病、結節性硬化症、骨形成不全症、多嚢胞性腎疾患、神経線維腫症、及び特発性副甲状腺機能低下症が含まれる。

【０５２７】

ある特定の実施形態では、疾患、障害若しくは状態は、パラログ活性化障害である。ある特定の実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物、又は薬学的に許容されるその塩、又はこのような化合物若しくは薬学的に許容されるその塩を含む組成物は、パラログ活性化疾患、障害若しくは状態を予防又は処置するために使用される。パラログ活性化障害は、遺伝子産物についての機能喪失をもたらす遺伝子座のホモ接合性変異を含み得る。これらの障害において、変異遺伝子を補うのに十分に他に発現されていない、重複する機能を有するタンパク質をコードする別々の遺伝子座（例えば、発生パラログ）が存在し得る。一実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（Ｖ）の化合物は、パラログ活性化障害と関連する遺伝子（例えば、パラログ遺伝子）を活性化する。

【０５２８】

本明細書に記載されている細胞は、異常細胞であり得る。細胞は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ又はｉｎ　ｖｉｖｏであり得る。ある特定の実施形態では、細胞は、増殖性細胞である。ある特定の実施形態では、細胞は、がん細胞である。ある特定の実施形態では、細胞は、非増殖性細胞である。ある特定の実施形態では、細胞は、血液細胞である。ある特定の実施形態では、細胞は、リンパ球である。ある特定の実施形態では、細胞は、良性の新生細胞である。ある特定の実施形態では、細胞は、内皮細胞である。ある特定の実施形態では、細胞は、免疫細胞である。ある特定の実施形態では、細胞は、神経細胞である。ある特定の実施形態では、細胞は、グリア細胞である。ある特定の実施形態では、細胞は、脳細胞である。ある特定の実施形態では、細胞は、線維芽細胞である。ある特定の実施形態では、細胞は、一次細胞、例えば、対象（例えば、ヒト対象）から単離した細胞である。

【０５２９】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載の方法は、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）若しくは（

Ｖ）の化合物、薬学的に許容されるその塩、又はこのような化合物若しくは薬学的に許容されるその塩を含む組成物と組み合わせた１種若しくは複数種のさらなる医薬品を投与するさらなるステップを含む。このようなさらなる医薬品には、これらに限定されないが、抗増殖剤、抗がん剤、抗糖尿病剤、抗炎症剤、免疫抑制剤、及び鎮痛剤が含まれる。さらなる医薬品は、生体試料又は対象において本開示の本発明の化合物又は組成物によって誘発されるスプライシングの調整を相乗的に増大し得る。このように、本発明の化合物又は組成物及びさらなる医薬品の組合せは、例えば、本発明の化合物又は組成物を有さないさらなる医薬品を使用した処置に対して耐性であるがん又は他の疾患、障害若しくは状態の処置において有用であり得る。

【実施例】

【０５３０】

本明細書に記載されている本発明をより十分に理解し得るために、下記の実施例を記載する。本出願において記載する実施例は、本明細書において提供する化合物、医薬組成物、及び方法を例示するために提供し、それらの範囲を限定すると決して解釈されない。

【０５３１】

本明細書において提供する化合物は、当業者には周知である下記で記載する特定の合成プロトコルへの修正を使用して容易に利用可能な出発材料から調製することができる。典型的又は好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力など）が与えられる場合、他に記述しない限り他のプロセス条件をまた使用することができることを認識されたい。最適の反応条件は使用する特定の反応物又は溶媒によって変化し得るが、このような条件は最適化手順によって当業者によって決定することができる。

【０５３２】

さらに、当業者であれば明らかであろうように、通常の保護基は、ある特定の官能基が望ましくない反応を起こすことを防止するのに必要であり得る。特定の官能基のための適切な保護基の選択、並びに保護及び脱保護のための適切な条件は、当技術分野で周知である。例えば、多数の保護基、及びそれらの導入及び除去は、Ｇｒｅｅｎｅ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｓｅｃｏｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｗｉｌｅｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９１、及びそこに引用されている参照文献において記載されている。

【０５３３】

反応物は、当技術分野において公知の任意の適切な方法によって精製又は分析することができる。例えば、生成物形成は、分光学的手段、例えば、核磁気共鳴（ＮＭＲ）分光法（例えば、^{1}Ｈ若しくは^{13}Ｃ）、赤外（ＩＲ）分光法、分光光度法（例えば、紫外可視）、質量分析法（ＭＳ）によって、又はクロマトグラフ法、例えば、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）若しくは薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）によってモニターすることができる。

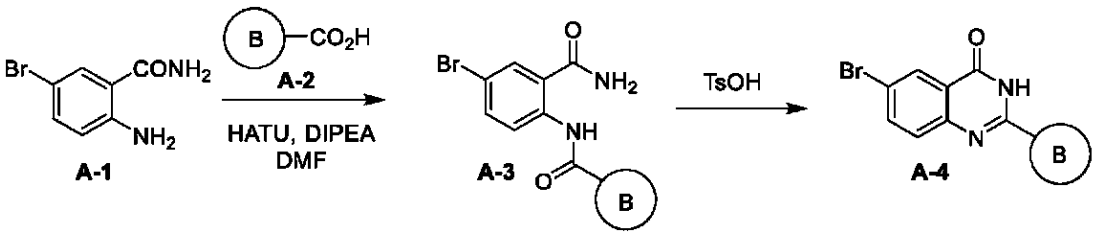
【０５３４】

プロトンＮＭＲ：^{1}Ｈ ＮＭＲスペクトルは、５ｍｍのｏ．ｄ．チューブ（Ｗｉｌｄｍａｄ）において２４℃にてＣＤＣｌ$_{3}$溶液中で記録し、^{1}Ｈについて４００ＭＨｚにてＢＲＵＫＥＲ ＡＶＡＮＣＥ ＮＥＯ４００上で集めた。化学シフト（δ）はテトラメチルシラン（ＴＭＳ＝０．００ｐｐｍ）に対して報告し、ｐｐｍで表す。

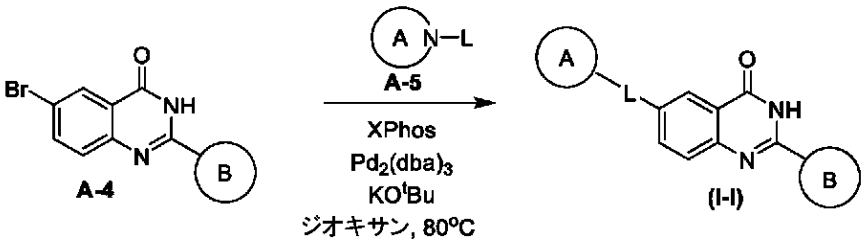
【０５３５】

ＬＣ／ＭＳ：液体クロマトグラフィー質量分析法（ＬＣ／ＭＳ）は、ＥＳＩ（＋）イオン化モード；流量＝１．２ｍＬ／分、移動相＝水又はＣＨ$_{3}$ＣＮ中の０．０５％ＴＦＡで作動するカラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ ＸＲ－ＯＤＳ（Ｃ１８、φ４．６×５０ｍｍ、３μｍ、１２０Å、４０℃）を使用してＳｈｉｍａｄｚｕ－２０２０ＥＶ上で；又はＥＳＩ（＋）イオン化モード；流量＝１．２ｍＬ／分、移動相Ａ：水／５ｍＭのＮＨ$_{4}$ＨＣＯ$_{3}$、移動相Ｂ：ＣＨ$_{3}$ＣＮで作動するカラム：Ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ ＨＰＨ－Ｃ１８（Ｃ１８、φ４．６×５０ｍｍ、３μｍ、１２０Å、４０℃）を使用してＳｈｉｍａｄｚｕ－２

０２０ＥＶ上で行った。
【０５３６】
分析的キラルＨＰＬＣ：分析的キラルＨＰＬＣは、流量＝１．２ｍＬ／分を伴うカラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＧ－３、ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ－３又はＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＯＪ－３を使用してＡｇｉｌｅｎｔ１２６０上で行った。移動相＝ＭＴＢＥ（ＤＥＡ）：ＥｔＯＨ＝５０：５０。
【０５３７】
分取ＨＰＬＣ精製：分取ＨＰＬＣ精製は、カラム：Ｘ－Ｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｃ１８　ＯＢＤ（１３０Å、５μｍ、３０ｍｍ×１５０ｍｍ）、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８（３０×１５０ｍｍ、５μｍ）、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８ＯＢＤ（５μｍ、１９ｍｍ×１５０ｍｍ）、又はＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８（３０×１５０ｍｍ、５μｍ）を使用してＷａｔｅｒｓ－２５４５又はＳｈｉｍａｄｚｕ上で行った。
【０５３８】
条件１：カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配１：８分で１０％Ｂから４０％Ｂまで。
【０５３９】
分取キラルＨＰＬＣ：キラルＨＰＬＣによる精製は、カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＧ－３、ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ－３又はＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＯＪ－３を使用してＧｉｌｓｏｎ－ＧＸ２８１上で行った。
【０５４０】
一般合成スキーム
本開示の化合物は、スキームＡ及びＢにおいて下記で例示する合成プロトコルを使用して調製し得る。
ステップ１及び２
【化４１５】



ステップ３
【化４１６】



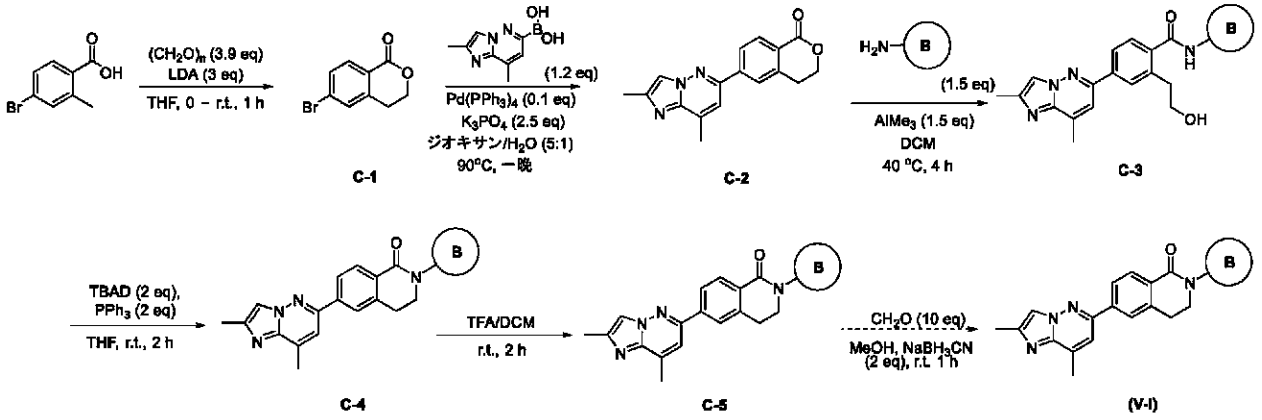
【０５４１】
スキームＡ。代表的な式（Ｉ）の化合物を調製する例示的な方法；式中、Ａ、Ｂ、及びＬは、本明細書に定義されている通りである。
【０５４２】
式（Ｉ－Ｉ）の化合物を調製する例示的な方法をスキームＡにおいて提供する。このス

キームにおいて、Ａ－３は、ヘキサフルオロホスフェートアザベンゾトリアゾールテトラメチルウラン（ＨＡＴＵ）、又は同様のカップリング剤、ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）、及びジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）の存在下でＡ－１をＡ－２と共にインキュベートすることによってステップ１において調製する。ＤＩＰＥＡ及びＤＭＦの適切な代替物をまた反応において使用し得る。ステップ２において、Ａ４を提供するために、Ａ－３は、トシル酸、又は同様の代替物による処理によって環化される。

【０５４３】

次に、ステップ３において、Ａ－４はＡ－５とカップリングされ、式（Ｉ－Ｉ）の化合物が提供される。このカップリング反応は、Pd_2（ｄｂａ）$_3$、ＸＰｈｏｓ、及びＫＯｔＢｕ又は同様の試薬の存在下で行い得る。Pd_2（ｄｂａ）$_3$に対する代替の触媒、例えば、任意の適切なパラジウム触媒をまた使用し得る。同様に、ＸＰｈｏｓと同様の他のリガンドをステップ３の反応において実施し得る。ステップ３の反応はジオキサン、又は同様の溶媒中で行われ、反応物は８０℃又は式（Ｉ－Ｉ）の化合物を提供するのに十分な温度まで加熱される。スキームＡにおける各出発材料及び／又は中間体は、標準的な保護基方法を使用して保護及び脱保護し得る。さらに、各中間体及び式（Ｉ）の最終化合物の精製及び特性決定は、任意の受け入れられている手順によって得てもよい。

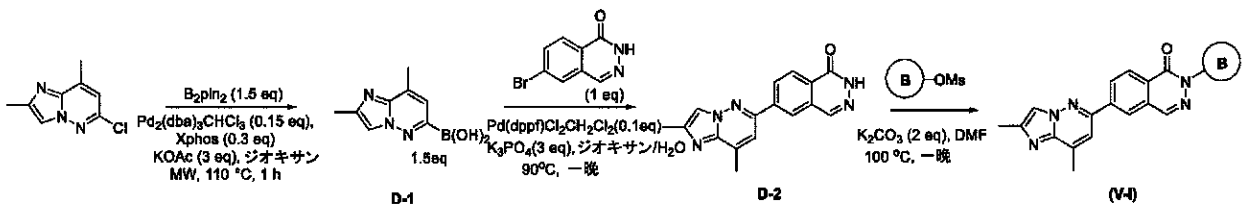
【化４１７】



【０５４４】

スキームＣ。代表的な式（Ｖ－Ｉ）の化合物を調製する例示的な方法；式中、Ｂは、本明細書に定義されている通りである。

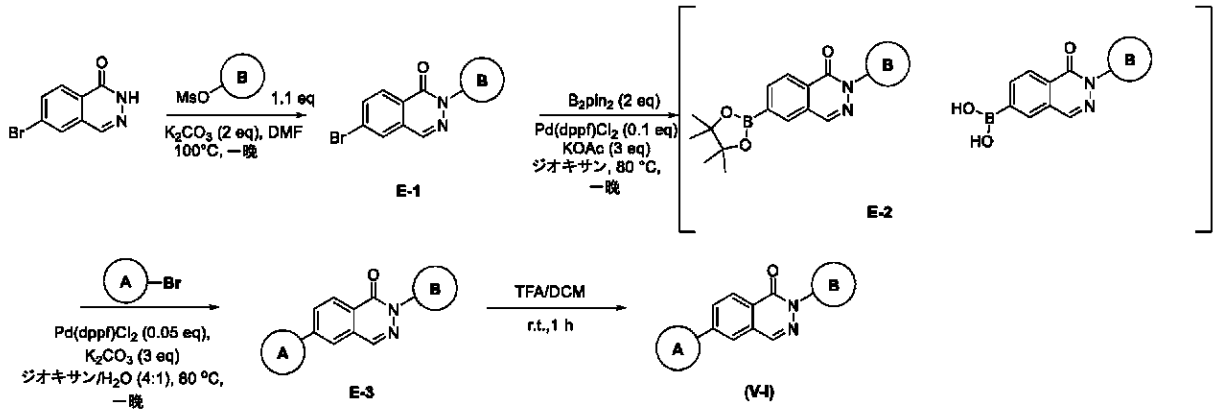
【化４１８】



【０５４５】

スキームＤ。代表的な式（Ｖ－Ｉ）の化合物を調製する例示的な方法；式中、Ｂは、本明細書に定義されている通りである。

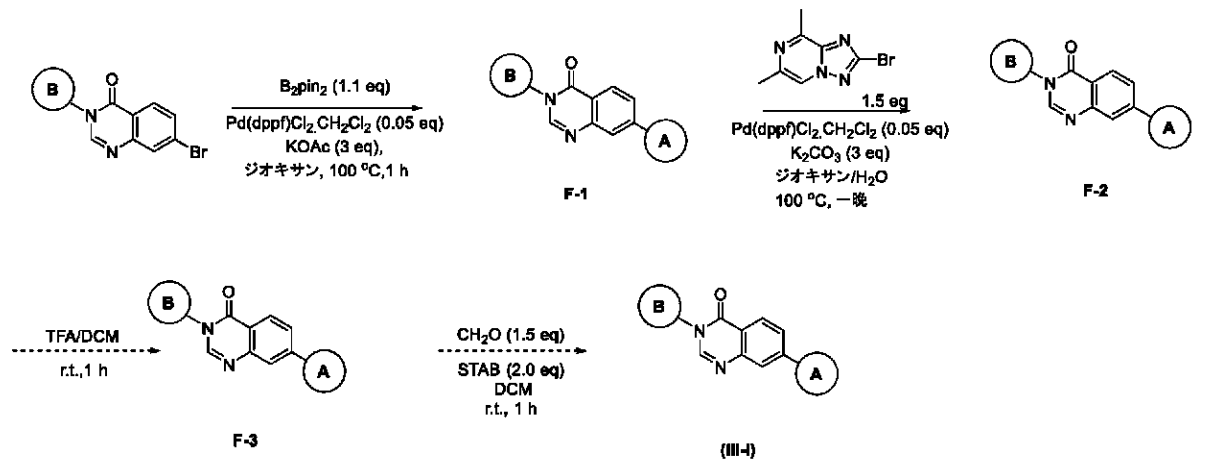
【化４１９】



【０５４６】

スキームＥ。代表的な式（Ｖ－Ｉ）の化合物を調製する例示的な方法；式中、Ａ及びＢのそれぞれは、本明細書に定義されている通りである。このスキームの最後のステップは、必要に応じて、酸に不安定な窒素保護基の脱保護が関与する（例えば、Ｂｏｃ）。

【化４２０】



【０５４７】

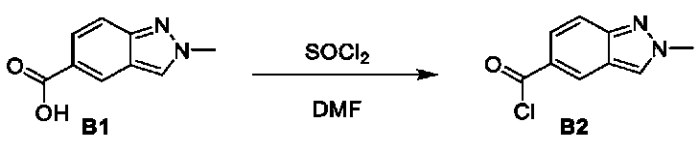
スキームＦ。代表的な式（ＩＩＩ－Ｉ）の化合物を調製する例示的な方法；式中、Ａ及びＢのそれぞれは、本明細書に定義されている通りである。このスキームの最後のステップは、必要に応じて、酸に不安定な窒素保護基の脱保護（例えば、Ｂｏｃ）、及び任意選択のメチル化が関与する。

【０５４８】

実施例１：化合物１０８の合成

中間体Ｂ２の合成

【化４２１】



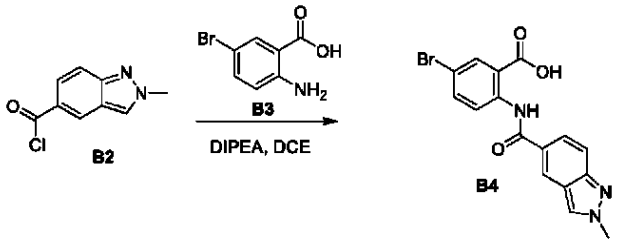
塩化チオニル（４ｍＬ）中の２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸（Ｂ１；２３０ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）の混合物を室温にて１６時間撹拌した。次いで、さらなる塩化チオニル（２ｍＬ）を滴下で添加し、それに続いて１滴のＤＭＦを加え、反応混合

物を８０℃にて４時間撹拌した。このように得られた溶液を冷却し、濃縮し、トルエン（３ｍＬ）を加えた。このように得られた懸濁液を濃縮乾燥し、次いで、トルエンとさらに２回同時蒸発させ、２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸（Ｂ２；２５４ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）を得て、これをそれ以上精製することなく次のステップで使用した。

【０５４９】

中間体Ｂ４の合成

【化４２２】

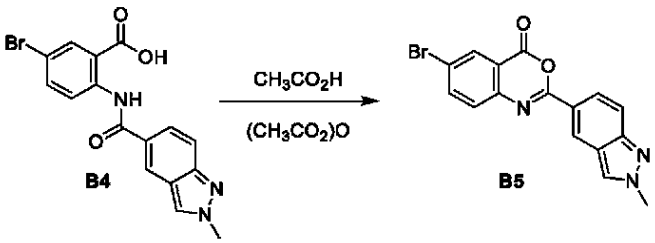


２－アミノ－５－ブロモ安息香酸（Ｂ３；２７９ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）を、０℃にてジクロロエタン（１３ｍＬ）中のメチル－２Ｈ－インダゾール－６－カルボニルクロリド（Ｂ２；２５４ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）に加え、それに続いてジイソプロピルエチルアミン（２５０μＬ、１．４３ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、反応物を室温へと温め、１６時間撹拌し、次いで、濃縮し、５－ブロモ－２－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）安息香酸（Ｂ４）を得て、これを次のステップにおいてそれ以上精製することなく使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：３７４．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５５０】

中間体Ｂ５の合成

【化４２３】

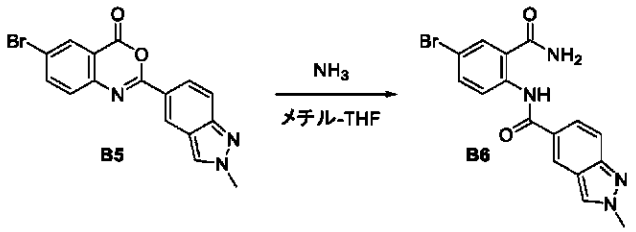


５－ブロモ－２－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）安息香酸（Ｂ４）を酢酸（１．５ｍＬ）及び無水酢酸（１．５ｍＬ）の混合物に加え、１００℃にて３時間撹拌し、次いで、氷中に注いだ。このように得られた沈殿物を濾過によって集め、水ですすぎ、乾燥させ、６－ブロモ－２－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－４Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，３］オキサジン－４－オン（Ｂ５；３８０ｍｇ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３５５．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，４００ＭＨｚ）：δ_{H}　８．６７（１Ｈ，ｓ），８．６２（１Ｈ，ｓ），８．２２（１Ｈ，ｓ），８．０８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），８．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ），７．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），７．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），４．２１（３Ｈ，ｓ）．

【０５５１】

中間体Ｂ６の合成

【化４２４】

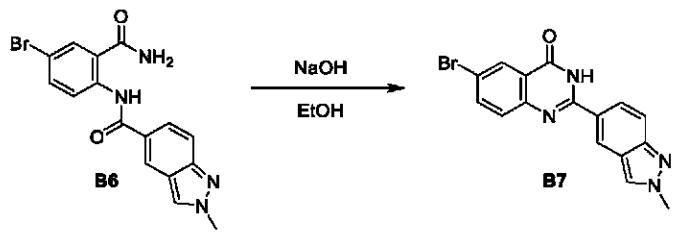


６－ブロモ－２－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－４Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，３］オキサジン－４－オン（Ｂ５；２００ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）の２－メチルテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）懸濁液を氷浴中で冷却し、混合物にアンモニアを５分間泡立てた。次いで、反応混合物を濃縮乾燥し、Ｎ－（４－ブロモ－２－カルバモイルフェニル）－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド（Ｂ６）を得て、これをそれ以上精製することなく次のステップで使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：３７３．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５５２】

中間体Ｂ７の合成

【化４２５】

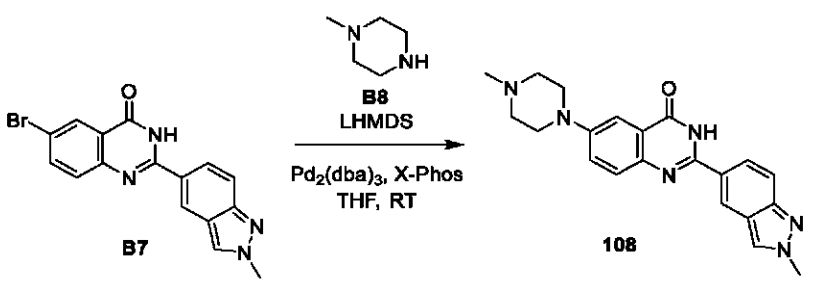


水酸化ナトリウム（２．３ｍＬ、４．６ｍｍｏｌ）の２Ｎ溶液をＮ－（４－ブロモ－２－カルバモイルフェニル）－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド（Ｂ６；１９０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）のエタノール（１１．２ｍＬ）懸濁液に加え、１６時間撹拌した。次いで、混合物を真空下で濃縮し、６ＮのＨＣｌで酸性化し、６のｐＨを達成した。このように得られた固体を濾過によって集め、乾燥させ、６－ブロモ－２－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（Ｂ７；１６５ｍｇ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３５４．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ$_{H}$ １２．６６（１Ｈ，ｓ），８．６４（１Ｈ，ｓ），８．５９（１Ｈ，ｓ），８．２１（１Ｈ，ｓ），８．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），７．９６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．６９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），４．２０（３Ｈ，ｓ）．

【０５５３】

化合物１０８の合成

【化４２６】



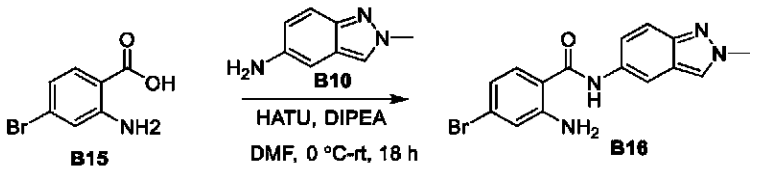
６－ブロモ－２－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（Ｂ７；７５ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１９．３ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）、及びＸ－Ｐｈｏｓ（２０．１ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）の混合物を排除し、アルゴンで３回パージした。無水テトラヒドロフラン（１０．５ｍＬ）を次いで加え、懸濁液にアルゴンを５分間泡立てた。Ｎ－メチルピペラジン（Ｂ８）を次いで加え、反応物を１０分間撹拌し、この後、ＬｉＨＭＤＳ（テトラヒドロフラン中の１Ｍ；１ｍＬ）を滴下で添加し、反応物を１６時間撹拌し、次いで、０℃へと冷却し、水でクエンチした。ＨＣｌの１Ｎ溶液でｐＨを７に調節し、混合物を濃縮した。水相をジクロロメタンで３回抽出し、次いで、濃縮乾燥した。このように得られた固体をジクロロメタン／メタノール（９／１；２０ｍＬ）中で撹拌し、濾過し、ジクロロメタン／メタノール（９／１）でさらにすすいだ。濾液を濃縮し、ジクロロメタン（１５～３０％）中のメタノールで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。回収した材料を酢酸エチル（５ｍＬ）中で撹拌し、濾過し、冷たい酢酸エチルですすぎ、２－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－６－（４－メチルピペラジン－１－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（化合物１０８；２２ｍｇ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（CH_3OH－ｄ４，４００ＭＨｚ）：δ_H ８．４１（２Ｈ，ｓ），８．００（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），７．７１－７－７５（２Ｈ，ｍ），７．６１－７．６３（２Ｈ，ｍ），４．２６（３Ｈ，ｓ），３．４３（４Ｈ，ｓ），２．８８（４Ｈ，ｓ），２．５４（３Ｈ，ｓ）．注：CH_3OH－d_4からの残留水と交換されるアミド－ＮＨ水素原子のシグナル。

【０５５４】

実施例２：化合物１５２の合成

中間体Ｂ１６の合成

【化４２７】

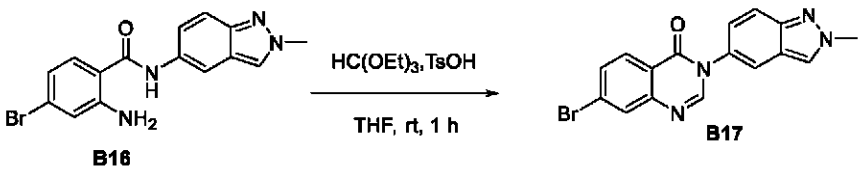


ジイソプロピルエチルアミン（１．６ｍＬ、９ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（１．３７ｇ、３．６ｍｍｏｌ）を、２－アミノ－４－ブロモ安息香酸（Ｂ１５；６５０ｍｇ、３ｍｍｏｌ）及び２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－アミン（Ｂ１０；４６５ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）のジメチルホルムアミド（１４ｍＬ）溶液へと逐次的に加え、混合物を０℃にて１時間撹拌し、次いで、室温へと温め、一晩撹拌した。酢酸エチル（１００ｍＬ）及び塩化アンモニウムの飽和溶液（１００ｍＬ）を混合物に加え、有機層を分離し、塩化アンモニウムの飽和溶液（５０ｍＬ）、飽和炭酸水素ナトリウム（５０ｍＬ）、及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、次いで、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、２－アミノ－４－ブロモ－Ｎ－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）ベンズアミド（Ｂ１６；１．１ｇ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：３４５．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５５５】

中間体Ｂ１７の合成

【化４２８】

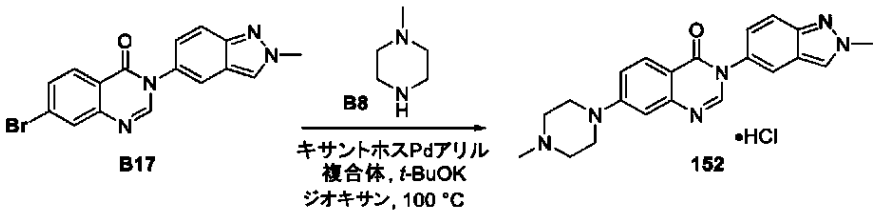


オルトギ酸トリエチル（４．３８ｇ、２９．６ｍｍｏｌ）及びトシル酸（６０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を２－アミノ－４－ブロモ－Ｎ－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）ベンズアミド（Ｂ１６；１ｇ、３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）溶液に加え、このように得られた混合物を室温にて１時間撹拌した。酢酸エチル（５０ｍＬ）を次いで加え、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム（２×５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、次いで、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、７－ブロモ－３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（Ｂ１７；０．８７ｇ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：３５５．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５５６】

化合物１５２の合成

【化４２９】



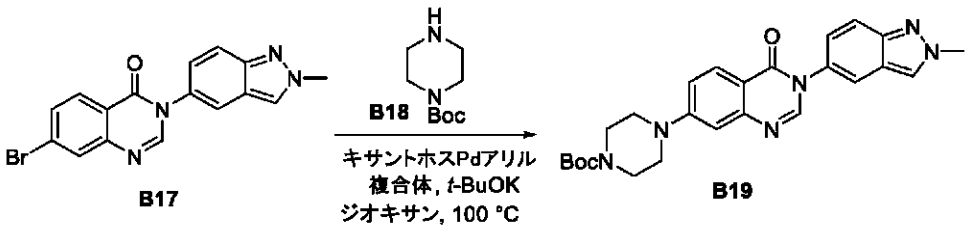
ジオキサン（５ｍＬ）中の７－ブロモ－３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（Ｂ１７；１００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、１－メチルピペラジン（Ｂ８；８４ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）、キサントホス－Ｐｄ－アリル複合体（２１ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及びカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（４７ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃へと２４時間加熱し、次いで、室温に冷却し、ジクロロメタンで希釈した。このように得られた混合物をＣｅｌｉｔｅを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、（５～５０％アセトニトリルの勾配を使用した）０．１％ＨＣｌ水溶液中のアセトニトリルで溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製し、３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－（４－メチルピペラジン－１－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（化合物１５２；２５ｍｇ）をＨＣｌ塩として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（CH_3OH-d_4，４００ＭＨｚ）：δ_H ９．３５（１Ｈ，ｓ），８．４１（１Ｈ，ｓ），８．２３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），７．９５（１Ｈ，ｓ），７．７９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），７．７４（１Ｈ，ｓ），７．４２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ），７．１５（１Ｈ，ｓ），５．０５（５Ｈ，ｍ），３．６８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ），３．４６（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ），３．２９（２Ｈ，ｍ），２．９８（３Ｈ，ｓ）．

【０５５７】

実施例３：化合物１５３の合成

中間体Ｂ１９の合成

【化４３０】



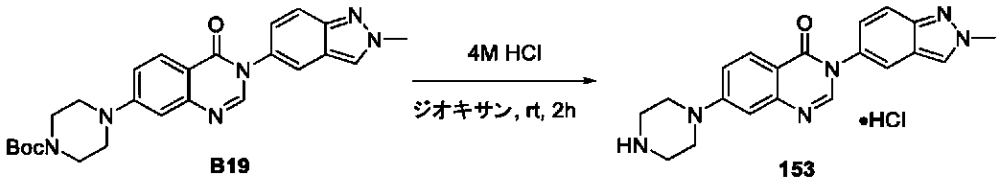
ジオキサン（５ｍＬ）中の７－ブロモ－３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（実施例３からのＢ１７；１００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（Ｂ１８；１５７ｍｇ、

０．８５ｍｍｏｌ）、キサントホス－Ｐｄ－アリル複合体（２１ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及びカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（４７ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃へと２４時間加熱し、次いで、室温に冷却し、ジクロロメタンで希釈した。混合物をＣｅｌｉｔｅを通して濾過し、減圧下で濃縮し、粗ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（Ｂ１９；１１０ｍｇ）を得て、これをそれ以上精製することなく次のステップで使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５５８】

化合物１５３の合成

【化４３１】



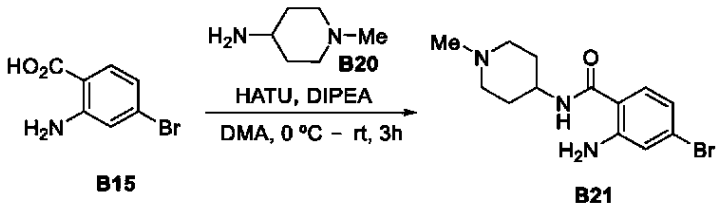
ジオキサン（３ｍＬ、１２ｍｍｏｌ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（Ｂ１９；１１０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）及び４ＭのＨＣｌの混合物を室温にて２時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、粗生成物を（５～５０％アセトニトリルの勾配を使用した）０．１％ＨＣｌ水溶液中のアセトニトリルで溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製し、３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－（ピペラジン－１－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（化合物１５３；３４ｍｇ）をＨＣｌ塩として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ$_{H}$　８．９４－８．９９（２Ｈ，ｍ），８．４７（１Ｈ，ｓ），８．３２（１Ｈ，ｓ），８．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ），７．８３（１Ｈ，ｓ），７．６９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），７．２８（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ），７．１１（１Ｈ，ｓ），４．２０（３Ｈ，ｓ），３．６３（４Ｈ，ｓ），３．２４（４Ｈ，ｓ）．

【０５５９】

実施例４：化合物１５６の合成

中間体Ｂ２１の合成

【化４３２】



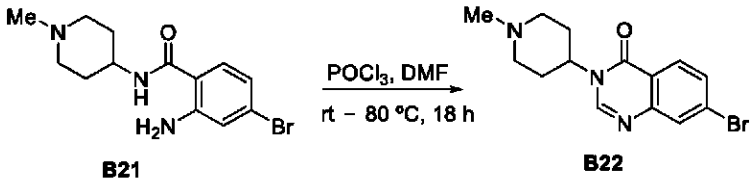
ジメチルアセトアミド（４．６ｍＬ）中の２－アミノ－４－ブロモ安息香酸（Ｂ１５；２００ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）及び４－アミノ－１－メチルピペリジン（Ｂ２０；１２０ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）の混合物を０℃に冷却した。次いで、ジイソプロピルエチルアミン（５００μＬ、２．８６ｍｍｏｌ）を、それに続いてＨＡＴＵ（３８８ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を滴下で添加し、このように得られた混合物を室温にて３時間撹拌した。酢酸エチル（２５ｍＬ）を次いで加え、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液（２５ｍＬ）、それに続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２５ｍＬ）、及びブライン（２５ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮し、２－アミノ－４－

ブロモ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンズアミド（Ｂ２１；１９９ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：３１２．１［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０５６０】

中間体Ｂ２２の合成

【化４３３】

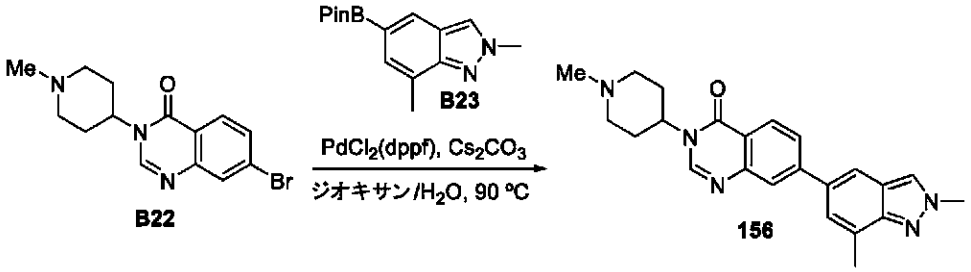


塩化ホスホリル（０．８５ｍＬ、６．２９ｍｍｏｌ）をジメチルホルムアミド（０．４８ｍＬ）に窒素雰囲気下にて加え、このように得られた混合物を室温にて４０分間撹拌した。２－アミノ－４－ブロモ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンズアミド（Ｂ２１；６５ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を次いで加え、反応混合物を室温にて３０分間撹拌し、次いで、８０℃へと一晩加熱した。次いで、混合物を酢酸エチル（１５ｍＬ）及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で希釈した。水層を酢酸エチル（３×１５ｍＬ）で洗浄し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮し、７－ブロモ－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（Ｂ２２；５５ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：３２２．１［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０５６１】

化合物１５６の合成

【化４３４】



ジオキサン（２．５ｍＬ）及びH_2O（０．２ｍＬ）中の７－ブロモ－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（Ｂ２２；５５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、２，７－ジメチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２Ｈ－インダゾール（Ｂ２３；５１ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（１４ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１１１ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の混合物を９０℃へと１６時間加熱し、次いで、室温へと冷却した。反応混合物をジメチルホルムアミドに溶解し、ジメチルホルムアミドを溶離液として使用してＣｅｌｉｔｅを通して濾過した。濾液を真空下で濃縮し、１ＭのＨＣｌ水溶液（２０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（３×１５ｍＬ）で洗浄した。水層を真空下で濾過し、炭酸ナトリウムで中和し、このように得られた懸濁液をジクロロメタン（３×１５ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮し、７－（２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（化合物１５６；５３ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３８８．２［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ ＮＭＲ（CH_3OH－d_4，４００ＭＨｚ）：δ ８．４０（１Ｈ，ｓ），８．２８（２Ｈ，ｓ），７．９１（３Ｈ，ｓ），７．４７（１Ｈ，ｓ），４．７５（１Ｈ，ｍ）４．２５（３Ｈ，ｓ），３．０７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ），２．６４（３Ｈ，ｓ），２．３７

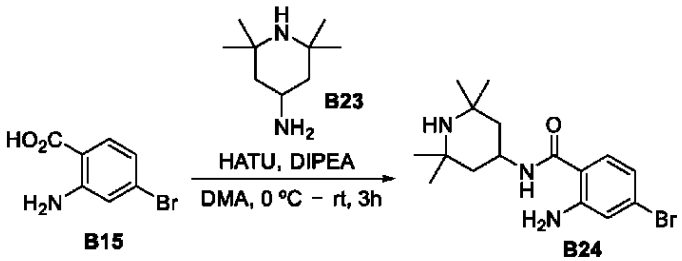
（３Ｈ，ｓ），２．２７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ），２．１６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１５．０Ｈｚ），１．９７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ）．

【０５６２】

実施例５：化合物１５７の合成

中間体Ｂ２４の合成

【化４３５】

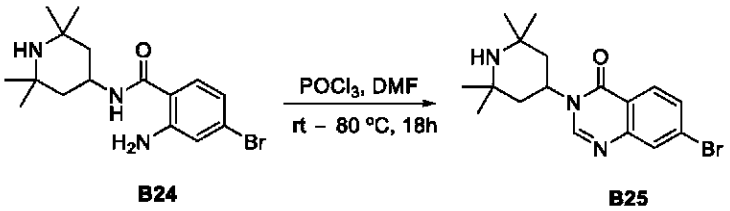


ジメチルアセトアミド（２．３ｍＬ）中の２－アミノ－４－ブロモ安息香酸（Ｂ１５；１００ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）及び２，２，６，６－テトラメチルピペリジン－４－アミン（Ｂ２３；８０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）の混合物を０℃に冷却し、次いで、ジイソプロピルエチルアミン（２５０μＬ、１．４３ｍｍｏｌ）、それに続いてＨＡＴＵ（１９４ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）を滴下で添加した。次いで、混合物を室温にて３時間撹拌し、次いで、酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液（２０ｍＬ）、それに続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）、及びブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮し、２－アミノ－４－ブロモ－Ｎ－（２，２，６，６－テトラメチルピペリジン－４－イル）ベンズアミド（Ｂ２４；１５３ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：３５４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５６３】

中間体Ｂ２５の合成

【化４３６】

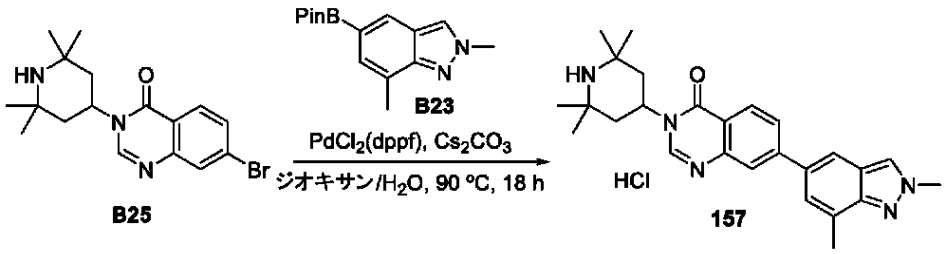


塩化ホスホリル（０．８６ｍＬ、６．３７ｍｍｏｌ）をジメチルホルムアミド（０．５３ｍＬ）に窒素雰囲気下にて加え、このように得られた溶液を室温にて４０分間撹拌した。２－アミノ－４－ブロモ－Ｎ－（２，２，６，６－テトラメチルピペリジン－４－イル）ベンズアミド（Ｂ２４；６９ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を次いで加え、このように得られた混合物を室温にて４０分間撹拌し、次いで、８０℃へと一晩加熱した。反応混合物を酢酸エチル（１５ｍＬ）及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で希釈した。水層を酢酸エチル（３×１５ｍＬ）で洗浄し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮し、７－ブロモ－３－（２，２，６，６－テトラメチルピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（Ｂ２５；６０ｍｇ、０．１６５ｍｍｏｌ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：３６４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５６４】

化合物１５７の合成

【化４３７】



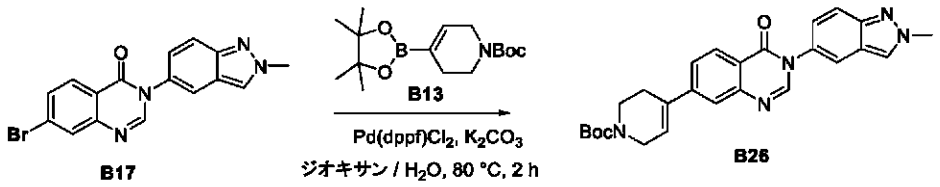
ジオキサン（２．２ｍＬ）及びＨ２Ｏ（０．２ｍＬ）中の７－ブロモ－３－（２，２，６，６－テトラメチルピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（Ｂ２５；６０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、２，７－ジメチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２Ｈ－インダゾール（Ｂ２３；５０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ２（ｄｐｐｆ）（１４ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（１１０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の混合物を９０℃へと１６時間加熱し、次いで、室温へと冷却した。このように得られた混合物を、酢酸エチルを溶離液として使用してＣｅｌｉｔｅを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣は、（５～７０％アセトニトリルの勾配を使用した）０．１％ＨＣｌ水溶液中のアセトニトリルで溶出するＣ１８カラムを使用した逆相クロマトグラフィーによって精製した。生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥し、７－（２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－３－（２，２，６，６－テトラメチルピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン塩酸塩（化合物１５７；１９ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４３０．３［Ｍ＋Ｈ］＋．１Ｈ　ＮＭＲ（ＣＨ３ＯＨ－ｄ４，４００ＭＨｚ）：δ　９．２６（１Ｈ，ｓ），８．５６（１Ｈ，ｓ），８．４１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），８．０４－８．０６（２Ｈ，ｍ），７．９９（１Ｈ，ｓ），７．７８（１Ｈ，ｓ），７．６５（１Ｈ，ｓ），５．３１（１Ｈ，ｓ），４．３４（３Ｈ，ｓ），２．６９（３Ｈ，ｓ），２．６５（１Ｈ，ｓ），２．４６（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ），２．２１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ），１．６５（６Ｈ，ｓ），１．５９（６Ｈ，ｓ）．

【０５６５】

実施例６：化合物１５８の合成

中間体Ｂ２６の合成

【化４３８】



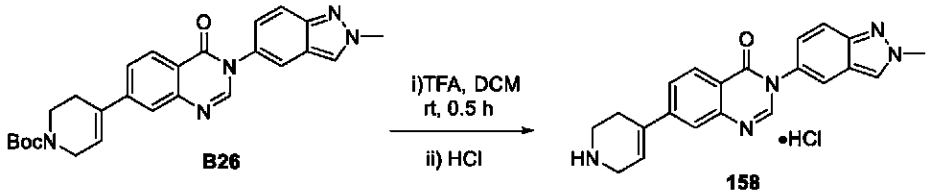
ジオキサン（１０ｍＬ）及びＨ２Ｏ（２ｍＬ）中の７－ブロモ－３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（実施例３からのＢ１７；３００ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（Ｂ１３；２６１ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（２０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（３５０ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃へと２時間加熱し、次いで、室温へと冷却した。混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、ジクロロメタン中のメタノール（０～１０％）で溶出するシリ

カゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（Ｂ２６；２６０ｍｇ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４５８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５６６】

化合物１５８の合成

【化４３９】



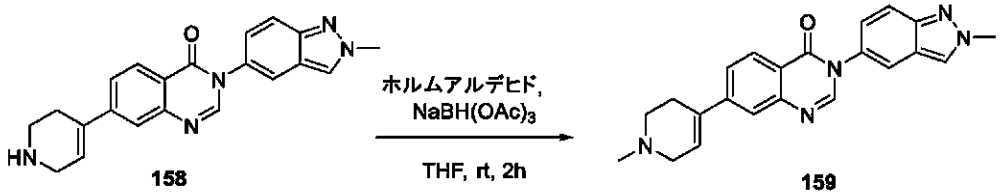
B26　158

トリフルオロ酢酸（３ｍＬ、３９ｍｍｏｌ）を、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（Ｂ２６；９２ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３ｍＬ）溶液に加え、反応混合物を室温にて０．５時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗生成物を、（５～５０％アセトニトリルの勾配を使用した）０．１％ＨＣｌ水溶液中のアセトニトリルで溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製し、３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（化合物１５８；３３ｍｇ）をＨＣｌ塩として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３５８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ$_{H}$　９．０２（２Ｈ，ｓ），８．４９（１Ｈ，ｓ），８．４１（１Ｈ，ｓ），８．１９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．８８（１Ｈ，ｓ），７．６９－７．７６（３Ｈ，ｍ），７．３１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．５２（１Ｈ，ｓ），４．２１（３Ｈ，ｓ），３．３６（２Ｈ，ｓ），２．８０（２Ｈ，ｓ）．注：２個の水素原子のシグナルは重水素化溶媒からの残留水ピークと重複している。

【０５６７】

実施例７：化合物１５９の合成

【化４４０】



158　159

３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（実施例９からの化合物１５８；１００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及びホルムアルデヒド（水中３７％、１０３ｍｇ、０．０８５ｍＬ、１．２７ｍｍｏｌ）の混合物を室温にて１時間撹拌した。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを混合物に加え、室温にてさらに１時間撹拌した。次いで、混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２×５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、ジクロロメタン中のメタノール（１～１０％）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、７－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（化合物１５９；２３ｍｇ

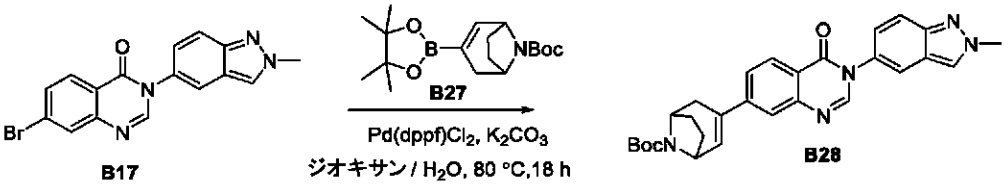
）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＨ$_{3}$ＯＨ－ｄ$_{4}$：ＣＤＣｌ$_{3}$（９：１），４００ＭＨｚ）：δ$_{Ｈ}$　８．２９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ），８．２４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．６９－７．７９（４Ｈ，ｍ），７．３３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），６．４２（１Ｈ，ｓ），４．２６（３Ｈ，ｓ），３．２３（２Ｈ，ｓ），２．７８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），２．７２（２Ｈ，ｓ），２．４３（３Ｈ，ｓ）．

【０５６８】

実施例８：化合物１６０の合成

中間体Ｂ２８の合成

【化４４１】

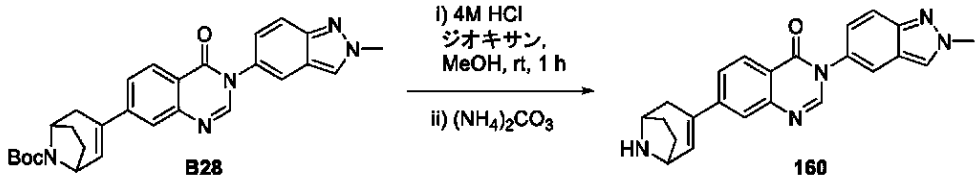


ジオキサン（５０ｍＬ）及びＨ$_{2}$Ｏ（１ｍＬ）中の７－ブロモ－３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（実施例３からのＢ１７；２００ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクター２－エン－８－カルボキシレート（Ｂ２７；１８９ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（４０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２３４ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃にて１８時間撹拌し、次いで、室温に冷却した。混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム（２５ｍＬ）及びブライン（２５ｍＬ）で洗浄した。次いで、有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－イル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクター２－エン－８－カルボキシレート（Ｂ２８；２６０ｍｇ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４８４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５６９】

化合物１６０の合成

【化４４２】



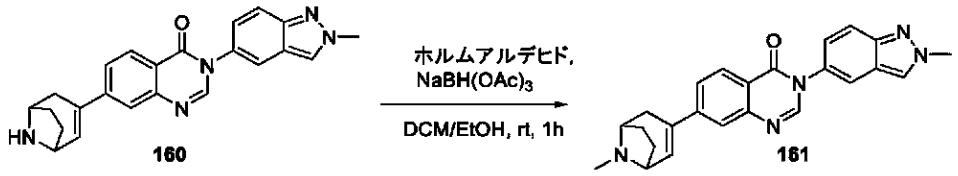
ジオキサン（４ｍＬ）中のＨＣｌの４Ｍ溶液を、ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－イル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクター２－エン－８－カルボキシレート（Ｂ２８；９２ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）のメタノール（２ｍＬ）溶液に加え、このように得られた混合物を室温にて１時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を、（５～５０％アセトニトリルの勾配を使用した）０．１％ギ酸水溶液中のアセトニトリルで溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製し、固体を得て、これを次いで、水（３ｍＬ）に溶解し、炭酸アンモニウム（２０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）で中和し、凍結乾燥し、７－（８－アザビシクロ［３．２．１］オクター２－エン－３－イル）－３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（化合物１６０；１１ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３８４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　Ｎ

ＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，４００ＭＨｚ）：δ$_H$　８．４８（１Ｈ，ｓ），８．３９（１Ｈ，ｓ），８．１３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．８７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ），７．６８－７．７１（３Ｈ，ｍ），７．３０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．０Ｈｚ），６．７９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），４．２１（３Ｈ，ｓ），４．０１－４．０８（２Ｈ，ｍ），２．９７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．３，４．４Ｈｚ），２．０１－２．０８（２Ｈ，ｍ），１．８９－１．９６（１Ｈ，ｍ），１．７１－１．７７（１Ｈ，ｍ）．注：２個の水素原子のシグナルは残留ＤＭＳＯ－ｄ$_5$の溶媒ピークと重複している。

【０５７０】

実施例９：化合物１６１の合成

【化４４３】



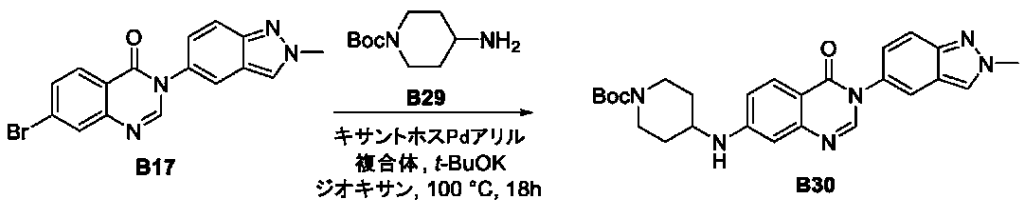
ジクロロメタン（６ｍＬ）及びエタノール（２ｍＬ）中の７－（８－アザビシクロ［３．２．１］オクター２－エン－３－イル）－３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（実施例１１からの化合物１６０；５０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及びホルムアルデヒド（水中３７％、０．０５ｍＬ、０．６０ｍｍｏｌ）の混合物を室温にて１時間撹拌した。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１５１ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）を混合物に加え、さらに１時間撹拌した。混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２×５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、（５～５０％アセトニトリルの勾配を使用した）０．１％ＨＣｌ水溶液中のアセトニトリルで溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製し、固体を得て、これを水（３ｍＬ）に溶解し、炭酸アンモニウム（２０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）で中和し、凍結乾燥した。次いで、このように得られた固体を水（２×１ｍＬ）で洗浄し、濾過し、乾燥させ、３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－（８－メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクター２－エン－３－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（化合物１６１；１４ｍｇ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，４００ＭＨｚ）：δ$_H$　８．４９（１Ｈ，ｓ），８．４２（１Ｈ，ｓ），８．１８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．８８（１Ｈ，ｓ），７．６９－７．７９（３Ｈ，ｍ），７．３０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．１，１．９Ｈｚ），６．８１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），４．２７－４．３０（１Ｈ，ｍ），４．２１（３Ｈ，ｓ），４．０７－４．１７（１Ｈ，ｍ），３．０９－３．２４（１Ｈ，ｍ），２．７２－２．８６（５Ｈ，ｍ），２．１８－２．３９（２Ｈ，ｍ），１．９３－２．００（１Ｈ，ｍ）．

【０５７１】

実施例１０：化合物１６２の合成

中間体Ｂ３０の合成

【化４４４】



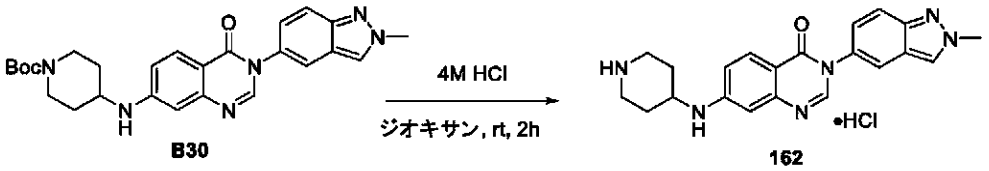
ジオキサン（５ｍＬ）中の７－ブロモ－３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－

イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（実施例３からのＢ１７；５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペラジン－１－カルボキシレート（Ｂ２９；５６ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、キサントホス－Ｐｄ－アリル複合体（１１ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）及びカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２４ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃へと２４時間加熱し、次いで、室温に冷却し、ジクロロメタンで希釈した。このように得られた混合物をＣｅｌｉｔｅを通して濾過し、減圧下で濃縮し、粗ｔｅｒｔ－ブチル４－（（３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（Ｂ３０；６４ｍｇ）を得て、これをそれ以上精製することなく次のステップで使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４７５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５７２】

化合物１６２の合成

【化４４５】

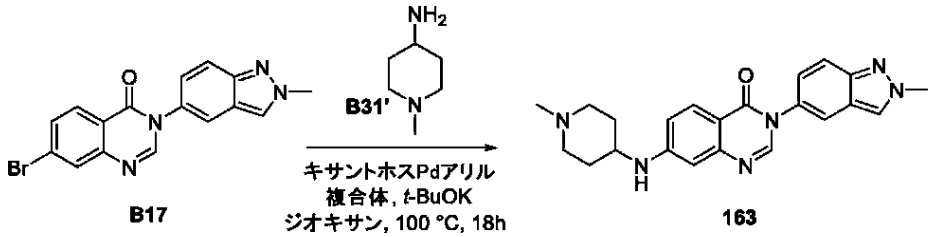


ジオキサン（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（Ｂ３０；６４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及び４ＭのＨＣｌの混合物を室温にて２時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、粗生成物を、（５～５０％アセトニトリルの勾配を使用した）０．１％ＨＣｌ水溶液中のアセトニトリルで溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製し、３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－（ピペラジン－１－イルアミノ）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（化合物１６２；２２ｍｇ）をＨＣｌ塩として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CH_3OH-d_4，４００ＭＨｚ）：δ_H ８．７７（１Ｈ，ｓ），８．３６（１Ｈ，ｓ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），７．８６（２Ｈ，ｓ），７．７６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），７．３３－７．３６（１Ｈ，ｍ），６．９８－７．０１（１Ｈ，ｍ），６．７８（１Ｈ，ｓ），４．２７（３Ｈ，ｓ），３．８２－３．８７（１Ｈ，ｍ），３．４６－３．５１（２Ｈ，ｍ），３．１７－３．２４（２Ｈ，ｍ），２．２８－２．３４（２Ｈ，ｍ），１．７５－１．８２（２Ｈ，ｍ）．注：CH_3OH-d_4からの残留水と交換されたＨＣｌ塩の水素原子についてのシグナル。

【０５７３】

実施例１１：化合物１６３の合成

【化４４６】



ジオキサン（１５ｍＬ）中の７－ブロモ－３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（実施例３からのＢ１７；３００ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）、１－メチルピペリジン－４－アミン（Ｂ３１’；１４５ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）、キサントホス－Ｐｄ－アリル複合体（３２ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）及びカリ

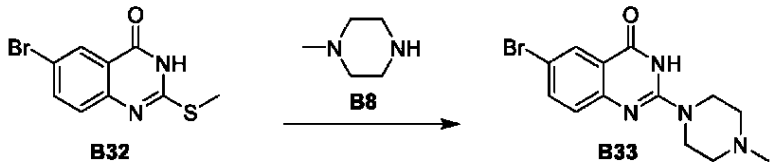
ウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１４２ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃にて１８時間撹拌し、次いで、室温に冷却し、ジクロロメタンで希釈した。混合物をＣｅｌｉｔｅを通して濾過し、減圧下で濃縮し、（５～５０％アセトニトリルの勾配を使用した）０．１％ギ酸水溶液中のアセトニトリルで溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製し、固体を得て、これを水（３ｍＬ）に溶解し、炭酸アンモニウム（２０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）で中和し、凍結乾燥し、３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－（（１－メチルピペリジン－４－イル）アミノ）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（化合物１６３；２７ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３８９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ$_{H}$　８．４５（１Ｈ，ｓ），８．１７（１Ｈ，ｓ），７．８３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ），７．７９（１Ｈ，ｓ），７．６６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ），７．２４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．８３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ），６．６３－６．６５（２Ｈ，ｍ），４．２０（３Ｈ，ｓ），２．７６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ），２．１９（３Ｈ，ｓ），２．０８（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ），１．９２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ），１．４０－１．４９（２Ｈ，ｍ）．注：１個の水素原子のシグナルはＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$からの残留水と重複している。

【０５７４】

実施例１２：化合物１６５の合成

中間体Ｂ３３の合成

【化４４７】

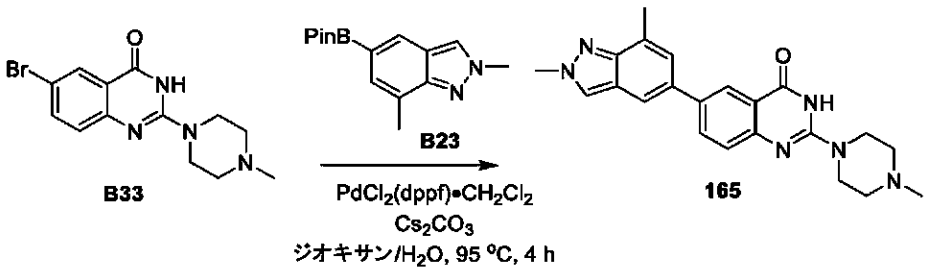


６－ブロモ－２－（メチルチオ）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（Ｂ３２；１１４ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）及びＮ－メチルピペラジン（Ｂ８；２ｍＬ）の混合物を１３０℃にて２４時間撹拌し、次いで、冷却した。次いで、混合物をジエチルエーテルに懸濁し、１時間撹拌した。固体を濾過によって集め、ジエチルエーテルですすぎ、次いで、ジクロロメタン／メタノールに溶解し、ジクロロメタン中のメタノール（１～２０％）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、６－ブロモ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（Ｂ３３；３８ｍｇ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３２３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ$_{H}$　１１．５２（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），７．９５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．７０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．４Ｈｚ），７．２１（１Ｈ，ｓ），３．６１（４Ｈ，ｓ），２．３６（４Ｈ，ｓ），２．１９（３Ｈ，ｓ）．注：Ｂ３２は、Ｅｒｂ．Ｂ．，ｅｔ　ａｌ，Ｊ．Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ　Ｃｈｅｍ．２０００，３７（２），２５３－２６０において概要を述べた手順によって調製した。

【０５７５】

化合物１６５の合成

【化４４８】



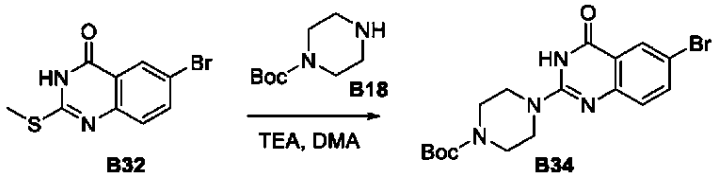
ふたの付いたバイアルにおけるジオキサン（８００μＬ）及び水（４０μＬ）中の６－ブロモ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（Ｂ３３；３８ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、２，７－ジメチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２Ｈ－インダゾール（Ｂ２３；３５．２ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（７６ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）及び$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2（９．６ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）の混合物をアルゴンで１０分間パージし、次いで、９５℃にて４時間撹拌した。次いで、混合物を冷却し、ジメチルホルムアミドを加え、混合物をＣｅｌｉｔｅを通して濾過し、ジメチルホルムアミドですすいだ。次いで、濾液を濃縮し、ジクロロメタン中のメタノール（５～２０％）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。回収した材料を酢酸エチルに懸濁し、０℃にて３０分間撹拌し、固体を濾過によって集め、冷たい酢酸エチルですすぎ、６－（２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（化合物１６５；２５ｍｇ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３８９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ_H　１１．４２（１Ｈ，ｓ），８．３３（１Ｈ，ｓ），８．１６（１Ｈ，ｓ），７．９５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．８０（１Ｈ，ｓ），７．３８（１Ｈ，ｓ），７．３４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），４．１８（３Ｈ，ｓ），３．６２（４Ｈ，ｂｒ　ｓ），２．５６（３Ｈ，ｓ），２．３８（４Ｈ，ｂｒｓ），２．２０（３Ｈ，ｓ）．

【０５７６】

実施例１３：化合物１６６の合成

中間体Ｂ３４の合成

【化４４９】

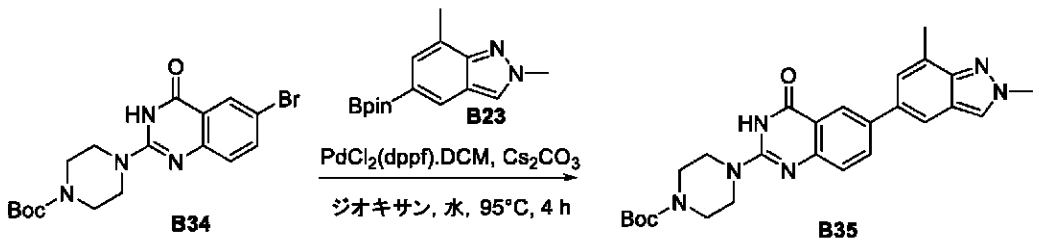


ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（２５８ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．１９ｍＬ、１．４ｍｍｏｌ）を６－ブロモ－２－（メチルチオ）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（実施例１６からのＢ３２；１８８ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）のジメチルアセトアミド（１．５ｍＬ）溶液に加え、反応混合物を１２０℃へと５日間加熱した。次いで、混合物を濃縮し、シリカゲル上で懸濁させ、ジクロロメタン中のメタノール（０～４％）で溶出するＲｅｄｉｓｅｐ　Ｇｏｌｄカラム（１２ｇ）上の順相クロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートを固体として得た（Ｂ３４；７８ｍｇ）。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４０９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５７７】

中間体Ｂ３５の合成

【化４５０】

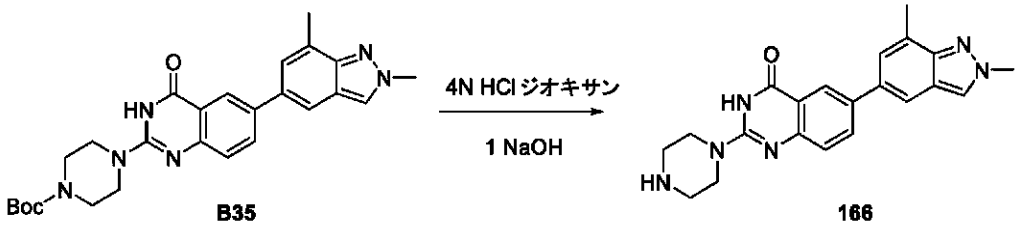


ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（Ｂ３４；８４ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、２，７－ジメチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２Ｈ－インダゾール（Ｂ２３；６７ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、ジオキサン（２．１ｍＬ）、水（０．１ｍＬ）、炭酸セシウム（１６８ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）及び$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）・ＤＣＭ（１６．８ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の混合物をアルゴンで１０分間パージし、次いで、９５℃へと４時間加熱した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、ジメチルホルムアミドを加え、１Ｎの塩酸を使用してｐＨを７に調節した。次いで、混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）を通して濾過し、ジメチルホルムアミドですすぎ、濾液を濃縮した。粗材料をシリカゲル上で懸濁させ、ジクロロメタン中のメタノール（２～６％）で溶出するＲｅｄｉｓｅｐ　Ｇｏｌｄカラム（１２ｇ）上で精製した。次いで、回収した材料を酢酸エチル中で３０分間撹拌し、０℃へと冷却し、真空濾過によって集めた。固体を冷たい酢酸エチルですすぎ、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（Ｂ３５；７０．７ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４７５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ_H　１１．５０（１Ｈ，ｓ），８．３３（１Ｈ，ｓ），８．１７（１Ｈ，ｓ），７．９６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．８１（１Ｈ，ｓ），７．３６－７．３８（２Ｈ，ｍ），４．１８（３Ｈ，ｓ），３．６２（４Ｈ，ｓ），３．１４（４Ｈ，ｓ），２．５６（３Ｈ，ｓ），１．４２（９Ｈ，ｓ）．

【０５７８】

化合物１６６の合成

【化４５１】



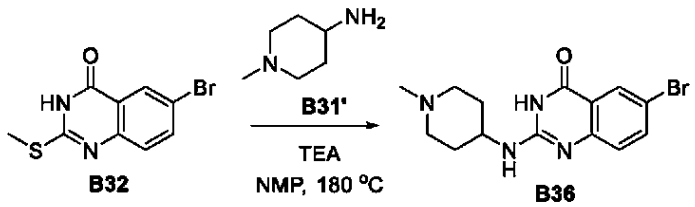
ジオキサン中の塩酸（４Ｎ、２ｍＬ、７８ｍｍｏｌ）をｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（Ｂ３６；６８ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）に加え、混合物を室温にて２４時間撹拌し、次いで、濃縮乾燥した。次いで、材料を水に加え、１Ｎの水酸化ナトリウムを使用してｐＨを６へと調節した。このように得られた固体を２時間撹拌し、濾過によって集め、冷水ですすぎ、乾燥させ、６－（２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（ピペラジン－１－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（化合物１６６；２２ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ_H　８．３３（１Ｈ，ｓ），８．１５（１Ｈ，ｓ），７．９４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），７．８０（１Ｈ，ｓ），７．３８（１Ｈ，ｓ），７．３４（１Ｈ，ｍ），４．１８（３Ｈ，ｓ），３．５８（４Ｈ，ｓ），２．７９（４Ｈ，ｓ），２．５６（３Ｈ，ｓ）．

【０５７９】

実施例１４：化合物１６７の合成

中間体Ｂ３６の合成

【化４５２】

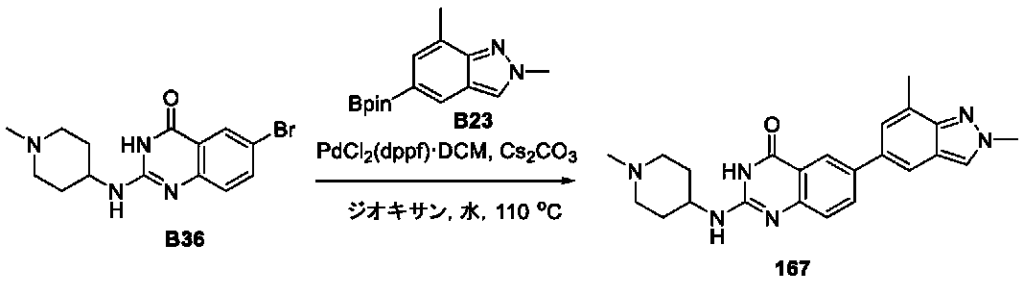


トリエチルアミン（０．５ｍＬ、０．３５ｍｍｏｌ）をＮ－メチル－２－ピロリドン（１．８ｍＬ）中の６－ブロモ－２－（メチルチオ）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（実施例１６からのＢ３２；２４０ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）及び１－メチルピペリジン－４－アミン（Ｂ３１’；０．５ｍＬ、０．３５ｍｍｏｌ）の混合物に加え、このように得られた混合物を１８０℃へと１２時間加熱した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、水を加え、固体を真空濾過によって集めた。次いで、粗材料を乾燥させ、シリカゲル上で懸濁させ、ジクロロメタン中のメタノール（７．５～３０％）で溶出するＲｅｄｉｓｅｐカラム（１２ｇ）上のカラムクロマトグラフィーによって精製し、（Ｂ３６；５０ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：３３６．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５８０】

化合物１６７の合成

【化４５３】



６－ブロモ－２－（（１－メチルピペリジン－４－イル）アミノ）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（Ｂ３６；４８ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、２，７－ジメチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２Ｈ－インダゾール（Ｂ２３；４６ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１１５ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）・ＤＣＭ（１１．５ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）のジオキサン（１．４ｍＬ）及び水（０．０７ｍＬ）懸濁液にアルゴンを１０分間泡立て、次いで、混合物を１１０℃に加熱し、２０時間撹拌した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、ジメチルホルムアミドを加え、混合物のｐＨを１Ｎの塩酸を使用して７に調節した。懸濁液をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）を通して濾過し、ジメチルホルムアミドですすぎ、濾液を濃縮した。回収した材料を、（０～５０％アセトニトリルの勾配を使用した）H_2O中の０．１％トリフルオロ酢酸／アセトニトリル中の０．１％トリフルオロ酢酸で溶出するＲｅｄｉｓｅｐ　Ｃ－１８カラム（１５．５ｇ）上のクロマトグラフィーによって精製した。次いで、選択した画分を凍結乾燥し、このように得られた固体を水に加え、１Ｎの水酸化ナトリウムで中和し、濾過によって集め、６－（２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（（１－メチルピペリジン－４－イル）アミノ）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（化合物１６７；５．２ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４０３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ_H　１０．６４（１Ｈ，ｓ），８．３２－８．３２（１Ｈ，ｍ），８．１２（１Ｈ，ｓ），７．９１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．３Ｈｚ），７．７７（１Ｈ，ｓ），７．３５（１Ｈ，ｓ），７．３１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），６．２７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），４．１７（３Ｈ，ｓ），３．８２（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），２．７２（２Ｈ，ｓ），２．５５（３

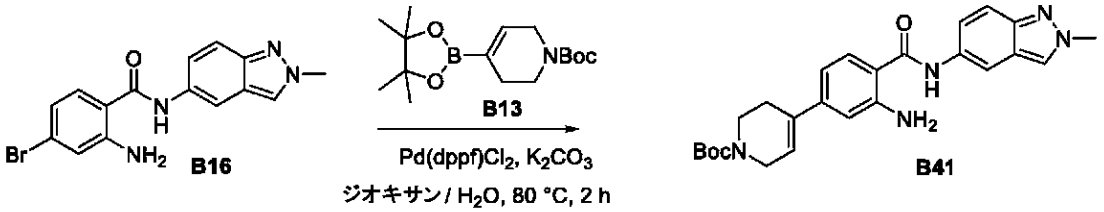
Ｈ，ｓ），２．２１（３Ｈ，ｓ），２．１５（２Ｈ，ｂｒ　ｓ），１．９４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ），１．４５－１．５３（２Ｈ，ｍ）．

【０５８１】

実施例１５：化合物１８２の合成

中間体Ｂ４１の合成

【化４５４】

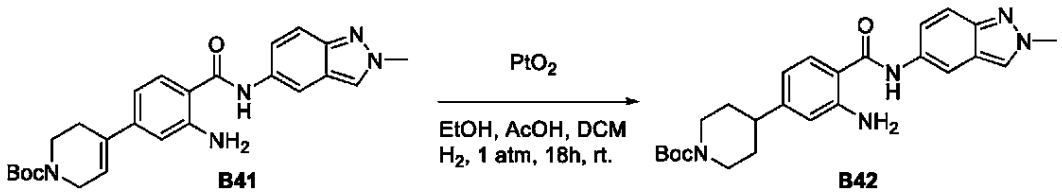


ジオキサン（２０ｍＬ）及びH_2O（４ｍＬ）中の２－アミノ－４－ブロモ－Ｎ－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）ベンズアミド（実施例２からのＢ１６；１ｇ、２．９ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（Ｂ１３；８９５ｍｇ、２．９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１００ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１．２ｇ、８．６９ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃へと２時間加熱し、次いで、室温へと冷却した。混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム（５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、ジクロロメタン中のメタノール（０～１０％）で溶出する順相クロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノ－４－（（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）カルバモイル）フェニル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（Ｂ４１；２６０ｍｇ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４４８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５８２】

中間体Ｂ４２の合成

【化４５５】

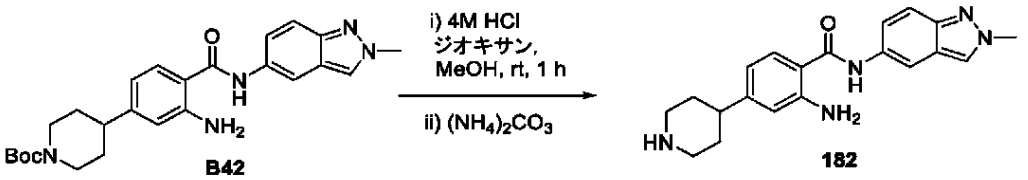


ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノ－４－（（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）カルバモイル）フェニル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（Ｂ４１；１２０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）をエタノール（５ｍＬ）及びジクロロメタン（２ｍＬ）の混合物に溶解し、酢酸（０．５ｍＬ）及び二酸化白金（２０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を加えた。このように得られた混合物を水素（１ａｔｍ）下で１８時間撹拌した。Ｃｅｌｉｔｅ（１００ｍｇ）を次いで加え、混合物をＣｅｌｉｔｅを通して濾過し、ジクロロメタン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで、濾液を減圧下で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノ－４－（（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）カルバモイル）フェニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（Ｂ４２；１１５ｍｇ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４５０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５８３】

化合物１８２の合成

【化４５６】



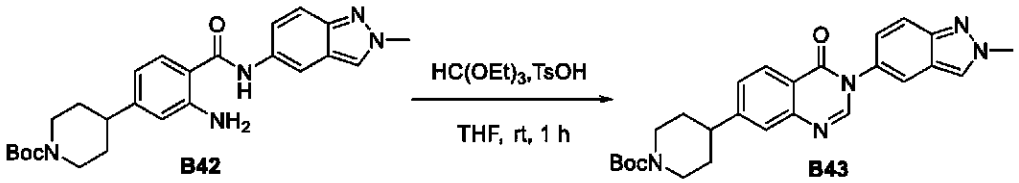
ジオキサン（４ｍＬ）中の塩酸の４Ｍ溶液を、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノ－４－（（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）カルバモイル）フェニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（Ｂ４２；１１５ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）のメタノール（２ｍＬ）溶液に加え、反応混合物を室温にて１時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、固体を得て、これを０．１％ギ酸水溶液中のアセトニトリル（５～５０％）で溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製した。次いで、精製した固体を水（３ｍＬ）に溶解し、炭酸アンモニウム（２０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）で中和し、凍結乾燥し、２－アミノ－Ｎ－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－（ピペリジン－４－イル）ベンズアミド（化合物１８２；２９ｍｇ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３５０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ_{H}　９．８６（１Ｈ，ｓ），８．３５（１Ｈ，ｓ），８．２４（１Ｈ，ｓ），８．１１（１Ｈ，ｓ），７．５７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ），７．４０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ），６．５８（１Ｈ，ｓ），６．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），６．３２（２Ｈ，ｓ），４．１２（３Ｈ，ｓ），３．１７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ），２．７５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ），２．５８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ），１．７６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ），１．５６－１．６５（２Ｈ，ｍ）．

【０５８４】

実施例１６：化合物１７２の合成

中間体Ｂ４３の合成

【化４５７】

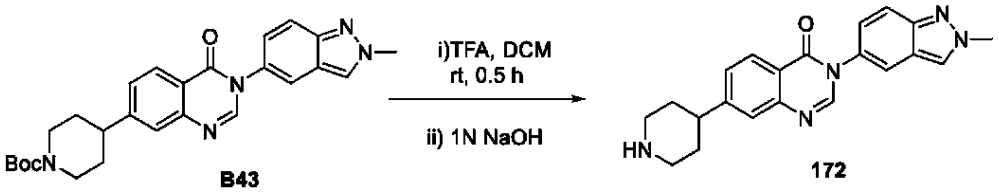


オルトギ酸トリエチル（１．２ｇ、８．１ｍｍｏｌ）及びｐ－トルエンスルホン酸（１５ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノ－４－（（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）カルバモイル）フェニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（実施例２４からのＢ４２；３６４ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）溶液に加え、反応混合物を室温にて１時間撹拌した。酢酸エチル（５０ｍＬ）を次いで加え、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム（２×５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（Ｂ４３；３６４ｍｇ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４６０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５８５】

化合物１７２の合成

【化４５８】



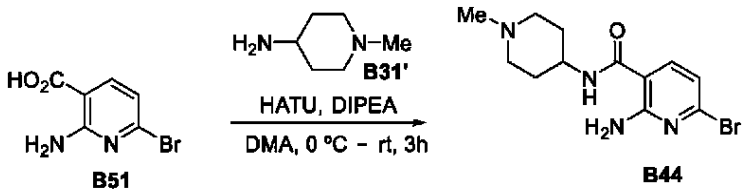
トリフルオロ酢酸（３ｍＬ、３９ｍｍｏｌ）をｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（Ｂ４３；１４２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３ｍＬ）溶液に加え、反応混合物を室温にて０．５時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗生成物を、０．１％トリフルオロ酢酸水溶液中のアセトニトリル（５～５０％）で溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製した。次いで、このように得られた固体の２５ｍｇの部分を水（１ｍＬ）に加え、１Ｍの水酸化ナトリウムの滴下の添加によってｐＨを１４に調節した。このように得られた固体を遠心し、デカントし、次いで、水（１ｍＬ）に加え、３０秒間超音波処理した。このプロセスを３回繰り返し、次いで、固体を凍結乾燥し、３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－（ピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（化合物１７２；１９ｍｇ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３６０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ_{H} ８．４７（１Ｈ，ｓ），８．４０（０．３Ｈ＊＊＊，ｂｓ），８．３５（１Ｈ，ｓ），８．１３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．８５（１Ｈ，ｓ），７．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），７．５５（１Ｈ，ｓ），７．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．２８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），４．２１（３Ｈ，ｓ），３．１１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ），２．８４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ），２．６９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ），１．８１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ），１．５９－１．６８（２Ｈ，ｍ）．（＊＊＊交換可能なＮＨプロトン）。

【０５８６】

実施例１７：化合物１７３の合成

中間体Ｂ４４の合成

【化４５９】

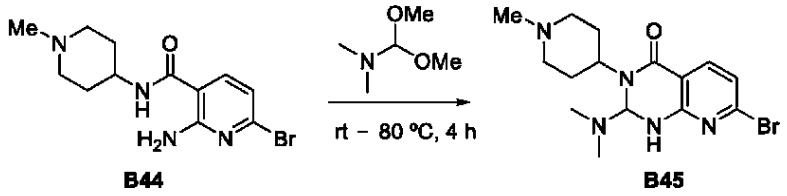


ジメチルアセトアミド（２．３ｍＬ）中の２－アミノ－６－ブロモニコチン酸（Ｂ５１；１００ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）及び４－アミノ－１－メチルピペリジン（Ｂ３１’；６０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）の混合物を０℃に冷却し、ジイソプロピルエチルアミン（２５０μＬ、１．４３ｍｍｏｌ）を滴下で、それに続いてヘキサフルオロホスフェートアザベンゾトリアゾールテトラメチルウロニウム（１９４ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）で処理し、混合物を室温に温め、３時間撹拌した。次いで、反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム（２０ｍＬ）及びブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮し、２－アミノ－６－ブロモ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－４－イル）ニコチンアミド（Ｂ４４；１４０ｍｇ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：３１３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５８７】

中間体Ｂ４５の合成

【化４６０】

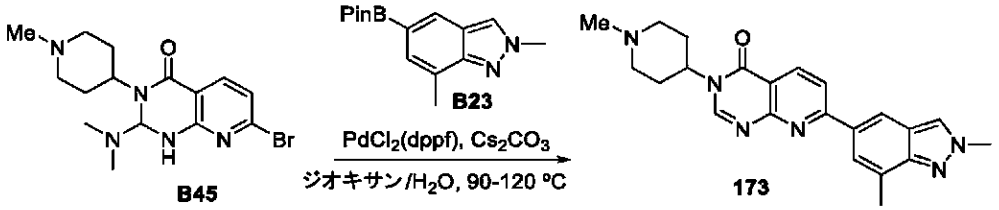


１０ｍＬの密封したチューブにおける２－アミノ－６－ブロモ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－４－イル）ニコチンアミド（Ｂ４４；１４０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（１．２ｍＬ、９ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃へと４時間加熱した。次いで、反応混合物をジクロロメタン（２０ｍＬ）に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液（２０％；１５ｍＬ）、次いで、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、残渣を真空中で濃縮し、７－ブロモ－２－（ジメチルアミノ）－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４（１Ｈ）－オン（Ｂ４５；１４４ｍｇ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：３６８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５８８】

化合物１７３の合成

【化４６１】



ジオキサン（３．４ｍＬ）及びH_2O（０．３ｍＬ）中の７－ブロモ－２－（ジメチルアミノ）－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４（１Ｈ）－オン（Ｂ４５；８８ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、２，７－ジメチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２Ｈ－インダゾール（Ｂ２３；７２ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（２０ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（２３５ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）の混合物を窒素雰囲気下で９０℃へと１６時間加熱し、次いで、１２０℃へと一晩加熱した。次に、混合物をジメチルホルムアミドで希釈し、Ｃｅｌｉｔｅを通して濾過し、残渣を減圧下で濃縮し、次いで、１Ｎの塩酸（２０ｍＬ）中で１５分間撹拌した。水層をジクロロメタン（３×１５ｍＬ）で抽出し、水相を炭酸アンモニウムで中和し、ジクロロメタン（３×１５ｍＬ）で洗浄した。次いで、水相を真空中で濃縮し、残渣を、０．１％ギ酸水溶液中のアセトニトリル（０～７０％、緩慢な勾配）で溶出するＣ１８カラム（３０ｇ）上の逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含有する画分を合わせ、炭酸アンモニウムで中和し、凍結乾燥した。このように得られた固体をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（３ｍＬ）、次いで、酢酸エチル（３ｍＬ）で粉砕し、溶媒の痕跡を減圧下で除去し、７－（２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（化合物１７３；２７ｍｇ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３８９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CH_3OH－d_4，４００ＭＨｚ）：δ　８．５９－８．６２（２Ｈ，ｍ），８．４４（１Ｈ，ｓ），８．３４（１Ｈ，ｓ），８．１３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），８．００（１Ｈ，ｓ），４．７１（１Ｈ，ｓ），４．２５（３Ｈ，ｓ），３．１２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ），２．６５（３Ｈ，ｓ），２

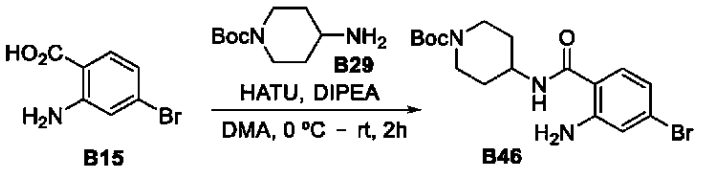
．４１（３Ｈ，ｓ），２．３４（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ），２．２４（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ），２．０２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ）．

【０５８９】

実施例１８：化合物１７４の合成

中間体Ｂ４６の合成

【化４６２】

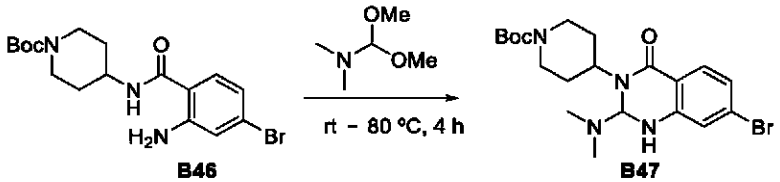


ジメチルアセトアミド（２．３ｍＬ）中の２－アミノ－４－ブロモ安息香酸（Ｂ１５；１００ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）及び４－アミノ－１－Ｂｏｃ－ピペリジン（Ｂ２９；１０２ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）の混合物を０℃に冷却し、ジイソプロピルエチルアミン（２５０μＬ、１．４３１ｍｍｏｌ）を滴下で、それに続いてヘキサフルオロホスフェートアザベンゾトリアゾールテトラメチルウロニウム（１９４ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）で処理し、混合物を室温に温め、２時間撹拌した。次いで、反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液（２０ｍＬ）、それに続いて飽和炭酸水素ナトリウム（２０ｍＬ）、及びブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－アミノ－４－ブロモベンズアミド）ピペリジン－１－カルボキシレート（Ｂ４６；１７８ｍｇ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：３４２．１［Ｍ＋Ｈ－^{t}Ｂｕ］$^{+}$。

【０５９０】

中間体Ｂ４７の合成

【化４６３】

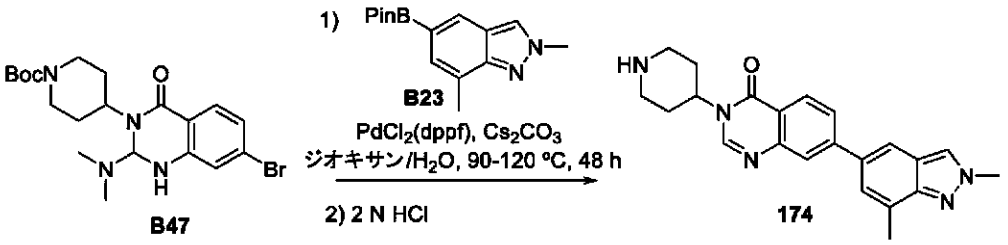


１０ｍＬの密封したチューブにおけるｔｅｒｔ－ブチル４－（２－アミノ－４－ブロモベンズアミド）ピペリジン－１－カルボキシレート（Ｂ４６；７０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（４７０μＬ、３．５３ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃へと４時間加熱した。次いで、混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム（２０ｍＬ）、次いで、ブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－ブロモ－２－（ジメチルアミノ）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキナゾリン－３（２Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（Ｂ４７；７５ｍｇ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４５３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５９１】

化合物１７４の合成

【化４６４】



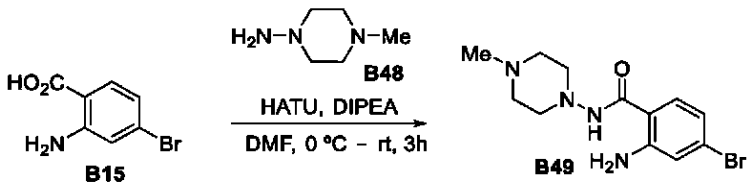
ジオキサン（２．５ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（０．２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（７－ブロモ－２－（ジメチルアミノ）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキナゾリン－３（２Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（Ｂ４７；８０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、２，７－ジメチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２Ｈ－インダゾール（Ｂ２３；５４ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）（１４ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（１７５ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）の混合物を９０℃へと１６時間加熱し、次いで、１２０℃へと３２時間加熱した。次に、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、ジクロロメタン中のメタノール（０～２５％）で溶出するシリカゲルカラム上のフラッシュクロマトグラフィー（１２ｇ）によって精製した。生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、このように得られた固体を勢いよく２Ｎの塩酸水溶液（１５ｍＬ）中で室温にて６時間撹拌した。このように得られた溶液をジクロロメタン（２×１５ｍＬ）で洗浄し、真空中で濃縮した。残渣を、０．１％ギ酸水溶液中のアセトニトリル（５～７０％）で溶出するＣ１８カラム（１２ｇ）上の逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含有する画分を合わせ、炭酸アンモニウムで中和し、凍結乾燥した。このように得られた固体をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（３ｍＬ）、それに続いて酢酸エチル（３ｍＬ）で粉砕した。溶媒の痕跡を減圧下で除去し、７－（２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－３－（ピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（化合物１７４；１５ｍｇ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}ＨＮＭＲ（ＣＨ$_3$ＯＨ－ｄ$_4$，４００ＭＨｚ）：δ　８．４０（１Ｈ，ｓ），８．２８－８．３０（２Ｈ，ｍ），７．８８－７．９２（３Ｈ，ｍ），７．４７（１Ｈ，ｓ），４．２５（３Ｈ，ｓ），３．２３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ），２．７９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ），２．６５（３Ｈ，ｓ），１．９６－２．０１（４Ｈ，ｍ）．（＊水シグナルによって不明瞭になるピペリジン置換基のメチンプロトン）。

【０５９２】

実施例１９：化合物１７５の合成

中間体Ｂ４９の合成

【化４６５】



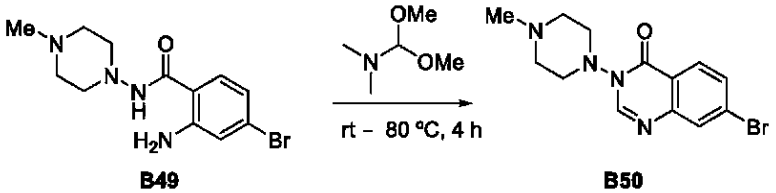
ジメチルホルムアミド（３．５ｍＬ）中の２－アミノ－４－ブロモ安息香酸（Ｂ１５；１５０ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）及び１－アミノ－４－メチルピペラジン（Ｂ４８；９０ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）の混合物を０℃に冷却し、ジイソプロピルエチルアミン（３６０μＬ、２ｍｍｏｌ）を滴下で、それに続いてヘキサフルオロホスフェートアザベンゾトリアゾールテトラメチルウロニウム（２９０ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）で処理し、混合物を室温に温め、３時間撹拌した。次に、混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、飽和

塩化アンモニウム水溶液（２０ｍＬ）、炭酸水素ナトリウム（２０ｍＬ）、次いで、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮し、２－アミノ－４－ブロモ－Ｎ－（４－メチルピペラジン－１－イル）ベンズアミド（Ｂ４９；１６６ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：３１３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５９３】

中間体Ｂ５０の合成

【化４６６】



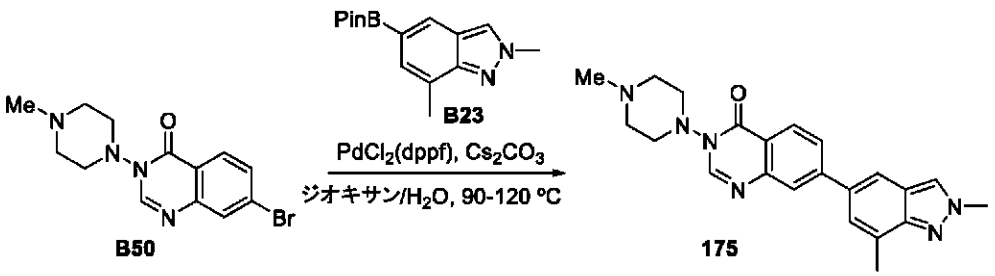
B49 B50

１０ｍＬの密封したチューブにおける２－アミノ－４－ブロモ－Ｎ－（４－メチルピペラジン－１－イル）ベンズアミド（Ｂ４９；１４０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（１．８ｍＬ、１３．５ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃へと４時間加熱した。次いで、反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）に溶解し、炭酸水素ナトリウム（１５ｍＬ）、次いで、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、残渣を真空中で濃縮し、７－ブロモ－３－（４－メチルピペラジン－１－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（Ｂ５０；１１０ｍｇ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：３２３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５９４】

化合物１７５の合成

【化４６７】



B50 175

ジオキサン（４．３ｍＬ）及びH_2O（０．４ｍＬ）中の７－ブロモ－３－（４－メチルピペラジン－１－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（Ｂ５０；９７ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、２，７－ジメチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２Ｈ－インダゾール（Ｂ２３；９０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（２５ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（１９６ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）の混合物を窒素雰囲気下にて９０℃へと１６時間加熱し、次いで、１２０℃へと一晩加熱した。次に、混合物をジメチルホルムアミドで希釈し、Ｃｅｌｉｔｅを通して濾過し、次いで、減圧下で濃縮した。次いで、残渣を１Ｎの塩酸（２０ｍＬ）中で１５分間撹拌した。水層をジクロロメタン（３×１５ｍＬ）で抽出し、水相を真空下で濾過し、炭酸ナトリウムで中和し、ジクロロメタン（３×１５ｍＬ）で洗浄し、真空中で濃縮した。残渣を、０．１％ギ酸水溶液中のアセトニトリル（５～７０％）で溶出するＣ１８カラム（１２ｇ）上の逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含有する画分を合わせ、炭酸アンモニウムで中和し、凍結乾燥した。このように得られた固体をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（３ｍＬ）、次いで、酢酸エチル（３ｍＬ）で粉砕し、溶媒の痕跡を減圧下で除去し、７－（２，７－ジメチル－２Ｈ－イン

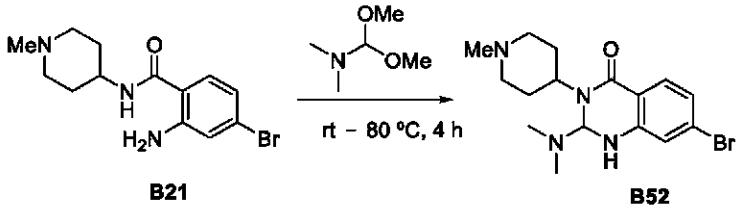
ダゾール－５－イル）－３－（４－メチルピペラジン－１－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（化合物１７５；５５ｍｇ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３８９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CH_3OH-d_4，４００ＭＨｚ）：δ　８．３１－８．２６（３Ｈ，ｍ），７．８８－７．９２（３Ｈ，ｍ），７．４７（１Ｈ，ｓ），４．０７－４．２５（５Ｈ，ｂｒ），３．１８（１Ｈ，ｂｒ），２．９８（２Ｈ，ｂｒ）２．６５（６Ｈ，ｂｒ），２．４４（３Ｈ，ｓ）．

【０５９５】

実施例２０：化合物１７６の合成

中間体Ｂ５２の合成

【化４６８】

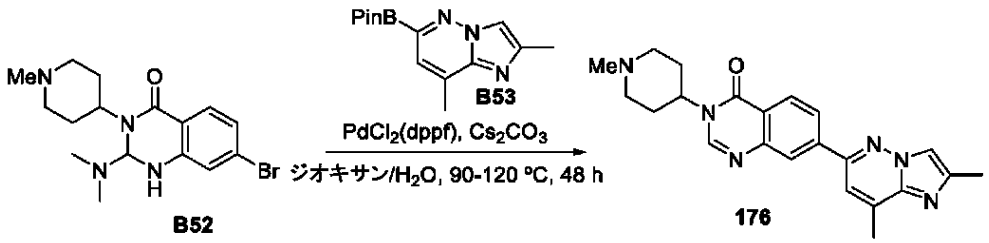


１０ｍＬの密封したチューブにおけるｔｅｒｔ－ブチル２－アミノ－４－ブロモ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンズアミド（実施例６からのＢ２１；３５２ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（２ｍＬ、１５ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃へと４時間加熱した。次いで、反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム（２０ｍＬ）、次いで、ブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。このように得られた固体をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（５ｍＬ）で粉砕し、溶媒の痕跡を減圧下で除去し、７－ブロモ－２－（ジメチルアミノ）－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロキナゾリン－４（１Ｈ）－オン（Ｂ５２；２０１ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：３６７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５９６】

化合物１７６の合成

【化４６９】



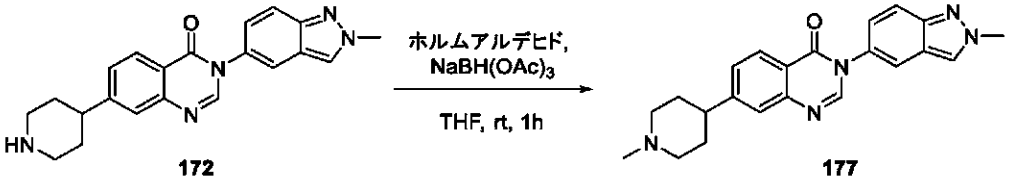
ジオキサン（３．５ｍＬ）及びH_2O（０．３ｍＬ）中の７－ブロモ－２－（ジメチルアミノ）－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロキナゾリン－４（１Ｈ）－オン（Ｂ５２；９０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、２，８－ジメチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン（Ｂ５３；１８０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（２１ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（２４０ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）の混合物を９０℃へと１６時間加熱し、次いで、１２０℃へと３２時間加熱した。次に、溶離液としてジメチルホルムアミドを使用して反応混合物をＣｅｌｉｔｅのパッド上で濾過し、真空中で濃縮し、２Ｎの塩酸水溶液（２０ｍＬ）に溶解した。水相をジクロロメタン（３×１５ｍＬ）で抽出し、真空下で濾過した。このように得られた溶液を減圧下で濃縮し、残渣を、０．１％ギ酸水溶液中のアセトニトリル（５～７０％）で溶出するＣ

１８カラム（１２ｇ）上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含有する画分を合わせ、炭酸アンモニウムで中和し、凍結乾燥した。このように得られた固体をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（３ｍＬ）、それに続いて酢酸エチル（３ｍＬ）で粉砕し、溶媒の痕跡を減圧下で除去し、７－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（化合物１７６；３１ｍｇ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３８９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CH_3OH－d_4，４００ＭＨｚ）：δ_H　８．４２（１Ｈ，ｓ），８．３４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），８．２９（１Ｈ，ｓ），８．２０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．９５（１Ｈ，ｓ），７．６７（１Ｈ，ｓ），４．８０－４．７０（１Ｈ，ｍ）３．１２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ），２．６９（３Ｈ，ｓ），２．５０（３Ｈ，ｓ），２．４１（３Ｈ，ｓ），２．３５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ），２．２０－２．２６（２Ｈ，ｍ），２．０１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ）．

【０５９７】

実施例２１：化合物１７７の合成

【化４７０】

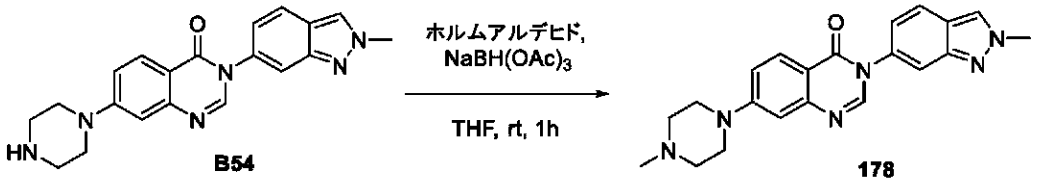


ジクロロメタン（６ｍＬ）及びエタノール（２ｍＬ）中の３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－（ピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（実施例２５からの化合物１７２；１８５ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、及びホルムアルデヒド（水中３７％、０．１９ｍＬ、２．３４ｍｍｏｌ）の混合物を室温にて１時間撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５９４ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ）を次いで加え、混合物を室温にてさらに１時間撹拌した。次いで、混合物をジクロロメタン（５０ｍＬ）で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム（２×５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、０．１％ギ酸水溶液中のアセトニトリル（５～５０％）で溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製し、このように得られた固体を水（３ｍＬ）に溶解し、炭酸アンモニウム（５０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）で中和し、凍結乾燥し、３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－（１－メチルピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（化合物１７７；３１ｍｇ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ_H　８．４７（１Ｈ，ｓ），８．３５（１Ｈ，ｓ），８．１２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．８５（１Ｈ，ｓ），７．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），７．５７（１Ｈ，ｓ），７．５０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．２８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．２１（３Ｈ，ｓ），２．９０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ），２．６４－２．７０（１Ｈ，ｍ），２．２１（３Ｈ，ｓ），２．０２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ），１．６９－１．８３（４Ｈ，ｍ）．

【０５９８】

実施例２２：化合物１７８の合成

【化４７１】



３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－６－イル）－７－（ピペラジン－１－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（Ｂ５４）は、出発材料として２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－アミン（Ｂ１０）を２－メチル－２Ｈ－インダゾール－６－アミンで置換して、化合物１５３の調製について記載した手順（実施例３及び４を参照されたい）によって調製した。中間体Ｂ５４を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：３９８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５９９】

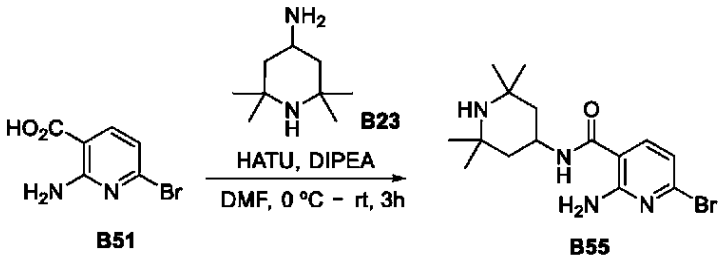
ジクロロメタン（６ｍＬ）及びエタノール（２ｍＬ）中の３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－６－イル）－７－（ピペラジン－１－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（Ｂ５４；５２ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、及びホルムアルデヒド（水中３７％、２０ｍｇ、０．０５３ｍＬ、０．６６ｍｍｏｌ）の混合物を室温にて１時間撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１６７ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）を次いで加え、混合物を室温にて１時間撹拌した。次いで、混合物をジクロロメタン（５０ｍＬ）で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム（２×５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、０．１％ギ酸水溶液中のアセトニトリル（５～５０％）で溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製し、このように得られた固体を水（３ｍＬ）に溶解し、炭酸アンモニウム（５０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）で中和し、凍結乾燥し、３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－６－イル）－７－（４－メチルピペラジン－１－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（化合物１７８；３８ｍｇ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：３７５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ$_{H}$　８．４４（１Ｈ，ｓ），８．２５（１Ｈ，ｓ），７．９７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），７．８０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．７２（１Ｈ，ｓ），７．２４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．００（１Ｈ，ｓ），４．２０（３Ｈ，ｓ），３．３９（４Ｈ，ｍ），２．２２（３Ｈ，ｓ）．（４Ｈ多重線の部分はＤＭＳＯピーク下で観察することができる。＊Ｏｒ　２．４５（４Ｈ，ｍ））．

【０６００】

実施例２３：化合物１７９の合成

中間体Ｂ５５の合成

【化４７２】



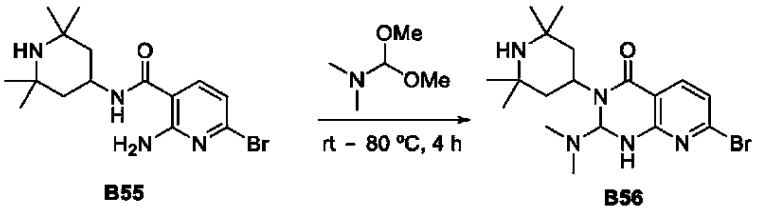
ジメチルホルムアミド（４．６ｍＬ）中の２－アミノ－６－ブロモニコチン酸（Ｂ５１；２００ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）及び４－アミノ－２，２，６，６－テトラメチルピペリジン（Ｂ２３；１６０ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）の混合物を０℃に冷却し、ジイソプロピルエチルアミン（５００μＬ、２．８６ｍｍｏｌ）を滴下で、それに続いてヘキサフルオロホスフェートアザベンゾトリアゾールテトラメチルウロニウム（３８８ｍｇ、１．０

２ｍｍｏｌ）で処理した。次いで、混合物を室温に温め、３時間撹拌した。次いで、反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）及びブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮し、２－アミノ－６－ブロモ－Ｎ－（２，２，６，６－テトラメチルピペリジン－４－イル）ニコチンアミド（Ｂ５５；３１８ｍｇ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：３５５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６０１】

中間体Ｂ５６の合成

【化４７３】

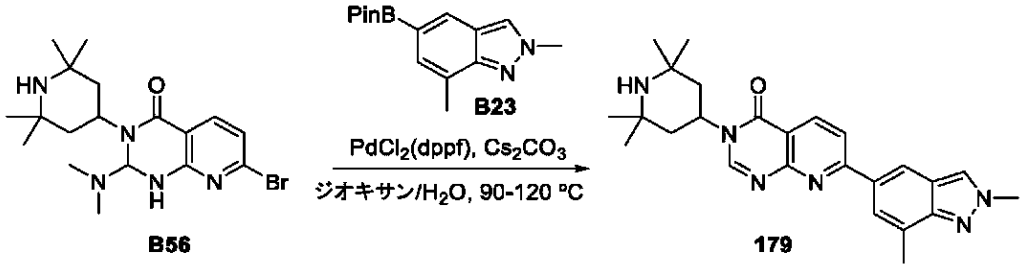


１０ｍＬの密封したチューブにおける２－アミノ－６－ブロモ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－４－イル）ニコチンアミド（Ｂ５５；２００ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（２．５ｍＬ、１８．８ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃にて４時間加熱した。次いで、反応混合物をジクロロメタン（２０ｍＬ）に溶解し、２０％水酸化ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）、次いで、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、残渣を真空中で濃縮し、７－ブロモ－２－（ジメチルアミノ）－３－（２，２，６，６－テトラメチルピペリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４（１Ｈ）－オン（Ｂ５６；１４２ｍｇ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４１０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６０２】

化合物１７９の合成

【化４７４】



ジオキサン（４．５ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（０．４ｍＬ）中の７－ブロモ－２－（ジメチルアミノ）－３－（２，２，６，６－テトラメチルピペリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４（１Ｈ）－オン（Ｂ５６；１３０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、２，７－ジメチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２Ｈ－インダゾール（Ｂ２３；９５ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）（２６ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（３１０ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）の混合物を窒素雰囲気下にて９０℃へと１６時間加熱し、次いで、１２０℃へと一晩加熱した。次に、反応混合物を酢酸エチル（２５ｍＬ）で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム（１５ｍＬ）及びブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン中のメタノール（５～５０％）で溶出するシリカゲルカラム上のフラッシュクロマトグラフィー（１２ｇ）によって精製した。生成物を含有する画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去し、残渣をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルで粉砕し、溶媒の痕跡を真空中で除去し、７－（２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－３－（２，２，６，６－テトラメチルピ

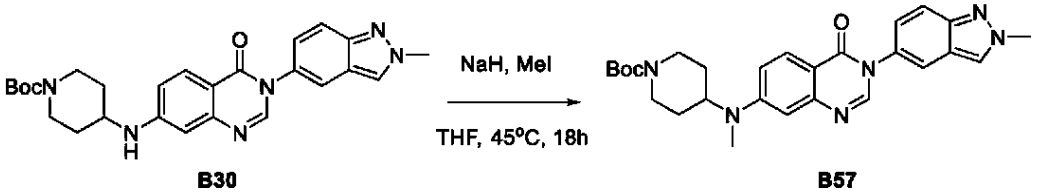
ペリジン－４－イル）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（化合物１７９；７５ｍｇ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４３１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＨＣｌ$_{3}$－ｄ，３００ＭＨｚ）：δ　８．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），８．４４（１Ｈ，ｓ），８．３７（１Ｈ，ｓ），８．０１（４Ｈ，ｍ），５．４０（１Ｈ，ｍ），４．２９（３Ｈ，ｓ），２．７３（３Ｈ，ｓ），１．９９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ），１．４７（６Ｈ，ｓ），１．３６（８Ｈ，ｍ）．

【０６０３】

実施例２４：化合物１８０の合成

中間体Ｂ５７の合成

【化４７５】



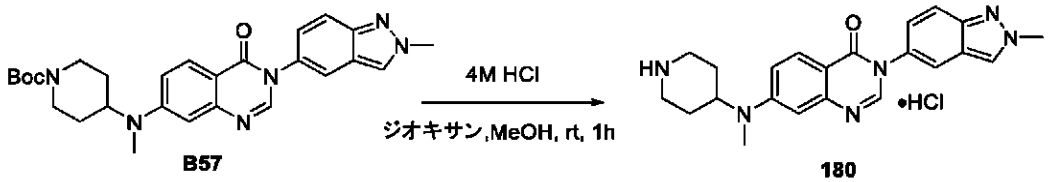
B30　　B57

テトラヒドロフラン（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（実施例１３からのＢ３０；８３ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及び水素化ナトリウム６０％（１１ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の混合物を密封したチューブ中で室温にて１時間撹拌した。ヨードメタン（１３μＬ、０．２１ｍｍｏｌ）を次いで加え、混合物を４５℃へと一晩加熱した。次に、酢酸エチル（５０ｍＬ）及び飽和炭酸水素ナトリウム（５０ｍＬ）を加え、有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム（５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。このように得られた固体を、０．１％ギ酸水溶液中のアセトニトリル（１０～１００％）で溶出する分取ＨＰＬＣによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（メチル（３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（Ｂ５７；１３ｍｇ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４８９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６０４】

化合物１８０の合成

【化４７６】



B57　　180

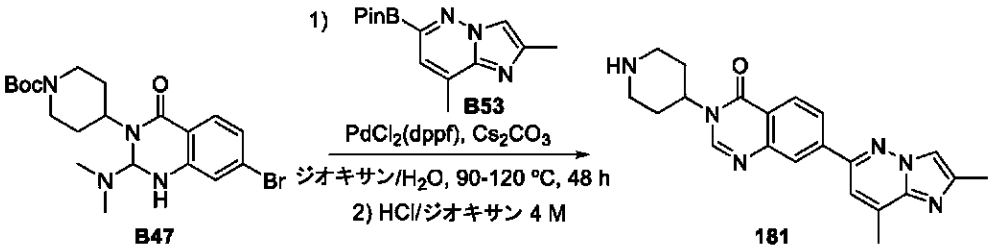
ｔｅｒｔ－ブチル４－（メチル（３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（Ｂ５７；１３ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）をジオキサン（２ｍＬ）及びメタノール（１ｍＬ）中の４Ｍの塩酸の混合物に加え、反応混合物を室温にて１時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、粗生成物をエーテル（１ｍＬ）に懸濁した。混合物を遠心し、デカントし、このように得られた塩酸塩を水（１ｍＬ）に加え、凍結乾燥し、７－（メチル（ピペリジン－４－イル）アミノ）－３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン、塩酸塩（化合物１８０のＨＣｌ塩）；７ｍｇ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３８９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＨ$_{3}$ＯＨ－ｄ$_{4}$，４００ＭＨｚ）：δ$_{H}$　９．５６（１Ｈ，ｓ），８．６０（１Ｈ，ｓ），８．１６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），８．０８（１Ｈ，ｓ），７．

８２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），７．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），７．４２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ），７．０２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），４．４３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ），４．３４（３Ｈ，ｓ），３．６３－３．７４（１Ｈ，ｍ），３．５６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ），３．３５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ），３．０６（３Ｈ，ｓ），２．１９（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ），２．０４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ）．（ＨＣｌ塩の水素原子についてのシグナルをCH_3OH-d_4からの残留水と交換する）。

【０６０５】

実施例２５：化合物１８１の合成

【化４７７】



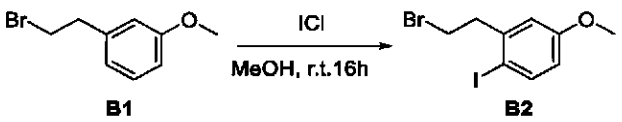
ジオキサン（２．８ｍＬ）及びH_2O（０．２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（７－ブロモ－２－（ジメチルアミノ）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキナゾリン－３（２Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（実施例２７からのＢ４７、９０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、２，８－ジメチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン（Ｂ５３；１５０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（１８ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（２００ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）の混合物を９０℃へと１６時間加熱し、次いで、１２０℃へと３２時間加熱した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、ジクロロメタン中のメタノール（２～２５％）で溶出するシリカゲルカラム上のフラッシュクロマトグラフィー（１２ｇ）によって精製した。生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、このように得られた固体を勢いよくジオキサン（２ｍＬ）中の塩酸の４Ｍ溶液中で室温にて６時間撹拌した。次いで、揮発性物質を真空中で除去し、残渣を水（１５ｍＬ）及びジクロロメタン（１５ｍＬ）で処理した。水相をジクロロメタン（２×１５ｍＬ）で洗浄し、真空中で濃縮し、このように得られたＨＣｌ塩を、０．１％ギ酸水溶液中のアセトニトリル（５～７０％）で溶出するＣ１８カラム（１２ｇ）上の逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含有する画分を合わせ、炭酸アンモニウムで中和し、凍結乾燥した。このように得られた固体をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（３ｍＬ）、次いで、酢酸エチル（３ｍＬ）で粉砕し、溶媒の痕跡を減圧下で除去し、７－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）－３－（ピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（化合物１８１；２５ｍｇ、０．０６５ｍｍｏｌ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CH_3OH-d_4，４００ＭＨｚ）：δ　８．５３（１Ｈ，ｓ），８．４１－８．３０（３Ｈ，ｍ），８．２３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．９７（１Ｈ，ｓ），７．７０（１Ｈ，ｓ），３．５１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ），３．１２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ），２．６９（３Ｈ，ｓ），２．５０（３Ｈ，ｓ），２．４０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．５Ｈｚ），２．１６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ）．（＊水ピーク下に隠れたピペリジン置換基のメチンプロトン）。

【０６０６】

実施例２６：化合物１８５の合成

中間体Ｂ２の合成

【化４７８】



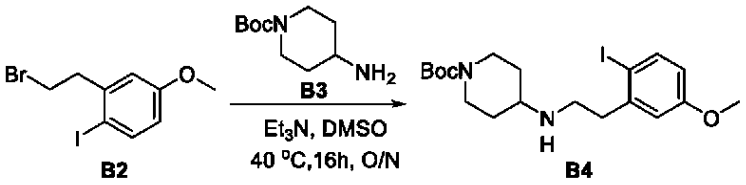
B1 B2

１－（２－ブロモエチル）－３－メトキシベンゼン（Ｂ１；３．９ｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）及び一塩化ヨウ素（２．９４ｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）のメタノール（５０ｍＬ）溶液を２５℃にて１６時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。このように得られた混合物をジクロロメタン（５０ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、次いで、H_2O（３×６０ｍＬ）で抽出し、真空下で濃縮した。残渣を、水中のメタノール（１０分に亘り１０％～５０％の勾配）で溶出するシリカゲルカラム上の逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、２－（２－ブロモエチル）－１－ヨード－４－メトキシベンゼン（Ｂ２；４ｇ）を油として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ、ｍ／ｚ）：３４１［Ｍ＋１］$^+$。

【０６０７】

中間体Ｂ４の合成

【化４７９】



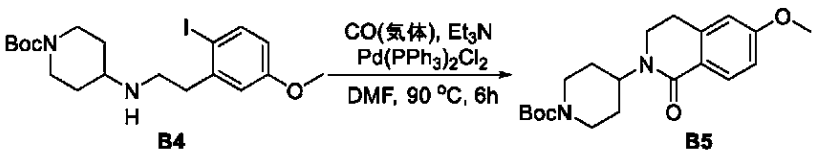
B2 B4

２－（２－ブロモエチル）－１－ヨード－４－メトキシベンゼン（Ｂ２；３．８ｇ、１１ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペリジン－１－カルボキシレート（Ｂ３；２．６８ｇ）、及びトリエチルアミン（３．３８ｇ、３３ｍｍｏｌ）のジメチルスルホキシド（５０ｍＬ）溶液を４０℃にて１６時間撹拌し、次いで、２５℃へと冷却した。このように得られた混合物を酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をH_2O（３×３０ｍＬ）で洗浄し、真空下で濃縮した。残渣を、水中のメタノール（１０分に亘り１０％～５０％の勾配）で溶出するシリカゲルカラム上の逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、１－ベンジル－４－［２－（５－エチル－２－メチルフェニル）エチル］ピペリジン（Ｂ４；１．９ｇ）を油として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４６１［Ｍ＋１］$^+$。

【０６０８】

中間体Ｂ５の合成

【化４８０】



B4 B5

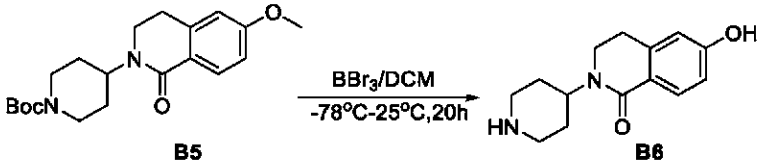
ｔｅｒｔ－ブチル４－［［２－（２－ヨード－５－メトキシフェニル）エチル］アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレート（Ｂ４；１．４ｇ、３ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．９２ｇ）及び$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（０．４３ｇ、０．００１ｍｍｏｌ）のジメチルホルムアミド（２０ｍＬ）溶液を９０℃にて一酸化炭素雰囲気下で６時間撹拌した。次いで、混合物を２５℃に冷却し、酢酸エチル（２０ｍＬ）及びH_2O（３×２０ｍＬ）で抽出し、次いで、真空下で濃縮した。残渣を、メタノール（１０分に亘り１０％～５０％の勾配）で溶出するシリカゲルカラム上の逆相フラッシュクロマトグラフィーによ

って精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－メトキシ－１－オキソ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（Ｂ５；７４０ｍｇ）を油として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ、ｍ／ｚ）：３６１［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０６０９】

中間体Ｂ６の合成

【化４８１】

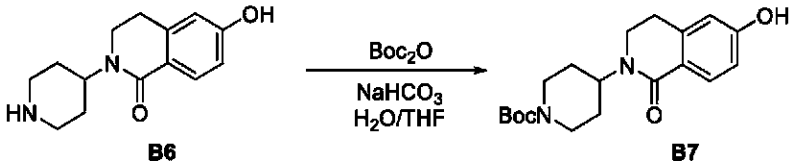


ジクロロメタン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－メトキシ－１－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ナフタレン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（Ｂ５；９００ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）の混合物を三臭化ホウ素（１．８８ｇ、７．５ｍｍｏｌ）で－７８℃にて処理し、次いで、混合物を２５℃にて２０時間撹拌した。反応物をメタノールで０℃にてクエンチし、水酸化ナトリウム（２．５Ｎ）を使用して中和した。このように得られた混合物を減圧下で濃縮し、６－ヒドロキシ－２－（ピペリジン－４－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ナフタレン－１－オン（Ｂ６；８．５ｇ）を固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ、ｍ／ｚ）：２４７［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０６１０】

中間体Ｂ７の合成

【化４８２】

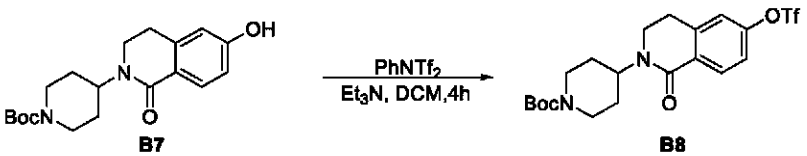


テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中の６－ヒドロキシ－２－（ピペリジン－４－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－１－オン（Ｂ６；６００ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）及び炭酸水素ナトリウム（６１４ｍｇ、７．３ｍｍｏｌ）の混合物を２５℃にて３０分間撹拌した。次に、水（１０ｍＬ）中のジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（１．０６ｇ、４．９ｍｍｏｌ）の混合物を２５℃にて少しずつ加えた。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、水層を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出し、このように得られた混合物を真空下で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（１，６－ジヒドロキシ－オクタヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（Ｂ７；１２０ｍｇ）を固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ、ｍ／ｚ）：３４７［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０６１１】

中間体Ｂ８の合成

【化４８３】



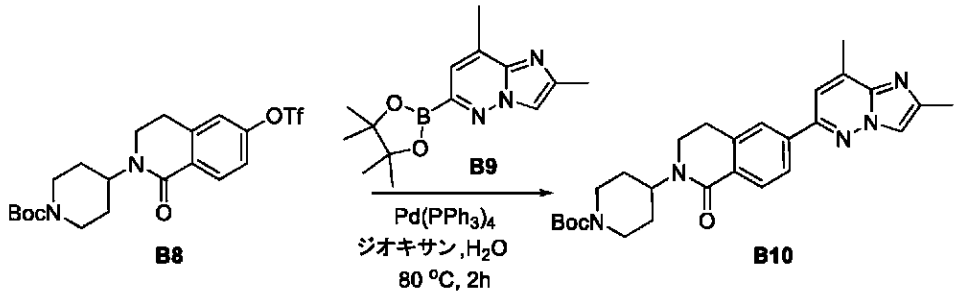
ジクロロメタン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－ヒドロキシ－１－オキソ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（Ｂ７；１３０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１１４ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ

）の混合物を１，１，１－トリフルオロ－Ｎ－フェニル－Ｎ－トリフルオロメタンスルホニルメタンスルホンアミド（１４７ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）で少しずつ処理し、次いで、２５℃にて４時間撹拌した。次いで、水層を酢酸エチル及びH_2O（３×１５ｍＬ）で抽出し、このように得られた混合物を真空下で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル４－［１－オキソ－６－（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（Ｂ８；１５０ｍｇ）を固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４７９［Ｍ＋１］$^+$。

【０６１２】

中間体Ｂ１０の合成

【化４８４】

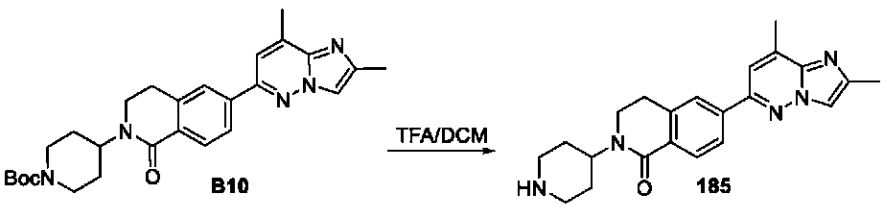


ジオキサン（１０ｍＬ）及びH_2O（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［１－オキソ－６－（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（Ｂ８；１４０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、２，８－ジメチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン（Ｂ９；９６ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_4$（１０１ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（１２１ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃にて２時間撹拌した。次いで、混合物を２５℃に冷却し、水層を酢酸エチル及びH_2O（３×２０ｍＬ）で抽出した。このように得られた混合物を真空下で濃縮し、水中のメタノール（１０分に亘り１０％～５０％の勾配）で溶出するシリカゲルカラム上の逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－［２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル］－１－オキソ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（Ｂ１０；６０ｍｇ）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４７６［Ｍ＋１］$^+$。

【０６１３】

化合物１８５の合成

【化４８５】



ジクロロメタン（６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－［２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル］－１－オキソ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（Ｂ１０；９０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）の混合物を、トリフルオロ酢酸（６５ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）で２５℃にて少しずつ３時間に亘り処理した。このように得られた混合物を減圧下で濃縮し、水中のメタノール（１０分に亘り１０％～５０％の勾配）で溶出するＣ１８カラム上の逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、６－［２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン

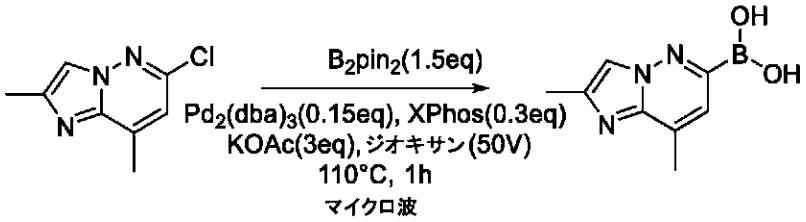
－６－イル］－２－（ピペリジン－４－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－１－オン（化合物１００；４．４ｍｇ）を固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７６［Ｍ＋１］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，ｐｐｍ）δ　８．０８（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０３－７．９６（ｍ，３Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５０（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），３．０４（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，５Ｈ），２．６４－２．５４（ｍ，５Ｈ），２．４２（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，３Ｈ），１．６９－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，２Ｈ）．

【０６１４】

実施例２７：化合物１８６の合成

中間体Ｂ５８の合成

【化４８６】



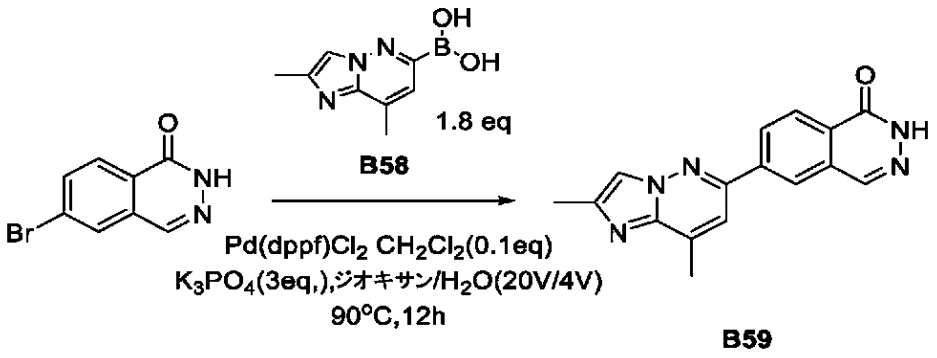
B58

６－クロロ－２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン（４００ｍｇ、２．２０ｍｍｏｌ）、Ｂ$_{2}$ＰＩＮ$_{2}$（８３９．１ｍｇ、３．３０ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（６４８．４ｍｇ、６．６０ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（３１４．９ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（３４１．９ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、及びジオキサン（１５ｍＬ）を、密封したチューブにおいて窒素雰囲気下にて合わせた。反応混合物を１１０℃にてマイクロ波放射線で１時間照射した。このように得られた混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、生成物を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：１９２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６１５】

中間体Ｂ５９の合成

【化４８７】



B59

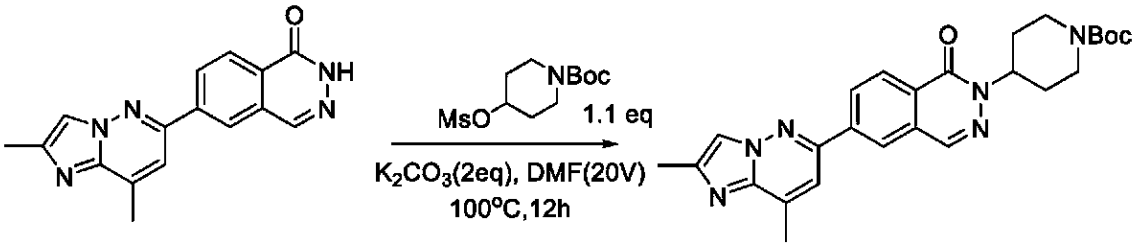
ジオキサン（１５．００ｍＬ）及びＨ$_{2}$Ｏ（３．００ｍＬ）中の６－ブロモ－２Ｈ－フタラジン－１－オン（３５０．０ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イルボロン酸（５３４．７ｍｇ、２．８０ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$（９９０．４ｍｇ、４．６６ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（１２６．７０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の混合物を９０℃にてＮ$_{2}$雰囲気下で１２時間撹拌し、次いで、Ｈ$_{2}$Ｏ（５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和ＮａＣｌ（１×５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（９２／８）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、６－［２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル］－２Ｈ－フタラジン－１－オン

（３３０ｍｇ、５８．２％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：２９２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６１６】

中間体Ｂ６０の合成

【化４８８】



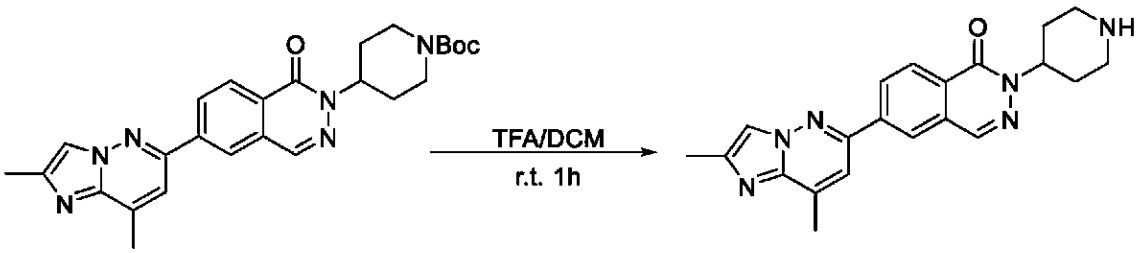
B59　　B60

ＤＭＦ（６ｍＬ）中の６－［２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル］－２Ｈ－フタラジン－１－オン（３００ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（メタンスルホニルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（３１６．４ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（２８４．６ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃にて１２時間撹拌し、次いで、H_2O（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（９／１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－［２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル］－１－オキソフタラジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４０ｍｇ、８．１％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４７５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６１７】

化合物１８６の合成

【化４８９】



B60　　186

ＤＣＭ（１．６０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－［２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル］－１－オキソフタラジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３６．０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（０．４０ｍＬ）の混合物を室温にて１時間撹拌した。このように得られた混合物を真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（条件１、勾配１）によって精製し、６－［２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル］－２－（ピペリジン－４－イル）フタラジン－１－オン（４．８ｍｇ、１６．６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．６５－８．５８（ｍ，２Ｈ），８．５１（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０３－４．９２（ｍ，１Ｈ），３．０８（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ），２．６９－２．５８（ｍ，５Ｈ），２．４４（ｄ，Ｊ＝０．

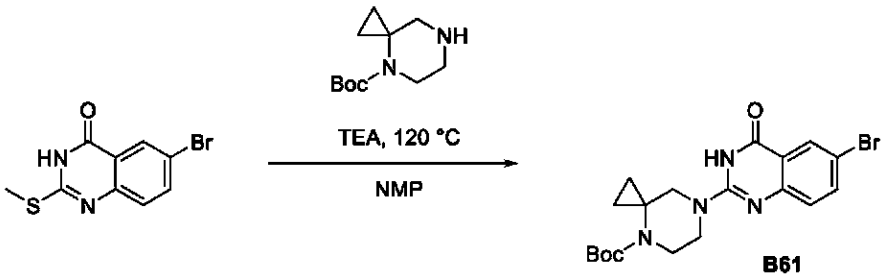
８Ｈｚ，３Ｈ），２．０９（ｓ，１Ｈ），１．８７（ｑｄ，Ｊ＝１２．１，４．１Ｈｚ，２Ｈ），１．７１（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，２Ｈ）．

【０６１８】

実施例２８：化合物１９１の合成

中間体Ｂ６１の合成

【化４９０】

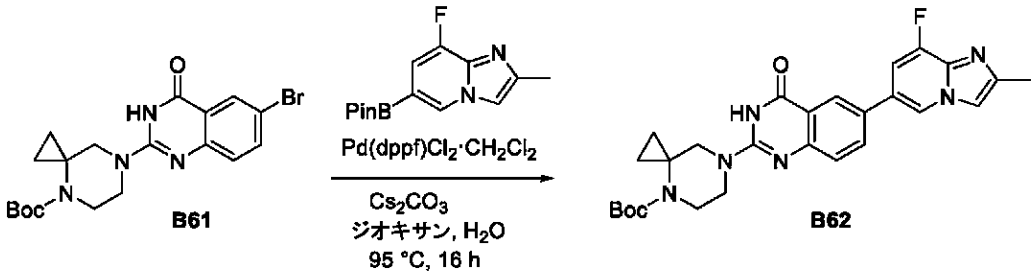


６－ブロモ－２－（メチルチオ）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（２００ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（１ｍＬ）溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（１８８ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）、それに続いてＥｔ$_3$Ｎ（０．２０６ｍＬ、１．４８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１２０℃にて５日間加熱し、次いで、氷上で冷却し、水（４ｍＬ）を滴下で添加した。このように得られた懸濁液を１時間撹拌し、固体を濾過によって集め、水ですすぎ、乾燥させた。集めた材料をヘキサン中の０～５０％の酢酸エチルの勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル７－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル）－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（１８１ｍｇ、５６％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４３４．９，４３６．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，４００ＭＨｚ）：δ$_H$　１１．４６（１Ｈ，ｓ），７．９５（１Ｈ，ｓ），７．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．２１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），３．６２（２Ｈ，ｓ），３．５０（２Ｈ，ｓ），３．４７（２Ｈ，ｓ），１．４１（９Ｈ，ｓ），０．９０（２Ｈ，ｓ），０．８４（２Ｈ，ｓ）．

【０６１９】

中間体Ｂ６２の合成

【化４９１】



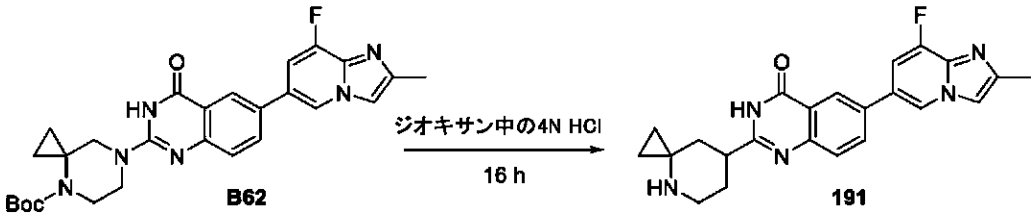
ｔｅｒｔ－ブチル７－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル）－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（８６ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、８－フルオロ－２－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（７４ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及びジオキサン（２．３ｍＬ）の混合物中にアルゴンを泡立てた。水（０．１ｍＬ）、それに続いてＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（１６１ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１６ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をアルゴンで１０分間パージし、９５℃にて１６時間加熱し、次いで、室温へと

冷却した。ＤＭＦを冷却した反応混合物に加え、それに続いてｐＨ７まで１ＮのＨＣｌを滴下で添加した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅを通して濾過し、ＤＭＦですすぎ、濾液を真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を、CH_2Cl_2中の０～２０％のＭｅＯＨの勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル７－（６－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル）－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（５３ｍｇ、５３％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５０５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ_H １１．４３（１Ｈ，ｓ），８．８４（１Ｈ，ｓ），８．２０（１Ｈ，ｓ），７．９５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．８０（１Ｈ，ｓ），７．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ），７．３７（１Ｈ，ｓ），３．６５（２Ｈ，ｓ），３．５１（４Ｈ，ｓ），２．３６（３Ｈ，ｓ），１．４２（９Ｈ，ｓ），０．９２（２Ｈ，ｓ），０．８７（２Ｈ，ｓ）．

【０６２０】

化合物１９１の合成

【化４９２】



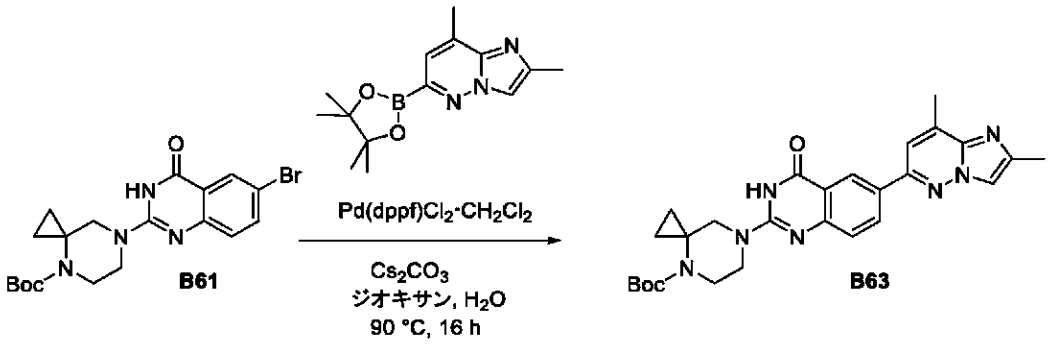
ｔｅｒｔ－ブチル７－（６－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル）－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（３８ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）に、ジオキサン（２ｍＬ）中の４ＮのＨＣｌを加えた。反応混合物を２時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を水に溶解し、４５μＭのシリンジフィルターを通して濾過し、２ＮのNa_2CO_3でｐＨを６～７に調節した。沈殿物が形成され、濾過によって集め、水ですすぎ、乾燥させ、６－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－２－（４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（１８ｍｇ、６７％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４０５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ_H ８．８３（１Ｈ，ｓ），８．１９（１Ｈ，ｓ），７．９２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．８０（１Ｈ，ｓ），７．５３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ），７．３３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），３．６１（２Ｈ，ｓ），３．４９（２Ｈ，ｓ），２．８１（２Ｈ，ｓ），２．３６（３Ｈ，ｓ），０．５４（２Ｈ，ｓ），０．４６（２Ｈ，ｓ）．

【０６２１】

実施例２９：化合物１９０の合成

中間体の合成

【化４９３】

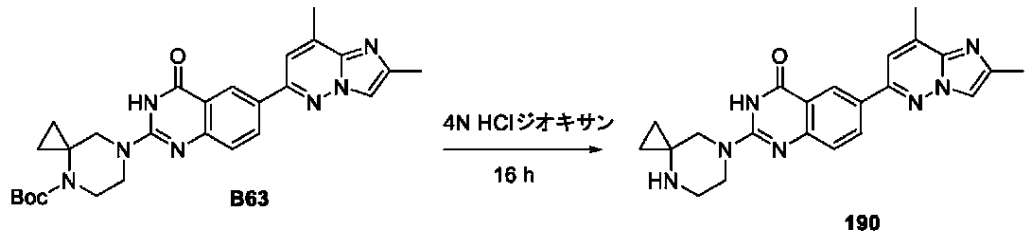


ｔｅｒｔ－ブチル７－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル）－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（９０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、２，８－ジメチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン（７９ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）及びジオキサン（２．２ｍＬ）の混合物中にアルゴンを泡立てた。水（０．１ｍＬ）、それに続いてCs_2CO_3（１６８ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・CH_2Cl_2（１６．９ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をアルゴンで１０分間パージし、９５℃にて１６時間加熱し、次いで、室温へと冷却した。ＤＭＦを冷却した反応物に加え、それに続いてｐＨ６～７まで１ＮのＨＣｌを滴下で添加した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅを通して濾過し、ＤＭＦですすぎ、濾液を真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を、CH_2Cl_2中の１０～３０％のＭｅＯＨの勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル７－（６－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル）－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（４３ｍｇ、４１％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５０２．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CHCl_3$－ｄ，４００ＭＨｚ）：δ_H　１０．５７（１Ｈ，ｓ），８．５８（１Ｈ，ｓ），８．３１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．２Ｈｚ），７．７６（１Ｈ，ｓ），７．５０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．３６（１Ｈ，ｓ），３．７６（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．５Ｈｚ），３．６４（２Ｈ，ｓ），２．７２（３Ｈ，ｓ），２．５３（３Ｈ，ｓ），１．５０（９Ｈ，ｓ），１．１２（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ）．

【０６２２】

化合物１９０の合成

【化４９４】



ｔｅｒｔ－ブチル７－（６－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル）－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（４３ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）に、ジオキサン（２ｍＬ）中の４ＮのＨＣｌを加えた。反応混合物を１６時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮し、水に溶解し、１ＮのＮａＯＨでｐＨを６～７に調節した。沈殿物が形成され、濾過によって集め、水ですすぎ、乾燥させた。固体を酢酸エチル（４ｍＬ）に懸濁させ、２時間撹拌し、次いで、濾過によって集め、酢酸エチルですすぎ、乾燥させ、６

－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）－２－（４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（１９ｍｇ、５５％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４０２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ$_{H}$　８．５４（１Ｈ，ｓ），８．２４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．３Ｈｚ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．６９（１Ｈ，ｓ），７．３５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），３．６３（２Ｈ，ｓ），３．５１（２Ｈ，ｓ），２．８１（２Ｈ，ｓ），２．５８（３Ｈ，ｓ），２．３８（３Ｈ，ｓ），０．５４（２Ｈ，ｓ），０．４５（２Ｈ，ｓ）．

【０６２３】

実施例３０：化合物２０４の合成

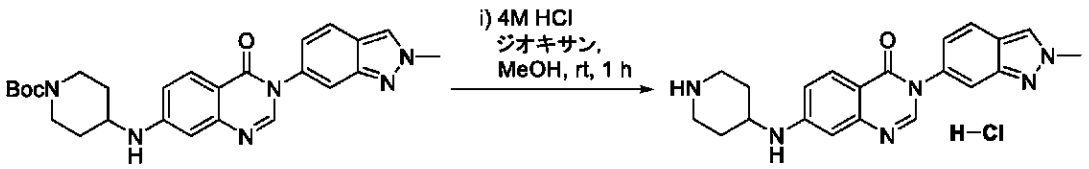
中間体Ｂ７５の合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－６－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレートを、１５２（実施例３）について記載した手順を使用して調製した。２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－アミンを実施例３の第１のステップにおける２－メチル－２Ｈ－インダゾール－６－アミンに代えて用いたが、１５２（すなわち、ステップ２及び３）の調製について記載した手順をそれに続いて適用し、ここで、１－メチルピペラジンをステップ３におけるｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペリジン－１－カルボキシレートに代えて用いた。ｔｅｒｔ－ブチル４－（（３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－６－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレートを固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４７５．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６２４】

化合物２０４の合成

【化４９５】



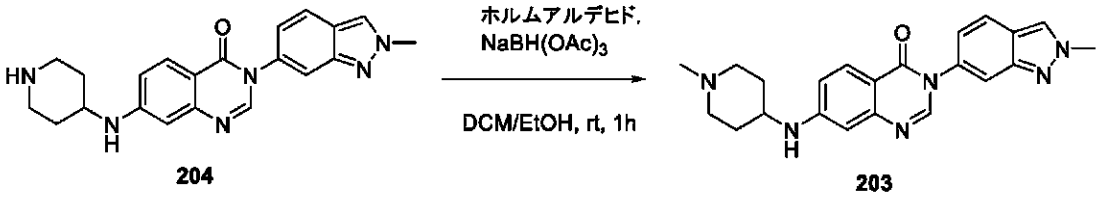
B75　　204

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－６－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１０９ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）のメタノール（２．０ｍＬ）溶液に、ジオキサン（３ｍＬ）中の４ＭのＨＣｌを加えた。反応混合物を室温にて１時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を、０．１％塩酸を含有する水中の５～５０％のアセトニトリルの勾配を使用した逆相クロマトグラフィーによって精製し、３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－６－イル）－７－（ピペリジン－４－イルアミノ）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（２２ｍｇ、２６％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＨ$_{3}$ＯＨ－ｄ$_{4}$，４００ＭＨｚ）：δ$_{H}$　８．５８（１Ｈ，ｓ），８．３４（１Ｈ，ｓ），８．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ），７．８８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．７４（１Ｈ，ｓ），７．１４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．８，１．８Ｈｚ），６．９７－７．００（１Ｈ，ｍ），６．７９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），４．２７（３Ｈ，ｓ），３．８４（１Ｈ，ｍ），３．４９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ），３．２３（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ），２．３１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ），１．７７（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ）．

【０６２５】

実施例３１：化合物２０３の合成

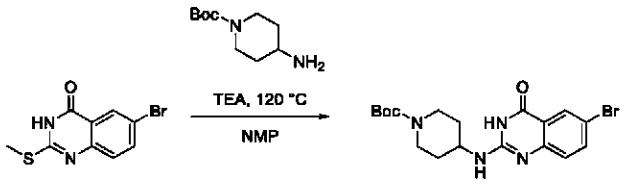
化合物２０３の合成
【化４９６】



204 203

ＤＣＭ（６ｍＬ）及びエタノール（２ｍＬ）中の３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－６－イル）－７－（ピペリジン－４－イルアミノ）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（４５ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、及びホルムアルデヒド（水中３７％、２０ｍｇ、０．０４９ｍＬ、０．６０ｍｍｏｌ）の混合物を室温にて１時間撹拌した。ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１５３ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温にてさらに１時間撹拌し、ＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２×５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、ＭｇＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を、１％Ｅｔ３Ｎ添加物を有する１０～５０％（ＥｔＯＡｃ／１０％ＭｅＯＨ）及びＤＣＭの勾配を使用した順相クロマトグラフィーによって精製し、３－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－６－イル）－７－（（１－メチルピペリジン－４－イル）アミノ）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（１７ｍｇ、３６％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３８９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，４００ＭＨｚ）：δ$_H$ ８．４３（１Ｈ，ｓ），８．１７（１Ｈ，ｓ），７．８１（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２１．５，８．８Ｈｚ），７．６９（１Ｈ，ｓ），７．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），６．８３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ），６．６１－６．６３（２Ｈ，ｍ），４．２０（３Ｈ，ｓ），２．７５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ），２．１８（３Ｈ，ｓ），２．０６（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ），１．９１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ），１．４０－１．４９（２Ｈ，ｍ）．

【０６２６】
実施例３２：化合物１９２の合成
中間体Ｂ８１の合成
【化４９７】



B81

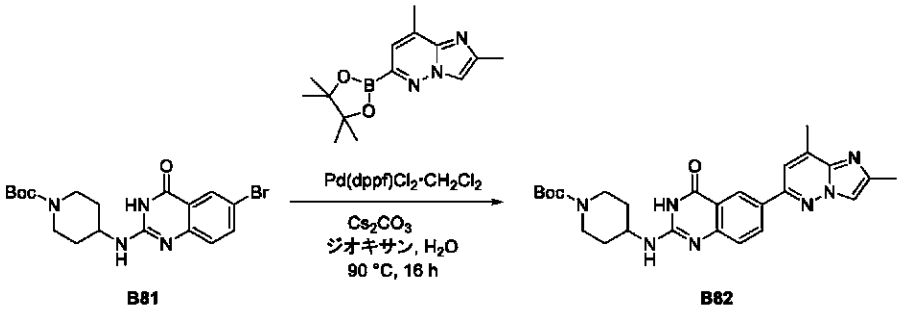
６－ブロモ－２－（メチルチオ）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（２００ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（１ｍＬ）溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペリジン－１－カルボキシレート（３５４ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）、それに続いてＥｔ$_3$Ｎ（０．２ｍＬ、１．４８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１２０℃にて７日間加熱し、次いで、室温へと冷却した。水を反応混合物に加え、沈殿物が形成され、これを濾過によって集め、水ですすぎ、乾燥させた。固体を、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中の０～１０％のＭｅＯＨの勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１９３ｍｇ、６２％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４２３．１，４２５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，４００ＭＨｚ）：δ$_H$ １０．８２（１Ｈ，ｓ），７．９２（１Ｈ，ｓ），７．６６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８

Ｈｚ），７．１９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），６．３８（１Ｈ，ｓ），３．９６（１Ｈ，ｍ），３．８２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ），２．９４（２Ｈ，ｂｒ　ｓ），１．８９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ），１．４０（９Ｈ，ｓ），１．３１－１．３７（２Ｈ，ｍ）．

【０６２７】

中間体Ｂ８２の合成

【化４９８】

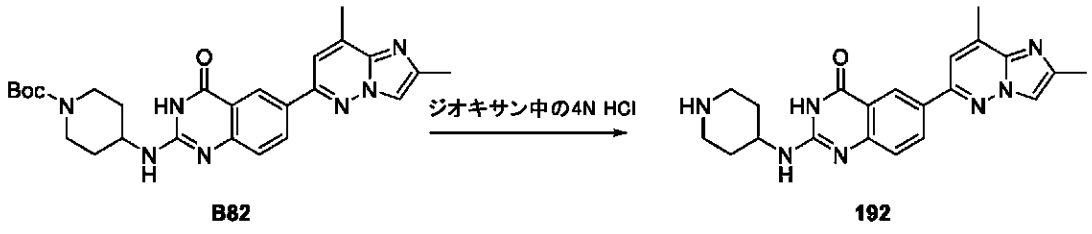


ｔｅｒｔ－ブチル４－（（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（９９ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、２，８－ジメチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン（８９．４ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）及びジオキサン（２．３ｍＬ）の混合物中にアルゴンを泡立てた。水（０．１２ｍＬ）、それに続いてCs_2CO_3（１９１ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・CH_2Cl_2（１９ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をアルゴンで１０分間パージし、９５℃にて１６時間加熱した。ＤＭＦを冷却した反応物に加え、それに続いてｐＨ７まで１ＮのＨＣｌを滴下で添加した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅを通して濾過し、ＤＭＦですすぎ、濾液を真空中で残渣へと濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2中の０～２０％のＭｅＯＨの勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（６－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（２８ｍｇ、２５％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４９０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ_H　１０．７９（１Ｈ，ｓ），８．５３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），８．２４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．２Ｈｚ），８．０４（１Ｈ，ｓ），７．６７（１Ｈ，ｓ），７．３７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），６．４９（１Ｈ，ｓ），４．０２（１Ｈ，ｍ），３．８５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ），２．９６（３Ｈ，ｂｒ　ｓ），２．５９（３Ｈ，ｓ），２．３９（２Ｈ，ｓ），１．９３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ），１．４０（９Ｈ，ｓ），１．３１－１．３７（２Ｈ，ｍ）．

【０６２８】

化合物１９２の合成

【化４９９】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－

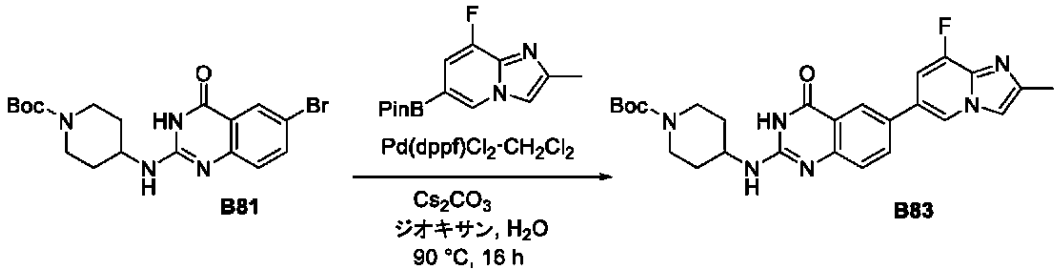
４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２８ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）に、ジオキサン（２ｍＬ）中の４ＮのＨＣｌを加えた。反応混合物を２時間撹拌し、真空中で残渣へと濃縮した。残渣を水（３ｍＬ）に溶解し、４５μＭのシリンジフィルターを通して濾過し、２ＮのNa_2CO_3でｐＨを概ね７に調節した。沈殿物が形成され、濾過によって集め、乾燥させ、６－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）－２－（ピペリジン－４－イルアミノ）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（１３ｍｇ、６１％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，４００ＭＨｚ）：δ_H　８．５１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ），８．２１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．２Ｈｚ），８．０３（１Ｈ，ｓ），７．６６（１Ｈ，ｓ），７．３５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），６．６３（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），３．８９（１Ｈ，ｍ），２．９３（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝１２．３，３．６Ｈｚ），２．５８（３Ｈ，ｓ），２．５５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ），２．３８（３Ｈ，ｓ），１．８８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ）１．２８－１．３６（２Ｈ，ｍ）．

【０６２９】

実施例３３：化合物１９３の合成

中間体Ｂ８３の合成

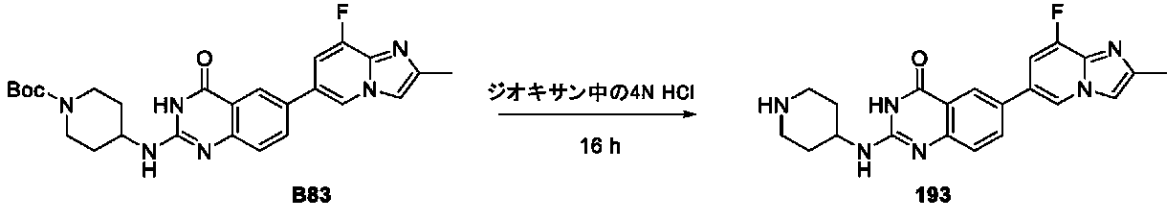
【化５００】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（９０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、８－フルオロ－２－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（５７．９ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）及びジオキサン（２．１ｍＬ）の混合物中にアルゴンを泡立てた。水（０．１ｍＬ）、それに続いてCs_2CO_3（１７４ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・CH_2Cl_2（１７．４ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をアルゴンで１０分間パージし、９５℃にて１６時間加熱し、次いで、室温へと冷却した。ＤＭＦを反応混合物に加え、それに続いてｐＨ７まで１ＮのＨＣｌを滴下で添加した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅを通して濾過し、ＤＭＦですすぎ、濾液を真空中で残渣へと濃縮した。残渣を、ヘキサン中の８０～１００％の酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（６－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（６２ｍｇ、５９％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４９３．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－$ｄ_6$，４００ＭＨｚ）：δ_H　１０．７５（１Ｈ，ｓ），８．８１（１Ｈ，ｓ），８．１６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．９１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３Ｈｚ），７．８１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ），７．５１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ），７．３５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），６．３９（１Ｈ，ｓ），４．００（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），３．８４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ），２．９６（２Ｈ，ｂｒ　ｓ），２．３６（３Ｈ，ｓ），１．９３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ），１．４０（９Ｈ，ｓ），１．３１－１．３６（２Ｈ，ｍ）．

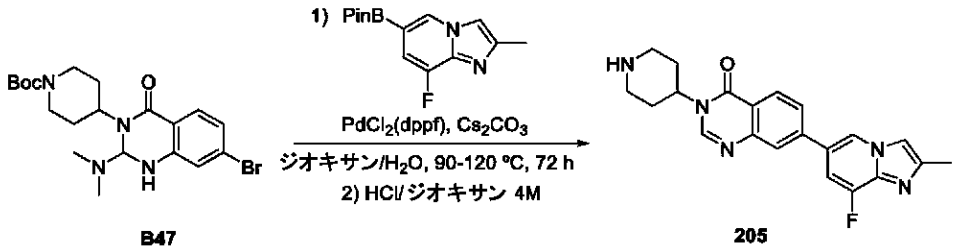
【０６３０】

化合物１９３の合成
【化５０１】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（（６－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（６２ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）に、ジオキサン（２ｍＬ）中の４ＮのＨＣｌを加えた。反応混合物を１２時間撹拌し、次いで、真空中で残渣へと濃縮し、残渣を水に溶解し、４０μｍのシリンジフィルターを通して濾過した。濾過した溶液を１ＮのＮａＯＨでｐＨ６～７に中和した。沈殿物が形成され、これを濾過によって集め、水ですすぎ、乾燥させた。固体を、CH_2Cl_2中の２％Et_3N中の０～３０％のＭｅＯＨの勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、６－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－２－（ピペリジン－４－イルアミノ）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（２２ｍｇ、４５％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ_H ８．８１（１Ｈ，ｓ），８．１７（１Ｈ，ｓ），７．９２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．８０（１Ｈ，ｓ），７．５１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ），７．３３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），６．８４（１Ｈ，ｓ），４．０７（１Ｈ，ｂｒ ｓ），３．２３－３．２５（２Ｈ，ｍ），３．００（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ），２．３５（３Ｈ，ｓ），２．０８（２Ｈ，ｂｒ ｓ），１．６２（２Ｈ，ｂｒ ｓ）．

【０６３１】
実施例３４：化合物２０５の合成
化合物２０５の合成
【化５０２】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－ブロモ－２－（ジメチルアミノ）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキナゾリン－３（２Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１３０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、８－フルオロ－２－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（９５ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（２１ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（４６７ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）を密封したチューブにおいてジオキサン（３．３ｍＬ）及びH_2O（３４０μＬ）中で合わせ、９０℃にて１６時間、次いで、１２０℃にて４８時間加熱した。反応混合物を室温へと冷却し、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を、ＤＣＭ中の０～２０％ＭｅＯＨの勾配を使用したシリカゲルカラム上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。選択した画分を合わせ、真空中で濃縮した。このように得られた固体に、ジオキサン（２ｍＬ）中の４ＭのＨＣｌを加え、溶

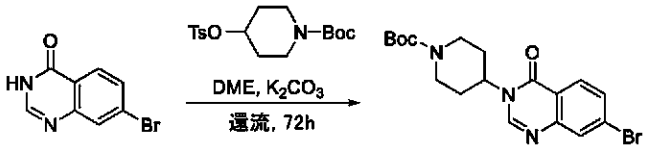
液を勢いよく室温にて６時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣に、水（１５ｍＬ）及びＤＣＭ（１５ｍＬ）を加えた。水相をＤＣＭ（２×１５ｍＬ）で洗浄し、$(NH_4)_2CO_3$で中和し、懸濁液を形成させた。このように得られた懸濁液を４℃へと冷却し、沈殿物を真空濾過によって集め、冷水で洗浄し、高真空下にて室温にて一晩乾燥させ、７－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－３－（ピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（４０ｍｇ、３７％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，３００ＭＨｚ）：δ ９．０２（１Ｈ，ｓ），８．４９（１Ｈ，ｓ），８．２３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），８．０４（１Ｈ，ｓ），７．９２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），７．８６（１Ｈ，ｓ），７．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ），４．７０（１Ｈ，ｍ），３．０９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ），２．３９（３Ｈ，ｓ），１．７９－１．９６（４Ｈ，ｍ）．

【０６３２】

実施例３５：化合物１８２の合成

中間体Ｂ９０の合成

【化５０３】



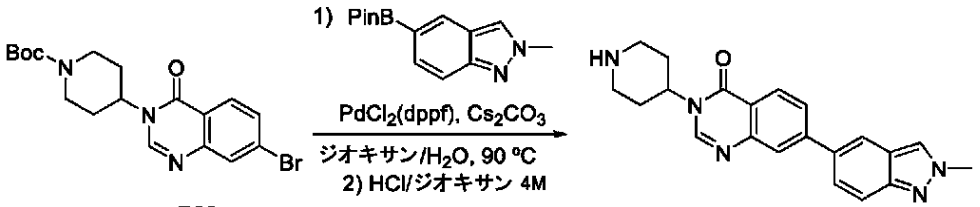
B90

７－ブロモキナゾリン－４（３Ｈ）－オン（２．５３ｇ、１１．２ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（トシルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１２．０ｇ、３３．８ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（４．６７ｇ、３３．８ｍｍｏｌ）をＤＭＥ（１５０ｍＬ）に溶解し、７２時間還流させた。反応混合物をＣｅｌｉｔｅのパッドを通して濾過し、濾過ケークを酢酸エチル（１００ｍＬ）で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、残渣を得て、残渣を、ヘキサン中の０～７０％ＥｔＯＡｃの勾配を使用したシリカゲルカラム上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－ブロモ－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２．１６ｇ、４７％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４０８．１、４１０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６３３】

化合物１８２の合成

【化５０４】



B90　　182

ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－ブロモ－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２Ｈ－インダゾール（７６ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（１８ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（２３９ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）をジオキサン（２．８ｍＬ）及びH_2O（２８０μＬ）に溶解し、９０℃にてアルゴン雰囲気下にて４時

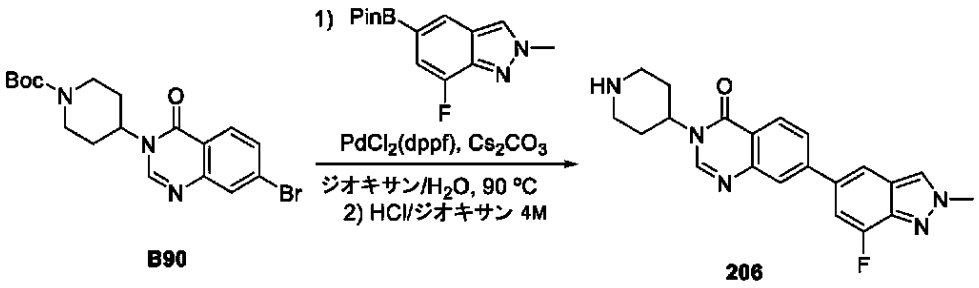
間加熱した。反応混合物を酢酸エチル（２５ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２０ｍＬ）及びブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄した。次いで、有機相を濾過し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を、ＤＣＭ中の０～２０％ＭｅＯＨの勾配を使用したシリカゲルカラム上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。選択した画分を合わせ、真空中で蒸発させ、固体を得た。固体に、ジオキサン（５ｍＬ）中の４ＭのＨＣｌを加え、このように得られた混合物を勢いよく２時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮し、水（１０ｍＬ）に再溶解した。水層をＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出し、（ＮＨ$_4$）$_2$ＣＯ$_3$で中和し、懸濁液が形成された。このように得られた懸濁液を４℃へと４時間冷却し、沈殿物を真空濾過によって集め、冷水で洗浄し、高真空下にて一晩乾燥させ、７－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－３－（ピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（５７ｍｇ、６５％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３６０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，３００ＭＨｚ）：δ　８．４６（２Ｈ，ｍ），８．１８－８．２３（２Ｈ，ｍ），７．９４（２Ｈ，ｍ），７．７２（２Ｈ，ｍ），４．７１（１Ｈ，ｍ），４．２１（３Ｈ，ｓ），３．１０（２Ｈ，ｍ），２．６１（２Ｈ，ｍ），１．９２（２Ｈ，ｍ），１．７９（２Ｈ，ｍ）．

【０６３４】

実施例３６：化合物２０６の合成

化合物２０６の合成

【化５０５】



B90　　206

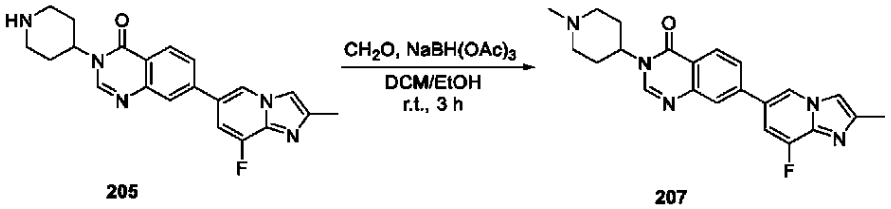
ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－ブロモ－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、７－フルオロ－２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２Ｈ－インダゾール（８１ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）（１８ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）、及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（２３９ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）をジオキサン（２．８ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（２８０μＬ）に溶解し、密封したチューブにおいてアルゴン雰囲気下にて９０℃にて４時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル（２５ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２０ｍＬ）及びブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄した。有機相を濾過し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を、ＤＣＭ中の０～２０％ＭｅＯＨの勾配を使用したシリカゲルカラム上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。選択した画分を合わせ、真空中で濃縮し、固体を得た。固体に、ジオキサン（５ｍＬ）中の４ＭのＨＣｌを加え、このように得られた混合物を勢いよく２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を得て、残渣を水（１０ｍＬ）に溶解した。この水溶液をＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出し、（ＮＨ$_4$）$_2$ＣＯ$_3$で中和し、懸濁液が形成された。このように得られた懸濁液を４℃へと４時間冷却し、このように得られた沈殿物を真空濾過によって集め、冷水で洗浄し、高真空下にて一晩乾燥させ、７－（７－フルオロ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－３－（ピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（７５ｍｇ、８１％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，３００ＭＨｚ）：δ　８．５９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ），８．４７（１Ｈ，ｓ），８．２１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），８．０６（１Ｈ，ｓ），７．９９（１Ｈ，ｓ）

，７．９３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．５７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ），４．７０（１Ｈ，ｍ），４．２４（３Ｈ，ｓ），３．１０（２Ｈ，ｍ），２．５９（２Ｈ，ｍ），１．９２（２Ｈ，ｍ），１．７９（２Ｈ，ｍ）．

【０６３５】

実施例３７：化合物２０７の合成

【化５０６】



205　　207

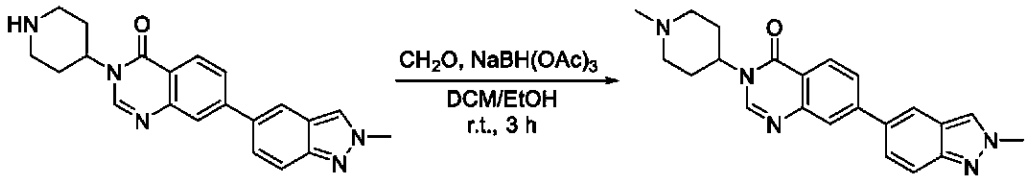
７－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－３－（ピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（１８ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５００μＬ）及びＥｔＯＨ（１５０μＬ）の混合物に溶解した。この溶液に、ホルムアルデヒド（水中３７％、２０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温にて１時間撹拌し、次いで、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（６１ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温にてさらに２時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２×１５ｍＬ）及びブライン（２×１５ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、溶媒を真空中で除去し、残渣を得た。残渣を、ＤＣＭ中の５～３０％ＭｅＯＨの勾配を使用したシリカゲルカラム上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、７－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（１２ｍｇ、６４％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，３００ＭＨｚ）：δ　９．０１（１Ｈ，ｓ），８．５２（１Ｈ，ｓ），８．２３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），８．０４（１Ｈ，ｓ），７．９２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．８６（１Ｈ，ｓ），７．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ），４．６０（１Ｈ，ｍ），２．９５（２Ｈ，ｍ），２．３９（３Ｈ，ｓ），２．２４（３Ｈ，ｓ），２．１１（４Ｈ，ｍ），１．８２（２Ｈ，ｍ）．

【０６３６】

実施例３８：化合物２０８の合成

化合物２０８の合成

【化５０７】



182　　208

ＤＣＭ（５２０μＬ）及びＥｔＯＨ（１７０μＬ）の混合物中の７－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－３－（ピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（２０ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）に、ホルムアルデヒド（水中３７％、２３ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温にて１時間撹拌し、次いで、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（７１ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温にてさらに２時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２×１

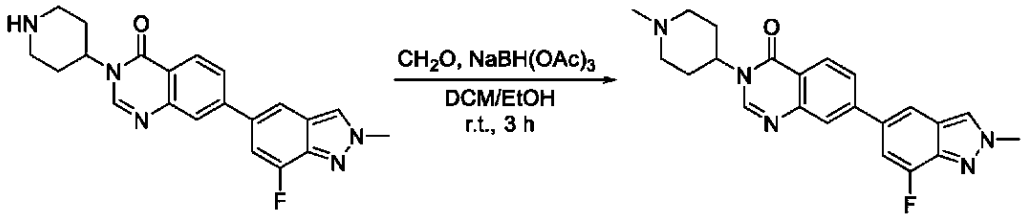
５ｍＬ）及びブライン（２×１５ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を、ＤＣＭ中の５～３０％ＭｅＯＨの勾配を使用したシリカゲルカラム上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、７－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（１７ｍｇ、８１％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，３００ＭＨｚ）：δ　８．４８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），８．１８－８．２２（２Ｈ，ｍ），７．９２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ），７．７１（２Ｈ，ｓ），４．６１（１Ｈ，ｍ），４．２１（３Ｈ，ｓ），２．９５（２Ｈ，ｍ），２．２５（３Ｈ，ｓ），２．１１（４Ｈ，ｍ），１．８２（２Ｈ，ｍ）．

【０６３７】

実施例３９：化合物２０９の合成

化合物２０９の合成

【化５０８】



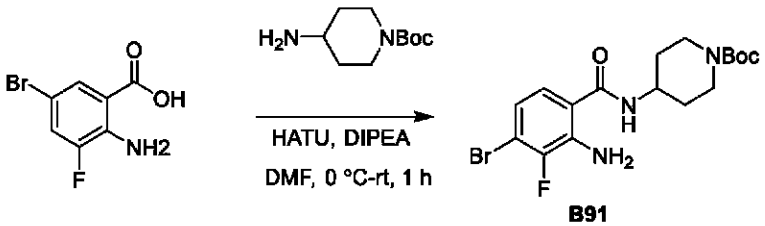
ＤＣＭ（６２０μＬ）及びＥｔＯＨ（２１０μＬ）の混合物中の７－（７－フルオロ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－３－（ピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（２５ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）に、ホルムアルデヒド（水中３７％、２７ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温にて１時間撹拌し、次いで、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（８４ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温にてさらに２時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$（２×１５ｍＬ）及びブライン（２×１５ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を、ＤＣＭ中の５～３０％ＭｅＯＨの勾配を使用したシリカゲルカラム上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、７－（７－フルオロ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（２１ｍｇ、８０％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，３００ＭＨｚ）：δ　８．５９（１Ｈ，ｓ），８．５０（１Ｈ，ｓ），８．２１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），８．０６（１Ｈ，ｓ），７．９８（１Ｈ，ｓ），７．９３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ），４．６１（１Ｈ，ｍ），４．２４（３Ｈ，ｓ），２．９５（２Ｈ，ｍ），２．２４（３Ｈ，ｓ），２．１０（４Ｈ，ｍ），１．８２（２Ｈ，ｍ）．

【０６３８】

実施例４０：化合物２１０の合成

中間体Ｂ９１の合成

【化５０９】

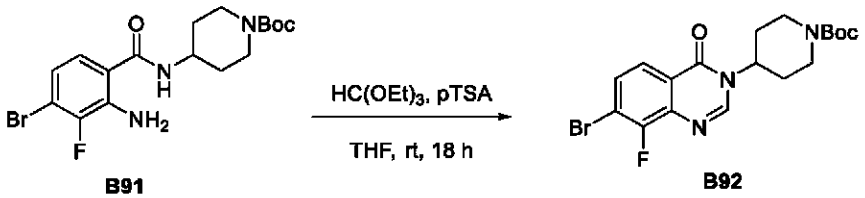


２－アミノ－５－ブロモ－３－フルオロ安息香酸（１．００ｇ、４．２７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペリジン－１－カルボキシレート（８９９ｍｇ、４．４９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（２．２３ｍＬ、１２．８ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（１．９５ｇ、５．１３ｍｍｏｌ）を逐次的に加えた。反応混合物を０℃にて１時間撹拌し、次いで、酢酸エチル（１００ｍＬ）及び飽和NH_4Cl水溶液（１００ｍｌ）に分配した。有機層を分離し、NH_4Cl水溶液（飽和）（５０ｍｌ）、$NaHCO_3$水溶液（飽和）（５０ｍｌ）、及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－アミノ－４－ブロモ－３－フルオロベンズアミド）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．７６ｇ、９９％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４３８．１、４４０．１［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０６３９】

中間体Ｂ９２の合成

【化５１０】

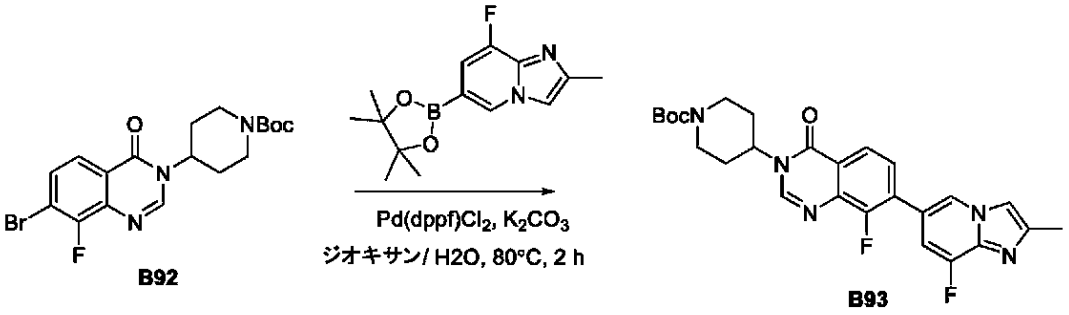


ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－アミノ－４－ブロモ－３－フルオロベンズアミド）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．７０ｇ、４．１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４０ｍＬ）溶液に、オルトギ酸トリエチル（６．０５ｇ、４０．８ｍｍｏｌ）及びｐＴＳＡ（０．０８ｇ、０．４１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温にて１８時間撹拌し、次いで、酢酸エチル（２００ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$（飽和）（２×５０ｍｌ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－ブロモ－８－フルオロ－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．７ｇ、９８％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４２６．１、４２８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６４０】

中間体Ｂ９３の合成

【化５１１】



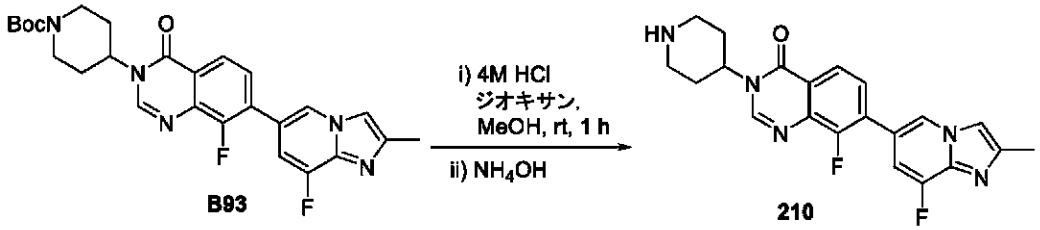
ジオキサン（４．０ｍＬ）及びH_2O（１．０ｍＬ）の混合物中のｔｅｒｔ－ブチル４－（７－ブロモ－８－フルオロ－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１５４ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、８－フルオロ－２－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（１００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２６ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１５０ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃へと２時間加熱し、次いで、室温へと冷却した。反応混合物を酢酸エ

チル（５０ｍＬ）で希釈し、水（２５ｍＬ）及びブライン（２５ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣を得て、残渣を、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ勾配を使用した順相フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（８－フルオロ－７－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１７６ｍｇ、９８％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４９５．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６４１】

化合物２１０の合成

【化５１２】



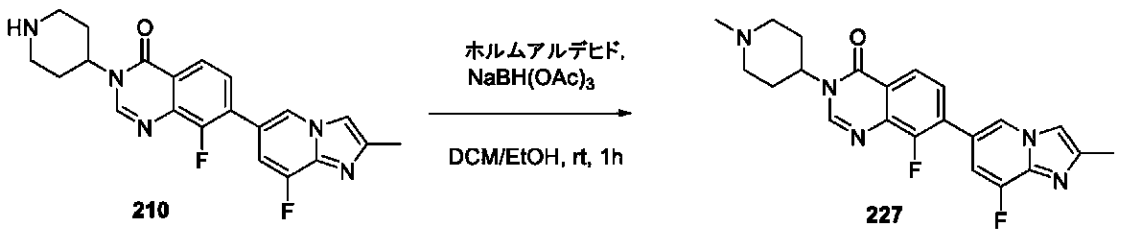
ｔｅｒｔ－ブチル４－（８－フルオロ－７－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート６（１７２ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）のメタノール（４．０ｍＬ）溶液に、ジオキサン（６．０ｍＬ）中の４ＭのＨＣｌを加えた。反応混合物を室温にて１時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を、０．１％ギ酸を含有する水中の５～５０％のアセトニトリルの勾配を使用した逆相クロマトグラフィーによって精製し、固体を得て、これを水（２ｍＬ）に溶解し、１０％水酸化アンモニウム（２ｍｌ）で中和し、凍結乾燥し、８－フルオロ－７－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－３－（ピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（１０１ｍｇ、７４％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９５．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（CH_2Cl_2－d_2，４００ＭＨｚ）：δ_H ８．２７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），８．１４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．５４－７．５８（２Ｈ，ｍ），７．１７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ），４．９０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ），３．２４－３．２９（２Ｈ，ｍ），２．８０－２．８６（２Ｈ，ｍ），２．４９（３Ｈ，ｓ），１．８８－２．０２（４Ｈ，ｍ）．

【０６４２】

実施例４１：化合物２２７の合成

化合物２２７の合成

【化５１３】



ＤＣＭ（６ｍＬ）及びエタノール（２ｍＬ）中の８－フルオロ－７－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－３－（ピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（６０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）及びホルムアルデヒド（水中の３７％、２３ｍｇ、０．０６１ｍＬ、０．７６ｍｍｏｌ）の混合物を室温にて１時間撹拌した。ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１９３ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）を加え、反応混

合物を室温にてさらに１時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２×５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、ＭｇＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を、１％Ｅｔ３Ｎ添加物を有する１０～５０％（ＥｔＯＡｃ中の１０％ＭｅＯＨ）／ＤＣＭの勾配を使用した順相クロマトグラフィーによって精製し、８－フルオロ－７－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（２５ｍｇ、４０％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４０９．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＨＣｌ$_3$－ｄ，４００ＭＨｚ）：δ$_H$　８．２４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），８．１７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．５６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），７．５０（１Ｈ，ｓ），７．１４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ），４．８８（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），３．０５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ），２．５２（３Ｈ，ｓ），２．３７（３Ｈ，ｓ），２．２３（２Ｈ，ｓ），２．０１（４Ｈ，ｓ）．

【０６４３】

実施例４２：化合物２２８の合成

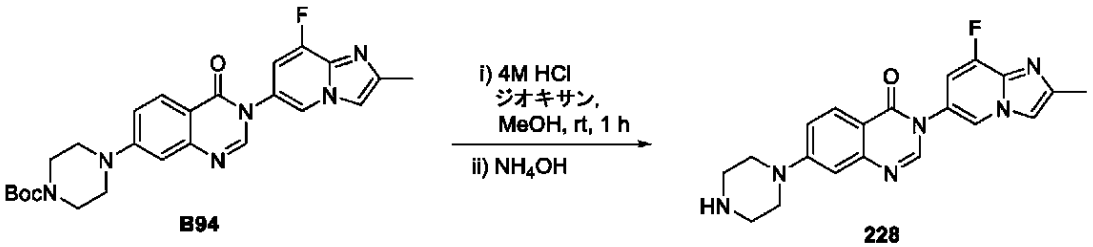
中間体Ｂ９４の合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートは実施例３に記載した手順を使用して調製したが、ここで、２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－アミンを、ステップ１における８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－アミンに代えて用い、実施例３のステップ２及び３をそれに続いて適用したが、１－メチルピペラジンをステップ３におけるｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレートに代えて用いた。ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートを固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４７９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６４４】

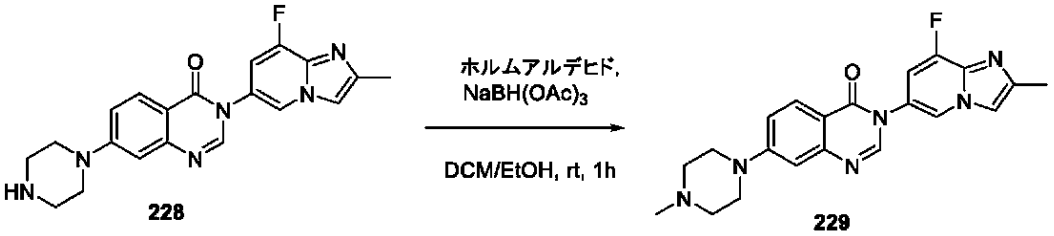
化合物２２８の合成

【化５１４】



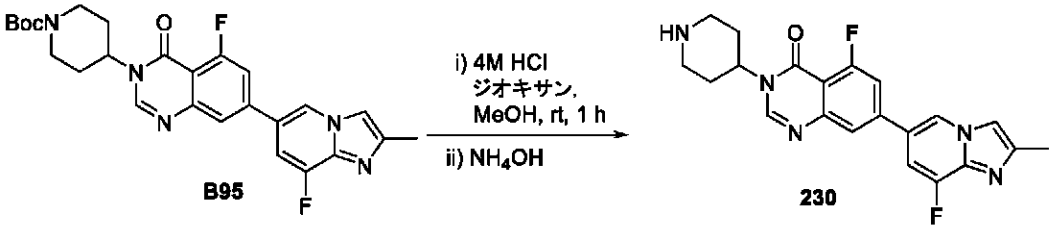
ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）のメタノール（２．０ｍＬ）溶液に、ジオキサン（２．０ｍＬ）中の４ＭのＨＣｌを加えた。反応混合物を室温にて１時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を、０．１％ギ酸を含有する水中の５～５０％のアセトニトリルの勾配を使用した逆相クロマトグラフィーによって精製し、白色の固体を得て、これを水（２ｍＬ）に溶解し、１０％水酸化アンモニウム（１ｍｌ）で中和し、凍結乾燥し、３－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－７－（ピペラジン－１－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（２７ｍｇ、６８％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７８．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＨ$_3$ＯＨ－ｄ$_4$，４００ＭＨｚ）＊：δ$_H$　８．５１（１Ｈ，ｓ），８．２３（１Ｈ，ｓ），８．１２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），７．７６（１Ｈ，ｓ），７．１９－７．２６（２Ｈ，ｍ），７．０６（１Ｈ，ｓ），３．５２（４Ｈ，ｍ），３．１２（４Ｈ

，ｍ），２．４６（３Ｈ，ｓ）．
【０６４５】
実施例４３：化合物２２９の合成
化合物２２９の合成
【化５１５】



ＤＣＭ（６ｍＬ）及びエタノール（２ｍＬ）中の３－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－７－（ピペラジン－１－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（２２ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及びホルムアルデヒド（水中の３７％、９ｍｇ、０．０２４ｍＬ、０．２９ｍｍｏｌ）の混合物を室温にて１時間撹拌した。ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（７４ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温にてさらに１時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２×５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、ＭｇＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を、１％Ｅｔ$_3$Ｎ添加物を有する１０～５０％（ＥｔＯＡｃ／１０％ＭｅＯＨ）／ＤＣＭの勾配を使用した順相クロマトグラフィーによって精製し、３－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－７－（４－メチルピペラジン－１－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（５．５ｍｇ、２４％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９２．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$－ｄ$_2$，４００ＭＨｚ）：δ$_H$　８．１２（２Ｈ，ｄ＋Ｓ，Ｊ＝９．８Ｈｚ），８．０１（１Ｈ，ｓ），７．５５（１Ｈ，ｓ），７．１３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），７．０４（１Ｈ，ｓ），６．９７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ），３．４６（４Ｈ，ｂｓ），２．５６（４Ｈ，ｂｓ），２．４９（３Ｈ，ｓ），２．３４（３Ｈ，ｓ）．
【０６４６】
実施例４４：化合物２３０の合成
中間体Ｂ９５の合成
ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－フルオロ－７－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートは、実施例６１に記載した手順に従って調製したが、２－アミノ－５－ブロモ－６－フルオロ安息香酸をステップ１における２－アミノ－５－ブロモ－３－フルオロ安息香酸に代えて用い、それに続いて実施例６１のステップ２及びステップ３を適用した。ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－フルオロ－７－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートを固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４９５．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０６４７】
化合物２３０の合成

【化５１６】



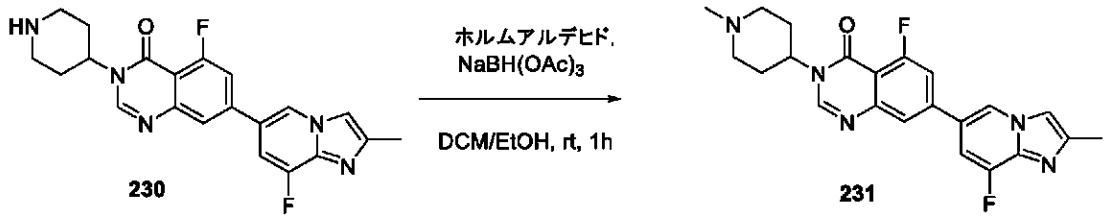
ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－フルオロ－７－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（７５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）のメタノール（２．０ｍＬ）溶液に、ジオキサン（２．０ｍＬ）中の４ＭのＨＣｌを加えた。反応混合物を室温にて１時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を、０．１％ギ酸を含有する水中の５～５０％のアセトニトリルの勾配を使用した逆相クロマトグラフィーによって精製し、固体を得て、これを水（２ｍＬ）に溶解し、１０％水酸化アンモニウム（１ｍｌ）で中和し、凍結乾燥し、５－フルオロ－７－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－３－（ピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（４５ｍｇ、７５％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９５．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CH_2Cl_2－d_2，４００ＭＨｚ）＊：δ_H　８．４１（１Ｈ，ｓ），８．３４（１Ｈ，ｓ），７．７４（１Ｈ，ｓ），７．６１（１Ｈ，ｓ），７．４２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ），７．３０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ），４．９８（１Ｈ，ｍ），３．６２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ），３．１５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ），２．５１－２．６１（２Ｈ，ｍ），２．４７（３Ｈ，ｓ），２．１６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．５Ｈｚ）．

【０６４８】

実施例４５：化合物２３１の合成

化合物２３１の合成

【化５１７】



ＤＣＭ（６ｍＬ）及びエタノール（２ｍＬ）中の５－フルオロ－７－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－３－（ピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（４０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、及びホルムアルデヒド（水中の３７％、１５ｍｇ、０．０４１ｍＬ、０．５１ｍｍｏｌ）の混合物を室温にて１時間撹拌した。ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１２９ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温にてさらに１時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２×５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、ＭｇＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を、１％Ｅｔ３Ｎ添加物を有する１０～５０％（ＥｔＯＡｃ中の１０％ＭｅＯＨ）／ＤＣＭの勾配を使用した順相クロマトグラフィーによって精製し、５－フルオロ－７－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（１７ｍｇ、４１％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４０９．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CH_2Cl_2－d_2，４

００ＭＨｚ）：δ$_H$ ８．２７（１Ｈ，ｓ），８．１８（１Ｈ，ｓ），７．６８（１Ｈ，ｓ），７．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ），７．３１－７．３４（１Ｈ，ｍ），７．２０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ），４．７６－４．８３（１Ｈ，ｍ），３．０１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ），２．４８（３Ｈ，ｓ），２．３２（３Ｈ，ｓ），２．２０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ），１．９６－２．０５（４Ｈ，ｍ）．

【０６４９】

実施例４６：化合物２３２の合成

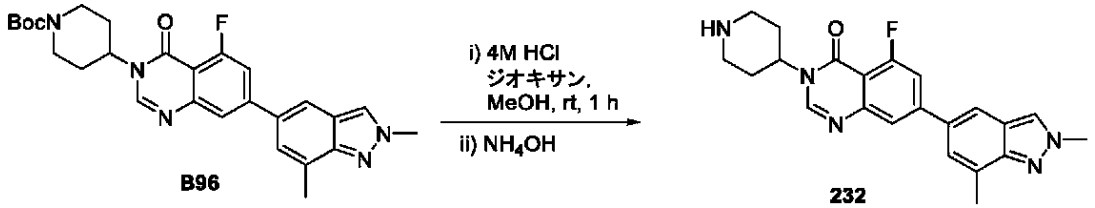
中間体Ｂ９６の合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－５－フルオロ－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートを、実施例６１に記載した手順に従って調製したが、２－アミノ－５－ブロモ－６－フルオロ安息香酸をステップ１における２－アミノ－５－ブロモ－３－フルオロ安息香酸に代えて用い、それに続いて実施例６１のステップ２及びステップ３を適用し、２，７－ジメチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２Ｈ－インダゾールをステップ３における出発材料として８－フルオロ－２－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジンに代えて用いた。ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－５－フルオロ－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートを固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４９２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６５０】

化合物２３２の合成

【化５１８】



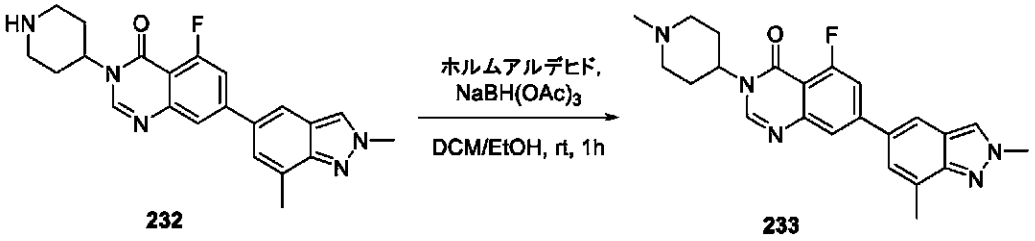
ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－５－フルオロ－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（７０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）のメタノール（２．０ｍＬ）溶液に、ジオキサン（２．０ｍＬ）中の４ＭのＨＣｌを加えた。反応混合物を室温にて１時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を、０．１％ギ酸を含有する水中の５～５０％のアセトニトリルの勾配を使用した逆相クロマトグラフィーによって精製し、固体を得て、これを水（２ｍＬ）に溶解し、１０％水酸化アンモニウム（１ｍｌ）で中和し、凍結乾燥し、７－（２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－５－フルオロ－３－（ピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（４２ｍｇ、７５％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９１．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＨＣｌ$_3$－ｄ，４００ＭＨｚ）：δ$_H$ ８．１５（１Ｈ，ｓ），７．９９（１Ｈ，ｓ），７．７９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．１Ｈｚ），７．４６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ），７．３８（１Ｈ，ｓ），４．９６－５．０１（１Ｈ，ｍ），４．２７（３Ｈ，ｓ），３．４０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ），２．８８－２．９５（２Ｈ，ｍ），２．７０（３Ｈ，ｓ），１．９７－２．０８（４Ｈ，ｍ）．

【０６５１】

実施例４７：化合物２３３の合成

化合物２３３の合成

【化５１９】



ＤＣＭ（６ｍＬ）及びエタノール（２ｍＬ）中の７－（２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－５－フルオロ－３－（ピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（５０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）及びホルムアルデヒド（水中の３７％、１９ｍｇ、０．０５２ｍＬ、０．６４ｍｍｏｌ）の混合物を室温にて１時間撹拌した。ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１６２ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温にてさらに１時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２×５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離し、ＭｇＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を、１％Ｅｔ３Ｎ添加物を有する１０～５０％（ＥｔＯＡｃ中の１０％ＭｅＯＨ）／ＤＣＭの勾配を使用した順相クロマトグラフィーによって精製し、７－（２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－５－フルオロ－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（２０ｍｇ、３９％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４０５．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＨＣｌ$_3$－ｄ，４００ＭＨｚ）：δ$_H$　８．１４（１Ｈ，ｓ），７．９９（１Ｈ，ｓ），７．８０（１Ｈ，ｓ），７．７５（１Ｈ，ｓ），７．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ），７．３７（１Ｈ，ｓ），４．８５－４．９３（１Ｈ，ｍ），４．２７（３Ｈ，ｓ），３．０２－３．０５（２Ｈ，ｍ），２．７０（３Ｈ，ｓ），２．３７（３Ｈ，ｓ），２．１８－２．２５（２Ｈ，ｍ），１．９９（４Ｈ，ｂｓ）．

【０６５２】

実施例４８：化合物２３４の合成

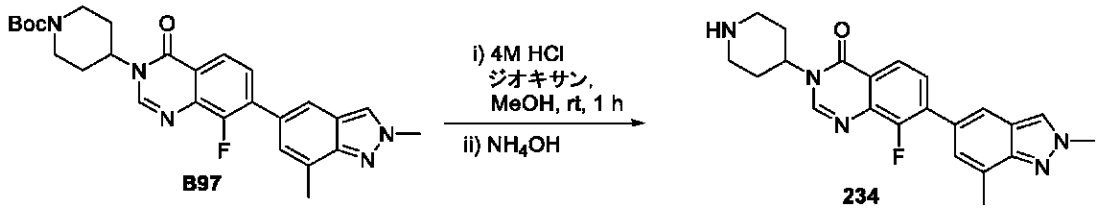
中間体Ｂ９７の合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－８－フルオロ－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートは、実施例６１に記載した手順に従って調製したが、ここで、８－フルオロ－２－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジンを、ステップ３における２，７－ジメチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２Ｈ－インダゾールで置き換えた。ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－８－フルオロ－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートを固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４９２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０６５３】

化合物２３４の合成

【化５２０】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－

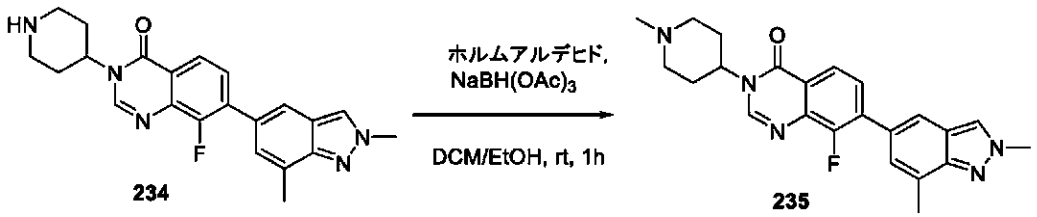
８－フルオロ－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１０３ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）のメタノール（４．０ｍＬ）溶液に、ジオキサン（４．０ｍＬ）中の４ＭのＨＣｌを加えた。反応混合物を室温にて１時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を、０．１％ギ酸を含有する水中の５～５０％のアセトニトリルの勾配を使用した逆相クロマトグラフィーによって精製し、固体を得て、これを水（２ｍＬ）に溶解し、１０％水酸化アンモニウム（１ｍｌ）で中和し、凍結乾燥し、７－（２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－８－フルオロ－３－（ピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（７０ｍｇ、８５％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９１．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＨＣｌ$_{3}$－ｄ，４００ＭＨｚ）：δ$_{H}$　８．２４（１Ｈ，ｓ），８．１３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．９８（１Ｈ，ｓ），７．７８（１Ｈ，ｓ），７．６３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），７．３０（１Ｈ，ｓ），４．９７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ），４．２８（３Ｈ，ｓ），３．３０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ），２．８７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ），２．７０（３Ｈ，ｓ），２．０２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ），１．８５－１．９４（２Ｈ，ｍ）．

【０６５４】

実施例４９：化合物２３５の合成

化合物２３５の合成

【化５２１】



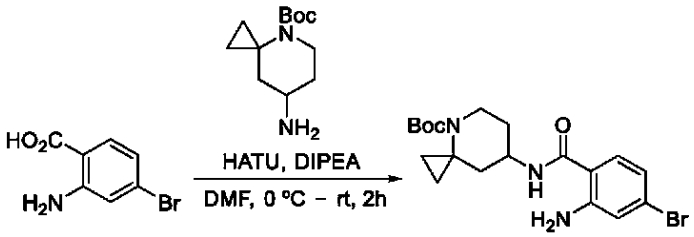
ＤＣＭ（６ｍＬ）及びエタノール（２ｍＬ）中の７－（２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－８－フルオロ－３－（ピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（４１ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びホルムアルデヒド（水中の３７％、１６ｍｇ、０．０４３ｍＬ、０．５２ｍｍｏｌ）の混合物を室温にて１時間撹拌した。ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（１３３ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温にてさらに１時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液（２×５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、ＭｇＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を、１％Ｅｔ３Ｎ添加物を有する１０～５０％（ＥｔＯＡｃ中の１０％ＭｅＯＨ）／ＤＣＭの勾配を使用した順相クロマトグラフィーによって精製し、７－（２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－８－フルオロ－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（６．５ｍｇ、１５％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４０５．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$－ｄ$_{2}$，４００ＭＨｚ）：δ$_{H}$　８．２４（１Ｈ，ｓ），８．１０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．７９（１Ｈ，ｓ），７．６２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），７．３０（１Ｈ，ｓ），４．７６－４．８３（１Ｈ，ｍ），４．２５（３Ｈ，ｓ），３．０１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ），２．６５（３Ｈ，ｓ），２．３３（３Ｈ，ｓ），２．１７－２．２３（２Ｈ，ｍ），２．０２－２．１０（２Ｈ，ｍ），１．９５－２．０１（２Ｈ，ｍ）．

【０６５５】

実施例５０：化合物２３６の合成

中間体Ｂ９８の合成

【化５２２】



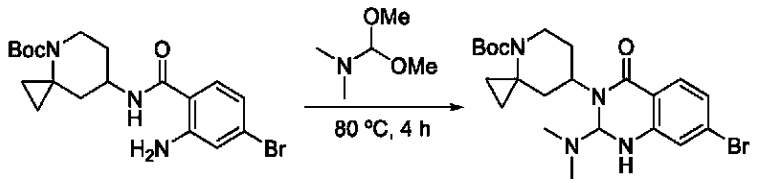
B98

２－アミノ－４－ブロモ安息香酸１（５００ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－アミノ－４－アザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（５７３ｍｇ、２．４１ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１１．６ｍＬ）に溶解し、氷浴中冷却した。この溶液に、ＤＩＰＥＡ（１．２ｍＬ、６．９４ｍｍｏｌ）を滴下で、それに続いてＨＡＴＵ（９６８ｍｇ、２．５５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を撹拌し、室温へと２時間に亘り温め、次いで、酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、飽和NH_4Cl水溶液（３０ｍＬ）、それに続いて飽和$NaHCO_3$（３０ｍＬ）、及びブライン（４０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－アミノ－４－ブロモベンズアミド）－４－アザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（９４８ｍｇ、９７％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４４６．１［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

【０６５６】

中間体Ｂ９９の合成

【化５２３】



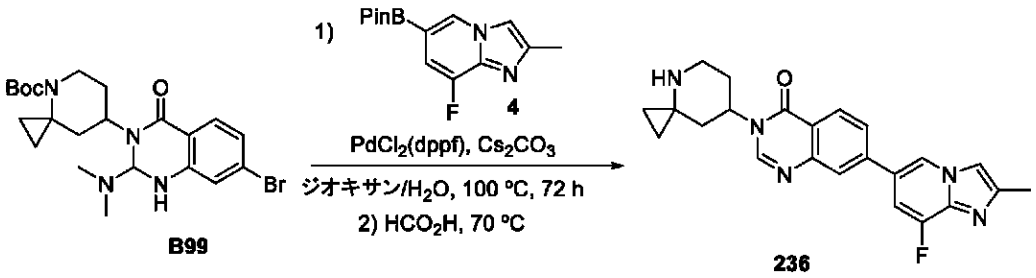
B98　　B99

ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－アミノ－４－ブロモベンズアミド）－４－アザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（３．１ｍＬ、２３．６ｍｍｏｌ）を合わせ、８０℃にて４時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$（３０ｍＬ）及びブライン（２×３０ｍＬ）で洗浄した。有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣をＴＢＭＥ（２０ｍＬ）で粉砕し、固体を濾過によって集め、溶媒の痕跡を減圧下で除去し、ｔｅｒｔ－ブチル７－（７－ブロモ－２－（ジメチルアミノ）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキナゾリン－３（２Ｈ）－イル）－４－アザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（４６６ｍｇ、８３％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４７９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６５７】

化合物２３６の合成

【化５２４】



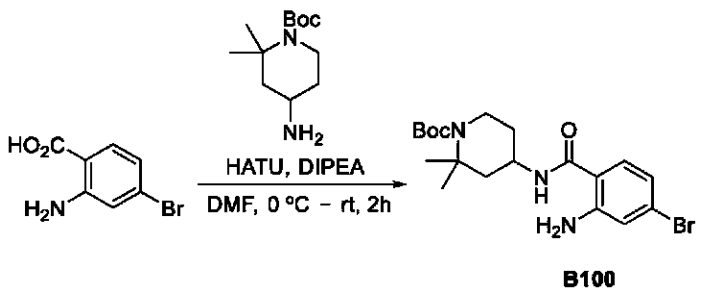
ｔｅｒｔ－ブチル７－（７－ブロモ－２－（ジメチルアミノ）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキナゾリン－３（２Ｈ）－イル）－４－アザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（１２０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、８－フルオロ－２－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（８３ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）（１８ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）、及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（４０８ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）をジオキサン（２．８ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（２８０μＬ）に溶解し、１００℃にて７２時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル（４０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２５ｍＬ）及びブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄した。有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を、ＤＣＭ中の０～２０％ＭｅＯＨの勾配を使用したシリカゲルカラム上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。選択した画分を合わせ、真空中で蒸発させ、固体を得た。固体に、未希釈のギ酸（３ｍＬ）を加え、反応混合物を勢いよく７０℃にて２時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮し、残渣を得て、残渣を水（６ｍＬ）に溶解した。水相をＤＣＭ（２×５ｍＬ）で洗浄し、（ＮＨ$_4$）$_2$ＣＯ$_3$で中和し、懸濁液が形成された。このように得られた懸濁液を４℃へと冷却し、沈殿物を真空濾過によって集めた。固体を冷水で洗浄し、高真空下にて室温にて一晩乾燥させ、７－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－３－（４－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（３６ｍｇ、３６％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４０４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，３００ＭＨｚ）：δ　９．００（１Ｈ，ｓ），８．４８（１Ｈ，ｓ），８．２２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），８．０３（１Ｈ，ｓ），７．９１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．８５（１Ｈ，ｓ），７．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ），４．９０（１Ｈ，ｍ），３．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ），２．７２（１Ｈ，ｍ），２．３９（３Ｈ，ｓ），１．８５－１．９８（２Ｈ，ｂｒ　ｍ），１．２３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ），０．６０（１Ｈ，ｍ），０．４５（４Ｈ，ｍ）．

【０６５８】

実施例５１：化合物２３７の合成

中間体Ｂ１００の合成

【化５２５】



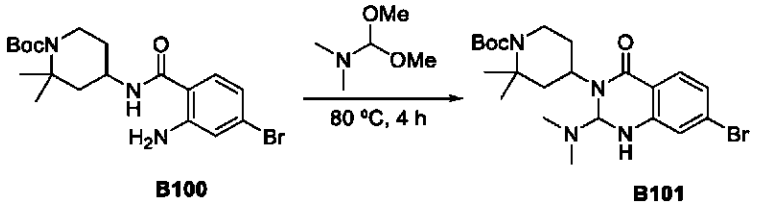
２－アミノ－４－ブロモ安息香酸（５００ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル４－アミノ－２，２－ジメチルピペリジン－１－カルボキシレート（５７７ｍｇ、２

．５０ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１１．６ｍＬ）に溶解し、氷浴中で冷却した。この溶液に、ＤＩＰＥＡ（１．２ｍＬ、６．９４ｍｍｏｌ）を滴下で、それに続いてＨＡＴＵ（９６８ｍｇ、２．５５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を撹拌し、２時間に亘り室温へと温めた。反応混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、飽和NH_4Cl水溶液（３０ｍＬ）、それに続いて飽和$NaHCO_3$（３０ｍＬ）、及びブライン（４０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－アミノ－４－ブロモベンズアミド）－２，２－ジメチルピペリジン－１－カルボキシレート（９６１ｍｇ、９７％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４４８．１［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０６５９】

中間体Ｂ１０１の合成

【化５２６】



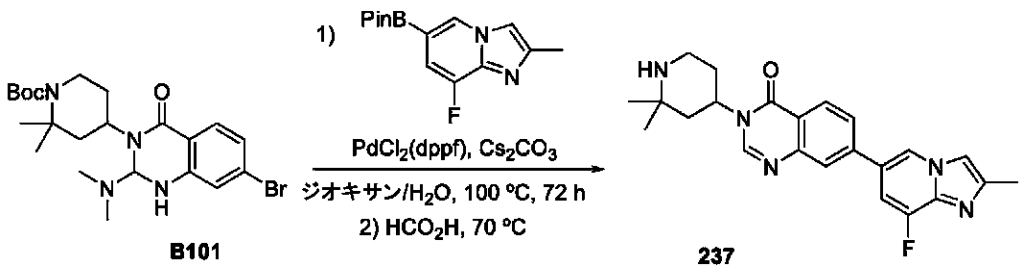
B100　　B101

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－アミノ－４－ブロモベンズアミド）－２，２－ジメチルピペリジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（３．１ｍＬ、２３．６ｍｍｏｌ）を密封したチューブにおいて合わせ、８０℃にて４時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$（３０ｍＬ）及びブライン（２×３０ｍＬ）で洗浄した。有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣をＴＢＭＥ（２０ｍＬ）で粉砕し、固体を濾過によって集め、溶媒の痕跡を減圧下で除去し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－ブロモ－２－（ジメチルアミノ）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキナゾリン－３（２Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルピペリジン－１－カルボキシレート（４６３ｍｇ、８２％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４８１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６６０】

化合物２３７の合成

【化５２７】



B101　　237

ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－ブロモ－２－（ジメチルアミノ）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキナゾリン－３（２Ｈ）－イル）－２，２－ジメチルピペリジン－１－カルボキシレート（１２０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、８－フルオロ－２－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（８３ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（１８ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（４０８ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）をジオキサン（２．８ｍＬ）及びH_2O（２８０μＬ）に溶解し、１００℃にて７２時間加熱した。

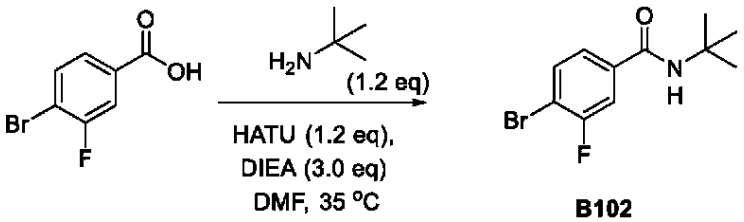
反応混合物を酢酸エチル（４０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２５ｍＬ）及びブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄した。有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を、ＤＣＭ中の０～２０％ＭｅＯＨの勾配を使用したシリカゲルカラム上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。選択した画分を合わせ、真空中で蒸発させ、固体を得た。固体に未希釈のギ酸（３ｍＬ）を加え、反応混合物を勢いよく７０℃にて２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を得て、残渣を、０．１％ギ酸添加物を有する水中の５～７０％ＭｅＣＮの勾配を使用したＣ１８カラム上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。選択した画分を合わせ、（NH_4）$_2CO_3$で中和し、凍結乾燥し、３－（２，２－ジメチルピペリジン－４－イル）－７－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（４９ｍｇ、４８％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４０６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，３００ＭＨｚ）：δ　９．００（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ），８．４６（１Ｈ，ｓ），８．２７（１Ｈ，ｓ），８．２３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），８．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．９２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．９Ｈｚ），７．８６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ），７．６９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ），４．９８（１Ｈ，ｍ），３．０１（２Ｈ，ｍ），２．３９（３Ｈ，ｓ），１．７６－２．０１（４Ｈ，ｂｒ　ｍ），１．２３（３Ｈ，ｓ），１．１８（３Ｈ，ｓ）．

【０６６１】

実施例５２：化合物１８８の合成

中間体Ｂ１０２の合成

【化５２８】



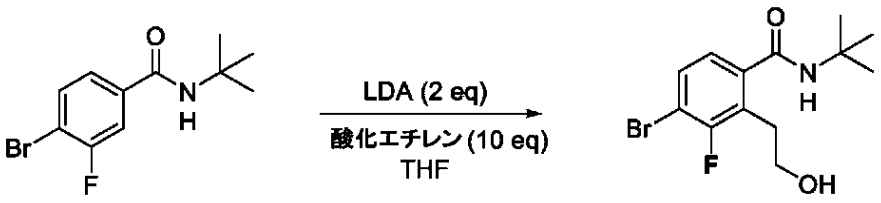
B102

４－ブロモ－３－フルオロ安息香酸（１．０ｇ、４．５６ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＤＭＦ（２０．０ｍＬ）、２－メチルプロパン－２－アミン（０．４ｇ、５．４８ｍｍｏｌ、１．２０当量）、ＨＡＴＵ（２．１ｇ、５．４５ｍｍｏｌ、１．２０当量）、及びＤＩＥＡ（１．７ｇ、１３．６９ｍｍｏｌ、３．００当量）の混合物を３５℃にて４時間撹拌した。反応混合物を水（４０ｍＬ）でクエンチした。このように得られた溶液を酢酸エチル（３×４０ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせた。このように得られた混合物を１／２飽和ＮａＣｌ水溶液（３×１００ｍＬ）及び飽和ＮａＣｌ水溶液（１×１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、酢酸エチル／石油エーテルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、４－ブロモ－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－３－フルオロベンズアミドを固体として得た（１．０ｇ、７９．８％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：２７４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６６２】

中間体Ｂ１０３の合成

【化５２９】



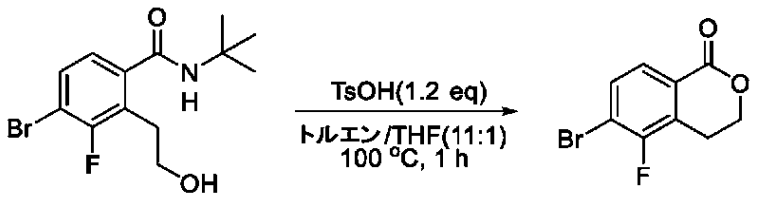
B102　　B103

４－ブロモ－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－３－フルオロベンズアミド（９００．０ｍｇ、３．２８ｍｍｏｌ、１．００当量）のＴＨＦ（１８．００ｍＬ）溶液を窒素雰囲気下にて維持した。溶液に、リチオビス（プロパン－２－イル）アミン（７０３．３ｍｇ、６．５６ｍｍｏｌ、２．００当量）を－６０℃にて撹拌しながら滴下で添加した。反応混合物を－４５℃にて３０分間撹拌した。反応混合物に、酸化エチレン（１４４６．２ｍｇ、３２．８３ｍｍｏｌ、１０．００当量）を加え、その間に０℃にて撹拌した。このように得られた溶液を室温にて１時間撹拌し、次いで、１／２飽和ＮａＣｌ水溶液（５０ｍＬ）でクエンチした。このように得られた溶液を酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせた。このように得られた混合物を飽和ＮａＣｌ水溶液（１×１５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、酢酸エチル／石油エーテルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、４－ブロモ－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－３－フルオロ－２－（２－ヒドロキシエチル）ベンズアミド（８００ｍｇ、７６．５％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：３１８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６６３】

中間体Ｂ１０４の合成

【化５３０】



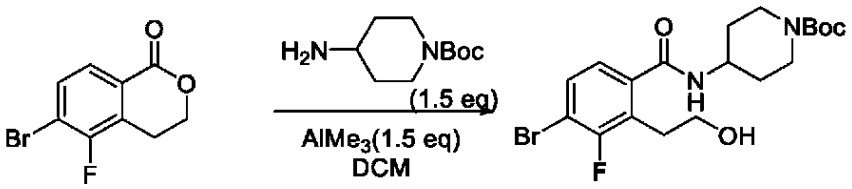
B103　　B104

４－ブロモ－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－３－フルオロ－２－（２－ヒドロキシエチル）ベンズアミド（７００．０ｍｇ、２．２０ｍｍｏｌ、１．００当量）、トルエン（３５．００ｍＬ）、ＴＨＦ（３．５０ｍＬ）、ＴｓＯＨ（４５４．６ｍｇ、２．６４ｍｍｏｌ、１．２０当量）の混合物を１００℃にて１時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで、１／２飽和ＮａＣｌ水溶液（５０ｍＬ）でクエンチした。このように得られた溶液を酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせた。合わせた有機層を飽和ＮａＣｌ水溶液（１×１５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、酢酸エチル／石油エーテルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、６－ブロモ－５－フルオロ－３，４－ジヒドロ－２－ベンゾピラン－１－オン（５３０ｍｇ、９８．３％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：２４５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６６４】

中間体Ｂ１０５の合成

【化５３１】

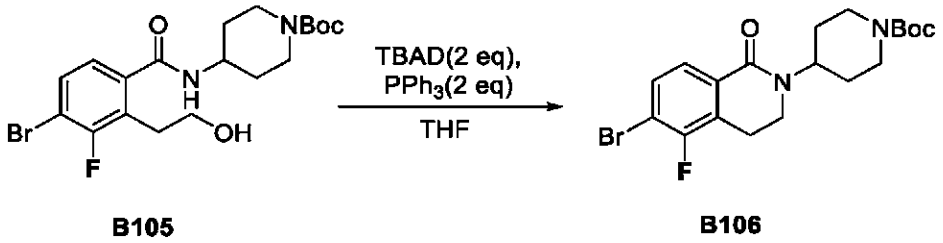


ＤＣＭ（５．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペリジン－１－カルボキシレート（５２７．１ｍｇ、２．６３ｍｍｏｌ、１．５０当量）に、ＡｌＭｅ$_3$（１８９．７ｍｇ、２．６３ｍｍｏｌ、１．５０当量）を窒素雰囲気下にて撹拌しながら０℃にて滴下で添加した。このように得られた溶液を室温にて３０分間撹拌した。反応混合物に、６－ブロモ－５－フルオロ－３，４－ジヒドロ－２－ベンゾピラン－１－オン（４３０．０ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ、１．００当量）を室温にて撹拌しながら加えた。このように得られた溶液を室温にて３０分間及び４０℃にてさらに１時間撹拌した。反応混合物を水でクエンチした。このように得られた溶液を酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせた。このように得られた混合物を飽和ＮａＣｌ水溶液（１×１５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。このように得られた混合物を真空下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、酢酸エチル／石油エーテルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－ブロモ－３－フルオロ－２－（２－ヒドロキシエチル）ベンズアミド］ピペリジン－１－カルボキシレート（７５０ｍｇ、７８．１％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４４５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６６５】

中間体Ｂ１０６の合成

【化５３２】

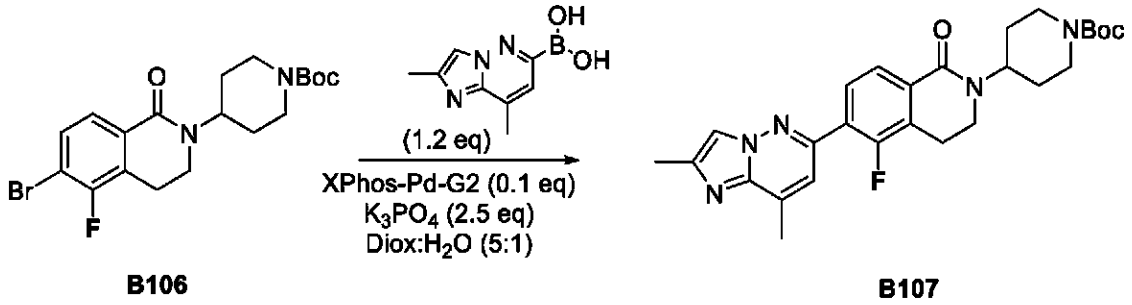


ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－ブロモ－３－フルオロ－２－（２－ヒドロキシエチル）ベンズアミド］ピペリジン－１－カルボキシレート（７００．０ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＴＨＦ（７０ｍＬ）、及びＰＰｈ$_3$（８２４．５ｍｇ、３．１４ｍｍｏｌ、２．００当量）の混合物に、ＴＢＡＤ（７２３．８ｍｇ、３．１４ｍｍｏｌ、２．００当量）を滴下で添加し、その間に０℃にて撹拌した。反応混合物を室温にて２時間撹拌し、次いで、水でクエンチした。このように得られた混合物を酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和ＮａＣｌ水溶液（３００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾過の後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、酢酸エチル／石油エーテルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－ブロモ－５－フルオロ－１－オキソ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（６００ｍｇ、８９．３％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６６６】

中間体Ｂ１０７の合成

【化５３３】

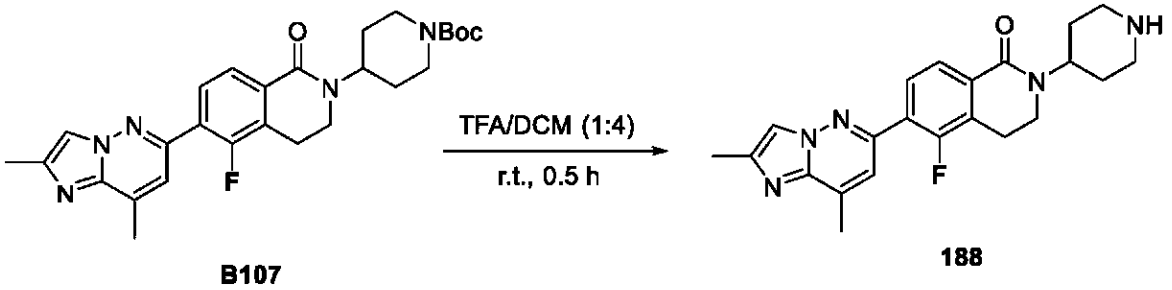


ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－ブロモ－５－フルオロ－１－オキソ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（８０．０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ、１．００当量）、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イルボロン酸（４２．９１ｍｇ、０．２２４ｍｍｏｌ、１．２当量）、K_3PO_4（水溶液）（１１９．２ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ、３．００当量）、H_2O（０．８ｍＬ、４４．４０７ｍｍｏｌ、２３７．２０当量））、ジオキサン（４ｍＬ、４７．２１６ｍｍｏｌ、２５２．２０当量）及び第二世代ＸＰｈｏｓプレ触媒（１４．７３ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ、０．１当量）の混合物を８０℃にて６時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、次いで、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和ＮａＣｌ（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾過の後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、酢酸エチル／石油エーテルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－｛２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル｝－５－フルオロ－１－オキソ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（６０ｍｇ、６４．９３％）を油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４９４［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０６６７】

化合物１８８の合成

【化５３４】



ｔｅｒｔ－ブチル－４－（６－｛２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル｝－５－フルオロ－１－オキソ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．１０１ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＤＣＭ（２．０ｍＬ）、及びＴＦＡ（０．５ｍＬ）の混合物を室温にて窒素雰囲気下にて３０分間撹拌した。このように得られた混合物を真空下で濃縮し、残渣を得た。残渣をキラル分取ＨＰＬＣ（カラム、Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤカラム、３０＊１５０ｍｍ、５ｕｍ、ｎ；移動相Ａ、水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ、ＣＡＮ；勾配、８分で５％Ｂから４５％Ｂまで）によって精製し、６－｛２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル｝－５－フルオロ－２－（ピペリジン－４－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－１－オン（２１．８ｍｇ、５４．３７％）を固体

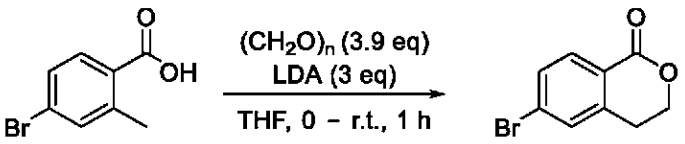
として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１１（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄｄ，Ｊ＝２．３，１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５９－４．４８（ｍ，１Ｈ），３．５３（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），３．０２（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，４Ｈ），２．６１（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，３Ｈ），２．５９－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），１．６３（ｑｄ，Ｊ＝１１．８，３．９Ｈｚ，２Ｈ），１．５７－１．４９（ｍ，２Ｈ）．

【０６６８】

実施例５３：化合物２６７～２７０、２８１、及び２８２の合成

中間体Ｂ１０８の合成

【化５３５】



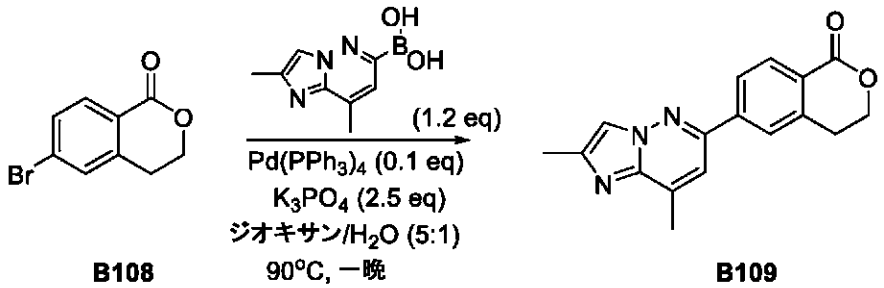
B108

ＴＨＦ（５００ｍＬ）中の４－ブロモ－２－メチル安息香酸（４９．０ｇ、２２７．８５ｍｍｏｌ、１．００当量）に、ＬＤＡ（２４．４ｇ、２２７．８５ｍｍｏｌ、１当量）を－４０℃にて窒素雰囲気下にて滴下で添加した。このように得られた混合物を－４０℃にて窒素雰囲気下にて３０分間撹拌し、次いで、パラホルムアルデヒド（８２．１ｇ、９１１．４３ｍｍｏｌ、４当量）を、１５℃にて窒素雰囲気下にて滴下で添加した。このように得られた混合物を室温にて窒素雰囲気下にて１時間撹拌した。反応混合物を３ＮのＨＣｌ（５００ｍＬ）で０℃にてクエンチし、酢酸エチル（３×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１×１０００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過した。濾過の後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１０：０１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、６－ブロモ－３，４－ジヒドロ－２－ベンゾピラン－１－オン（５．５ｇ、１０．６％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：２２７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６６９】

中間体Ｂ１０９の合成

【化５３６】



B108　　B109

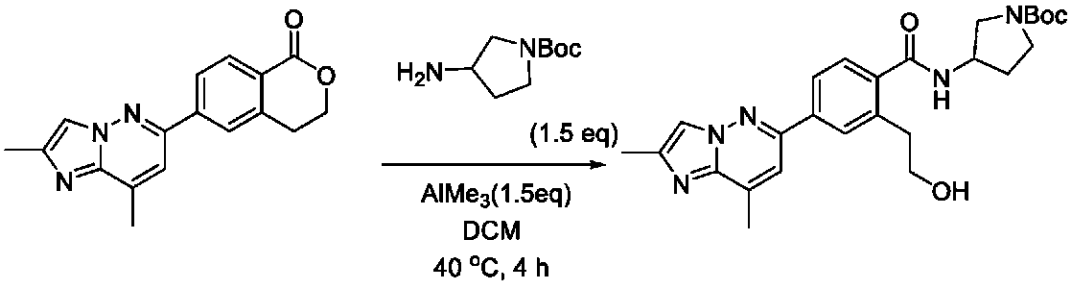
６－ブロモ－３，４－ジヒドロ－２－ベンゾピラン－１－オン（４．１ｇ、１８．０５ｍｍｏｌ、１．００当量）、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イルボロン酸（４．１ｇ、２１．６６ｍｍｏｌ、１．２当量）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（２．１ｇ、１．８１ｍｍｏｌ、０．１当量）、及びＫ$_{3}$ＰＯ$_{4}$（９．６ｇ、４５．１４ｍｍｏｌ、２．５当量）のジオキサン（４０ｍＬ）及び水（８ｍＬ）溶液を９０℃にて窒素雰囲気下にて一晩撹拌した。このように得られた混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、次いで、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１×２００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過した。濾過の後、濾液を減圧下で

濃縮し、残渣を得た。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１０：０１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、６－｛２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル｝－３，４－ジヒドロ－２－ベンゾピラン－１－オン（３．０ｇ、５６．６％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：２９４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６７０】

中間体Ｂ１１０の合成

【化５３７】



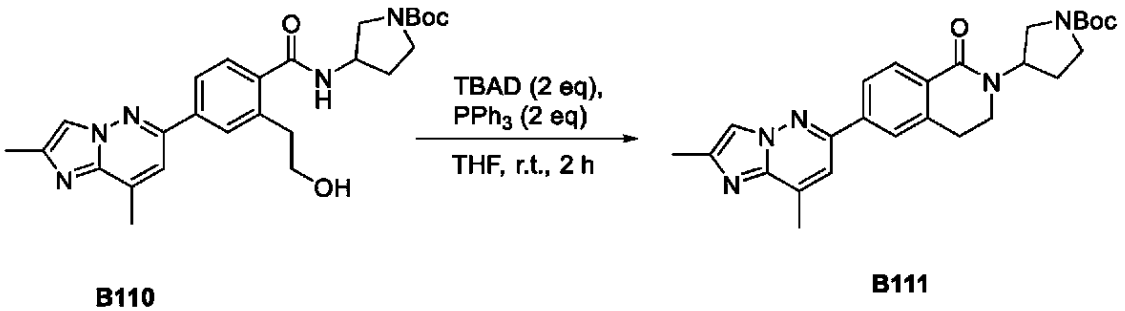
B109　　B110

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル３－アミノピロリジン－１－カルボキシレート（１３９．４ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ、１．１当量）のＤＣＭ（４ｍＬ）溶液に、ＡｌＭｅ$_{3}$（２４．６ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ、０．５当量）を０℃にて窒素雰囲気下にて滴下で添加した。上記の混合物に、６－｛２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル｝－３，４－ジヒドロ－２－ベンゾピラン－１－オン（２００．０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ、１．００当量）を０℃にて滴下で添加した。このように得られた混合物を４０℃にてさらに４時間撹拌した。このように得られた混合物を水（４０．０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（３×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１×４０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過した。濾過の後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$／ＭｅＯＨ（９６：０４）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－｛２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル｝－２－（２－ヒドロキシエチル）ベンズアミド）ピロリジン－１－カルボキシレート（２３０．０ｍｇ、７０．３％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４８０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６７１】

中間体Ｂ１１１の合成

【化５３８】



B110　　B111

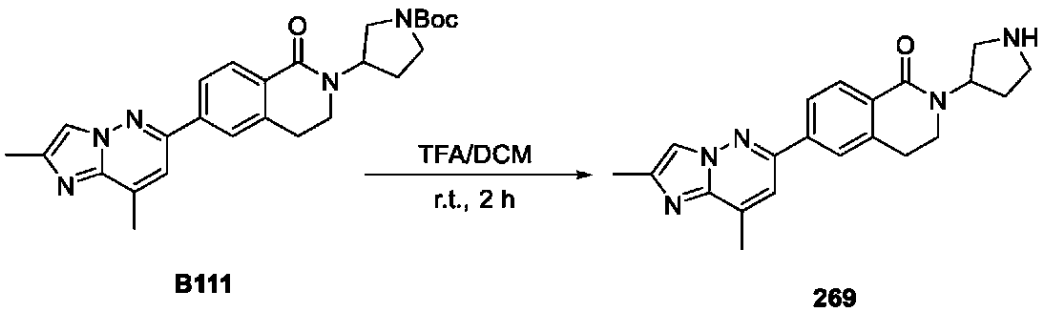
撹拌したｔｅｒｔ－ブチル３－（４－｛２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル｝－２－（２－ヒドロキシエチル）－ベンズアミド）ピロリジン－１－カルボキシレート（２３０．０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＰＰｈ$_{3}$（２５１．６ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ、２当量）のＴＨＦ（２５ｍＬ）溶液に、ＴＢＡＤ（２２０．６ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ、２当量）を０℃にて窒素雰囲気下にて滴下で添加し

た。このように得られた混合物を室温にて窒素雰囲気下にて２時間撹拌した。このように得られた混合物をCH_2Cl_2（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１×３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾過の後、濾液を、ＰＥ／ＥＡ（０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル３－（６－｛２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル｝－１－オキソ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１２０．０ｍｇ、５４．２１％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４６２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６７２】

化合物２６９の合成

【化５３９】



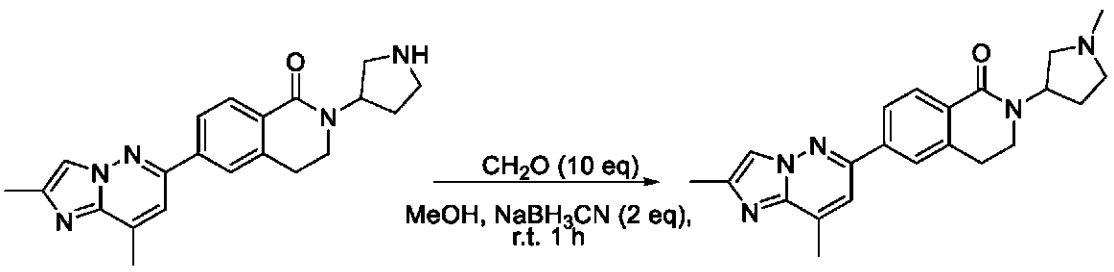
B111　　269

ｔｅｒｔ－ブチル３－（６－｛２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル｝－１－オキソ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１２０．０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ、１．００当量）のＴＦＡ（０．７５ｍＬ）溶液を室温にて１時間撹拌した。このように得られた混合物を真空下で濃縮し、６－｛２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル｝－２－（ピロリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－１－オン（１５０ｍｇ）を油として得た。粗生成物（７５ｍｇ）を、分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０＊１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で５％Ｂ～３５％Ｂ）によって精製し、６－｛２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル｝－２－（ピロリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－１－オン（１２．２ｍｇ、１２．９％）を固体として得た。

【０６７３】

化合物２８２の合成

【化５４０】



269　　282

６－｛２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル｝－２－（ピロリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－１－オン（７５．０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、１．００当量）及びCH_2O（６２．３ｍｇ、２．０７ｍｍｏｌ、１０当量

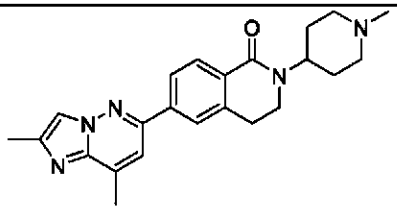
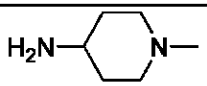
）のメタノール（２ｍＬ）溶液を室温にて３０分間撹拌した。このように得られた混合に、ＮａＢＨ$_3$ＣＮ（２６．１ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ、２当量）を加えた。このように得られた混合物を室温にてさらに１時間撹拌し、次いで、濾過した。濾液を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８、３０＊１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で１０％Ｂ～６５％Ｂ）によって精製し、６－｛２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル｝－２－（１－メチルピロリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－１－オン（２９．８ｍｇ、３６．６％）を固体として得た。

【０６７４】

化合物２６７～２７０、２８１、及び２８２を本明細書において概要を述べた手順に従って調製した。この実施例５３において概要を述べ、スキームＣによって概括する。下記の表は、これらの手順において使用する中間体及び最終化合物の特性決定データを提供する。

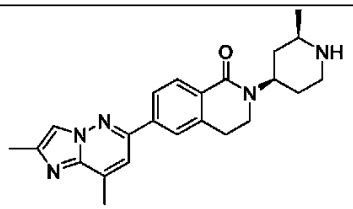
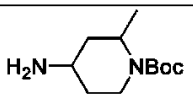
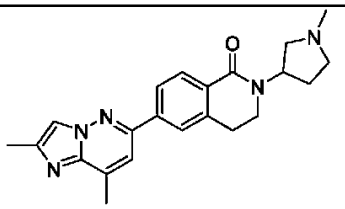
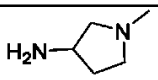
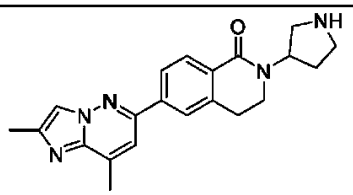
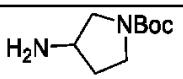
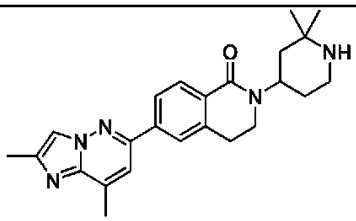
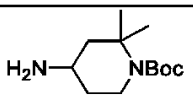
【０６７５】

【表３８】

化合物番号及び構造	カップリング試薬	LCMS (ESI, *m/z*) $[M+H]^+$	^{1}H NMR δ
 268		390	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.68 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.45 (tt, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 3.49 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.90 – 2.83 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.05 – 1.95 (m, 2H), 1.80 (qd, J = 12.2, 3.9 Hz, 2H), 1.59 – 1.50 (m, 2H)

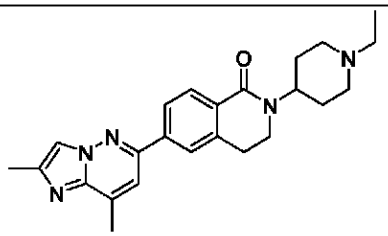
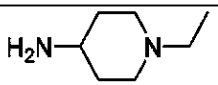
【０６７６】

【表３９】

 **281**		390	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.57 (tt, J = 12.1, 4.2 Hz, 1H), 3.48 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.01 (q, J = 5.2, 4.3 Hz, 3H), 2.69 – 2.58 (m, 5H), 2.41 (s, 3H), 2.06 (s, 1H), 1.54 (tdd, J = 16.5, 10.2, 3.7 Hz, 3H), 1.27 (q, J = 11.6 Hz, 1H), 1.03 (d, J = 6.2 Hz, 3H)
 **282**		376	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (s, 1H), 7.98 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 7.69 (s, 1H), 5.27 (dt, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 3.64 (p, J = 6.1 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 10.0, 3.6 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.48 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.27 – 2.09 (m, 2H), 1.78 (ddt, J = 13.7, 7.9, 3.9 Hz, 1H)
 **269**		362	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 – 7.96 (m, 3H), 7.94 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.61 (q, J = 1.1 Hz, 1H), 5.10 (ddd, J = 14.5, 8.5, 5.8 Hz, 1H), 3.64 – 3.55 (m, 2H), 3.10 – 2.94 (m, 4H), 2.81 (td, J = 11.7, 11.2, 6.4 Hz, 2H), 2.63 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.44 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.06 – 1.93 (m, 1H), 1.75 (dq, J = 13.6, 7.1 Hz, 1H)
 **267**		404	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.99 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.65 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.92 – 4.79 (m, 1H), 3.46 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.03 (dd, J = 8.0, 4.3 Hz, 4H), 2.60 (d, J = 1.0 Hz, 3H),

【０６７７】

【表４０】

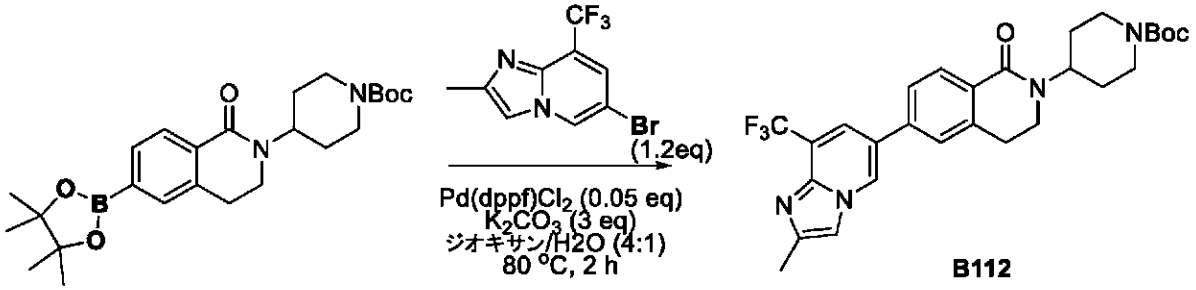
			2.40 (s, 3H), 1.77 – 1.59 (m, 3H), 1.59 – 1.50 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 16.7 Hz, 6H)
 270		404	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (s, 1H), 8.03 – 7.96 (m, 3H), 7.69 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.50 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.03 (t, *J* = 6.5 Hz, 4H), 2.64 – 2.59 (m, 3H), 2.41 (s, 5H), 2.09 (m,2H), 1.81 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.60 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

【０６７８】

実施例５４：化合物２５２の合成

中間体Ｂ１１２の合成

【化５４１】

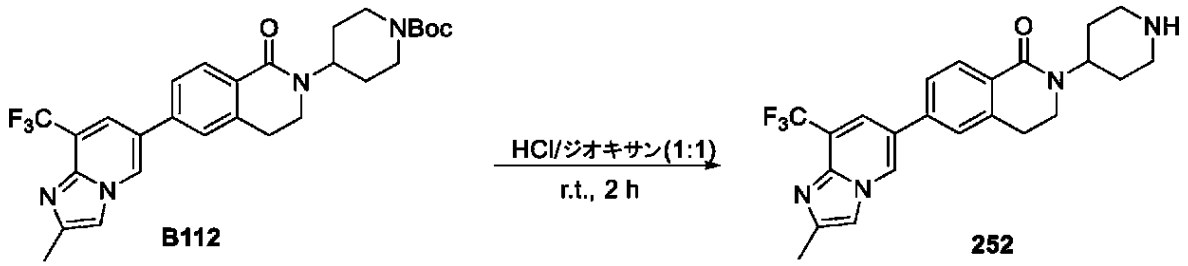


１，４－ジオキサン（４ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［１－オキソ－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（９０．００ｍｇ、０．１９７ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－ブロモ－２－メチル－８－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（６６．０４ｍｇ、０．２３６ｍｍｏｌ、１．２０当量）の混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（７．２１ｍｇ、０．０１０ｍｍｏｌ、０．０５当量）及びK_2CO_3（８１．７６ｍｇ、０．５９１ｍｍｏｌ、３．００当量）を少しずつ１００℃にて窒素雰囲気下にて加えた。このように得られた混合物を８０℃にて窒素雰囲気下にて一晩撹拌した。反応混合物を室温にて水（１０ｍＬ）でクエンチし、次いで、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾過の後、濾液を減圧下で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル４－［６－［２－メチル－８－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル］－１－オキソ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、４７．９７％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：５２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６７９】

化合物２５２の合成

【化５４２】



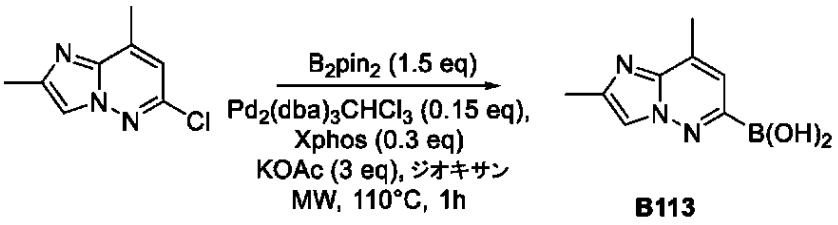
１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［６－［２－メチル－８－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル］－１－オキソ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（５０．００ｍｇ、０．０９５ｍｍｏｌ、１．００当量）に、１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）中のＨＣｌ（気体）を室温にて窒素雰囲気下に加えた。このように得られた混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８、３０×１５０ｍｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で１５％Ｂ～６５％Ｂ）によって精製し、６－［２－メチル－８－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル］－２－（ピペリジン－４－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－１－オン（７．１ｍｇ、１７．５２％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　９．２３（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０１－７．９５（ｍ，２Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．８０－７．７３（ｍ，２Ｈ），４．７１－４．６０（ｍ，１Ｈ），３．４８（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），３．２１（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．８３（ｔ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），１．８８－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．６１（ｍ，２Ｈ）．

【０６８０】

実施例５５：化合物２６４～２６６、２７１～２７５、及び２７７～２８０の合成

中間体Ｂ１１３の合成

【化５４３】

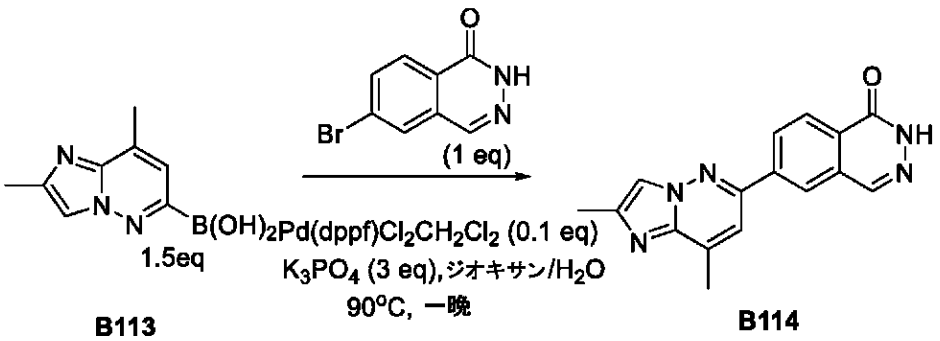


ジオキサン（１３５ｍＬ）中の６－クロロ－２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン（４．５０ｇ、２４．７７ｍｍｏｌ、１．００当量）、Ｂ$_2$ｐｉｎ$_2$（６．９２ｇ、２７．２５ｍｍｏｌ、１．１当量）、ＫＯＡｃ（７．３０ｇ、７４．３３ｍｍｏｌ、３当量）、Ｘｐｈｏｓ（１．１８ｇ、２．４７ｍｍｏｌ、０．１当量）及びＰｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$ＣＨＣｌ$_3$（１．２８ｇ、１．２４ｍｍｏｌ、０．０５当量）の混合物を、マイクロ波放射線で１１０℃にて１時間照射した。このように得られた混合物を濾過し、中間体Ｂ１１３を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：１９２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６８１】

中間体Ｂ１１４の合成

【化５４４】

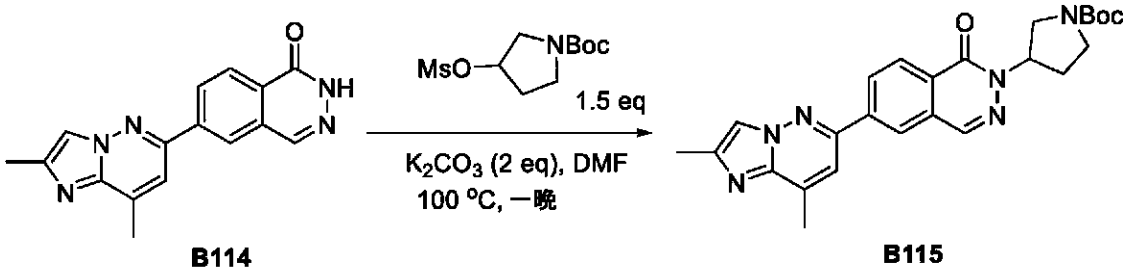


ジオキサン（１５０ｍＬ）及び水（３０ｍＬ）中の２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イルボロン酸（３．４４ｇ、１７．９９ｍｍｏｌ、１．５当量）、６－ブロモ－２Ｈ－フタラジン－１－オン（２．７ｇ、１１．９９８ｍｍｏｌ、１．００当量）、K_3PO_4（７．６４ｇ、３５．９９ｍｍｏｌ、３当量）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2CH_2Cl_2$（０．９８ｇ、１．２０ｍｍｏｌ、０．１当量）の混合物を９０℃にて窒素雰囲気下にて一晩撹拌した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で室温にてクエンチした。このように得られた混合物を濾過し、濾過ケークを酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、６－｛２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル｝－２Ｈ－フタラジン－１－オン（３．３ｇ、９４．４％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：２９２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６８２】

中間体Ｂ１１５の合成

【化５４５】

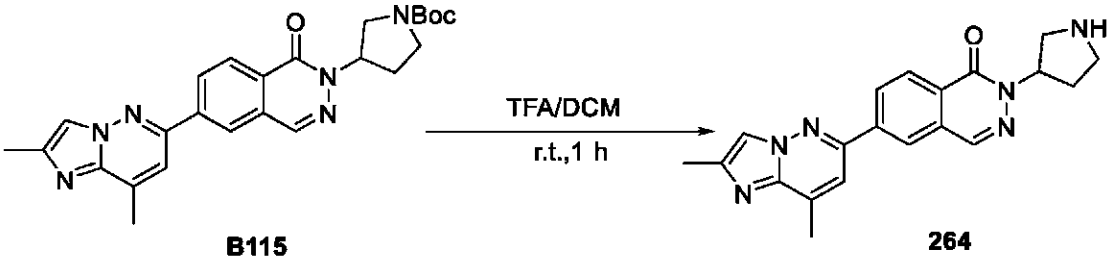


ＤＭＦ（４ｍＬ）中の６－｛２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル｝－２Ｈ－フタラジン－１－オン（２２０．０ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ、１．００当量）、ｔｅｒｔ－ブチル３－（メタンスルホニルオキシ）ピロリジン－１－カルボキシレート（３００．５ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ、１．５当量）、及びK_2CO_3（３１３．１ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ、３当量）の混合物を１００℃にて一晩撹拌した。このように得られた混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、次いで、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１×３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾過の後、濾液を減圧下で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル３－（６－｛２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル｝－１－オキソフタラジン－２－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（２７０．０ｍｇ、７７．６％）を油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４６１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６８３】

化合物２６４の合成

【化５４６】



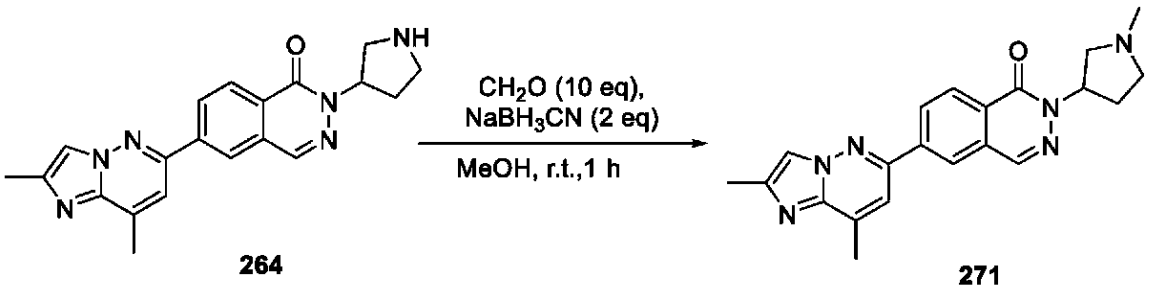
B115　　264

ｔｅｒｔ－ブチル３－（６－｛２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル｝－１－オキソフタラジン－２－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（２７０．０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ、１．００当量）のＤＣＭ（３ｍＬ）及びＴＦＡ（０．７５ｍＬ）溶液を室温にて１時間撹拌した。このように得られた混合物を真空下で濃縮し、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８、３０＊１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で５％Ｂ～４５％Ｂ）によって精製し、６－｛２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル｝－２－（ピロリジン－３－イル）フタラジン－１－オン（２３ｍｇ、１０．８％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：３６１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６８４】

化合物２７１の合成

【化５４７】



264　　271

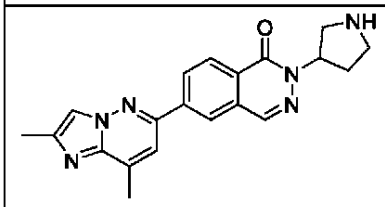
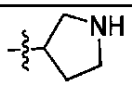
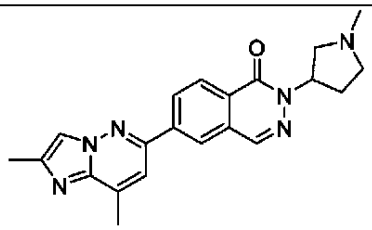
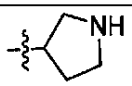
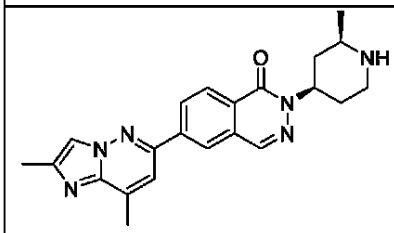
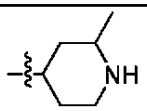
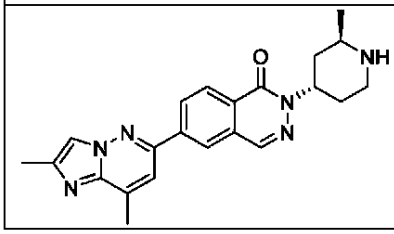
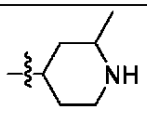
メタノール（５ｍＬ）中の６－｛２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル｝－２－（ピロリジン－３－イル）フタラジン－１－オン（２００．０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＨＣＨＯ（１６６．４ｍｇ、５．５５ｍｍｏｌ、１０当量）の混合物を室温にて３０分間撹拌した。反応混合物に、ＮａＢＨ$_3$ＣＮ（６９．７ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、２当量）を加えた。このように得られた混合物を室温にてさらに１時間撹拌した。このように得られた混合物を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８、３０＊１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で４５％Ｂ～６７％Ｂ）によって精製し、６－｛２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル｝－２－（１－メチルピロリジン－３－イル）フタラジン－１－オン（１０．９ｍｇ、５．２％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：３７５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６８５】

化合物２６４～２６６、２７１～２７５、２７７～２８０を本明細書において概要を述べた手順に従って調製した。この実施例５５において概要を述べ、スキームＤによって概括する。下記の表は、これらの手順において使用する中間体及び最終化合物の特性決定データを提供する。

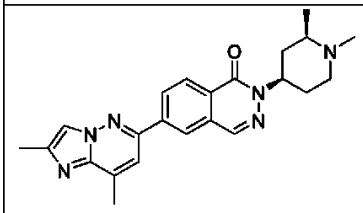
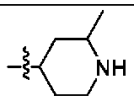
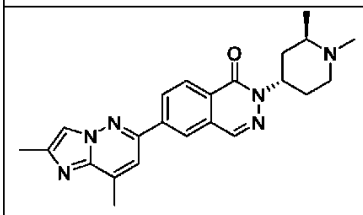
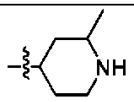
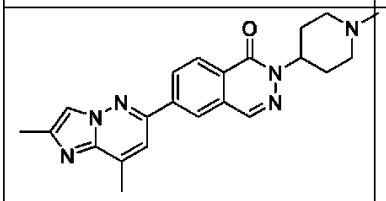
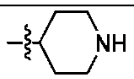
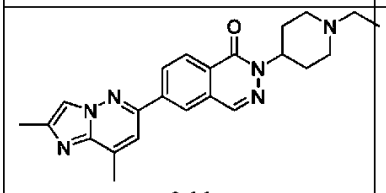
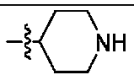
【０６８６】

【表４１】

化合物番号及び構造	カップリング試薬	LCMS (ESI, *m/z*) $[M+H]^+$	^1H NMR δ
 **264**		361	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 8.45 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.73 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.49 (dt, J = 12.2, 4.8 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 11.9, 7.4 Hz, 1H), 3.05 (dt, J = 11.3, 7.4 Hz, 1H), 2.91 (ddd, J = 18.2, 11.3, 6.5 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.21 – 1.97 (m, 2H)
 **271**		375	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 8.49 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.66 – 5.54 (m, 1H), 2.99 (dd, J = 9.3, 7.9 Hz, 1H), 2.74 – 2.65 (m, 2H), 2.64 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.59 (dd, J = 9.3, 6.3 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (ddt, J = 12.8, 9.8, 4.9 Hz, 1H), 2.12 (ddt, J = 12.9, 7.7, 5.1 Hz, 1H)
 **272**		389	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 5.05 (tt, J = 11.7, 4.5 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.90 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.86 (td, J = 45.6, 42.0, 11.5 Hz, 4H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H)
		389	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 8.41 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.21 (tt, J = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 3.33 (dt, J = 6.9, 4.8 Hz,

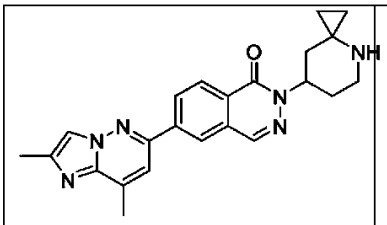
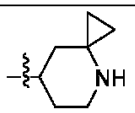
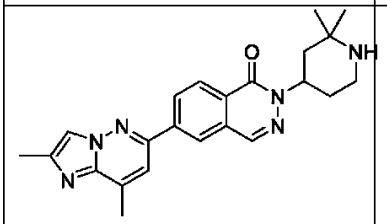
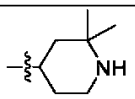
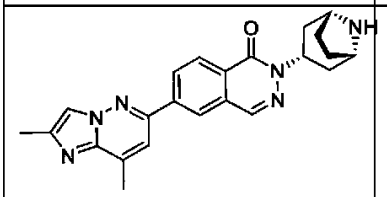
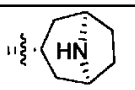
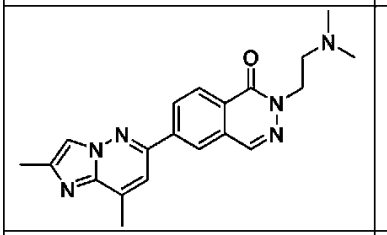
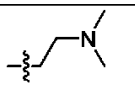
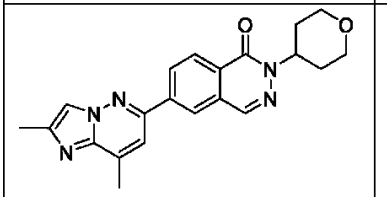
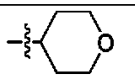
【０６８７】

【表４２】

273			1H), 3.00 – 2.85 (m, 2H), 2.63 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 2.42 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 2.05 (ddd, *J* = 13.3, 9.1, 4.6 Hz, 1H), 1.97 – 1.84 (m, 1H), 1.77 (dq, *J* = 13.3, 4.9 Hz, 1H), 1.59 (dtd, *J* = 13.0, 4.8, 1.4 Hz, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)
 **277**		403	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 – 8.58 (m, 2H), 8.51 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.01 – 4.87 (m, 1H), 2.93 (dt, *J* = 11.4, 3.3 Hz, 1H), 2.67 – 2.63 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.21 (s, 4H), 2.12 – 1.96 (m, 2H), 1.75 (q, *J* = 9.0, 6.9 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H)
 **278**		403	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 – 8.55 (m, 2H), 8.50 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.23 – 5.13 (m, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.65 (s, 5H), 2.44 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.19 (td, *J* = 11.9, 4.7 Hz, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.77 (s, 1H), 1.65 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)
 **265**		389	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 – 8.55 (m, 2H), 8.49 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.87 (dd, *J* = 11.2, 6.9 Hz, 1H), 2.92 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.64 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.13 – 1.96 (m, 4H), 1.82 – 1.71 (m, 2H)
 **266**		403	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 – 8.57 (m, 2H), 8.50 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.94 – 4.84 (m, 1H), 3.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.39 (q, *J* = 7.2, 6.5 Hz, 2H), 2.07 – 1.94 (m, 4H), 1.78 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

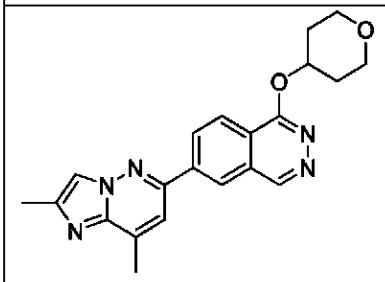
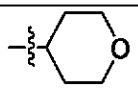
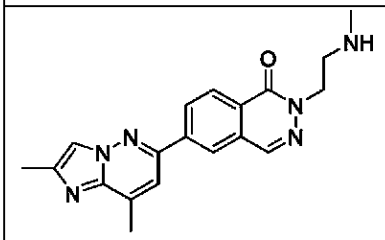
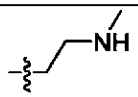
【０６８８】

【表４３】

 274		401	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 – 8.55 (m, 2H), 8.47 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.75 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.15 (tt, J = 11.7, 4.1 Hz, 1H), 3.12 – 3.03 (m, 1H), 2.79 (td, J = 12.9, 3.0 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.36 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 1.92 (qd, J = 12.3, 4.3 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.20 (dq, J = 12.5, 1.7 Hz, 1H), 0.65 (ddd, J = 9.6, 5.7, 3.6 Hz, 1H), 0.60 – 0.53 (m, 1H), 0.50 (dt, J = 9.4, 4.0 Hz, 1H), 0.42 (ddd, J = 9.0, 5.8, 3.2 Hz, 1H)
 279		403	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 – 8.59 (m, 2H), 8.52 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.36 – 5.25 (m, 1H), 3.15 – 3.10 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.97 (s, 1H), 1.85 (s, 2H), 1.76 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)
 280		401	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62–8.57 (m, 2H), 8.49 (dd, J=8.4, 1.7 Hz, 1H), 8.38 (d, J =8.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.27 (p, J=8.6 Hz, 1H), 3.55 (d, J=8.3 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (dt, J=13.3, 8.2 Hz, 2H), 1.75–1.59 (m, 6H)
		363	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.75 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.57 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.49 – 8.40 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 4.55 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.56 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 2.88 (d, J = 4.7 Hz, 6H), 2.75 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)
 275		376	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 – 8.60 (m, 2H), 8.52 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.16 (tt, J = 11.6, 4.1 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 11.0, 4.4 Hz, 2H), 3.54 (dd, J = 12.6, 10.6 Hz, 2H), 2.66 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.44 (s,

【０６８９】

【表４４】

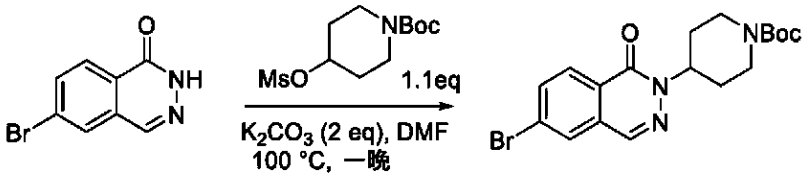
			3H), 2.04 (qd, *J* = 12.2, 4.5 Hz, 2H), 1.81 – 1.72 (m, 2H), 1.24 (s, 1H)
		376	(400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.43 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.64 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.64 (tt, *J* = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 3.97 (dt, *J* = 11.5, 4.5 Hz, 2H), 3.62 (ddd, *J* = 11.7, 8.9, 3.0 Hz, 2H), 2.66 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.44 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 2.24 – 2.14 (m, 2H), 1.85 (dtd, *J* = 12.8, 8.7, 3.9 Hz, 2H)
		349	(400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.51 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.44 – 8.37 (m, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.21 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.88 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)

【０６９０】

実施例５６：化合物２４８～２５１及び２５３～２６３の合成

中間体Ｂ１１６の合成

【化５４８】



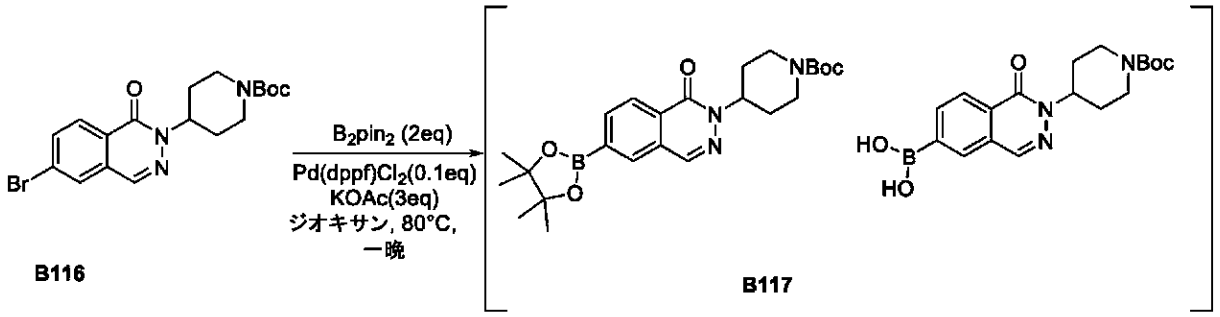
B116

ＤＭＦ（４０．００ｍＬ）中の６－ブロモ－２Ｈ－フタラジン－１－オン（２．００ｇ、８．８８ｍｍｏｌ、１．００当量）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（メタンスルホニルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（２．７３ｇ、９．７７ｍｍｏｌ、１．１０当量）、及びK_2CO_3（２．４６ｇ、１７．７７ｍｍｏｌ、２．００当量）の混合物を１００℃にて一晩撹拌した。このように得られた混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、次いで、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１×１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾過の後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（７２／２８）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－ブロモ－１－オキソフタラジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２．９０ｇ、７９．９２％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４０８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６９１】

中間体Ｂ１１７の合成

【化５４９】

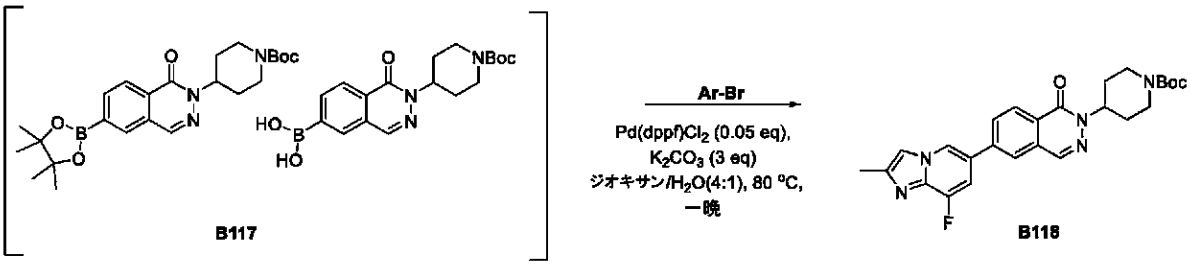


ジオキサン（５２．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－ブロモ－１－オキソフタラジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２．６０ｇ、６．３６ｍｍｏｌ、１．００当量）、B_2PIN_2（３．２３ｇ、１２．７３ｍｍｏｌ、２当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2CH_2Cl_2$（０．５２ｇ、０．６３ｍｍｏｌ、０．１当量）、及びＫＯＡｃ（１．８７ｇ、１９．１０４ｍｍｏｌ、３当量）の混合物を８０℃にてN_2雰囲気下で一晩撹拌した。このように得られた混合物を濾過した。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４５６／３７４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６９２】

中間体Ｂ１１８の合成

【化５５０】

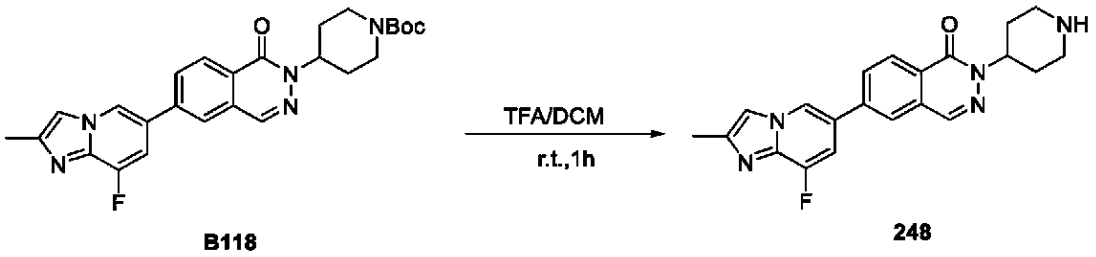


ジオキサン（２．００ｍＬ）及び水（０．５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［１－オキソ－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フタラジン－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１２５．０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ、１．００当量）、６－ブロモ－８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（９４．３ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ、１．５０当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2CH_2Cl_2$（１１．２ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ、０．０５当量）、及びK_2CO_3（１１３．８ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ、３．００当量）の混合物を８０℃にて窒素雰囲気下にて１２時間撹拌した。このように得られた混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、次いで、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾過の後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（９７／３）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－［８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル］－１－オキソフタラジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１１０．０ｍｇ、８３．９％）を油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４７８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６９３】

化合物２４８の合成

【化５５１】



B118 248

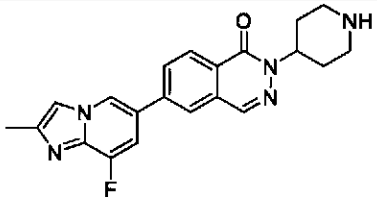
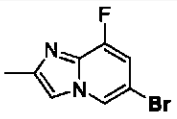
ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－［８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル］－１－オキソフタラジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１１０．０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、１．００当量）のＤＣＭ（２．００ｍＬ）及びＴＦＡ（０．５０ｍＬ）溶液を室温にて１時間撹拌した。このように得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物（１００ｍｇ）を下記の条件（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８、３０＊１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で５％Ｂ～５０％Ｂ、５０％Ｂ；波長：２２０ｎｍ）を伴う分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル］－２－（ピペリジン－４－イル）フタラジン－１－オン（２７．１ｍｇ、３０．７４％）を固体として得た。

【０６９４】

化合物２４８～２５１及び２５３～２６３を本明細書において概要を述べた手順に従って調製した。この実施例５６において概要を述べ、スキームＥによって概括する。下記の表は、これらの手順において使用する中間体及び最終化合物の特性決定データを提供する。

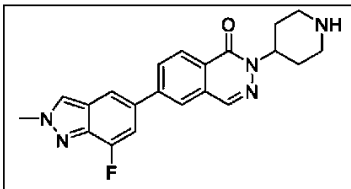
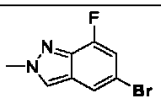
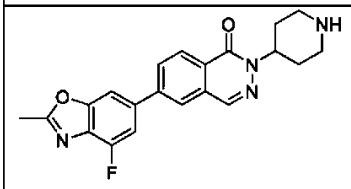
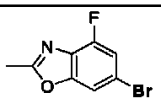
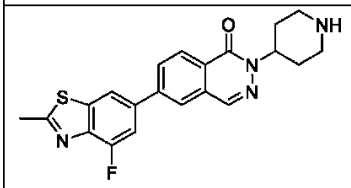
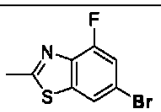
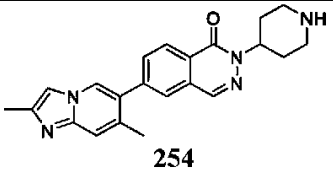
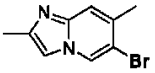
【０６９５】

【表４５】

化合物番号及び構造	カップリング試薬	LCMS (ESI, *m/z*) $[M+H]^+$	^{1}H NMR δ
 248		378	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 – 8.29 (m, 2H), 8.22 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 12.5, 1.6 Hz, 1H), 4.97 (tt, J = 11.7, 4.1 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.69 – 2.59 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.88 (qd, J = 12.1, 4.1 Hz, 2H), 1.72 (dd, J = 12.4, 3.7 Hz, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -73.40, -131.85

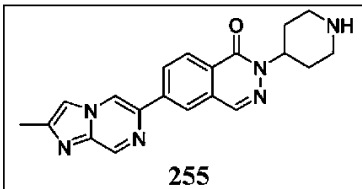
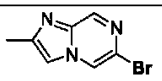
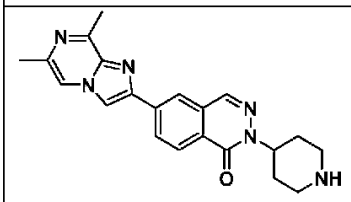
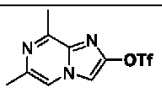
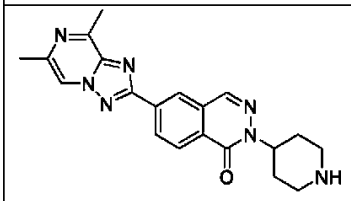
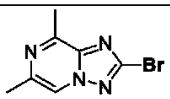
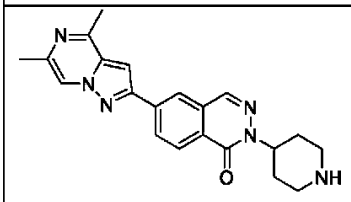
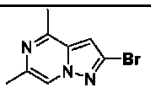
【０６９６】

【表４６】

 249		378	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.34 – 8.26 (m, 2H), 7.96 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 12.0, 1.2 Hz, 1H), 4.97 (tt, J = 11.7, 4.1 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.12 – 3.04 (m, 2H), 2.63 (td, J = 12.6, 2.5 Hz, 2H), 1.88 (qd, J = 12.1, 4.1 Hz, 2H), 1.75 – 1.67 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -116.30, -116.72, -117.41
 250		379	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.27 (m, J = 8.4, 1.9 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 11.4, 1.5 Hz, 1H), 4.96 (tt, J = 11.7, 4.0 Hz, 1H), 3.12 – 3.04 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.63 (td, J = 12.5, 2.6 Hz, 2H), 1.87 (qd, J = 12.1, 4.1 Hz, 2H), 1.75 – 1.66 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -73.40, -125.74
 253		395	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.40 – 8.31 (m, 2H), 8.27 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 12.1, 1.7 Hz, 1H), 4.96 (tt, J = 11.6, 4.0 Hz, 1H), 3.12 – 3.04 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.63 (td, J = 12.5, 2.5 Hz, 2H), 1.87 (qd, J = 12.1, 4.1 Hz, 2H), 1.75 – 1.66 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -122.53
 254		374	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.97 (tt, J = 11.6, 4.1 Hz, 1H), 3.12 – 3.04 (m, 2H), 2.63 (td, J = 12.4, 2.4 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.87 (qd, J = 12.1, 4.1 Hz, 2H), 1.71 (dd, J = 12.3, 3.9 Hz, 2H)

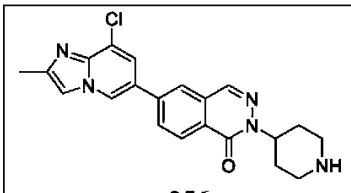
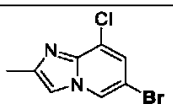
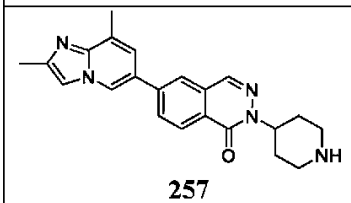
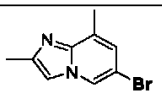
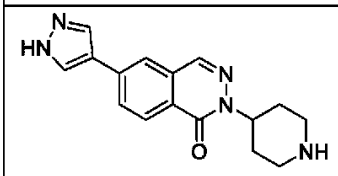
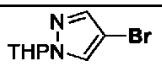
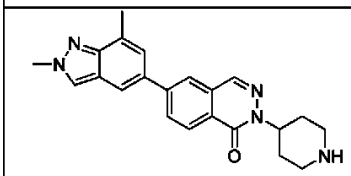
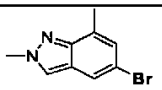
【０６９７】

【表４７】

 255		361	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.09 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.64 – 8.57 (m, 2H), 8.48 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 4.96 (tt, J = 11.6, 4.0 Hz, 1H), 3.12 – 3.04 (m, 2H), 2.63 (td, J = 12.6, 2.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.87 (qd, J = 12.1, 4.1 Hz, 2H), 1.75 – 1.66 (m, 2H)
 258		375	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.90 – 8.78 (m, 2H), 8.63 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 8.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.21 (td, J = 11.4, 5.4 Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.17 (q, J = 12.2 Hz, 2H), 2.87 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 2.45 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 2.21 (q, J = 10.1, 6.8 Hz, 2H), 1.98 (dd, J = 13.7, 3.8 Hz, 2H)
 259		376	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.01 – 4.91 (m, 1H), 3.08 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.63 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.87 (qd, J = 12.5, 4.1 Hz, 2H), 1.71 (d, J = 11.4 Hz, 2H)
 260		375	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 – 8.52 (m, 3H), 8.47 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.96 (tt, J = 11.7, 4.1 Hz, 1H), 3.11 – 3.03 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.62 (td, J = 12.5, 2.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.87 (qd, J = 12.1, 4.1 Hz, 2H), 1.75 – 1.66 (m, 2H)

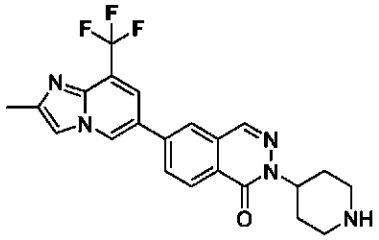
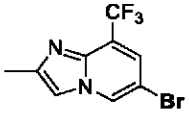
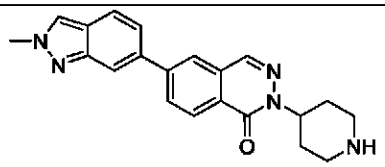
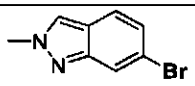
【０６９８】

【表４８】

 256		394	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 5.2, 3.3 Hz, 2H), 8.23 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 4.98 (tt, J = 11.7, 4.1 Hz, 1H), 3.14 – 3.06 (m, 2H), 2.66 (td, J = 12.4, 2.5 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.89 (qd, J = 12.2, 4.1 Hz, 2H), 1.77 – 1.68 (m, 2H)
 257		374	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 4.96 (tt, J = 11.7, 4.1 Hz, 1H), 3.12 – 3.04 (m, 2H), 2.63 (td, J = 12.5, 2.5 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.87 (qd, J = 12.1, 4.1 Hz, 2H), 1.75 – 1.66 (m, 2H)
 261		296	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.30 (s, 2H), 8.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 5.19 (tt, J = 11.6, 4.0 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.22 – 3.07 (m, 2H), 2.21 (qd, J = 13.4, 4.1 Hz, 2H), 1.96 (dd, J = 14.1, 3.8 Hz, 2H)
 251		374	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 4.99 (ddd, J = 11.7, 7.7, 4.1 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.15 – 3.07 (m, 2H), 2.68 (td, J = 12.5, 2.5 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.90 (qd, J = 12.2, 4.1 Hz, 2H), 1.77 – 1.68 (m, 2H)

【０６９９】

【表４９】

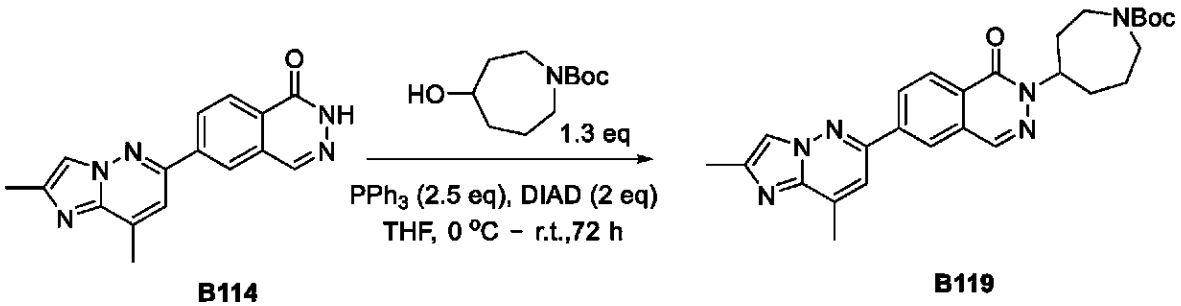
 262		428	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 9.26 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 9.16 – 9.08 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.32 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 5.22 (ddt, J = 11.5, 7.6, 4.0 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.23 – 3.09 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.25 (qd, J = 13.3, 4.1 Hz, 2H), 2.03 – 1.94 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -61.40, -61.63, -62.12
 263		360	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 5.1, 3.2 Hz, 2H), 8.25 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 4.98 (ddt, J = 11.5, 7.8, 4.1 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.10 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.72 – 2.62 (m, 2H), 1.90 (qd, J = 12.3, 4.0 Hz, 2H), 1.77 – 1.68 (m, 2H)

【０７００】

実施例５７：化合物２８３の合成

中間体Ｂ１１９の合成

【化５５２】



B114　　B119

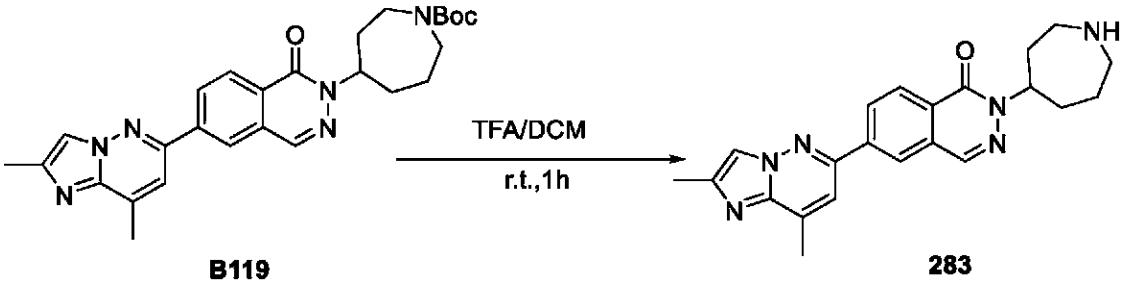
撹拌したＰＰｈ３（４５０．２ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ、２．５当量）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に、ＤＩＡＤ（２７７．６ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ、２当量）を０℃にて窒素雰囲気下にて滴下で添加した。反応混合物に、６－｛２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル｝－２Ｈ－フタラジン－１－オン（２００．０ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ、１．００当量）及びｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシアゼパン－１－カルボキシレート（１９２．１ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ、１．３当量）を０℃にて滴下で添加した。このように得られた混合物を室温にてさらに１時間撹拌し、次いで、ＭｅＯＨでクエンチした。このように得られた混合物を真空下で濃縮し、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ＝１０：０１）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－

｛２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル｝－１－オキソフタラジン－２－イル）アゼパン－１－カルボキシレート（６０．０ｍｇ、１７．８９％）を油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４８９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７０１】

化合物２８３の合成

【化５５３】



B119　　283

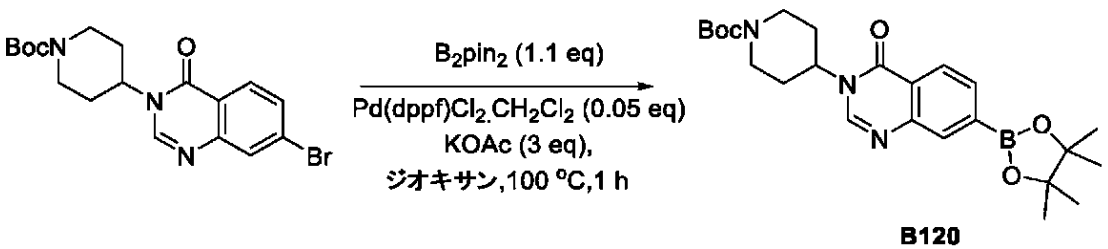
ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－｛２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル｝－１－オキソフタラジン－２－イル）アゼパン－１－カルボキシレート（６０．０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、１．００当量）のＴＦＡ（０．５ｍＬ）溶液を室温にて１時間撹拌した。このように得られた混合物を真空下で濃縮し、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８、３０＊１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で５％Ｂ～７０％Ｂ）によって精製し、２－（アゼパン－４－イル）－６－｛２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル｝フタラジン－１－オン（９．１ｍｇ、１８．９％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３８９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．５９－８．５１（ｍ，２Ｈ），８．４７（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），５．２１（ｔｔ，Ｊ＝９．７，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４９（ｄ，Ｊ＝５８．９Ｈｚ，１Ｈ），２．９８－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．９２－２．７５（ｍ，２Ｈ），２．６７（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，３Ｈ），２．４５（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，３Ｈ），２．３３（ｐ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，２Ｈ），１．９４－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．６４（ｔｄ，Ｊ　＝１５．１，１４．３，６．９Ｈｚ，１Ｈ）．

【０７０２】

実施例５８：化合物２４４～２４６、２８４～２８８、２９７～３０３、及び３０７の合成

中間体Ｂ１２０の合成

【化５５４】



B120

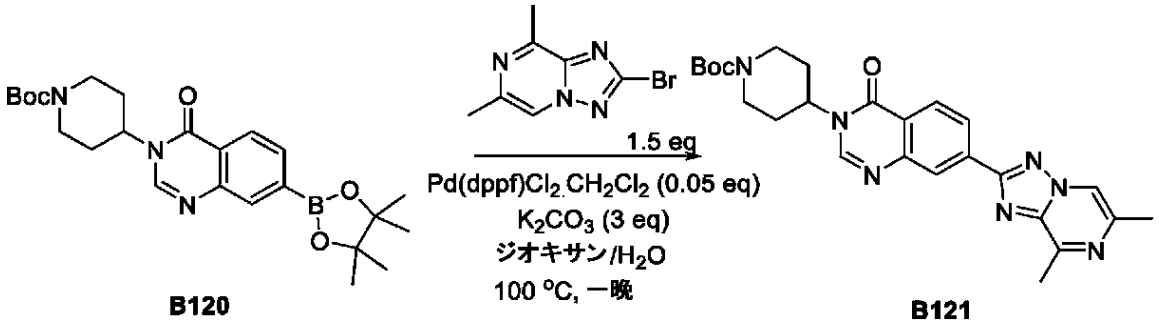
ジオキサン（１８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（７－ブロモ－４－オキソキナゾリン－３－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．８ｇ、４．４１ｍｍｏｌ、１．００当量）、ビス（ピナコラト）ジボロン（１．２３ｇ、４．８５ｍｍｏｌ、１．１０当量）、ＫＯＡｃ（１．３ｇ、１３．２３ｍｍｏｌ、３当量）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ

２・ＣＨ２Ｃｌ２（１８０．４ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、０．０５当量）の混合物を１００℃にて窒素雰囲気下にて１時間撹拌した。このように得られた混合物を濾過した。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４５６［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０７０３】

中間体Ｂ１２１の合成

【化５５５】

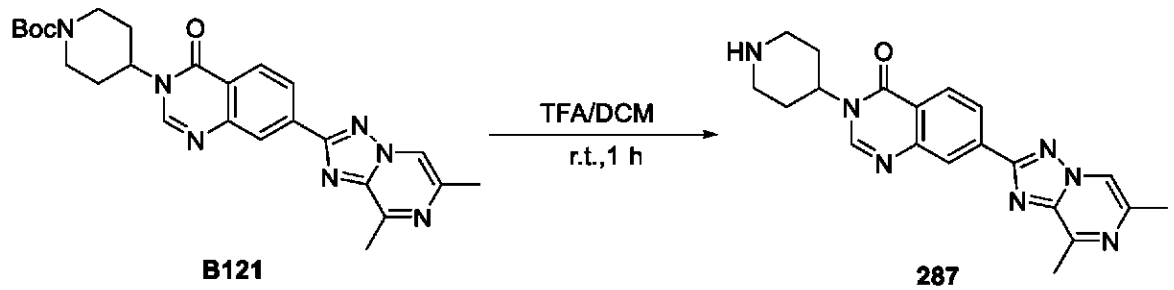


ジオキサン（２ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［４－オキソ－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）キナゾリン－３－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２２０．０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ、１．００当量）、２－ブロモ－６，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン（１６４．５ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ、１．５当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２・ＣＨ２Ｃｌ２（１９．７ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、０．０５当量）及びＫ２ＣＯ３（２００．３ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ、３当量）の混合物を１００℃にて窒素雰囲気下にて一晩撹拌した。このように得られた混合物を水（２０ｍＬ）で希釈した。このように得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ。濾過の後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＣＨ２Ｃｌ２／ＭｅＯＨ（１：０）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－｛６，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル｝－４－オキソキナゾリン－３－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２２０．０ｍｇ、８２．３％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４７６［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０７０４】

化合物２８７の合成

【化５５６】



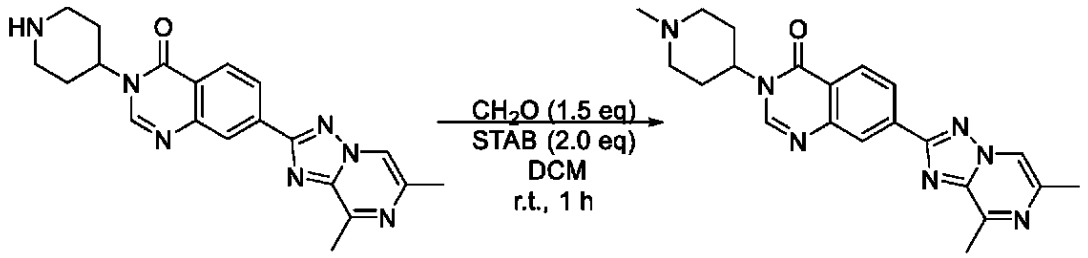
ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－｛６，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル｝－４－オキソキナゾリン－３－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２２０．０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＤＣＭ（３ｍＬ）及びＴＦＡ（０．７５ｍＬ）の混合物を室温にて１時間撹拌した。このように得られた混合物を真空下で濃縮し、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８、３０＊１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ４ＨＣＯ３）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で５％Ｂ～５０

％Ｂ）によって精製し、７－｛６，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル｝－３－（ピペリジン－４－イル）キナゾリン－４－オン（１９．６ｍｇ、１１．１７％）を固体として得た。

【０７０５】

化合物２８８の合成

【化５５７】



287 288

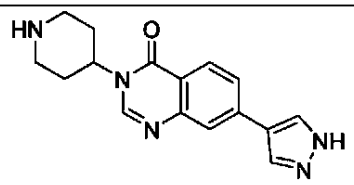
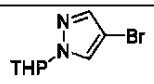
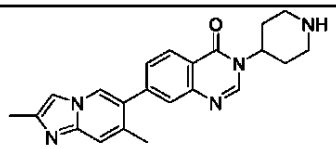
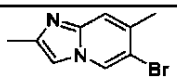
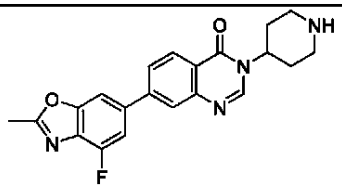
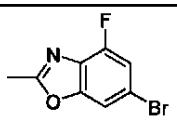
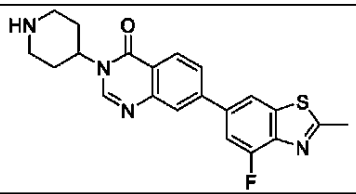
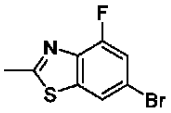
ＤＣＭ（３ｍＬ）中の７－｛６，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル｝－３－（ピペリジン－４－イル）キナゾリン－４－オン（６０．０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＨＣＨＯ（４８．０ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ、１０当量）の撹拌した混合物に、ＳＴＡＢ（６７．７ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ、２当量）を０℃にて滴下で添加した。このように得られた混合物を室温にて１時間撹拌し、次いで、真空下で濃縮し、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸｓｅｌｅｃｔＣＳＨ　ＯＢＤカラム３０＊１５０ｍｍ、５ｕｍ、ｎ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で５％Ｂ～６５％Ｂ）によって精製し、７－｛６，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル｝－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）キナゾリン－４－オン（１９．１ｍｇ、３０．５９％）を固体として得た。

【０７０６】

化合物２４４～２４６、２８４～２８８、２９７～３０３、及び３０７を本明細書において概要を述べた手順に従って調製した。この実施例５８において概要を述べ、スキームＦによって概括する。下記の表は、これらの手順において使用する中間体及び最終化合物の特性決定データを提供する。

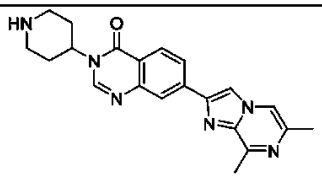
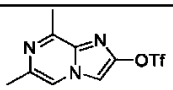
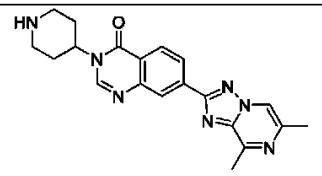
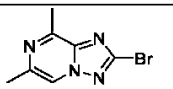
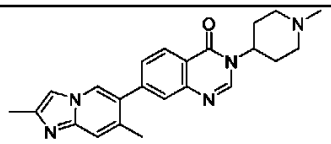
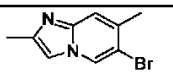
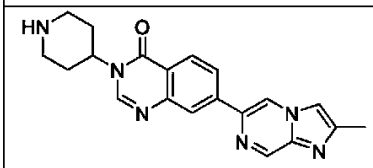
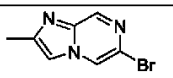
【０７０７】

【表５０】

化合物番号及び構造	カップリング試薬	LCMS (ESI, *m/z*) $[M+H]^+$	^{1}H NMR δ
 **284**		296	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.13 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 4.68 (tt, J = 12.2, 3.9 Hz, 1H), 3.14 – 3.06 (m, 2H), 2.63 (td, J = 12.1, 2.4 Hz, 2H), 1.92 (qd, J = 12.0, 4.1 Hz, 2H), 1.82 – 1.73 (m, 2H)
 **244**		374	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 4.72 (ddt, J = 12.3, 8.3, 4.0 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.62 (td, J = 12.2, 2.3 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.93 (qd, J = 11.9, 4.0 Hz, 2H), 1.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H)
 **245**		379	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 11.5, 1.4 Hz, 1H), 4.70 (ddt, J = 12.2, 7.8, 4.0 Hz, 1H), 3.14 – 3.06 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.67 – 2.56 (m, 2H), 1.93 (qd, J = 12.0, 4.0 Hz, 2H), 1.83 – 1.75 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -126.03
		395	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.82

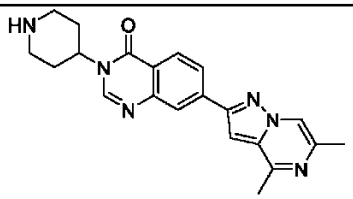
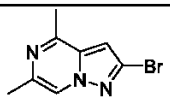
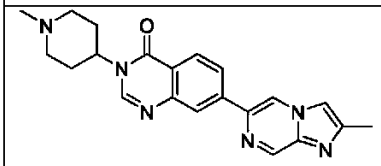
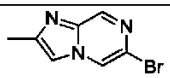
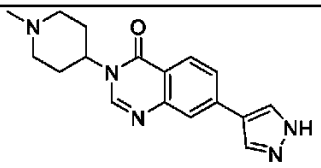
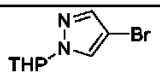
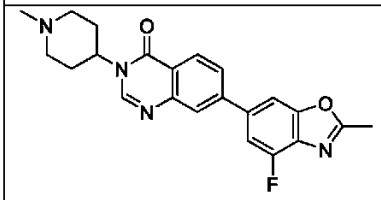
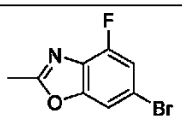
【０７０８】

【表５１】

285			(dd, *J* = 12.0, 1.6 Hz, 1H), 4.70 (tt, *J* = 12.2, 4.0 Hz, 1H), 3.12 – 3.03 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.59 (td, *J* = 12.1, 2.5 Hz, 2H), 1.90 (qd, *J* = 12.1, 4.1 Hz, 2H), 1.82 – 1.74 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -122.62
 **286**		375	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 8.26 – 8.18 (m, 2H), 4.71 (ddt, *J* = 11.9, 7.6, 4.0 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.72 – 2.60 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.97 (qd, *J* = 12.1, 4.0 Hz, 2H), 1.86 – 1.77 (m, 2H)
 **287**		376	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.44 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 4.71 (tt, *J* = 12.1, 4.0 Hz, 1H), 3.14 (dt, *J* = 13.0, 3.0 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.67 (td, *J* = 11.7, 2.6 Hz, 2H), 2.55 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.97 (qd, *J* = 12.0, 4.2 Hz, 2H), 1.89 – 1.80 (m, 2H)
 **246**		388	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 4.62 (td, *J* = 11.9, 9.9, 5.8 Hz, 1H), 2.98 – 2.90 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (d, *J* = 4.5 Hz, 6H), 2.17 – 2.01 (m, 4H), 1.85 – 1.77 (m, 2H)
 **297**		361	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 9.07 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.30 – 8.18 (m, 2H), 7.93 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.72 (tt, *J* = 12.1, 3.9 Hz, 1H), 3.17 – 3.10 (m,

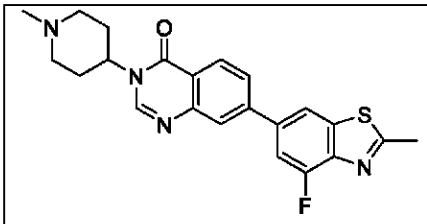
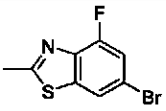
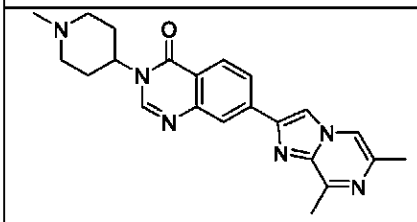
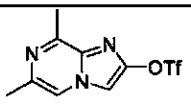
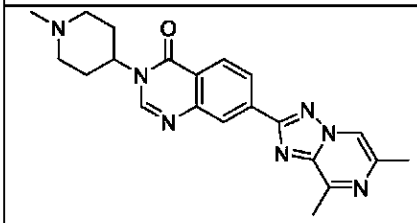
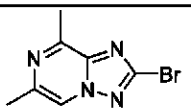
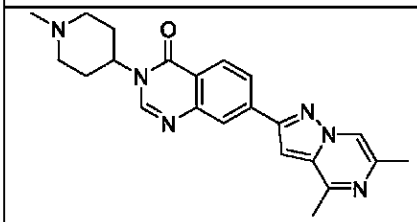
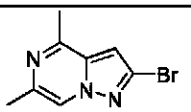
【０７０９】

【表５２】

			2H), 2.67 (td, *J* = 12.5, 12.1, 2.5 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.97 (qd, *J* = 12.1, 4.0 Hz, 2H), 1.86 – 1.77 (m, 2H)
 **307**		375	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30 – 8.23 (m, 2H), 8.19 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.73 (tt, *J* = 12.1, 3.9 Hz, 1H), 3.23 – 3.15 (m, 2H), 2.80 – 2.66 (m, 5H), 2.44 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.02 (qd, *J* = 12.2, 4.0 Hz, 2H), 1.90 – 1.82 (m, 2H)
 **298**		375	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 9.07 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.29 – 8.18 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 4.61 (ddt, *J* = 11.7, 7.8, 3.8 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 9.2, 2.5 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.12 – 2.00 (m, 4H), 1.86 – 1.77 (m, 2H)
 **299**		310	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.14 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 4.57 (tt, *J* = 11.9, 4.0 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.18 – 1.99 (m, 4H), 1.82 – 1.75 (m, 2H)
 **300**		393	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 14.0, 1.7 Hz, 2H), 7.96 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 11.4, 1.5 Hz, 1H), 4.59 (td, *J* = 11.8, 3.9 Hz, 1H), 2.97 – 2.90 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.10 (ddd, *J* = 22.1, 11.7, 2.7 Hz, 4H), 1.81 (dd, *J* = 10.1, 4.0 Hz, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -126.03

【０７１０】

【表５３】

 301		409	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 12.1, 1.7 Hz, 1H), 4.65 – 4.54 (m, 1H), 2.99 – 2.92 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.23 – 2.06 (m, 4H), 1.89 – 1.81 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -122.50
 302		389	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.27 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 8.26 – 8.16 (m, 2H), 4.65 – 4.54 (m, 1H), 2.93 (dd, J = 11.1, 3.4 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.40 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.20 – 2.01 (m, 4H), 1.85 – 1.77 (m, 2H)
 288		390	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.45 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 4.65 – 4.54 (m, 1H), 2.99 – 2.91 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.22 – 2.07 (m, 4H), 1.90 – 1.82 (m, 2H)
 303		389	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.29 – 8.23 (m, 2H), 8.16 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.64 – 4.53 (m, 1H), 2.95 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.46 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.23 – 2.06 (m, 4H), 1.89 – 1.80 (m, 2H)

【０７１１】

実施例５９：化合物２４１の合成

中間体Ｂ１２２の合成

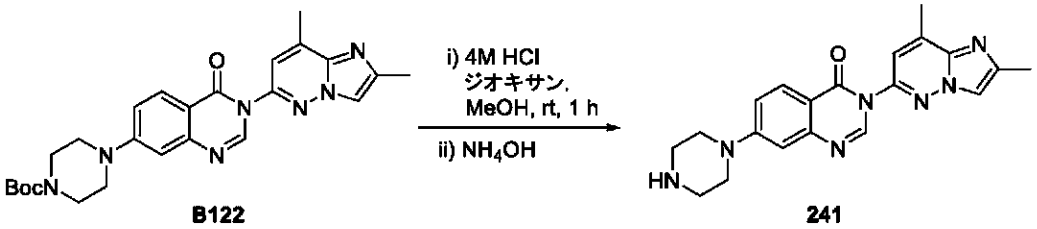
ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ｂ１２２）を、実施例２に記載した手順を使用して調製したが、ここで、第１のステップにおいて（すなわち、Ｂ１６の調製のために）、２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－アミンを、２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－アミンで置き換え、第３のステップにおいて（すなわち、１５２の調製のために）、１－メチルピペラジンを、ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレートで置き

換える。中間体Ｂ１２２は、このように固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４７６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７１２】

化合物２４１の合成

【化５５８】



B122　　241

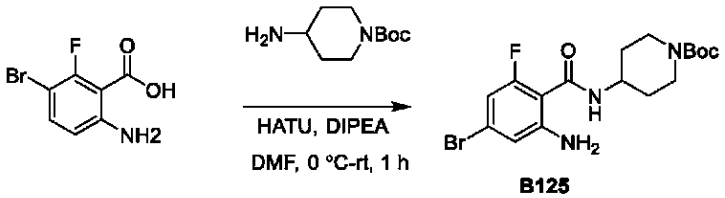
ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）のメタノール（１．０ｍＬ）及びＤＣＭ（０．５ｍＬ）溶液に、ジオキサン（２．０ｍＬ）中の４ＭのＨＣｌを加えた。反応混合物を室温にて１時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で蒸発させ、酢酸エチル（５ｍＬ）を加え、沈殿物が形成された。懸濁液を遠心し、上清をデカントした。固体を酢酸エチルで洗浄し、懸濁液を遠心し、上清をデカントし、固体を乾燥させた。固体を水（１ｍＬ）に溶解し、ＮＨ$_4$ＯＨ（１０％、ｐＨ１からｐＨ１０）で塩基性化した。沈殿物が形成され、懸濁液を遠心し、上清をデカントし、固体を水（２×１ｍＬ）で洗浄した。このように得られた懸濁液を遠心し、上清をデカントし、固体を凍結乾燥し、３－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）－７－（ピペラジン－１－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（１２ｍｇ、５１％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$－ｄ$_2$，４００ＭＨｚ）：δ$_H$　８．２６（１Ｈ，ｓ），８．１６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），７．７７（１Ｈ，ｓ），７．２４（１Ｈ，ｓ），７．１４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．６Ｈｚ），７．０８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ），３．５３（４Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），３．１５（４Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ），２．６９（３Ｈ，ｓ），２．５０（３Ｈ，ｓ）．

【０７１３】

実施例６０：化合物２４３及び２４２の合成

中間体Ｂ１２５の合成

【化５５９】



B125

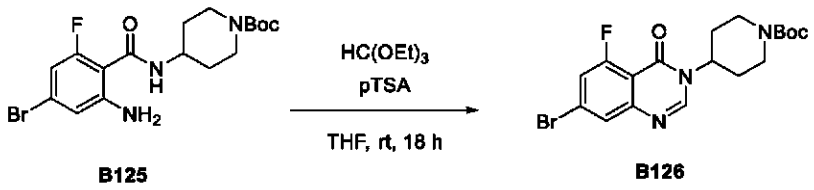
ＤＭＦ（２０．０ｍＬ）中の２－アミノ－５－ブロモ－６－フルオロ安息香酸（１．００ｇ、４．２７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペリジン－１－カルボキシレート（８９９ｍｇ、４．４９ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＰＥＡ（２．２３ｍＬ、１２．８ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（１．９５ｇ、５．１３ｍｍｏｌ）を逐次的に加えた。反応混合物を０℃にて１時間撹拌した。酢酸エチル（１００ｍＬ）及びＮＨ$_4$Ｃｌ（飽和）（１００ｍＬ）を加えた。有機層を分離し、ＮＨ$_4$Ｃｌ（飽和）（５０ｍＬ）、ＮａＨＣＯ$_3$（飽和）（５０ｍＬ）、及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－アミノ－４－ブロモ－６－フルオロベンズアミド）ピペリジン－１－カルボキシレート（１７６０ｍｇ、９９％）

を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４３８．０、４４０．０［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０７１４】

中間体Ｂ１２６の合成

【化５６０】



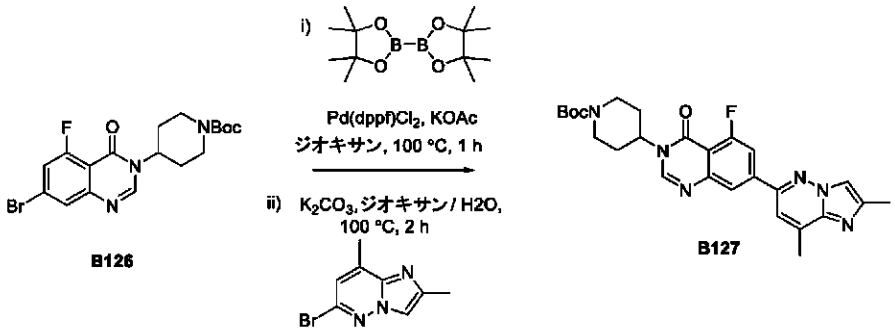
B125　　B126

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－アミノ－４－ブロモ－６－フルオロベンズアミド）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．７０ｇ、４．１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４０ｍＬ）溶液に、オルトギ酸トリエチル（６．０５ｇ、４０．８ｍｍｏｌ）及びｐＴＳＡ（０．０８ｇ、０．４１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温にて１８時間撹拌した。酢酸エチル（２００ｍＬ）を加え、有機層を$NaHCO_3$（飽和）（２×５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－ブロモ－５－フルオロ－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．７ｇ、９８％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４２５．１、４２７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７１５】

中間体Ｂ１２７の合成

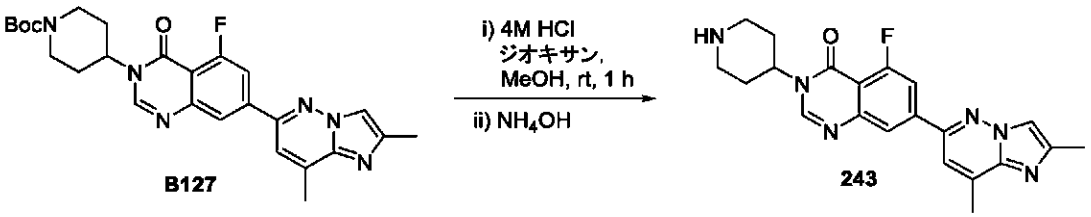
【化５６１】



B126　　B127

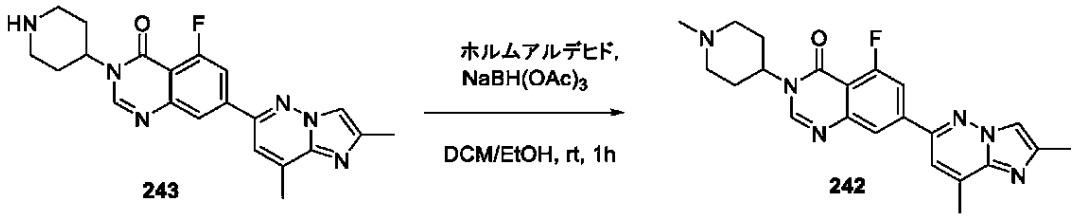
ジオキサン（３．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（７－ブロモ－５－フルオロ－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（１３２ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（３４ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、及びＫＯＡｃ（１４０ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃へと窒素雰囲気下にて１時間加熱し、次いで、室温へと冷却した。６－ブロモ－２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン（１０６ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）のジオキサン（５．０ｍＬ）溶液、K_2CO_3（２５９ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）及び水（１．０ｍＬ）を逐次的に加えた。反応混合物を１００℃にて２時間加熱し、次いで、室温へと冷却した。反応混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、水（２５ｍＬ）及びブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、１０～５０％（ＥｔＯＡｃ／１０％ＭｅＯＨ）／ＤＣＭの勾配を使用した順相フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）－５－フルオロ－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１９０ｍｇ、８２％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４９３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０７１６】
化合物２４３の合成
【化５６２】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）－５－フルオロ－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１９０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）のメタノール（２．０ｍＬ）及びＤＣＭ（１．０ｍＬ）溶液に、ジオキサン（５．０ｍＬ）中の４ＭのＨＣｌを加えた。反応混合物を室温にて１時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で蒸発させ、酢酸エチル（５ｍＬ）を加え、沈殿物が形成された。懸濁液を遠心し、上清をデカントし、固体を酢酸エチル（２ｍＬ）で洗浄した。懸濁液を遠心し、上清をデカントし、固体を乾燥させ、ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）－５－フルオロ－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートのＨＣｌ塩を得た。塩を水（３ｍＬ）に溶解し、NH_4OH（１０％、ｐＨ１からｐＨ１０）で塩基性化した。水層をＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、生成物を固体として得て、これをアセトニトリル及び水の混合物（１：１、１０ｍＬ）に溶解し、次いで、凍結乾燥し、７－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）－５－フルオロ－３－（ピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（１２０ｍｇ、７９％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CH_2Cl_2－d_2，４００ＭＨｚ）：δ_H　８．２１（１Ｈ，ｓ），８．０５（１Ｈ，ｓ），７．８５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ），７．８２（１Ｈ，ｓ），７．３８（１Ｈ，ｓ），４．９６（１Ｈ，ｍ），３．４０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ），２．９３（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ），２．７０（３Ｈ，ｓ），２．５１（３Ｈ，ｓ），２．０６（４Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ）．

【０７１７】
化合物２４２の合成
【化５６３】



ＤＣＭ（３ｍＬ）及びエタノール（１ｍＬ）中の７－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）－５－フルオロ－３－（ピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（４６ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、及びホルムアルデヒド（水中の３７％、１８ｍｇ、０．０４８ｍＬ、０．５９ｍｍｏｌ）の混合物を室温にて１時間撹拌した。次いで、$NaBH(OAc)_3$（１４９ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温にて１時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$（２×５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を$MgSO_4$

上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、１％Ｅｔ３Ｎ添加物を有する１０～５０％（酢酸エチル／１０％ＭｅＯＨ）／ＤＣＭの勾配を使用した順相クロマトグラフィーによって精製し、７－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）－５－フルオロ－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（３．８ｍｇ、８％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４０７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CH_2Cl_2－d_2＋CD_3OD，４００ＭＨｚ）：δ_H　８．４５（１Ｈ，ｓ），８．１１（１Ｈ，ｓ），７．８４－７．８９（２Ｈ，ｍ），７．５３（１Ｈ，ｓ），５．１４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），３．６７－３．７２（２Ｈ，ｍ），３．０７－３．１５（２Ｈ，ｍ），２．８６（３Ｈ，ｓ），２．７７（２Ｈ，ｍ），２．７３（３Ｈ，ｓ），２．５４（３Ｈ，ｓ），２．１７－２．２１（２Ｈ，ｍ）．

【０７１８】

実施例６１：化合物２８９及び２９０の合成

化合物２８９の合成

化合物２８９を、化合物２４３の調製のために記載した手順に従って調製したが、ここで、第１のステップ（すなわち、実施例６０、中間体Ｂ１２５の調製のため）において、２－アミノ－５－ブロモ－６－フルオロ安息香酸を、２－アミノ－５－ブロモ－３－フルオロ安息香酸で置き換える。７－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）－８－フルオロ－３－（ピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オンをこのように固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：３９３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７１９】

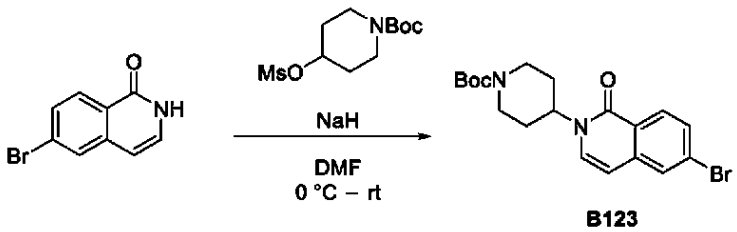
化合物２９０の合成

【化５６４】



ＤＣＭ（３ｍＬ）及びエタノール（１ｍＬ）中の７－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）－８－フルオロ－３－（ピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（３６ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、及びホルムアルデヒド（水中の３７％、１４ｍｇ、０．０３７ｍＬ、０．４６ｍｍｏｌ）の混合物を室温にて１時間撹拌した。次いで、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１１７ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温にてさらに１時間撹拌した。このように得られた混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２×５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、１％Ｅｔ$_3$Ｎ添加物を有する１０～５０％（ＥｔＯＡｃ／１０％ＭｅＯＨ）／ＤＣＭの勾配を使用した順相クロマトグラフィーによって精製し、７－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）－８－フルオロ－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（１３ｍｇ、３５％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４０７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CH_2Cl_2－d_2＋CD_3OD，４００ＭＨｚ）：δ_H　８．４５（１Ｈ，ｓ），８．１１（１Ｈ，ｓ），７．８４－７．８９（２Ｈ，ｍ），７．５３（１Ｈ，ｓ），５．１４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），３．６７－３．７２（２Ｈ，ｍ），３．０７－３．１５（２Ｈ，ｍ），２．８６（３Ｈ，ｓ），２．７７（２Ｈ，ｍ），２．７３（３Ｈ，ｓ），２．５４（３Ｈ，ｓ），２．１７－２．２１（２Ｈ，ｍ）．

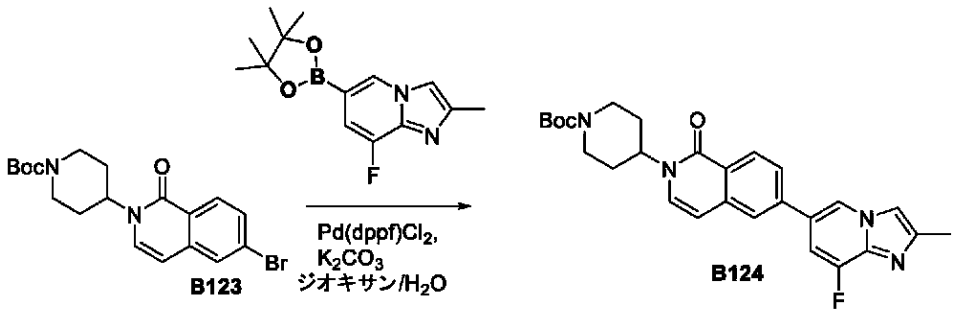
【０７２０】
実施例６２：化合物２７６の合成
中間体Ｂ１２３の合成
【化５６５】



B123

６－ブロモイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（１３０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５．８ｍＬ）溶液に０℃にて窒素雰囲気下にて、ＮａＨ６０％（３４．８ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃にて１時間撹拌した。反応混合物に、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（メチルスルホニル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートを加え、このように得られた混合物を室温にて一晩撹拌した。酢酸エチル（５０ｍＬ）及びNH_4Cl（飽和）（５０ｍｌ）を加えた。有機層を分離し、NH_4Cl（飽和）（５０ｍｌ）、$NaHCO_3$（飽和）（５０ｍｌ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、次いで、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、２０～１００％酢酸エチル／ヘキサンで溶出する順相クロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－ブロモ－１－オキソイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４３ｍｇ、１８％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４２８．７、４３０．７［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０７２１】
中間体Ｂ１２４の合成
【化５６６】



B123　　B124

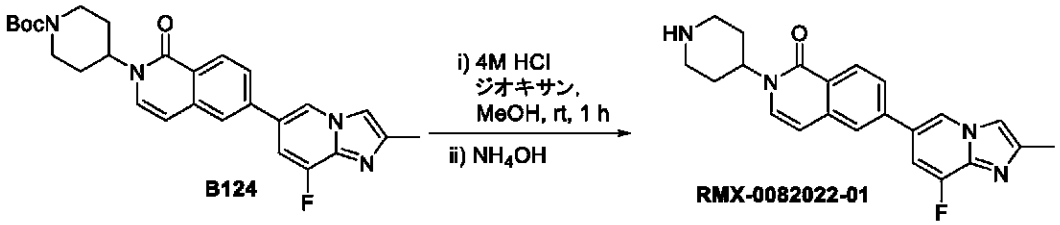
ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－ブロモ－１－オキソイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及び８－フルオロ－２－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（３２ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）のジオキサン（１ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）懸濁液を、アルゴンで脱気した。反応混合物に、K_2CO_3（４６ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、それに続いてＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２－ＤＣＭ（１０ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）を加えた。このように得られた混合物を８０℃にてアルゴン雰囲気下で３時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（１７０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）に分配した。有機層を水（１×３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮し、油を得て、これを６０～１００％の酢酸エチル／ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィー上で精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－１－オキソイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートを固体として得た。ＬＣ

ＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４７６．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７２２】

化合物２７６の合成

【化５６７】



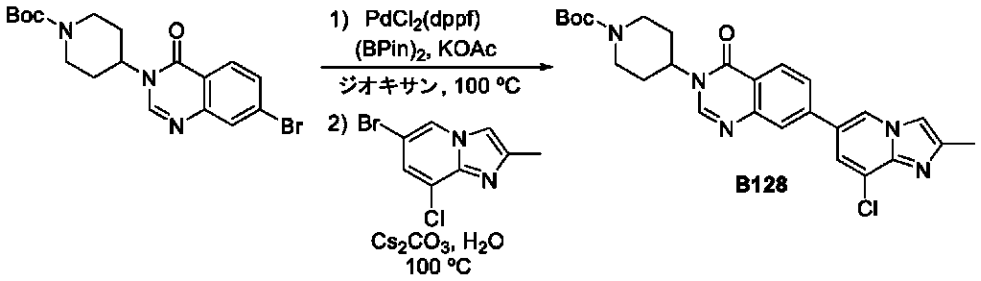
ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－１－オキソイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３４ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）のメタノール（１．０ｍＬ）及びＤＣＭ（０．５ｍＬ）溶液に、ジオキサン（２．０ｍＬ）中の４ＭのＨＣｌを加えた。反応混合物を室温にて１時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で蒸発させ、残渣を得て、これを水（２ｍＬ）に溶解し、１０％水酸化アンモニウム（１ｍＬ）で中和し、ＤＣＭ（２×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×３ｍＬ）で洗浄し、真空中で濃縮し、６－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－２－（ピペリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（１６ｍｇ、５９％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（CH_2Cl_2－d_2，４００ＭＨｚ）：δ_H ８．４７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），８．２５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ），７．６９（１Ｈ，ｓ），７．６６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．８Ｈｚ），７．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ），７．２９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），７．２３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．７，１．５Ｈｚ），６．６１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），５．０７－５．１０（１Ｈ，ｍ），３．２２－３．２６（２Ｈ，ｍ），２．８２－２．８９（２Ｈ，ｍ），２．４８（３Ｈ，ｓ），１．８８－１．９２（２Ｈ，ｍ），１．７７－１．８３（２Ｈ，ｍ）．

【０７２３】

実施例６３：化合物２９１の合成

中間体Ｂ１２８の合成

【化５６８】



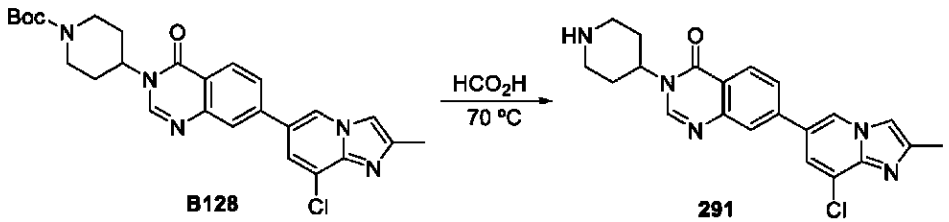
ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－ブロモ－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１１８ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（１１６ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（３０ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（１０９ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）をジオキサン（２．０ｍＬ）に溶解し、溶液にアルゴンを１０分間泡立てた。反応混合物を１００℃にて１時間加熱し、次いで、冷却した。反応混合物に、ジオキサン（１ｍＬ）中の６－ブロモ－８－クロロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（１０９ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、それに続いて水（３４０μＬ）中のK_2CO_3（３１１ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ

）を加えた。反応混合物を１００℃にて２時間加熱した。完了すると、反応混合物を酢酸エチル（２５ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２０ｍＬ）及びブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄した。次いで、有機相を真空下で濾過し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣をヘキサン中の７０～１００％酢酸エチルの勾配を使用したシリカゲルカラム上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。選択した画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（８－クロロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１０７ｍｇ、７５％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４９４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７２４】

化合物２９１の合成

【化５６９】



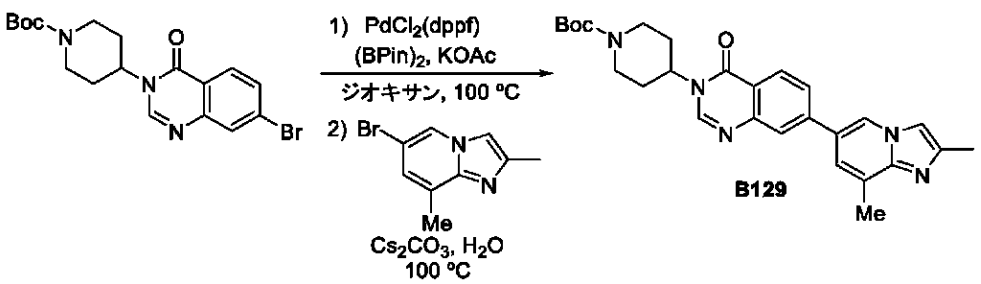
ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（８－クロロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（８４ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）及びギ酸（５ｍＬ）の混合物を勢いよく７０℃にて２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を、０．１％ギ酸添加物を有する水中の５～７０％ＭｅＣＮの勾配を使用したＣ１８カラム上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。選択した画分を合わせ、減圧下で濃縮し、（ＮＨ$_4$）$_2$ＣＯ$_3$で中和し、凍結乾燥し、７－（８－クロロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－３－（ピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（５９ｍｇ、８８％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，３００ＭＨｚ）：δ　９．０９（１Ｈ，ｓ），８．４８（１Ｈ，ｓ），８．２２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），８．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．８９－７．９２（２Ｈ，ｍ），７．８４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ），４．６８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ），３．０８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ），２．６０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ），２．３８（３Ｈ，ｓ），１．８４－１．９７（２Ｈ，ｍ），１．７６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ）．

【０７２５】

実施例６４：化合物２９２の合成

中間体Ｂ１２９の合成

【化５７０】



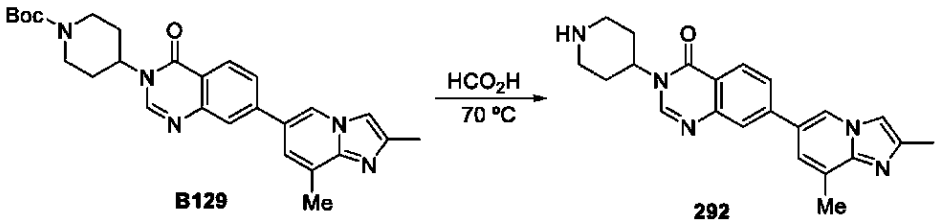
ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－ブロモ－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１１８ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）

ジボロン（１２６ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（３１ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（１１１ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）をジオキサン（２．０ｍＬ）に溶解した。反応混合物にアルゴンを１０分間泡立て、１００℃にて１時間加熱し、次いで、冷却した。反応混合物に、ジオキサン（１ｍＬ）中の６－ブロモ－２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（１００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、それに続いて水（３４０μＬ）中のK_2CO_3（３０７ｍｇ、２．２２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃にて２時間加熱した。完了すると、反応混合物を酢酸エチル（２５ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$（２０ｍＬ）及びブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄した。次いで、有機相を真空下で濾過し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣をヘキサン中の７０～１００％酢酸エチルの勾配を使用したシリカゲルカラム上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。選択した画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１０７ｍｇ、７５％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４７４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７２６】

化合物２９２の合成

【化５７１】



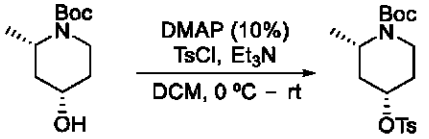
ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１０２ｍｇ、０．２１５ｍｍｏｌ）及びギ酸（５ｍＬ）の混合物を勢いよく７０℃にて２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、０．５ＭのＮａＯＨ（２０ｍＬ）及びブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、７－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－３－（ピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（３９ｍｇ、４９％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，３００ＭＨｚ）：δ ８．９１（１Ｈ，ｓ），８．４７（１Ｈ，ｓ），８．２１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．９７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．８８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．５，１．９Ｈｚ），７．７０（１Ｈ，ｓ），７．５１（１Ｈ，ｓ），４．６４－４．７２（１Ｈ，ｍ），３．０８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ），２．６０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ），２．５３（３Ｈ，ｓ），２．３５（３Ｈ，ｓ），１．８４－１．９８（２Ｈ，ｍ），１．７６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ）．

【０７２７】

実施例６５：化合物２９３の合成

中間体Ｂ１３０の合成

【化５７２】



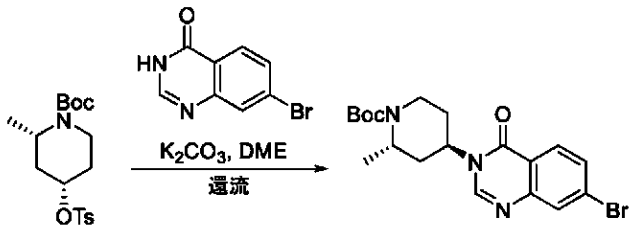
B130

（２Ｒ，４Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシ－２－メチルピペリジン－１－カルボキシレート（１．００ｇ、４．４１ｍｍｏｌ）、ｐ－トルエンスルホニルクロリド（１．０１ｇ、５．３０ｍｍｏｌ）、及び４－ジメチルアミノピリジン（５３．９ｍｇ、０．４４１ｍｍｏｌ）の混合物をＤＣＭ（４４ｍＬ）に溶解し、氷浴中０℃へと冷却した。反応混合物に、トリエチルアミン（１．８ｍＬ、１３．２ｍｍｏｌ）を滴下で添加した。混合物を室温へと温め、１８時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を酢酸エチル（７０ｍＬ）に溶解し、飽和NH_4Cl（３５ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$（３５ｍＬ）、及びブライン（３５ｍＬ）で洗浄した。有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をヘキサン中の０～５０％酢酸エチルの勾配を使用したシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。選択した画分を合わせ、減圧下で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｓ）－２－メチル－４－（トシルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（４５８ｍｇ、２８％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：３９２．１［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０７２８】

中間体Ｂ１３１の合成

【化５７３】



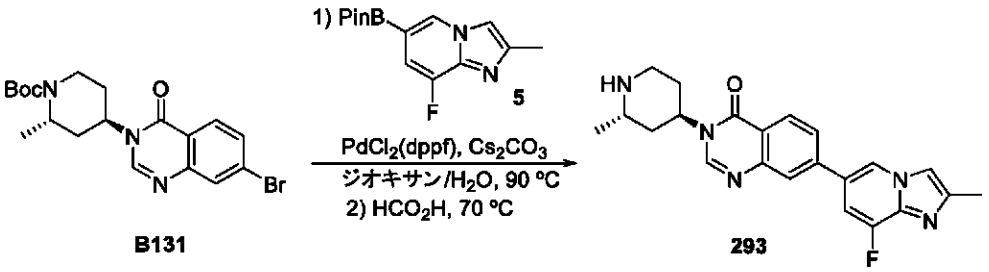
B130 B131

７－ブロモキナゾリン－４（３Ｈ）－オン（１３５ｍｇ、０．６００ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｓ）－２－メチル－４－（トシルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（４４３ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（２４９ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ）の混合物に、１，２－ジメトキシエタン（ＤＭＥ）（３．０ｍＬ）を加えた。このように得られた懸濁液を１００℃にて７２時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、ｃｅｌｉｔｅを通して濾過した。濾過ケークを酢酸エチル（１５ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を得て、残渣をヘキサン中の０～５０％酢酸エチルの勾配を使用したシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。選択した画分を合わせ、真空中で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｒ）－４－（７－ブロモ－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）－２－メチルピペリジン－１－カルボキシレート（９２ｍｇ、３６％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４２２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７２９】

化合物２９３の合成

【化５７４】



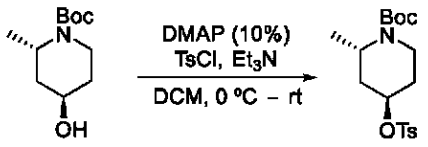
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－（７－ブロモ－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）－２－メチルピペリジン－１－カルボキシレート（９１ｍｇ、０．２１７ｍｍｏｌ）、８－フルオロ－２－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（７０ｍｇ、０．２５３ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）（７．９ｍｇ、１１μｍｏｌ）、及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（７１ｍｇ、０．２１７ｍｍｏｌ）の混合物をジオキサン（２．８ｍＬ）及び水（２８０μＬ）の混合物に溶解した。反応混合物をアルゴンで１０分間パージし、次いで、９０℃にて４時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル（４０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２５ｍＬ）及びブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄した。有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、ＤＣＭ中の０～５％メタノールの勾配を使用したシリカゲルカラム上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。選択した画分を合わせ、真空中で濃縮し、固体を得た。このように得られた固体に、未希釈のギ酸（３ｍＬ）を加え、反応物を勢いよく７０℃にて２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、０．１％ギ酸添加物を有する水中の５～３０％アセトニトリルの勾配を使用したＣ１８カラム上のフラッシュクロマトグラフィーによって残渣を精製した。選択した画分を合わせ、（ＮＨ$_4$）$_2$ＣＯ$_3$で中和し、凍結乾燥した。このように得られた固体をＤＣＭ（１０ｍＬ）及び０．２ＮのＮａＯＨ（１０ｍＬ）に懸濁し、抽出し、相を分離した。水層をＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮し、７－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－３－（（２Ｓ，４Ｒ）－２－メチルピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（４９ｍｇ、６４％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，３００ＭＨｚ）：δ　８．３９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），８．２３（１Ｈ，ｓ），８．２１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ），７．８６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．６７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．８Ｈｚ），７．５０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ），７．２０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．１，１．４Ｈｚ），５．２３－５．３１（１Ｈ，ｍ），３．６７（１Ｈ，ｓ），３．１４－３．２６（２Ｈ，ｍ），２．５１（３Ｈ，ｓ），２．１６－２．２４（１Ｈ，ｍ），１．９６－２．０６（２Ｈ，ｍ），１．９１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ），１．４２（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ）．

【０７３０】

実施例６６：化合物２９４の合成

中間体Ｂ１３２の合成

【化５７５】



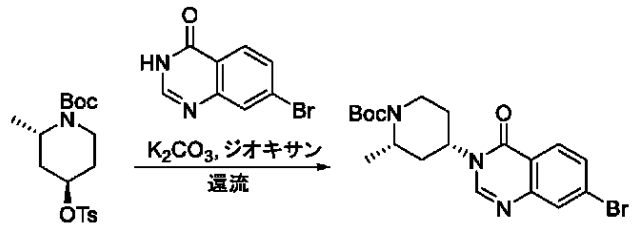
B132

（２Ｓ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシ－２－メチルピペリジン－１－カルボキシレート（２５０ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）、ｐ－トルエンスルホニルクロリド（２５２ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）、及び４－ジメチルアミノピリジン（１３ｍｇ、０．１１０ｍｍｏｌ）の混合物をＤＣＭ（１１ｍＬ）に溶解し、氷浴中０℃へと冷却した。この混合物に、トリエチルアミン（４６０μＬ、３．３１ｍｍｏｌ）を滴下で添加した。反応混合物を室温へと温め、１８時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を酢酸エチル（７０ｍＬ）に溶解し、飽和NH_4Cl（３５ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$（３５ｍＬ）、及びブライン（３５ｍＬ）で洗浄した。有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣をヘキサン中の０～５０％酢酸エチルの勾配を使用したシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。選択した画分を合わせ、減圧下で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－２－メチル－４－（トシルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１７９ｍｇ、４４％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：３９２．１［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０７３１】

中間体Ｂ１３３の合成

【化５７６】



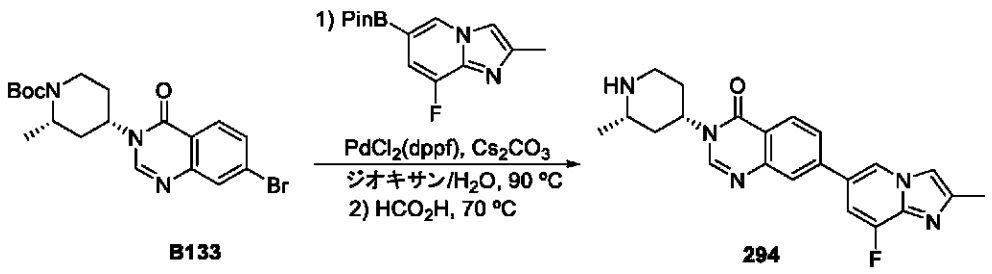
B132　　B133

７－ブロモキナゾリン－４（３Ｈ）－オン（８０ｍｇ、０．３５５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－２－メチル－４－（トシルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（２６３ｍｇ、０．７１１ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（１４９ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）の混合物に、１，４－ジオキサン（１．５ｍＬ）を加えた。このように得られた懸濁液を還流させながら７２時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、ｃｅｌｉｔｅを通して濾過した。濾過ケークを酢酸エチル（１５ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をヘキサン中の０～５０％酢酸エチルの勾配を使用したシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。選択した画分を合わせ、真空中で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｓ）－４－（７－ブロモ－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）－２－メチルピペリジン－１－カルボキシレート（６４ｍｇ、４３％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４２２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７３２】

化合物２９４の合成

【化５７７】



B133　　294

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｓ）－４－（７－ブロモ－４－オキソキナゾリン－３（４

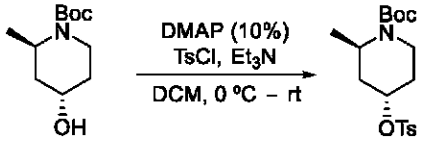
Ｈ）－イル）－２－メチルピペリジン－１－カルボキシレート４（６４ｍｇ、０．１５２ｍｍｏｌ）、８－フルオロ－２－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン５（４９ｍｇ、０．１７７ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）（６．０ｍｇ、７．６μｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（１４８ｍｇ、０．４５５ｍｍｏｌ）の混合物をジオキサン（２．８ｍＬ）及び水（２８０μＬ）に溶解した。反応混合物をアルゴンで１０分間パージし、次いで、９０℃にて４時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル（４０ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$（２５ｍＬ）及びブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄した。有機相を真空下で濾過し、Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣をヘキサン中の８０～１００％酢酸エチルの勾配を使用したシリカゲルカラム上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。選択した画分を合わせ、真空中で蒸発させた。このように得られた固体に、未希釈のギ酸（３ｍＬ）を加え、反応混合物を勢いよく７０℃にて２時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、０．１％ギ酸添加物を有する水中の５～３０％ＭｅＣＮの勾配を使用したＣ１８カラム上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。選択した画分を合わせ、$(NH_4)_2CO_3$で中和し、凍結乾燥した。このように得られた固体をＤＣＭ（１０ｍＬ）及び０．２ＮのＮａＯＨ（１０ｍＬ）に懸濁し、抽出し、相を分離した。水層をＤＣＭ（２×１０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮し、７－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－３－（（２Ｓ，４Ｓ）－２－メチルピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（２４ｍｇ、５４％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$，３００ＭＨｚ）：δ ８．４１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），８．２３（２Ｈ，ｍ），７．８８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．６９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．９Ｈｚ），７．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ），７．２２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．１，１．４Ｈｚ），４．９８－５．１２（１Ｈ，ｍ），３．３５－３．４１（１Ｈ，ｍ），２．９３－３．０４（２Ｈ，ｍ），１．９３－２．０８（３Ｈ，ｍ），１．５９－１．７２（１Ｈ，ｍ），１．２８（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ）．

【０７３３】

実施例６７：化合物２９５の合成

中間体Ｂ１３４の合成

【化５７８】



B134

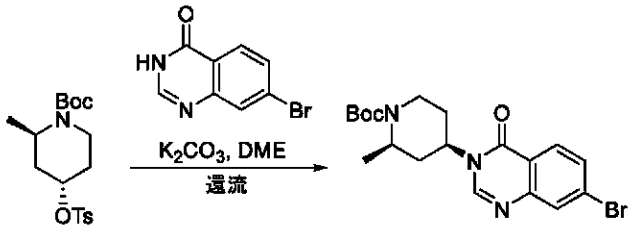
（２Ｒ，４Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシ－２－メチルピペリジン－１－カルボキシレート（１．００ｇ、４．４１ｍｍｏｌ）、ｐ－トルエンスルホニルクロリド（１．０１ｇ、５．３０ｍｍｏｌ）、及び４－ジメチルアミノピリジン（５３．９ｍｇ、０．４４１ｍｍｏｌ）の混合物をＤＣＭ（４４ｍＬ）に溶解し、氷浴中０℃へと冷却した。この混合物に、トリエチルアミン（１．８ｍＬ、１３．２ｍｍｏｌ）を滴下で添加した。反応混合物を室温へと温め、１８時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を酢酸エチル（７０ｍＬ）に溶解し、飽和NH_4Cl（３５ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$（３５ｍＬ）、及びブライン（３５ｍＬ）で洗浄した。有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣をヘキサン中の０～５０％酢酸エチルの勾配を使用したシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。選択した画分を合わせ、減圧下で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－２－メチル－４－（トシルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．１４ｇ、７０％）を固体

として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：３９２．２［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。

【０７３４】

中間体Ｂ１３５の合成

【化５７９】



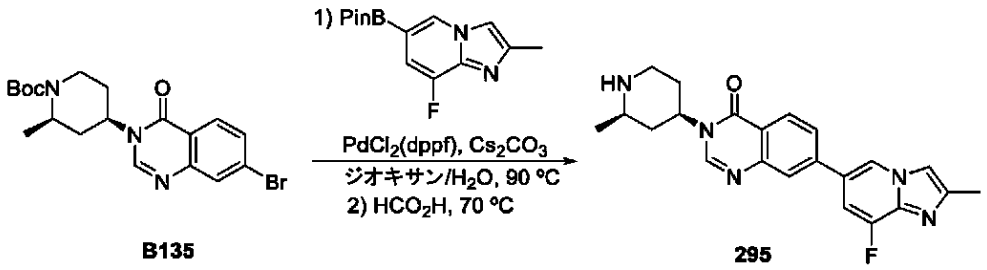
B134　　B135

７－ブロモキナゾリン－４（３Ｈ）－オン（３２０ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－２－メチル－４－（トシルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．０５ｇ、２．８４ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（５９０ｍｇ、４．２７ｍｍｏｌ）の混合物に、１，２－ジメトキシエタン（ＤＭＥ）（７．１１ｍＬ）を加えた。このように得られた懸濁液を１００℃にて７２時間撹拌し、次いで、酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、ｃｅｌｉｔｅを通して濾過した。濾過ケークを酢酸エチル（１５ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を得て、残渣をヘキサン中の０～５０％酢酸エチルの勾配を使用したシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。選択した画分を合わせ、真空中で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｒ）－４－（７－ブロモ－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）－２－メチルピペリジン－１－カルボキシレート（３４９ｍｇ、５８％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４２２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７３５】

化合物２９５の合成

【化５８０】



B135　　295

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｒ）－４－（７－ブロモ－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）－２－メチルピペリジン－１－カルボキシレート（１２０ｍｇ、０．２８４ｍｍｏｌ）、８－フルオロ－２－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（９２ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（２１ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（２７８ｍｇ、０．８５２ｍｍｏｌ）の混合物をジオキサン（３．４ｍＬ）及び水（３４０μＬ）に溶解した。反応混合物にアルゴンを１０分間泡立て、次いで、９０℃にて４時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル（４０ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$（２５ｍＬ）及びブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄した。有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣をヘキサン中の８０～１００％酢酸エチルの勾配を使用したシリカゲルカラム上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。選択した画分を合わせ、真空中で蒸発させ、固体を得た。このように得られ

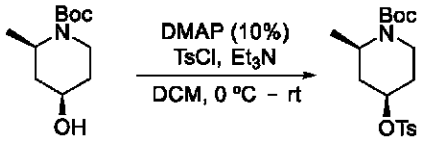
た固体に、未希釈のギ酸（５ｍＬ）を加え、勢いよく７０℃にて２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得て、残渣を、０．１％ギ酸添加物を有する水中の５～３０％ＭｅＣＮの勾配を使用したＣ１８カラム上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。選択した画分を合わせ、$(NH_4)_2CO_3$で中和し、凍結乾燥した。このように得られた固体をＤＣＭ（１０ｍＬ）及び０．２ＮのＮａＯＨ（１０ｍＬ）に懸濁させ、抽出し、相を分離した。水層をＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮し、７－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－３－（（２Ｒ，４Ｒ）－２－メチルピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（２５ｍｇ、２２％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$，３００ＭＨｚ）：δ ８．４１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），８．２３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ），８．２２（１Ｈ，ｓ），７．８８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．６９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ ＝８．３，１．９Ｈｚ），７．５２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝３．０，１．０Ｈｚ），７．２２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．１，１．５Ｈｚ），４．９６－５．０７（１Ｈ，ｍ），３．３５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ），２．９２－３．０１（２Ｈ，ｍ），２．５４（３Ｈ，ｓ），２．０５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ），１．８５－１．９９（１Ｈ，ｍ），１．５４－１．６６（１Ｈ，ｍ），１．２５（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）．

【０７３６】

実施例６８：化合物２９６の合成

中間体Ｂ１３６の合成

【化５８１】



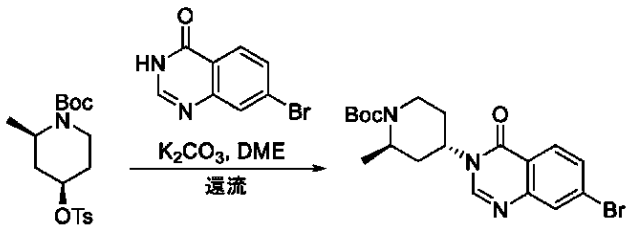
B136

（２Ｒ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシ－２－メチルピペリジン－１－カルボキシレート（１．００ｇ、４．４１ｍｍｏｌ）、ｐ－トルエンスルホニルクロリド（１．０１ｇ、５．３０ｍｍｏｌ）、及び４－ジメチルアミノピリジン（５３．９ｍｇ、０．４４１ｍｍｏｌ）の混合物をＤＣＭ（４４ｍＬ）に溶解し、次いで、氷浴中０℃へと冷却した。この混合物に、トリエチルアミン（１．８ｍＬ、１３．２ｍｍｏｌ）を滴下で添加した。反応混合物を室温へと温め、１８時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を酢酸エチル（７０ｍＬ）に溶解し、飽和NH_4Cl（３５ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$（３５ｍＬ）、及びブライン（３５ｍＬ）で洗浄した。有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣をヘキサン中の０～５０％酢酸エチルの勾配を使用したシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。選択した画分を合わせ、減圧下で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｒ）－２－メチル－４－（トシルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（３２２ｍｇ、２０％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：３９２．１［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０７３７】

中間体Ｂ１３７の合成

【化５８２】



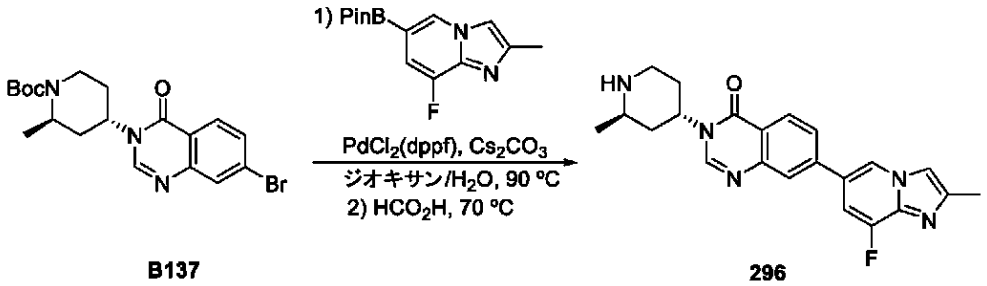
B136　　B137

７－ブロモキナゾリン－４（３Ｈ）－オン（９８ｍｇ、０．４３６ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｓ）－２－メチル－４－（トシルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（３２２ｍｇ、０．８７２ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（１８１ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）の混合物に、１，２－ジメトキシエタン（ＤＭＥ）（２．２ｍＬ）を加えた。このように得られた懸濁液を１００℃にて７２時間撹拌し、次いで、酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、ｃｅｌｉｔｅを通して濾過した。濾過ケークを酢酸エチル（１５ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を得て、残渣を、ヘキサン中の０～５０％酢酸エチルの勾配を使用したシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。選択した画分を合わせ、真空中で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－４－（７－ブロモ－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）－２－メチルピペリジン－１－カルボキシレート（１０５ｍｇ、５７％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４２２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７３８】

化合物２９６の合成

【化５８３】



B137　　296

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－（７－ブロモ－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）－２－メチルピペリジン－１－カルボキシレート（７６ｍｇ、０．１８１ｍｍｏｌ）、８－フルオロ－２－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（５８ｍｇ、０．２１２ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）（６．６ｍｇ、９．０μｍｏｌ）、及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（１７７ｍｇ、０．５４３ｍｍｏｌ）の混合物をジオキサン（２．８ｍＬ）及び水（２８０μＬ）に溶解した。反応混合物をアルゴンで１０分間パージし、次いで、９０℃にて４時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル（４０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２５ｍＬ）及びブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄した。有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、ＤＣＭ中の０～１０％メタノールの勾配を使用したシリカゲルカラム上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。選択した画分を合わせ、真空中で蒸発させ、固体を得た。このように得られた固体に、未希釈のギ酸（３ｍＬ）を加え、反応混合物を勢いよく７０℃にて２時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、０．１％ギ酸添加物を有する水中の５～３０％アセトニトリルの勾配を使用したＣ１８カラム上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。選択した画分を合わせ、（ＮＨ$_4$）$_2$ＣＯ$_3$で中和し、凍結乾燥した

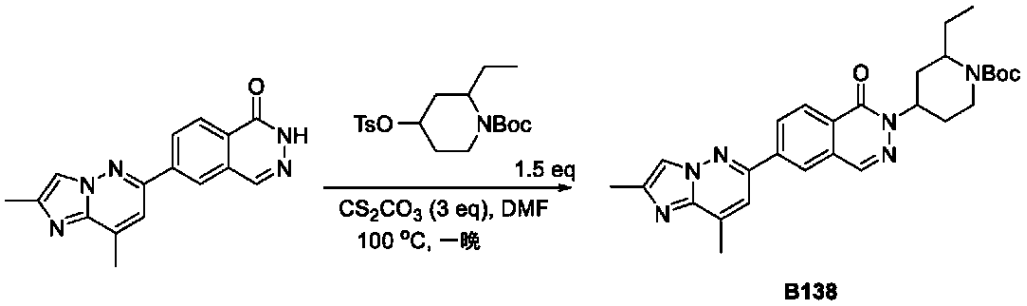
。このように得られた固体をＤＣＭ（１０ｍＬ）及び０．２ＮのＮａＯＨ（１０ｍＬ）に懸濁し、抽出し、相を分離した。水層をＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮し、７－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－３－（（２Ｒ，４Ｓ）－２－メチルピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（２６ｍｇ、３６％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$，３００ＭＨｚ）：δ　８．３９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），８．２３（１Ｈ，ｓ），８．２０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ），７．８５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．６７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．８Ｈｚ），７．５０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ），７．２０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．１，１．４Ｈｚ），５．２１－５．２９（１Ｈ，ｍ），３．５５－３．５８（１Ｈ，ｍ），３．１５－３．２２（１Ｈ，ｍ），３．０５（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝１２．８，３．８Ｈｚ），２．５１（３Ｈ，ｓ），２．０３－２．１３（２Ｈ，ｍ），１．８６－１．９３（２Ｈ，ｍ），１．３６（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ）．

【０７３９】

実施例６９：化合物３０４及び３０５の合成

中間体Ｂ１３８の合成

【化５８４】



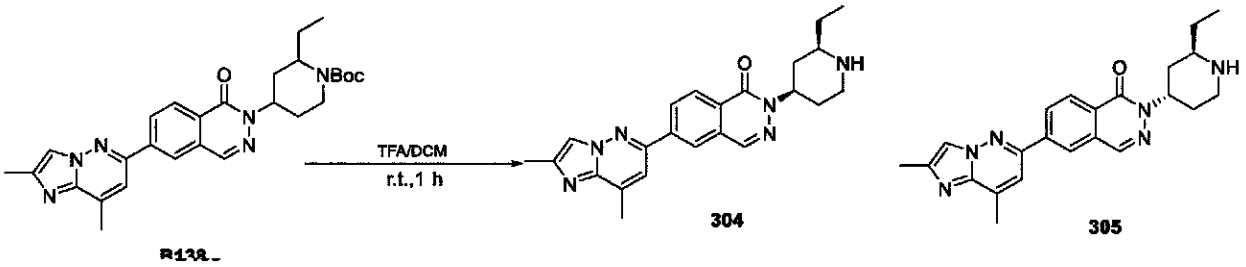
B138

ＤＭＦ（１．６ｍＬ）中の６－｛２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル｝－２Ｈ－フタラジン－１－オン（８０．０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ、１．００当量）、ｔｅｒｔ－ブチル２－エチル－４－［（４－メチルベンゼンスルホニル）オキシ］ピペリジン－１－カルボキシレート（１５７．９ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ、１．５当量）及びCs_2CO_3（２６８．４ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ、３当量）の混合物を１００℃にて一晩撹拌した。このように得られた混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、次いで、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾過の後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－｛２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル｝－１－オキソフタラジン－２－イル）－２－エチルピペリジン－１－カルボキシレート（６５ｍｇ、４７．０９％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：５０３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７４０】

化合物３０４及び３０５の合成

【化５８５】



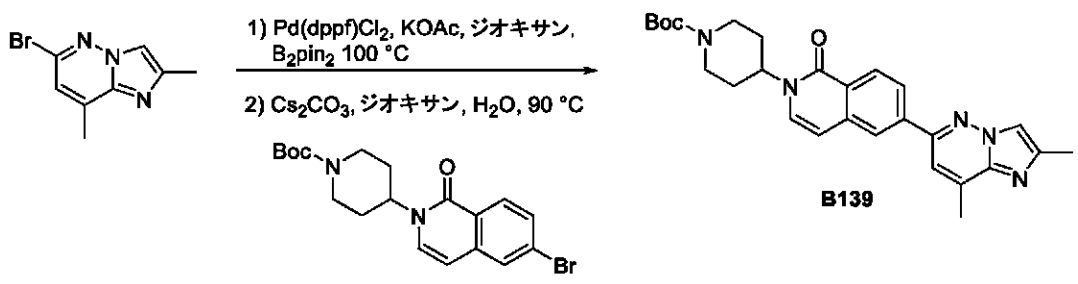
ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－｛２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル｝－１－オキソフタラジン－２－イル）－２－エチルピペリジン－１－カルボキシレート（６５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＴＦＡ（０．５ｍＬ）及びＤＣＭ（２ｍＬ）の混合物を室温にて１時間撹拌した。このように得られた混合物を真空下で濃縮し、残渣を得た。残渣をＣＨＩＲＡＬ－ＨＰＬＣ（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫＩＧ、２＊２５ｃｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：ＭｔＢＥ（０．１％ＤＥＡ）－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ；流量：２０ｍＬ／分；勾配：１３分で２５％Ｂ～２５％Ｂ）によって精製し、６－｛２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル｝－２－［（２Ｒ，４Ｒ）－２－エチルピペリジン－４－イル］フタラジン－１－オン（５．２ｍｇ、９．９５％）及び６－｛２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル｝－２－［（２Ｒ，４Ｓ）－２－エチルピペリジン－４－イル］フタラジン－１－オン（１．６ｍｇ、２．９６％）を固体として得た。化合物３０４：ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４０３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．６２－８．５５（ｍ，２Ｈ），８．４８（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．７Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），４．９８（ｔｔ，Ｊ＝１１．８，４．１Ｈｚ，１Ｈ），３．１０（ｄｔ，Ｊ＝１２．４，３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．７４－２．６３（ｍ，１Ｈ），２．６４（ｓ，３Ｈ），２．５０（ｓ，１Ｈ）２．４３（ｓ，３Ｈ），１．９０－１．６７（ｍ，３Ｈ），１．５１（ｑ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，１Ｈ），１．３８（ｄｄｐ，Ｊ＝２０．８，１４．０，６．９Ｈｚ，２Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．化合物３０５：ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４０３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．６３（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），８．５１（ｄｄ，Ｊ＝８．５，１．７Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｓ，１Ｈ），５．２５（ｔｔ，Ｊ＝８．３，４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．３０（ｓ，２Ｈ），３．２６（ｓ，１Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｄｔｄ，Ｊ＝１８．０，８．４，３．７Ｈｚ，２Ｈ），２．０５－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．９１（ｄｔ，Ｊ＝１３．７，５．３Ｈｚ，１Ｈ），１．７２（ｐ，Ｊ＝７．９，７．４Ｈｚ，２Ｈ），０．９６（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７４１】

実施例７０：化合物３０９の合成

中間体Ｂ１３９の合成

【化５８６】

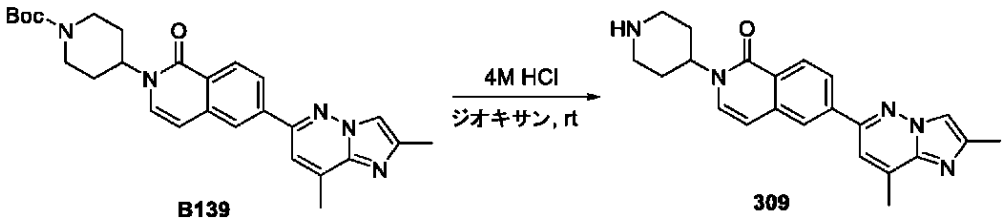


ジオキサン（４．３ｍＬ）中の６－ブロモ－２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン（１８８ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（２１１ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Ｃｌ_2$（４７ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（１８８ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃へと１．５時間加熱した。反応混合物に、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－ブロモ－１－オキソイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２６０ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）のジオキサン（３．５ｍＬ）溶液、それに続いて炭酸セシウム（６２４ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）及び水（０．９ｍＬ）をアルゴン下で加えた。このように得られた混合物を９０℃にて２時間加熱し、室温へと冷却し、溶離液としてＤＣＭ中の２０％メタノールを使用してｃｅｌｉｔｅを通して濾過した。揮発性物質を減圧下で蒸発させた。水（２０ｍＬ）及びＤＣＭ（２０ｍＬ）を加え、層を分離した。水層をＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、$Ｎａ_2ＳＯ_4$上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、ＤＣＭ中の０～１０％メタノールの勾配を使用したシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）－１－オキソイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２６７ｍｇ、８８％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４７４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７４２】

化合物３０９の合成

【化５８７】



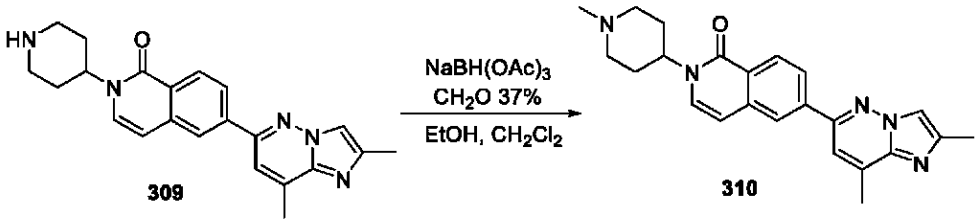
ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）－１－オキソイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２６７ｍｇ、５６４ｕｍｏｌ）のジオキサン（１１．３ｍＬ）溶液に、ジオキサン（１１．３ｍＬ、４５．１ｍｍｏｌ）中の４．０ＭのＨＣｌを加えた。このように得られた混合物を室温にて１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、$ＣＨ_2Ｃｌ_2$（３０ｍＬ）に溶解し、飽和$ＮａＨＣＯ_3$（１５ｍＬ）で洗浄した。水相をＤＣＭ（２×２０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、$Ｎａ_2ＳＯ_4$上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を、$ＣＨ_2Ｃｌ_2$中の０～２０％のＭｅＯＨ／$ＮＨ_4ＯＨ$（９：１）の勾配を使用したシリカゲルカートリッジ上で精製し、６－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）－２－（ピペリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（１６７ｍｇ、７９％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（$ＣＨＣｌ_3$－ｄ，４００ＭＨｚ）：$δ_H$ ８．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），８．０６－８．０３（２Ｈ，ｍ），７．８０（１Ｈ，ｓ），７．３４（１Ｈ，ｓ），７．２４（１Ｈ，ｓ），６．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），５．１２－５．１８（１Ｈ，ｍ），３．２５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ），２．８８（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ），２．７４（３Ｈ，ｓ），２．５５（３Ｈ，ｓ），１．９５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ），１．８３－１．７４（２Ｈ，ｍ）．

【０７４３】

実施例７１：化合物３１０の合成

化合物３１０の合成

【化５８８】



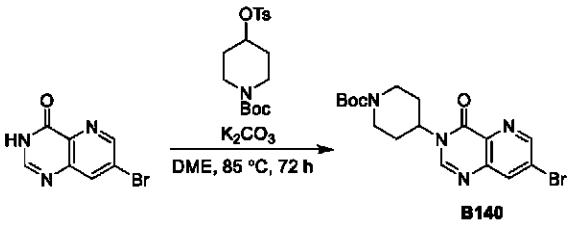
６－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）－２－（ピペリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（９０．０ｍｇ、２２９ｕｍｏｌ）、CH_2Cl_2（１．０ｍＬ）のエタノール（０．２ｍＬ）溶液に、ホルムアルデヒド３７％の水（８５．２ｕＬ、１．１４ｍｍｏｌ）溶液を加えた。混合物を室温にて１時間撹拌した。次いで、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（２９１ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温にてさらに２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで、CH_2Cl_2（３０ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、溶媒を真空中で除去し、残渣を得た。残渣を、CH_2Cl_2中の０～２０％メタノールの勾配を使用したシリカゲルカラム上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、６－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（６３．０ｍｇ、７１％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３８８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CHCl_3$－ｄ，４００ＭＨｚ）：δ_H ８．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），８．０４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ），７．８０（１Ｈ，ｓ），７．３３（１Ｈ，ｓ），７．２３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），６．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），５．０７（１Ｈ，ｐ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），３．０２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ），２．７４（３Ｈ，ｓ），２．５５（３Ｈ，ｓ），２．３６（３Ｈ，ｓ），２．２４（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），１．９４（４Ｈ，ｓ）．

【０７４４】

実施例７２：化合物３１１の合成

中間体Ｂ１４０の合成

【化５８９】



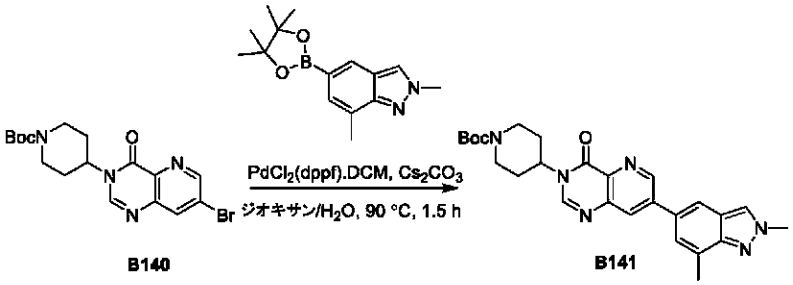
ＤＭＥ（８．０ｍＬ）中の７－ブロモピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（０．２５ｇ、１．１ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（トシルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．２ｇ、３．３ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（０．３１ｇ、２．２ｍｍｏｌ）の混合物を８５℃へと７２時間加熱し、次いで、室温へと冷却した。反応混合物を濾過し、揮発性物質を減圧下で蒸発させた。水（２０ｍＬ）及びＤＣＭ（２０ｍＬ）を加え、層を分離した。水層をＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、ヘキサン中の０～１００％酢酸エチルの勾配を使用したシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－ブロモ－４－オキソピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－３（４Ｈ）イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．１１ｇ、２４％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４３１．１［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

。

【０７４５】

中間体Ｂ１４１の合成

【化５９０】

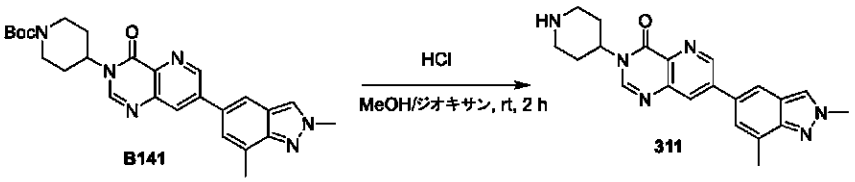


ジオキサン（４．０ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）の混合物中のｔｅｒｔ－ブチル４－（７－ブロモ－４－オキソピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－３（４Ｈ）イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１０８ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、２，７－ジメチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２Ｈ－インダゾール（１０８ｍｇ、０．３９６ｍｍｏｌ）、$Ｃｓ_{2}ＣＯ_{3}$（２１５ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）、及び$Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ_{2}$・ＤＣＭ（２２ｍｇ、０．０２６４ｍｍｏｌ）の混合物を９０℃へと１．５時間加熱し、次いで、室温へと冷却した。反応混合物を、ＤＣＭ中の１０％メタノールを溶離液として使用してＣｅｌｉｔｅ上で濾過した。揮発性物質を減圧下で蒸発させた。粗材料を、酢酸エチル中の０～１０％メタノールの勾配を使用したシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－オキソピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１０１ｍｇ、８１％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４７５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７４６】

化合物３１１の合成

【化５９１】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－オキソピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１０１ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）のメタノール（８．０ｍＬ）溶液に、ジオキサン（７．０ｍＬ、２８ｍｍｏｌ）中の４ＭのＨＣｌ溶液を加えた。反応混合物を室温にて２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で蒸発させた。$ＮａＨＣＯ_{3}$（２０ｍＬ）及びＤＣＭ（３０ｍＬ）の水溶液を加え、層を分離した。水層をＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、ＤＣＭ中の０～２０％ＭｅＯＨ：$Ｅｔ_{3}Ｎ$（２：１比）の勾配を使用したシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含有する画分を集め、減圧下で蒸発させた。水（１０ｍＬ）及びＤＣＭ（１０ｍＬ）を加え、層を分離した。水層をＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、７－（２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－３－（ピペリジン－４－イル）ピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（４８ｍｇ、６０％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．$^{1}Ｈ$　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$，４００ＭＨｚ）：$δ_{Ｈ}$　９

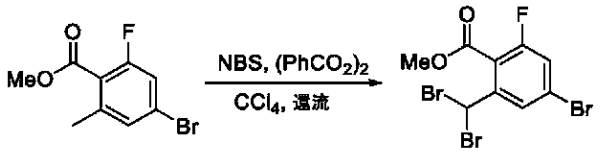
．２０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），８．５３（１Ｈ，ｓ），８．４６（１Ｈ，ｓ），８．３１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），８．１２（１Ｈ，ｓ），７．５６（１Ｈ，ｓ），４．７２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ），４．２２（３Ｈ，ｓ），３．１０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ），２．６０－２．６６（５Ｈ，ｍ），１．８０－１．９８（４Ｈ，ｍ）．

【０７４７】

実施例７３：化合物３１２の合成

中間体Ｂ１４２の合成

【化５９２】



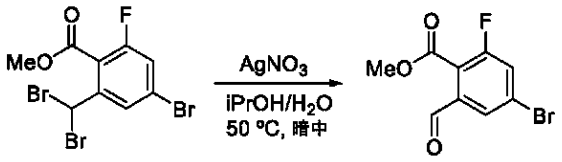
B142

メチル４－ブロモ－２－フルオロ－６－メチルベンゾエート（１．００ｇ、３．９７ｍｍｏｌ）及びＮ－ブロモスクシンイミド（１．５７ｇ、８．７３ｍｍｏｌ）をCCl_4（２６ｍＬ）に溶解した。反応混合物に、過酸化ベンゾイル（６４．１ｍｇ、０．１９８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を一晩加熱還流させ、次いで、室温に冷却し、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈した。有機相を１Ｍの$Na_2S_2O_3$（５０ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$（５０ｍＬ）、及びブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄した。有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣
を、ヘキサン中の０～２０％酢酸エチルの勾配を使用したシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、メチル４－ブロモ－２－（ジブロモメチル）－６－フルオロベンゾエート（８６０ｍｇ、５４％）を油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４０４．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７４８】

中間体Ｂ１４３の合成

【化５９３】



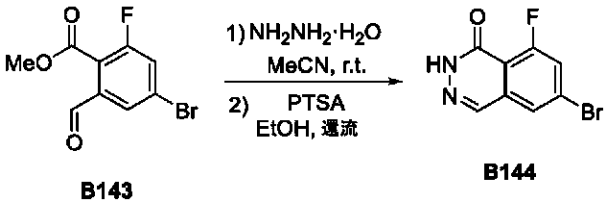
B142 B143

メチル４－ブロモ－２－（ジブロモメチル）－６－フルオロベンゾエート（３６０ｍｇ、０．８８９ｍｍｏｌ）のイソプロパノール（７．１ｍＬ）及び水（１．８ｍＬ）溶液に、硝酸銀（４５３ｍｇ、２．６７ｍｍｏｌ）を加えた。このように得られた懸濁液を５０℃にて暗中一晩撹拌した。溶離液として酢酸エチルを使用して、反応混合物をｃｅｌｉｔｅを通して濾過した。濾液を真空中で濃縮乾燥し、メチル４－ブロモ－２－フルオロ－６－ホルミルベンゾエート（１９４ｍｇ、８４％）のエステル及びカルボン酸の１：１混合物を得て、これを調製した通りに使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：２６０．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$（エステル）、２４６．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$（酸）。

【０７４９】

中間体Ｂ１４４の合成

【化５９４】



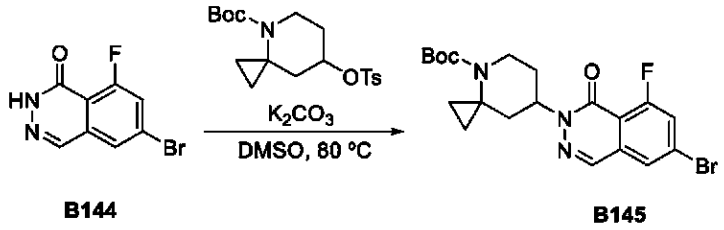
B143　　B144

６－ブロモ－８－フルオロフタラジン－１（２Ｈ）－オン（１９４ｍｇ、０．７４３ｍｍｏｌ）に、アセトニトリル（５ｍＬ）、それに続いてヒドラジン一水和物（４８．４ｍｇ、０．９６６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温にて５分間撹拌し、沈殿物が形成された。沈殿物を真空濾過によって集め、固体を冷たいアセトニトリル（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで、高真空下にて１時間乾燥させた。このように得られた固体をエタノール（５ｍＬ）に溶解し、溶液にｐ－トルエンスルホン酸（７．１ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を７２時間加熱還流させ、次いで、酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（３０ｍＬ）、及びブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄した。有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮し、６－ブロモ－８－フルオロフタラジン－１（２Ｈ）－オン（２１０ｍｇ、９７％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：２４２．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７５０】

中間体Ｂ１４５の合成

【化５９５】



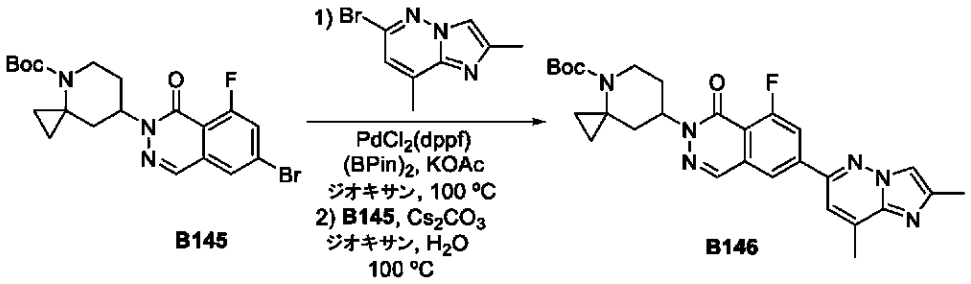
B144　　B145

６－ブロモ－８－フルオロフタラジン－１（２Ｈ）－オン（２１０ｍｇ、０．８６４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－（トシルオキシ）－４－アザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（６５９ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＭＳＯ（４．３ｍＬ）、それに続いてK_2CO_3（５１２ｇ、３．７０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃にて４８時間加熱し、次いで、酢酸エチル（７５ｍＬ）で希釈し、飽和NH_4Cl（５０ｍＬ）、ＮａＨＣＯ$_3$（５０ｍＬ）、及びブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄した。有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を、ヘキサン中の１０～１００％酢酸エチルの勾配を使用したシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル７－（６－ブロモ－８－フルオロ－１－オキソフタラジン－２（１Ｈ）－イル）－４－アザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（３４ｍｇ、９％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４７４．１［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０７５１】

中間体Ｂ１４６の合成

【化５９６】

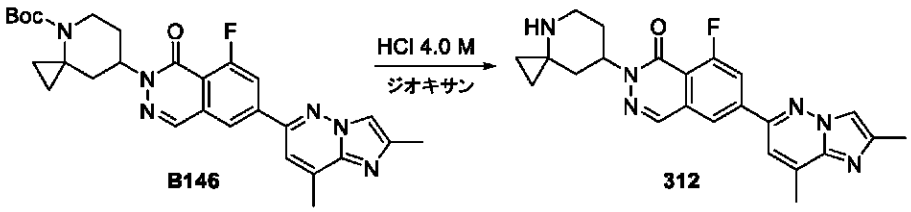


６－ブロモ－２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン（４３ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（５０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）（１１ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（４５ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）の混合物をジオキサン（７５０μＬ）に溶解し、このように得られた混合物にアルゴンを１０分間泡立てた。反応混合物を１００℃にて１時間加熱し、次いで、冷却した。反応混合物に、ジオキサン（０．６μＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル７－（６－ブロモ－８－フルオロ－１－オキソフタラジン－２（１Ｈ）－イル）－４－アザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（３４ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）、それに続いて水（２００μＬ）中のＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（２２５ｍｇ、０．６９０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃にて２時間加熱し、次いで、酢酸エチル（２５ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２０ｍＬ）及びブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄した。次いで、有機相を真空下で濾過し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を、水中の５０～１００％アセトニトリルの勾配を使用したＣ１８カラム上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル７－（６－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）－８－フルオロ－１－オキソフタラジン－２（１Ｈ）－イル）－４－アザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（１３ｍｇ、３３％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：５１９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０７５２】

化合物３１２の合成

【化５９７】



ｔｅｒｔ－ブチル７－（６－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）－８－フルオロ－１－オキソフタラジン－２（１Ｈ）－イル）－４－アザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（１３ｍｇ、２５μｍｏｌ）に、ジオキサン（１．５ｍＬ）中の４．０ＭのＨＣｌを加えた。反応混合物を勢いよく室温にて２時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣をＤＣＭ（２０ｍＬ）及び０．２５ＭのＮａＯＨ（２０ｍＬ）に分配し、撹拌して、中和した。相を分離した、水相をＤＣＭ（２×２０ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮し、６－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）－８－フルオロ－２－（４－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン（１０ｍｇ、９５％）を固体とし

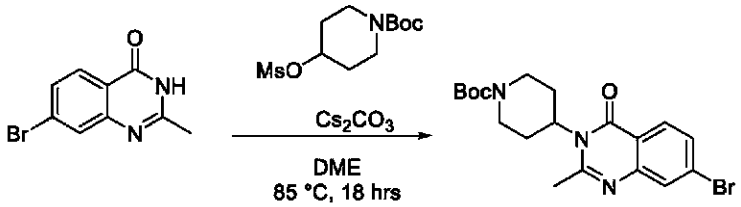
て得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４１９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，３００ＭＨｚ）：δ ８．２６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ），８．０６（２Ｈ，ｓ），７．８３（１Ｈ，ｓ），７．３４（１Ｈ，ｓ），５．３７（１Ｈ，ｍ），３．６７－３．７９（１Ｈ，ｍ），３．２４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ），３．０２（１Ｈ，ｍ），２．７８（３Ｈ，ｓ），２．５８（３Ｈ，ｓ），２．４０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ），１．９８（２Ｈ，ｍ），０．７４（２Ｈ，ｍ），０．５６（２Ｈ，ｍ）．

【０７５３】

実施例７４：化合物３１３の合成

中間体Ｂ１４７の合成

【化５９８】



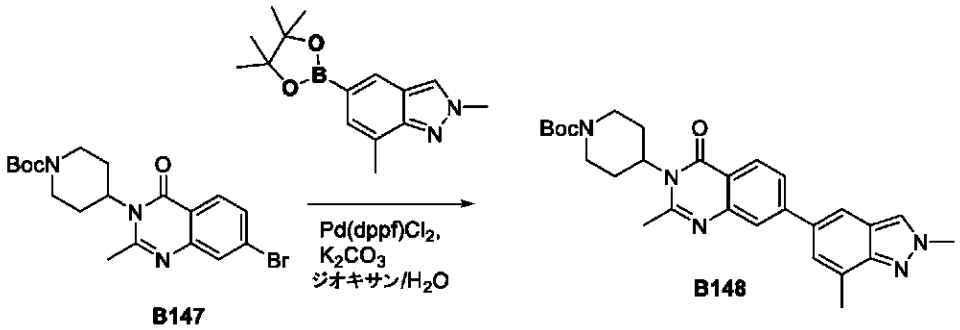
B147

７－ブロモ－２－メチルキナゾリン－４（３Ｈ）－オン（３００ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）のＤＭＥ（５．８ｍＬ）溶液に、０℃にて窒素雰囲気下にてＣｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１．１７ｇ、３．５８ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル４－（（メチルスルホニル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートを加えた。反応混合物を８５℃にて１８時間撹拌した。酢酸エチル（１００ｍＬ）及びＮＨ$_{4}$Ｃｌ（飽和）（５０ｍｌ）を加えた。有機層を分離し、ＮＨ$_{4}$Ｃｌ（飽和）（５０ｍｌ）、ＮａＨＣＯ$_{3}$（飽和）（５０ｍｌ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を２０～１００％の酢酸エチル／ヘキサンで溶出する順相クロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－ブロモ－２－メチル－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（９１ｍｇ、１８％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４２２．１、４２４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７５４】

中間体Ｂ１４８の合成

【化５９９】



B147　　B148

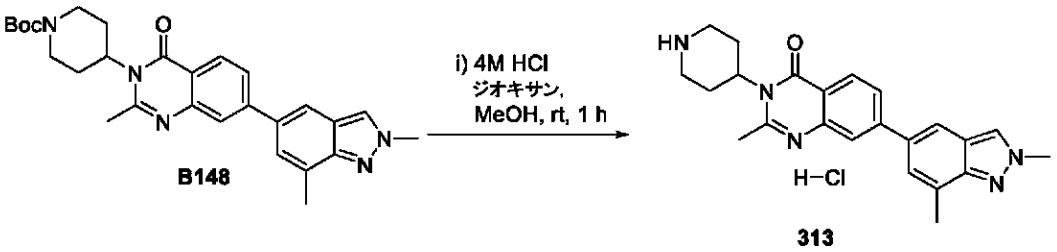
ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－ブロモ－２－メチル－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（９０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）及び２，７－ジメチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２Ｈ－インダゾール（７０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）のジオキサン（２ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）懸濁液をアルゴンで脱気した。次いで、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（８８ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）を反応混合物に加え、それに続いてＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$－ＤＣＭ（

１５ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）を加えた。このように得られた溶液を１００℃にてアルゴン雰囲気下で２時間撹拌した。反応混合物を２０～８０％のアセトニトリル／水（０．１％ＨＣｌ）で溶出するＣ１８カートリッジを使用して精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－メチル－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、９６％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４８８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７５５】

化合物３１３の合成

【化６００】



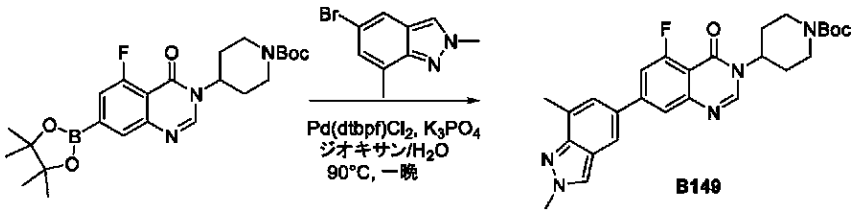
ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－メチル－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）のメタノール（１．０ｍＬ）及びＤＣＭ（０．５ｍＬ）溶液に、ジオキサン（２．０ｍＬ）中の４ＭのＨＣｌを加えた。反応混合物を室温にて１時間撹拌し、沈殿物が形成された。沈殿物を集め、ＥｔＯＡｃ（２．０ｍＬ×２）で洗浄し、次いで、水（２ｍＬ）に溶解し、凍結乾燥し、７－（２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－メチル－３－（ピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オンを固体（１９ｍｇ、２４％）として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３８８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ$_{H}$　９．２３（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），８．５７（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），８．４５（１Ｈ，ｓ），８．１６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），８．０７（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），７．９４－７．９６（２Ｈ，ｍ），７．４２（１Ｈ，ｓ），４．５４（１Ｈ，ｍ），４．２０（３Ｈ，ｓ），３．３８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ），３．０８（２Ｈ，ｍ），２．８９（５Ｈ，ｍ），２．５８（３Ｈ，ｓ），２．０２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ）．

【０７５６】

実施例７５：化合物２３２の合成

中間体Ｂ１４９の合成

【化６０１】



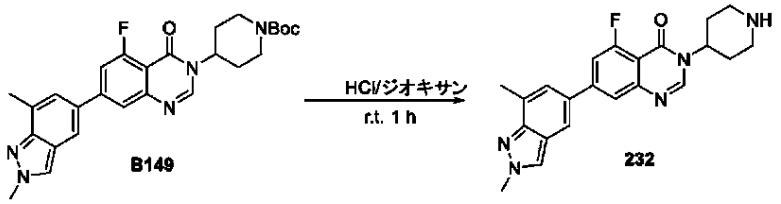
ジオキサン／水（３ｍＬ、５：１）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［５－フルオロ－４－オキソ－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）キナゾリン－３－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１００．００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、１．００当量）及び５－ブロモ－２，７－ジメチルインダゾール（５７．０６ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、１．２０当量）の撹拌した混合物に、Ｐｄ（ＤｔＢＰＦ）Ｃｌ$_{2}$（１３．７７ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、０．１０当量）及びＫ$_{3}$ＰＯ$_{4}$（１３４．

５３ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ、３．００当量）を加えた。反応混合物を９０℃にて窒素雰囲気下にて一晩撹拌し、次いで、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和ＮａＣｌ（１×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾過の後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－［７－（２，７－ジメチルインダゾール－５－イル）－５－フルオロ－４－オキソキナゾリン－３－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（６１．００ｍｇ、５８．７４％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４９２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７５７】

化合物２３２の合成

【化６０２】



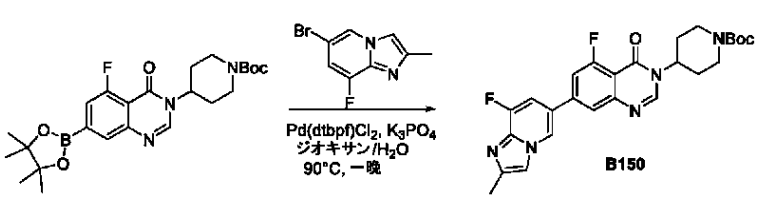
１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［７－（２，７－ジメチルインダゾール－５－イル）－５－フルオロ－４－オキソキナゾリン－３－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（６１．００ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＨＣｌ（気体）の混合物を室温にて１時間撹拌した。このように得られた混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０＊１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：アセトニトリル；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で５％Ｂ～３５％Ｂ）によって精製し、７－（２，７－ジメチルインダゾール－５－イル）－５－フルオロ－３－（ピペリジン－４－イル）キナゾリン－４－オン（２５．９０ｍｇ、５３．３２％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．４５（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝１２．７，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｔｔ，Ｊ＝１２．０，３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｓ，３Ｈ），３．１４－３．０５（ｍ，２Ｈ），２．６６－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．５９（ｓ，３Ｈ），２．２７（ｓ，１Ｈ），１．８９（ｑｄ，Ｊ＝１２．０，４．０Ｈｚ，２Ｈ），１．８１－１．７３（ｍ，２Ｈ）．

【０７５８】

実施例７６：化合物２３０の合成

中間体Ｂ１５０の合成

【化６０３】



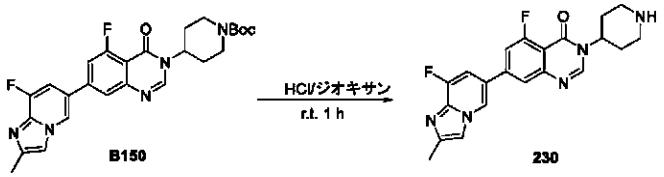
ジオキサン／水（３．００ｍＬ、５：１）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［５－フルオロ－４－オキソ－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）キナゾリン－３－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２００．００ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－ブロモ－８－フルオロ－２－メチルイミダ

ゾ［１，２－ａ］ピリジン（１１６．１３ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ、１．２０当量）の撹拌した混合物に、Ｐｄ（ＤｔＢＰＦ）Cl_2（２７．５４ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ、０．１０当量）及びK_3PO_4（２６９．０６ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ、３．００当量）を加えた。反応混合物を９０℃にて窒素雰囲気下にて一晩撹拌した。水層を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和ＮａＣｌ（１×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾過の後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－フルオロ－７－｛８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル｝－４－オキソキナゾリン－３－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１４０．００ｍｇ、６６．８７％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４９６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７５９】

化合物２３０の合成

【化６０４】



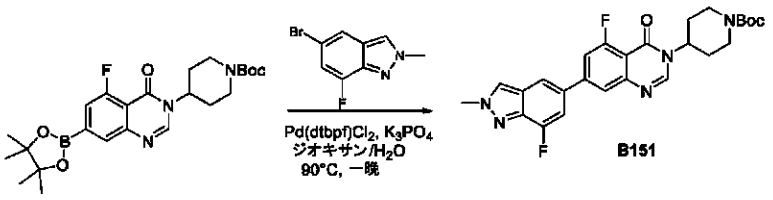
１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－フルオロ－７－｛８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル｝－４－オキソキナゾリン－３－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（７０．００ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＨＣｌ（気体）の混合物を室温にて１時間撹拌した。このように得られた混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０＊１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：アセトニトリル；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で５％Ｂ～５８％Ｂ）によって精製し、５－フルオロ－７－｛８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル｝－３－（ピペリジン－４－イル）キナゾリン－４－オン（２１．１０ｍｇ、３７．７７％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．０８（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．４９（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄｄ，Ｊ＝３．２，１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．７，２．８，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．７，２．８，１．７Ｈｚ，１Ｈ），４．６６（ｔｔ，Ｊ＝１２．１，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０９（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，２Ｈ），２．６０（ｔｄ，Ｊ＝１２．２，２．５Ｈｚ，２Ｈ），２．３９（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，３Ｈ），１．８９（ｑｄ，Ｊ＝１１．９，４．０Ｈｚ，２Ｈ），１．８１－１．７４（ｍ，２Ｈ）．

【０７６０】

実施例７７：化合物３１４の合成

中間体Ｂ１５１の合成

【化６０５】

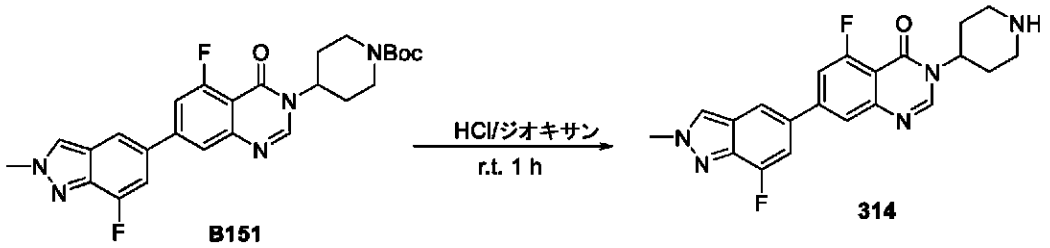


ジオキサン／水（３ｍＬ、５：１）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［５－フルオロ－４－オキソ－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）キナゾリン－３－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１００．００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、１．００当量）及び５－ブロモ－７－フルオロ－２－メチルインダゾール（５８．０７ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、１．２０当量）の撹拌した混合物に、K_3PO_4（１３４．５３ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ、３．００当量）及び$Pd(DtBPF)Cl_2$（１３．７７ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、０．１０当量）を加えた。反応混合物を９０℃にて窒素雰囲気下にて一晩撹拌した。このように得られた混合物を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和ＮａＣｌ（１×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾過の後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－フルオロ－７－（７－フルオロ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（８０．００ｍｇ、７６．４２％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４９６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７６１】

化合物３１４の合成

【化６０６】



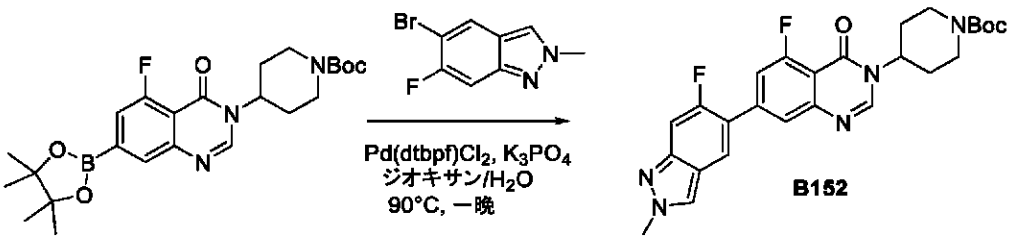
１，４－ジオキサン（５ｍｌ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－フルオロ－７－（７－フルオロ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（８０．００ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＨＣｌ（気体）の混合物を室温にて１時間撹拌した。このように得られた混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０＊１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：アセトニトリル；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で５％Ｂ～５５％Ｂ）によって精製し、５－フルオロ－７－（７－フルオロ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－３－（ピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（４２．６０ｍｇ、６６．７３％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．６１（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄｄ，Ｊ＝１２．１，１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｔｔ，Ｊ＝１２．１，４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｓ，３Ｈ），３．１３－３．０６（ｍ，２Ｈ），２．６１（ｔｄ，Ｊ＝１２．２，２．５Ｈｚ，２Ｈ），１．８９（ｑｄ，Ｊ＝１１．９，４．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７７（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，３．７Ｈｚ，２Ｈ）．

【０７６２】

実施例７８：化合物３１５の合成

中間体Ｂ１５２の合成

【化６０７】

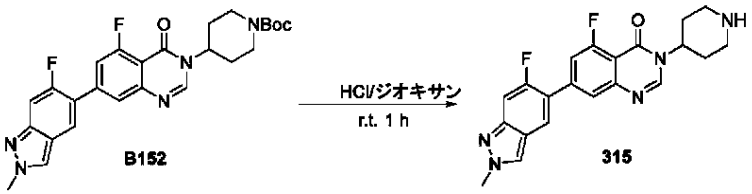


ジオキサン／水（３ｍＬ、５：１）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［５－フルオロ－４－オキソ－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）キナゾリン－３－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１００．００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、１．００当量）及び５－ブロモ－６－フルオロ－２－メチルインダゾール（５８．０７ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、１．２０当量）の撹拌した混合物に、Ｐｄ（ＤｔＢＰＦ）Cl_2（２７．５４ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ、０．１０当量）及びK_3PO_4（１３４．５３ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ、３．００当量）を加えた。反応混合物を９０℃にて窒素雰囲気下にて一晩撹拌した。このように得られた混合物を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和ＮａＣｌ（１×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾過の後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－フルオロ－７－（６－フルオロ－２－メチルインダゾール－５－イル）－４－オキソキナゾリン－３－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（６０．００ｍｇ、５７．３１％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４９６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７６３】

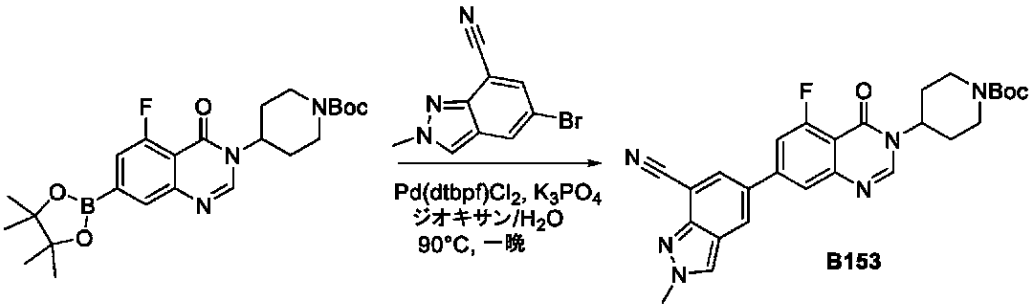
化合物３１５の合成

【化６０８】



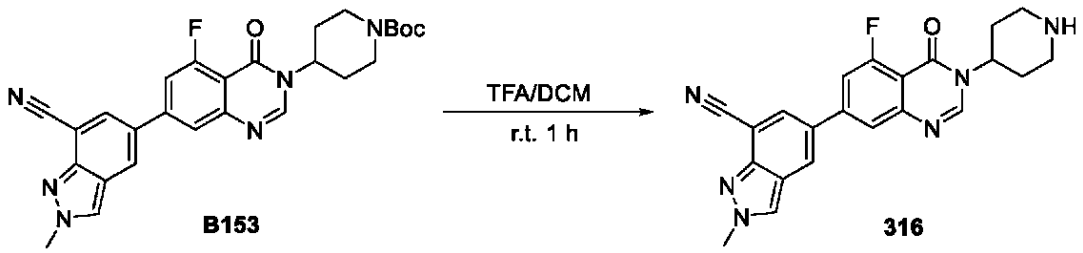
１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［５－フルオロ－７－（６－フルオロ－２－メチルインダゾール－５－イル）－４－オキソキナゾリン－３－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（６０．００ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＨＣｌ（気体）の混合物を室温にて１時間撹拌した。このように得られた混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤカラム、３０＊１５０ｍｍ、５ｕｍ、ｎ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：アセトニトリル；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で５％Ｂ～３６％Ｂ）によって精製し、５－フルオロ－７－（６－フルオロ－２－メチルインダゾール－５－イル）－３－（ピペリジン－４－イル）キナゾリン－４－オン（３４．９０ｍｇ、７２．８９％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．５０（ｄ，Ｊ＝１６．７Ｈｚ，２Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｍ，１Ｈ），７．４８（ｍ，１Ｈ），４．６８（ｔｔ，Ｊ＝１２．０，３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｓ，３Ｈ），３．１３－３．０６（ｍ，２Ｈ），２．６１（ｔｄ，Ｊ＝１２．２，２．５Ｈｚ，２Ｈ），１．８９（ｑｄ，Ｊ＝１１．９，４．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７７（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，２Ｈ）．

【０７６４】
実施例７９：化合物３１６の合成
中間体Ｂ１５３の合成
【化６０９】



ジオキサン／水（３ｍＬ、５：１）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［５－フルオロ－４－オキソ－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）キナゾリン－３－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１００．００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、１．００当量）及び５－ブロモ－２－メチルインダゾール－７－カルボニトリル（５９．８５ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、１．２０当量）の混合物に、Ｐｄ（ｄｔＢＰＦ）Ｃｌ$_2$（１３．７７ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、０．１０当量）及びＫ$_3$ＰＯ$_4$（１３４．５３ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ、３．００当量）を少しずつ９０℃にて窒素雰囲気下にて加えた。このように得られた混合物を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和ＮａＣｌ（１×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過した。濾過の後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－［７－（７－シアノ－２－メチルインダゾール－５－イル）－５－フルオロ－４－オキソキナゾリン－３－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（６５．００ｍｇ、６１．２２％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：５０３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７６５】
化合物３１６の合成
【化６１０】



ＤＣＭ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［７－（７－シアノ－２－メチルインダゾール－５－イル）－５－フルオロ－４－オキソキナゾリン－３－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（６５．００ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＴＦＡ（０．５ｍＬ）の混合物を室温にて１時間撹拌した。このように得られた混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０＊１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：アセトニトリル；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で５％Ｂ～４５％Ｂ）によって精製し、５－［５－フルオロ－４－オキソ－３－（ピペリジン－４－イル）キナゾリン－７－イル］－２－メチルインダゾール－７－カルボニトリル（２０．１０ｍｇ、３８．６２％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）

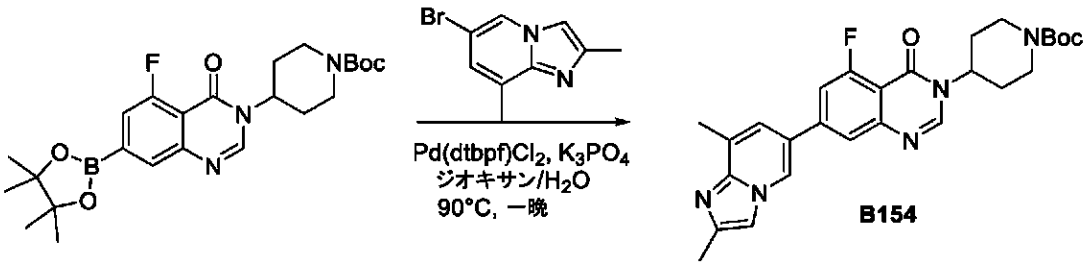
：４０３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．７５（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．５１－８．４３（ｍ，２Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，１．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｔｔ，Ｊ＝１２．１，３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｓ，３Ｈ），３．１３－３．０６（ｍ，２Ｈ），２．６１（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．８９（ｑｄ，Ｊ＝１２．０，４．０Ｈｚ，２Ｈ），１．８２－１．７３（ｍ，２Ｈ）．

【０７６６】

実施例８０：化合物３１７の合成

中間体Ｂ１５４の合成

【化６１１】

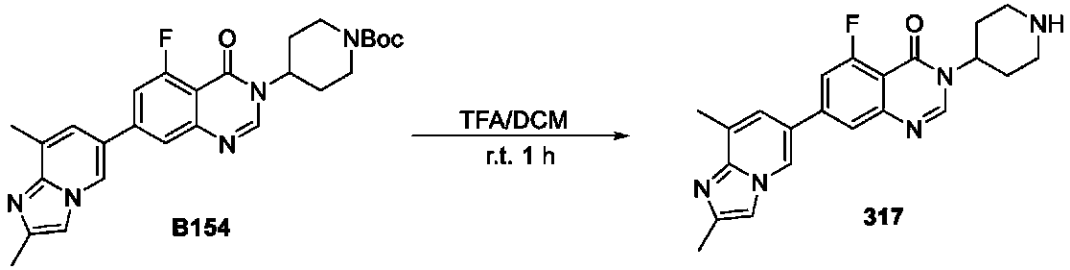


ジオキサン／水（３ｍＬ、５：１）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［５－フルオロ－４－オキソ－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）キナゾリン－３－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１００．００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－ブロモ－２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（５７．０６ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、１．２０当量）の撹拌した混合物に、Ｐｄ（ＤｔＢＰＦ）Ｃｌ$_{2}$（１３．７７ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、０．１０当量）及びＫ$_{3}$ＰＯ$_{4}$（１３４．５３ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ、３．００当量）を少しずつ９０℃にて窒素雰囲気下にて加えた。このように得られた混合物を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和ＮａＣｌ（１×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過した。濾過の後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－｛２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル｝－５－フルオロ－４－オキソキナゾリン－３－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（５０．００ｍｇ、４８．１５％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４９２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７６７】

化合物３１７の合成

【化６１２】



ＤＣＭ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（７－｛２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル｝－５－フルオロ－４－オキソキナゾリン－３－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（５０．００ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ、１．００当量）及

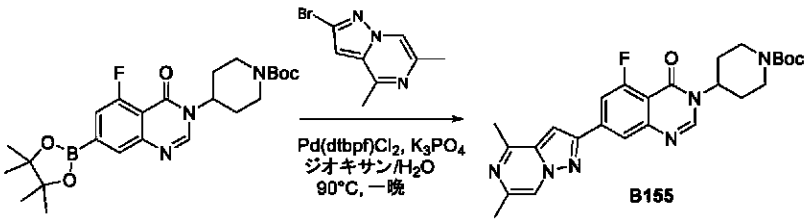
びＴＦＡ（０．５ｍＬ）の混合物を室温にて１時間撹拌した。このように得られた混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０＊１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：アセトニトリル；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で５％Ｂ～３５％Ｂ）によって精製し、７－｛２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル｝－５－フルオロ－３－（ピペリジン－４－イル）キナゾリン－４－オン（１７．８０ｍｇ、４４．７１％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．００（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄｄ，Ｊ＝１４．６，１．５Ｈｚ，２Ｈ），７．５７（ｔ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｔｔ，Ｊ＝１２．０，３．９Ｈｚ，１Ｈ），３．０９（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，２Ｈ），２．６６－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），１．８９（ｑｄ，Ｊ＝１２．０，４．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）．

【０７６８】

実施例８１：化合物３１８の合成

中間体Ｂ１５５の合成

【化６１３】



ジオキサン／水（３ｍＬ、５：１）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［５－フルオロ－４－オキソ－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）キナゾリン－３－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１００．００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、１．００当量）及び２－ブロモ－４，６－ジメチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（５７．３１ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、１．２０当量）の撹拌した混合物に、Ｐｄ（ＤｔＢＰＦ）Ｃｌ$_2$（１３．７７ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、０．１０当量）及びＫ$_3$ＰＯ$_4$（１３４．５３ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ、３．００当量）を加えた。反応混合物を９０℃にて窒素雰囲気下にて一晩撹拌した。このように得られた混合物を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和ＮａＣｌ（１×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過した。濾過の後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－｛４，６－ジメチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル｝－５－フルオロ－４－オキソキナゾリン－３－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（７５．００ｍｇ、７２．０８％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４９３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７６９】

化合物３１８の合成

【化６１４】



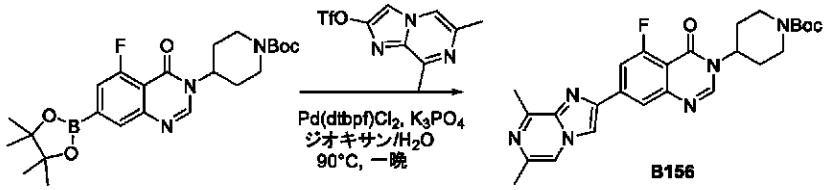
１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（７－｛４，６－ジメチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル｝－５－フルオロ－４－オキソキナゾリン－３－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（７５．００ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＨＣｌ（気体）の混合物を室温にて１時間撹拌した。このように得られた混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０＊１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：アセトニトリル；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で５％Ｂ～３５％Ｂ）によって精製し、７－｛４，６－ジメチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル｝－５－フルオロ－３－（ピペリジン－４－イル）キナゾリン－４－オン（１６．９０ｍｇ、２８．２８％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．５５（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），８．４９（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄｄ，Ｊ＝１２．１，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．１，８．２，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０９（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，２Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），２．６６－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．４４（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，３Ｈ），２．３３（ｍ，１Ｈ），１．８９（ｑｄ，Ｊ＝１１．９，４．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，２Ｈ）．

【０７７０】

実施例８２：化合物３１９の合成

中間体Ｂ１５６の合成

【化６１５】

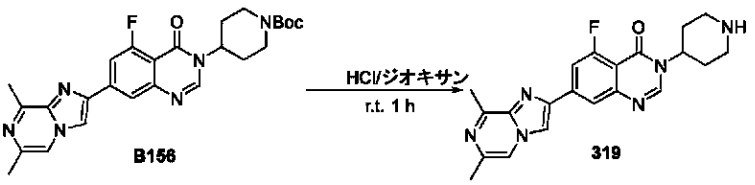


ジオキサン／水（３ｍＬ、５：１）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［５－フルオロ－４－オキソ－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）キナゾリン－３－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１００．００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、１．００当量）及び８－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－２－イルトリフルオロメタンスルホネート（７１．２９ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、１．２０当量）の撹拌した混合物に、Ｐｄ（ＤｔＢＰＦ）Ｃｌ$_2$（１３．７７ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、０．１０当量）及びＫ$_3$ＰＯ$_4$（１３４．５３ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ、３．００当量）を加えた。反応混合物を９０℃にて窒素雰囲気下にて一晩撹拌した。このように得られた混合物を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和ＮａＣｌ（１×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過した。濾過の後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－フルオロ－７－｛８－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－２－イル｝－４－オキソキナゾリン－３－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（８０．００ｍｇ、７９．１３％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４９３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７７１】

化合物３１９の合成

【化６１６】



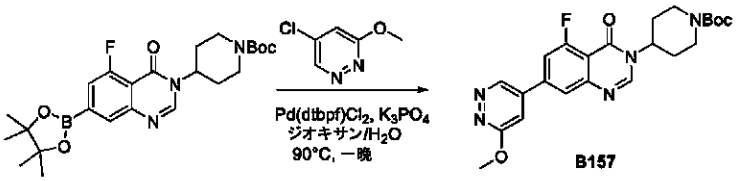
１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－フルオロ－７－｛８－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－２－イル｝－４－オキソキナゾリン－３－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（８０．００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＨＣｌ（気体）の混合物を室温にて１時間撹拌した。このように得られた混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０＊１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で５％Ｂ～３２％Ｂ）によって精製し、５－フルオロ－７－｛８－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－２－イル｝－３－（ピペリジン－４－イル）キナゾリン－４－オン（１７．８０ｍｇ、２８．１４％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．７５（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６６（ｔｔ，Ｊ＝１２．１，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．１３－３．０５（ｍ，２Ｈ），２．７７（ｓ，３Ｈ），２．７４（ｓ，２Ｈ），２．４０（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，３Ｈ），１．８９（ｑｄ，Ｊ＝１１．９，４．０Ｈｚ，２Ｈ），１．８２－１．７４（ｍ，２Ｈ）．

【０７７２】

実施例８３：化合物３２０の合成

中間体Ｂ１５７の合成

【化６１７】



ジオキサン／水（３ｍＬ、５：１）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［５－フルオロ－４－オキソ－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）キナゾリン－３－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１００．００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、１．００当量）及び５－クロロ－３－メトキシピリダジン（３６．６５ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、１．２０当量）の撹拌した混合物に、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$（１３４．５３ｍｇ、０．６３３ｍｍｏｌ、３当量）及びＰｄ（ＤｔＢＰＦ）Ｃｌ$_2$（１３．７７ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、０．１０当量）を少しずつ９０℃にて窒素雰囲気下にて加えた。このように得られた混合物を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和ＮａＣｌ（１×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過した。濾過の後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－フルオロ－７－（６－メトキシピリダジン－４－イル）－４－オキソキナゾリン－３－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（８５．００ｍｇ、８８．３３％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４５６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７７３】

化合物３２０の合成

【化６１８】



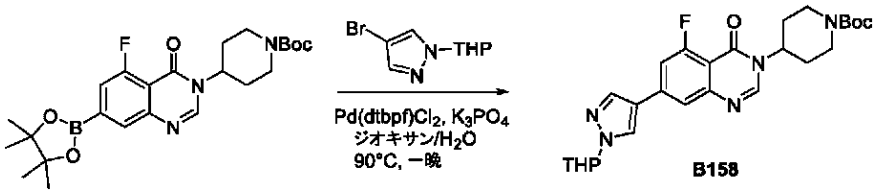
１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［５－フルオロ－７－（６－メトキシピリダジン－４－イル）－４－オキソキナゾリン－３－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（８５．００ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＨＣｌ（気体）の混合物を室温にて１時間撹拌した。このように得られた混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０＊１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：アセトニトリル；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で５％Ｂ～３５％Ｂ）によって精製し、５－フルオロ－７－（６－メトキシピリダジン－４－イル）－３－（ピペリジン－４－イル）キナゾリン－４－オン（２３．４０ｍｇ、３５．２９％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３５６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．４７（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），８．００－７．８９（ｍ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６６（ｔｔ，Ｊ＝１２．０，３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｓ，３Ｈ），３．１３－３．０５（ｍ，２Ｈ），２．６０（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．８９（ｑｄ，Ｊ＝１１．９，４．０Ｈｚ，２Ｈ），１．８２－１．７３（ｍ，２Ｈ）．

【０７７４】

実施例８４：化合物３２１の合成

中間体Ｂ１５８の合成

【化６１９】



ジオキサン／水（３ｍＬ、５：１）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［５－フルオロ－４－オキソ－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）キナゾリン－３－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１００．００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、１．００当量）及び４－ブロモ－１－（オキサン－２－イル）ピラゾール（５８．５８ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、１．２０当量）の撹拌した混合物に、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$（１３４．５３ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ、３．００当量）及びＰｄ（ＤｔＢＰＦ）Ｃｌ$_2$（１３．７７ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、０．１０当量）を加えた。反応混合物を９０℃にて窒素雰囲気下にて一晩撹拌した。このように得られた混合物を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和ＮａＣｌ（１×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過した。濾過の後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－｛５－フルオロ－７－［１－（オキサン－２－イル）ピラゾール－４－イル］－４－オキソキナゾリン－３－イル｝ピペリジン－１－カルボキシレート（５３．００ｍｇ、５０．４２％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４９８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

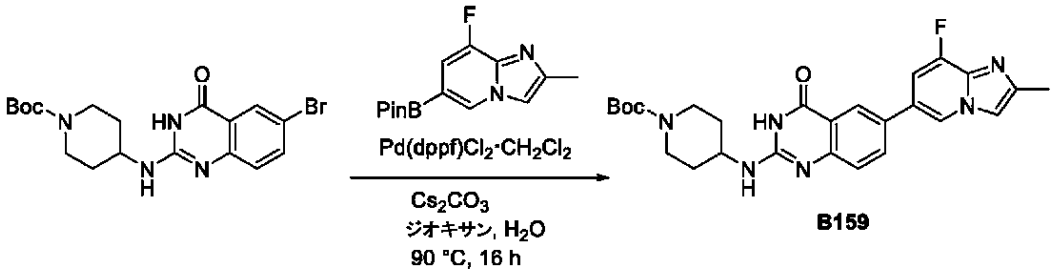
【０７７５】

化合物３２１の合成
【化６２０】



１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－｛５－フルオロ－７－［１－（オキサン－２－イル）ピラゾール－４－イル］－４－オキソキナゾリン－３－イル｝ピペリジン－１－カルボキシレート（５３．００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＨＣｌ（気体）の混合物を室温にて１時間撹拌した。このように得られた混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８、３０＊１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：アセトニトリル；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で５％Ｂ～４０％Ｂ）によって精製し、５－フルオロ－３－（ピペリジン－４－イル）－７－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キナゾリン－４－オン（１３．８０ｍｇ、４１．３５％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３１４［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１３．００（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，２Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，１．７Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｔｔ，Ｊ＝１２．１，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．１０（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．６７－２．５７（ｍ，２Ｈ），１．９５（ｍ，１Ｈ），１．７３（ｍ，２Ｈ），１．７１（ｍ，２Ｈ）．

【０７７６】
実施例８５：化合物２３８の合成
中間体Ｂ１５９の合成
【化６２１】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（９０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、８－フルオロ－２－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（５７．９ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、及びジオキサン（２．１ｍＬ）の混合物中にアルゴンを泡立てた。反応混合物に、水（０．１ｍＬ）、それに続いてＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（１７４ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１７．４ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をアルゴンで１０分間パージし、次いで、９５℃にて１６時間加熱した。ＤＭＦを冷却した反応混合物に加え、それに続いてｐＨ７まで１ＮのＨＣｌを滴下で添加した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅを通して濾過し、ＤＭＦですすぎ、濾液を真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を、ヘキサン中の８０～１００％の酢酸エチルの勾配を使用したシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（６－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－４－オキソ－３，４－ジ

ヒドロキナゾリン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（６２ｍｇ、５９％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４９３．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ$_{H}$　１０．７５（１Ｈ，ｓ），８．８１（１Ｈ，ｓ），８．１６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．９１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３Ｈｚ），７．８１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ），７．５１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ），７．３５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），６．３９（１Ｈ，ｓ），４．００（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），３．８４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ），２．９６（２Ｈ，ｂｒ　ｓ），２．３６（３Ｈ，ｓ），１．９３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ），１．４０（９Ｈ，ｓ），１．３１－１．３６（２Ｈ，ｍ）．

【０７７７】

化合物２３８の合成

【化６２２】



B159　　238

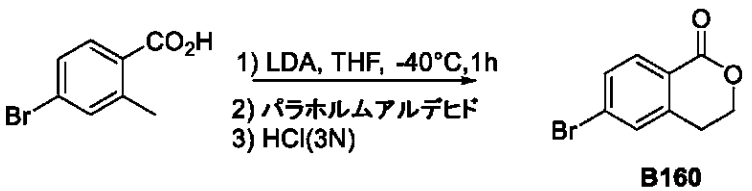
ｔｅｒｔ－ブチル４－（（６－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（６２ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）に、ジオキサン（２ｍＬ）中の４ＮのＨＣｌを加えた。懸濁液を１２時間撹拌した。反応物を濃縮し、水に溶解し、４０μｍのシリンジフィルターを通して濾過した。１ＮのＮａＯＨで溶液をｐＨ６～７へと中和した。沈殿物が形成され、濾過によって集め、水ですすぎ、乾燥させた。固体を、ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$中の２％Ｅｔ$_{3}$Ｎ中の０～３０％のメタノールの勾配を使用したシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、６－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－２－（ピペリジン－４－イルアミノ）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（２２ｍｇ、４５％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ$_{H}$　８．８１（１Ｈ，ｓ），８．１７（１Ｈ，ｓ），７．９２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．８０（１Ｈ，ｓ），７．５１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ），７．３３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），６．８４（１Ｈ，ｓ），４．０７（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），３．２３－３．２５（２Ｈ，ｍ），３．００（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ），２．３５（３Ｈ，ｓ），２．０８（２Ｈ，ｂｒ　ｓ），１．６２（２Ｈ，ｂｒ　ｓ）．

【０７７８】

実施例８６：化合物２４７の合成

中間体Ｂ１６０の合成

【化６２３】



B160

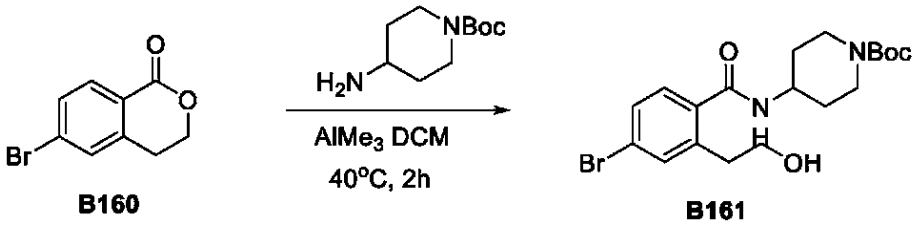
ＬＤＡ（２９．０６ｍＬ、２ｍｏｌ／Ｌ、２．５０当量）のＴＨＦ（８０ｍＬ）溶液に、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の４－ブロモ－２－メチル安息香酸（５ｇ、２３．２５１ｍｍｏｌ、１．００当量）を－４０℃にてＮ$_{2}$雰囲気下にて滴下で添加した。反応混合物を－４

０℃にて３０分間撹拌した。反応混合物に、パラホルムアルデヒド（２．７９ｇ、９３．０００ｍｍｏｌ、４．００当量）を１５℃にて少しずつ加えた。反応混合物を室温にてさらに４時間撹拌し、次いで、０℃にて水（２００ｍＬ）でクエンチした。反応混合物をＨＣｌ（水溶液）でｐＨ３へと酸性化し、次いで、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１×５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾過の後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（３：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、６－ブロモ－３，４－ジヒドロ－２－ベンゾピラン－１－オン（１．６ｇ、３０．３１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：２２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７７９】

中間体Ｂ１６１の合成

【化６２４】



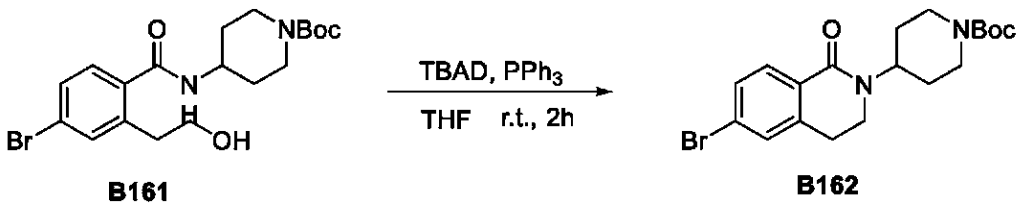
B160　　B161

ＤＣＭ（５０．００ｍＬ）中の６－ブロモ－３，４－ジヒドロ－２－ベンゾピラン－１－オン（２．４ｇ、１０．５７０ｍｍｏｌ、１．００当量）及びｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペリジン－１－カルボキシレート（３．１８ｇ、１５．８５５ｍｍｏｌ、１．５０当量）の撹拌した混合物に、トルエン中の$AlMe_3$（７．９３ｍＬ、２ｍｏｌ／Ｌ、１．５０当量）を０℃にて窒素雰囲気下にて滴下で添加した。このように得られた混合物を４０℃にて窒素雰囲気下にて２時間撹拌し、次いで、０℃にて水（１００ｍＬ）でクエンチした。反応混合物をＨＣｌ（水溶液）でｐＨ３へと酸性化し、次いで、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１×１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾過の後、濾液を減圧下で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－ブロモ－２－（２－ヒドロキシエチル）ベンズアミド］ピペリジン－１－カルボキシレート（３．９ｇ、８６．３４％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７８０】

中間体Ｂ１６２の合成

【化６２５】



B161　　B162

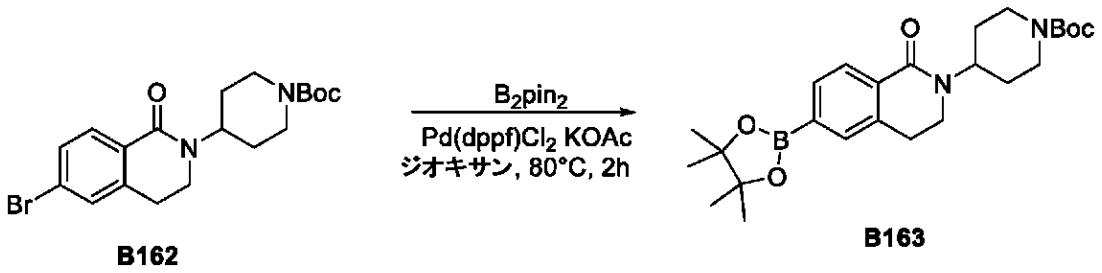
撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［４－ブロモ－２－（２－ヒドロキシエチル）ベンズアミド］ピペリジン－１－カルボキシレート（３．４０ｇ、７．９５６ｍｍｏｌ、１．００当量）及びPPh_3（４．１７ｇ、１５．８９９ｍｍｏｌ、２．００当量）のＴＨＦ（１２０．００ｍＬ）溶液に、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のＤＴＢＡＤ（３．６６ｇ、１５．９１２ｍｍｏｌ、２．００当量）を０℃にて窒素雰囲気下にて滴下で添加した。このように得られた混合物を室温にて窒素雰囲気下にて２時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（３：１）で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－ブロモ－１－オキソ－３，４－ジヒドロイ

ソキノリン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２．８ｇ、８５．９８％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７８１】

中間体Ｂ１６３の合成

【化６２６】



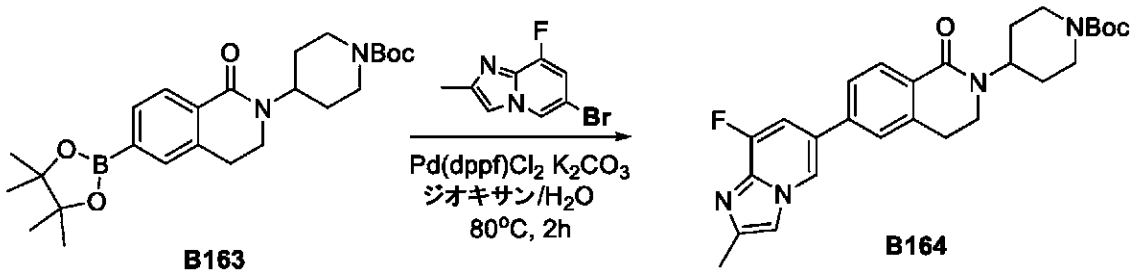
B162　　B163

ジオキサン（５０．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－ブロモ－１－オキソ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２．５０ｇ、６．１０８ｍｍｏｌ、１．００当量）及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（３．１０ｇ、１２．２０８ｍｍｏｌ、２．００当量）の混合物に、ＫＯＡｃ（１．８０ｇ、１８．３４１ｍｍｏｌ、３．００当量）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（０．５０ｇ、０．６１４ｍｍｏｌ、０．１０当量）を加えた。反応混合物を８０℃にて窒素雰囲気下にて２時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（３：１）で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－［１－オキソ－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２．５ｇ、８９．６９％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４５７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７８２】

中間体Ｂ１６４の合成

【化６２７】



B163　　B164

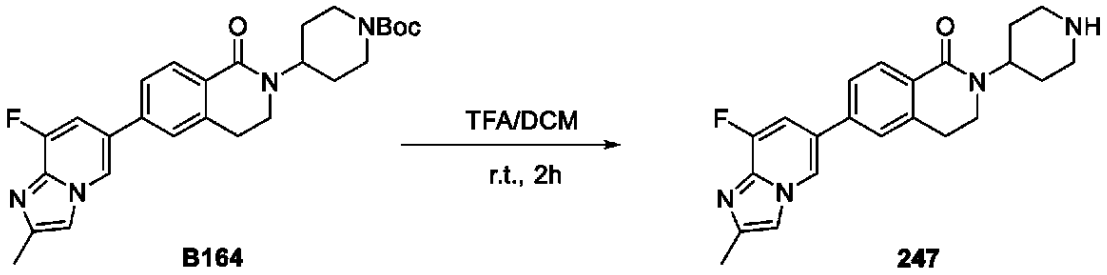
ジオキサン（２．００ｍＬ）及び水（０．５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［１－オキソ－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１２０．００ｍｇ、０．２６３ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－ブロモ－８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（６６．２５ｍｇ、０．２８９ｍｍｏｌ、１．１０当量）の混合物に、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１０９．０２ｍｇ、０．７８９ｍｍｏｌ、３．００当量）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（１０．７１ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ、０．０５当量）を加えた。反応混合物を８０℃にて窒素雰囲気下にて２時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$／ＭｅＯＨ（１５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－［８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル］－１－

オキソ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、７９．４７％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４７９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７８３】

化合物２４７の合成

【化６２８】



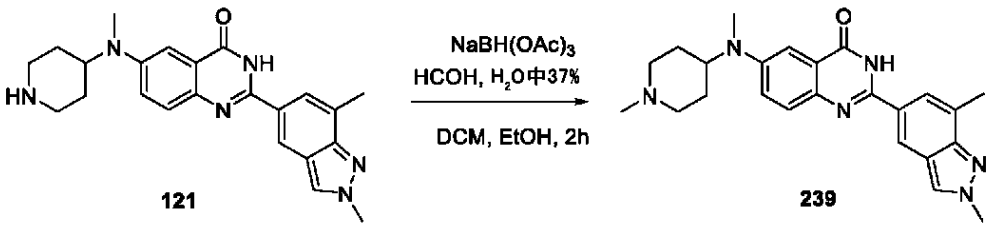
ＤＣＭ（１．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－［８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル］－１－オキソ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１００．００ｍｇ、０．２０９ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＴＦＡ（０．２０ｍＬ）の混合物を室温にて窒素雰囲気下にて２時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相、水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）及びアセトニトリル；勾配：８分で５％相Ｂから４０％まで）によって精製し、６－［８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル］－２－（ピペリジン－４－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－１－オン（３６．５ｍｇ、４６．１６％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　８．８５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８７－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．７４－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．５６（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，１．５Ｈｚ，１Ｈ），４．５９－４．４９（ｍ，１Ｈ），３．４８（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），３．０６－２．９５（ｍ，４Ｈ），２．５７（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），１．６２（ｔｔ，Ｊ＝１２．０，６．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５１（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ）．

【０７８４】

実施例８７：化合物２３９の合成

化合物２３９の合成

【化６２９】



２－（２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－６－（メチル（ピペリジン－４－イル）アミノ）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（２８．０ｍｇ、０．０７０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．３５ｍＬ）及びエタノール（０．４３ｍＬ）懸濁液に、水中のホルムアルデヒド、３７％（２５．９ｕＬ、０．３４８ｍｍｏｌ）、それに続いてＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（８８．５ｍｇ、０．４１７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２時間撹拌した。１０％ＮＨ$_4$ＯＨの溶液を滴下で添加し、このように得られた溶液を真空中で濃縮し

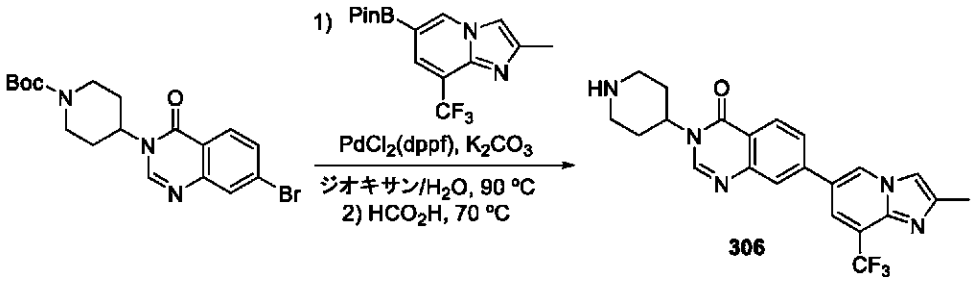
、残渣を得た。残渣を、ＤＣＭ中の１０～３０％メタノールの勾配を使用したシリカゲルカラム上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。選択した画分を合わせ、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を５％メタノールのＤＣＭ溶液（５ｍｌ）及び水（５ｍｌ）に分配した。この懸濁液に、$NaHCO_3$（２．５ｍｌ）の飽和溶液を加えた。水層を５％メタノールのＤＣＭ（４×５ｍＬ）溶液で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、２－（２，７－ジメチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－６－（メチル（１－メチルピペリジン－４－イル）アミノ）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（１９ｍｇ、６６％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４１７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　１２．１３（１Ｈ，ｓ），８．４８（１Ｈ，ｓ），８．３８（１Ｈ，ｓ），７．８５（１Ｈ，ｓ），７．６０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），７．４２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．２，３．０Ｈｚ），７．２８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ），４．１９（３Ｈ，ｓ），３．６７－３．７５（１Ｈ，ｍ），２．８３－２．８７（５Ｈ，ｍ），２．５５（３Ｈ，ｓ），２．１９（３Ｈ，ｓ），２．０６（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ），１．７４－１．８３（２Ｈ，ｍ），１．６１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ）．

【０７８５】

実施例８８：化合物３０６の合成

化合物３０６の合成

【化６３０】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－ブロモ－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１２０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、２－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－８－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（１３４ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（２１ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（２０３ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）の混合物をジオキサン（２．０ｍＬ）及び水（３４５μＬ）に溶解し、ついで、アルゴン雰囲気下にて９０℃にて４時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル（２５ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$（２０ｍＬ）及びブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄した。次いで、有機相を真空下で濾過し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を、ヘキサン中の７０～１００％酢酸エチルの勾配を使用したシリカゲルカラム上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。選択した画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、固体を得た。このように得られた固体に、ギ酸（５ｍＬ）を加え、このように得られた混合物を勢いよく７０℃にて２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈した。有機相を１ＭのＮａＯＨ（１０ｍＬ）で中和し、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を、ＤＣＭ中の０～１０％メタノールの勾配を使用した中性アルミナカラム上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、７－（２－メチル－８－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－３－（ピペリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（２８ｍｇ、２６％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４２８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$，３００ＭＨｚ）：δ　８．５３（１Ｈ，ｓ），８．４４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），８．２４（１Ｈ，ｓ），７．９１（１Ｈ，ｓ），７．８４

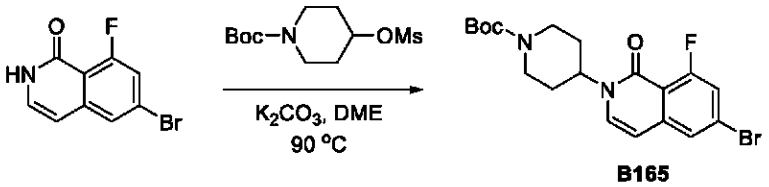
（１Ｈ，ｓ），７．７２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．５７（１Ｈ，ｓ），４．９９（１Ｈ，ｍ），３．３３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ），２．９０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ），２．５８（３Ｈ，ｓ），１．８１－２．０３（５Ｈ，ｂｒ　ｍ）．

【０７８６】

実施例８９：化合物３２２の合成

中間体Ｂ１６５の合成

【化６３１】



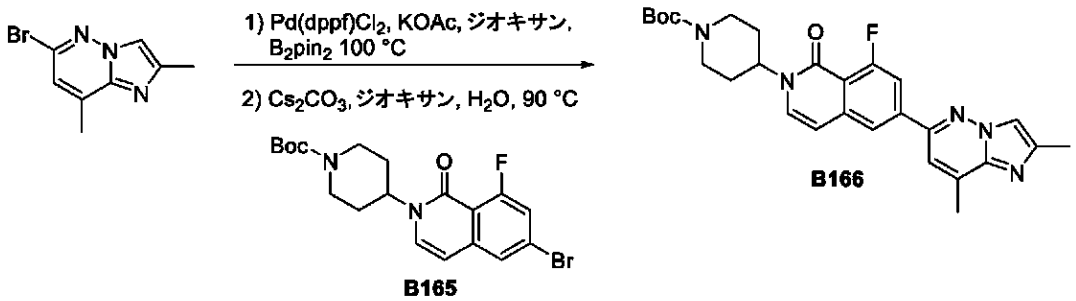
B165

密封したチューブに６－ブロモ－８－フルオロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（４５０ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（７７１ｍｇ、５．５８ｍｍｏｌ）を充填した。混合物を１，２－ジメトキシエタン（９ｍＬ）に溶解し、２０分間勢いよく撹拌した。この懸濁液に、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（メチルスルホニル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．５９ｇ、５．５８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃にて２４時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、CH_2Cl_2（５０ｍＬ）に溶解し、飽和$NaHCO_3$（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、ヘキサン中の０～１００％酢酸エチルの勾配を使用したシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－ブロモ－８－フルオロ－１－オキソイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（６１０ｍｇ、７７％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４４７．０［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０７８７】

中間体Ｂ１６６の合成

【化６３２】



B165　　B166

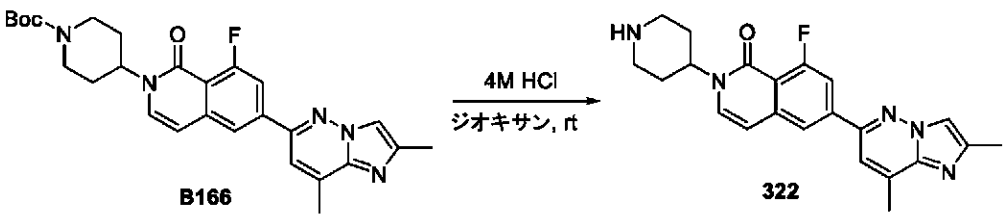
ジオキサン（４．５ｍＬ）中の６－ブロモ－２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン（２００ｍｇ、８８６μｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（２２５ｍｇ、８８６μｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５０ｍｇ、６８．２μｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（２０１ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃へと１時間加熱した。次いで、反応混合物に、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－ブロモ－８－フルオロ－１－オキソイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２９０ｍｇ、６８２μｍｏｌ）のジオキサン（３．６ｍＬ）溶液、それに続いて炭酸セシウム（６６７ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）及び水（０．９ｍＬ）をアルゴン下で加えた。反応混合物を９０℃にて２時間加熱し、次いで、室温へと冷却した。溶離液としてＤＣＭ中の１０％メタノールを使用して、反応混合物をｃｅｌｉｔｅ上で濾過した。揮発性物質を減圧下で蒸発させた。水（２０ｍＬ）及びＤＣＭ（３０ｍＬ）を加え、層を分離した。水層をＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を

減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、ＤＣＭ中の０～１００％酢酸エチルの勾配を使用したシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）－８－フルオロ－１－オキソイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２４０ｍｇ、７２％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４９２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７８８】

化合物３２２の合成

【化６３３】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）－８－フルオロ－１－オキソイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２４０ｍｇ、４８８μｍｏｌ）のジオキサン（４．９ｍＬ）溶液に、ジオキサン（９．７６ｍＬ、３９．１ｍｍｏｌ）中の４．０ＭのＨＣｌを加えた。このように得られた混合物を室温にて１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、CH_2Cl_2（２×３０ｍＬ）に溶解し、飽和$NaHCO_3$（１５ｍＬ）で洗浄した。水相をＤＣＭ（２×２０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を、CH_2Cl_2中の０～２０％のＭｅＯＨ／NH_4OH（９：１）の勾配を使用したシリカゲルカートリッジ上で精製し、６－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）－８－フルオロ－２－（ピペリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（１６３ｍｇ、８５％）を固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CHCl_3$－ｄ，４００ＭＨｚ）：δ_H　７．８１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ）７．７２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ），７．３０（１Ｈ，ｓ），７．２４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ），６．５９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），５．１５－５．０９（１Ｈ，ｍ），３．２６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ），２．８７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ），２．７３（３Ｈ，ｓ），２．５５（３Ｈ，ｓ），１．９４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ），１．７８（２Ｈ，ｑｄ，Ｊ＝１２．１，４．０Ｈｚ）．

【０７８９】

実施例９０：スプライス変異体の発現レベルをモニターするための例示的なスプライシングアッセイ

本明細書に記載されている化合物を使用して、細胞におけるＲＮＡ転写物の存在量を調整した。標的ｍＲＮＡの発現は、カノニカル転写物におけるエクソン－エクソンジャンクション（ＣＪ）の形成を検出することによって測定した。化合物が媒介するエクソン含有事象は、代替エクソンによる新規なジャンクション（ＡＪ）の形成における増加を観察することによって検出した。リアルタイムｑＰＣＲアッセイを使用して、これらのスプライシングスイッチを検出し、異なる標的遺伝子に対する様々な化合物の効力を調査した。ハイスループットリアルタイム定量的ＰＣＲ（ＲＴ－ｑＰＣＲ）アッセイを開発して、規準化のために使用する対照ハウスキーピング遺伝子であるＧＡＰＤＨ又はＧＵＳＢ又はＰＰＩＡと一緒に、例示的な遺伝子であるＨＴＴについて、ｍＲＮＡのこれらの２つのアイソフォーム（ＣＪ及びＡＪ）を測定した。手短に言えば、Ａ６７３又はＫ５６２細胞系を、本明細書に記載されている様々な化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物）で処理した。処理の後、ＨＴＴ　ｍＲＮＡ標的のレベルを、ｃＤＮＡ合成、それに続いてｑＰＣＲによって細胞ライセートの各試料から決定した。

【０７９０】
材料：
Ｃｅｌｌｓ－ｔｏ－Ｃ$_T$１－ｓｔｅｐキット：ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ａ２５６０２、Ｃｅｌｌｓ－ｔｏ－Ｃ$_T$溶解試薬：ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　４３９１８５１Ｃ、ＴａｑＭａｎ（商標）Ｆａｓｔ　Ｖｉｒｕｓ１－Ｓｔｅｐ　Ｍａｓｔｅｒ　Ｍｉｘ：ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　４４４４４３６
ＧＡＰＤＨ：ＶＩＣ－ＰＬ、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　４３２６３１７Ｅ（アッセイ：Ｈｓ９９９９９９０５＿ｍ１）－Ｋ５６２／懸濁液細胞系のために使用
ＧＵＳＢ：ＶＩＣ－ＰＬ、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　４３２６３２０Ｅ（アッセイ：Ｈｓ９９９９９９０８＿ｍ１）－Ｋ５６２／懸濁液細胞系のために使用
ＰＰＩＡ：ＶＩＣ－ＰＬ、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　４３２６３１６Ｅ（アッセイ：Ｈｓ９９９９９９０４＿ｍ１）－Ａ６７３／接着細胞系のために使用
【０７９１】
プローブ／プライマー配列
カノニカルジャンクション（ＣＪ）
ＨＴＴプライマー１：ＴＣＣＴＣＣＴＧＡＧＡＡＡＧＡＧＡＡＧＧＡＣ
ＨＴＴプライマー２：ＧＣＣＴＧＧＡＧＡＴＣＣＡＧＡＣＴＣＡ
ＨＴＴ　ＣＹ５－プローブ：／５Ｃｙ５／ＴＧＧＣＡＡＣＣＣＴＴＧＡＧＧＣＣＣＴＧＴＣＣＴ／３ＩＡｂＲＱＳｐ／
代替ジャンクション（ＡＪ）
ＨＴＴプライマー１：ＴＣＣＴＧＡＧＡＡＡＧＡＧＡＡＧＧＡＣＡＴＴＧ
ＨＴＴプライマー２：ＣＴＧＴＧＧＧＣＴＣＣＴＧＴＡＧＡＡＡＴＣ
ＨＴＴ　ＦＡＭ－プローブ：／５６－ＦＡＭ／ＴＧＧＣＡＡＣＣＣ／ＺＥＮ／ＴＴＧＡＧＡＧＧＣＡＡＧＣＣＣＴ／３ＩＡＢｋＦＱ／
【０７９２】
説明
Ａ６７３細胞系を、１０％ＦＢＳを有するＤＭＥＭ中で培養した。細胞を完全成長培地で希釈し、９６ウェルプレートに蒔いた（ウェル毎に１００ｕｌの培地中の１５，０００個の細胞）。プレートを３７℃にて５％ＣＯ$_2$と共に２４時間インキュベートし、細胞を接着させた。化合物の１１ポイント３倍段階希釈をＤＭＳＯ中で行い、次いで、中間プレートにおける培地に希釈した。化合物を、ウェルにおいて１０ｕＭの最終濃度での最大用量で中間プレートから細胞プレートへと移した。最終ＤＭＳＯ濃度を０．２５％以下に保持した。細胞プレートを３７℃にて５％ＣＯ$_2$と共にさらに２４時間インキュベーターに戻した。
【０７９３】
１０％ＦＢＳを有するＩＭＤＭ中でＫ５６２細胞系を培養した。Ｋ５６２のために、細胞を完全成長培地で希釈し、９６ウェルプレート（ウェル毎に５０ｕＬの培地中５０，０００個の細胞）又は３８４ウェルプレート（ウェル毎に４５ｕＬの培地中８，０００～４０，０００個の細胞）に蒔いた。化合物の１１ポイント３倍段階希釈をＤＭＳＯ中で行い、次いで、中間プレートにおいて培地に希釈した。化合物を、ウェルにおいて１０ｕＭの最終濃度での最大用量で中間プレートから細胞プレートへと移した。最終ＤＭＳＯ濃度を０．２５％以下に保持した。最終容量は、９６ウェルプレートについて１００ｕＬ、及び３８４ウェルプレートについて５０ｕＬであった。次いで、細胞プレートを３７℃にてインキュベーター中に５％ＣＯ２と共に２４時間入れた。
【０７９４】
次いで、細胞を５０ｕＬ～１００ｕＬの冷たいＰＢＳで穏やかに洗浄した、その後、溶解緩衝液の添加を進めた。ＤＮＡｓｅ　Ｉ（及び任意選択でＲＮＡｓｉｎ）を有する３０ｕＬ～５０ｕＬの室温溶解緩衝液を各ウェルに加えた。溶解が起こるように細胞を室温にて５～１０分間完全に振盪／混合し、次いで、３ｕＬ～５ｕＬの室温停止液を加え、ウェルを再び振盪／混合した。２～５分後、細胞ライセートプレートをＲＴ－ｑＰＣＲ反応の

設定のために氷へと移した。ライセートはまた、後の使用のために－８０℃にて冷凍することができた。

【０７９５】

場合によって、直接溶解緩衝液を使用した。適正な容量の３×溶解緩衝液（１０ｍＭのＴｒｉｓ、１５０ｍＭのＮａＣｌ、１．５％～２．５％のＩｇｅｐａｌ及び０．１～１Ｕ／ｕＬのＲＮＡｓｉｎ、ｐＨ７．４）を、培地中でＫ５６２又はＡ６７３細胞に直接的に加え、３回ピペットで移すことによって混合した。次いで、プレートを室温にて振盪／振動させながら２０～５０分間インキュベートし、溶解を起こした。この時間の後、細胞ライセートプレートを氷に移し、ＲＴ－ｑＰＣＲ反応のために設定した。ライセートはまた、後の使用のために－８０℃にて冷凍することができた。

【０７９６】

１０ｕＬのＲＴ－ｑＰＣＲ反応を引き起こすために、細胞ライセートを下記の表によるマスターミックスを含有する３８４ウェルｑＰＣＲプレートに移した。操作の前にプレートを密封し、穏やかにボルテックスし、遠心沈殿させた。場合によって、容量をそれに合うように調節したが、反応は２０ｕＬで行った。下記の表はＲＴ－ｑＰＣＲ反応の構成要素を要約する。

【０７９７】

【表５４】

構成要素	1X
Taqman 1-step RT-qPCRミックス(4×)	2.5
20×AJプライマー+プローブ(FAM)	0.5
20×CJプライマー+プローブ(CY5)	0.5
20×PPIA対照(VIC)	0.5
細胞ライセート(1×)	1-2
H_2O	4-5
総容量	**10**

【０７９８】

ＲＴ－ｑＰＣＲ反応は、下記の迅速サイクリング条件を使用してＱｕａｎｔＳｔｕｄｉｏ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）を使用して行った。全ての試料及び標準物質を少なくとも２連で分析した。場合によって、５～１０分のバルク室温（ＲＴ）ステップを全てのプレートについて完了し、その後、ｑＰＣＲを進めた。下記の表はＰＣＲサイクルを要約する。

【０７９９】

【表５５】

ステップ	サイクル数	温度	時間
RTステップ	1	50°C	5分
RT不活性化/ 最初の変性	1	95°C	20秒
増幅	40	95°C	3秒
		60°C	30秒

【０８００】
データ分析は、ハウスキーパー遺伝子に対する△Ｃｔを最初に決定することによって行った。次いで、この△Ｃｔを、ＤＭＳＯ対照に対して規準化し（△△Ｃｔ）、２＾（－△△Ｃｔ）式を使用してＲＱ（相対的定量化）に変換した。次いで、ＲＱを、ＨＴＴ－ＣＪについて３．５△Ｃｔのアッセイウィンドウ、及びＨＴＴ－ＡＪについて９△Ｃｔのアッセイウィンドウを任意に設定することによって応答百分率に変換した。これらのアッセイウィンドウは、高濃度の大部分の活性化合物で観察される最大の調整に対応する。次いで、応答百分率を４パラメータロジスティック方程式にフィットさせ、化合物処理の濃度依存性を評価した。ＡＪ　ｍＲＮＡにおける増加は、ＡＣ$_{50}$（ＡＪ増加において５０％応答を有する化合物濃度）として報告し、一方、ＣＪ　ｍＲＮＡレベルにおける減少は、ＩＣ$_{50}$（ＣＪ減少において５０％応答を有する化合物濃度）として報告する。
【０８０１】
これらの結果の要約を表６において例示し、ここで、「Ａ」は、１００ｎＭ未満のＡＣ$_{50}$／ＩＣ$_{50}$を表し；「Ｂ」は、１００ｎＭ～１μＭのＡＣ$_{50}$／ＩＣ$_{50}$を表し；「Ｃ」は、１μＭ～１０μＭのＡＣ$_{50}$／ＩＣ$_{50}$を表し；「Ｄ」は、１０μＭ超のＡＣ$_{50}$／ＩＣ$_{50}$を表す。
【０８０２】

【表５６】

表6: 例示的な化合物によるRNAスプライシングの調整

化合物番号	HTT AJ AC_{50} (nM)	HTT CJ AC_{50} (nM)
108	D	D
152	D	D
153	D	D
156	C	C
157	D	D
158	D	D
159	D	D
160	D	D
161	D	D
162	D	D
163	D	D
165	D	D
166	C	C
167	D	D
172	D	D
173	D	D
174	B	B
175	C	D
176	C	C
177	D	D
178	D	D
179	D	D
180	D	D
181	B	B
182	C	C
185	C	B
186	A	A
188	C	C
190	B	B
191	D	D
192	D	D
203	D	D
204	D	D
205	B	B
206	B	B
207	C	C
208	C	D
209	B	C
210	C	C

化合物番号	HTT AJ AC_{50} (nM)	HTT CJ AC_{50} (nM)
215	C	C
216	C	C
217	C	C
218	C	C
219	C	C
220	D	D
221	D	D
222	C	C
223	C	C
224	D	D
225	D	D
226	D	D
227	C	C
228	B	B
229	D	D
230	A	A
231	B	B
232	A	A
233	B	B
234	C	C
235	D	D
236	B	B
237	B	B
238	D	D
239	D	D
241	C	C
242	A	A
243	A	A
244	D	D
245	B	B
246	C	C
247	C	C
248	B	A
249	C	C
250	A	A
251	B	B
252	D	D
253	C	C
254	C	C

【０８０３】

【表５７】

化合物番号	HTT AJ AC_{50} (nM)	HTT CJ AC_{50} (nM)
255	C	C
256	B	B
257	B	B
258	D	C
259	B	B
260	B	B
261	D	D
262	C	C
263	D	D
264	C	C
265	A	A
266	A	A
267	B	C
268	C	C
269	D	D
270	C	C
271	C	C
272	B	A
273	B	A
274	A	A
276	A	A
277	B	B
278	A	A

化合物番号	HTT AJ AC_{50} (nM)	HTT CJ AC_{50} (nM)
279	B	B
280	B	B
281	C	C
282	D	D
283	B	B
284	D	D
285	D	C
286	C	C
287	B	B
288	C	C
290	B	B
297	C	C
298	B	B
299	D	D
300	C	B
301	C	C
302	C	C
303	C	C
304	C	C
305	C	B
308	C	C
313	D	D

【０８０４】

上記で提供するプロトコルを使用して遺伝子のより大きなパネルについてさらなる研究を行った。隣接する上流及び下流エクソンの間のジャンクションを使用して、カノニカルジャンクションｑＰＣＲアッセイを設計した。フォワードプライマー、リバースプライマー又はＣＹ５標識５’ヌクレアーゼプローブ（３’クエンチャー、例えば、ＺＥＮ／Ｉｏｗａ　Ｂｌａｃｋ　ＦＱを伴う）の少なくとも１つは、エクソンジャンクションと重複して、ＣＪ　ｍＲＮＡ転写物を捕獲するように設計された。ＢＬＡＳＴを使用して、プローブセット及びパラメーター、例えば、融解温度、ＧＣ含量、単位複製配列サイズの特異性を確認したが、プライマー二量体形成はそれらの設計の間に考慮する。このパネルにおいて分析した３つの例示的な遺伝子（ＨＴＴ、ＳＭＮ２、及びＴａｒｇｅｔ　Ｃ）についてのＣＪ　ｍＲＮＡレベルの減少についてのデータを、IC_{50}（ＣＪ減少において５０％応答を有する化合物濃度）として報告する。

【０８０５】

パネルからの結果の要約を表７において例示し、ここで、「Ａ」は、１００ｎＭ未満のIC_{50}を表し；「Ｂ」は、１００ｎＭ～１μＭのIC_{50}を表し；「Ｃ」は、１μＭ～１０μＭのIC_{50}を表し；「Ｄ」は、１０μＭ超のIC_{50}を表す。

【０８０６】

【表５８】

表7: 例示的な化合物によるRNAスプライシングの調整

化合物番号	HTT	SMN2	標的C
108	D	C	C
152	D	D	D
153	D	C	-
156	C	B	-
157	D	C	-
158	D	D	-
159	D	D	-
160	D	D	D
161	D	D	D
162	D	D	-
163	D	D	D
165	D	B	-
166	C	C	C
167	D	D	D
172	D	D	D
173	D	C	-
174	B	A	-
175	C	C	D
176	C	B	C
177	D	D	C
178	D	D	D
179	D	C	D
180	D	D	C
181	B	A	B
182	C	A	C
190	B	B	B
191	D	D	D
192	D	D	D
203	D	D	D
204	D	D	D
205	B	A	B
206	B	A	B
207	C	B	C
208	D	B	D

化合物番号	HTT	SMN2	標的C
209	C	A	C
210	C	B	C
215	C	A	C
216	C	A	C
217	C	B	D
218	C	C	C
219	C	A	C
220	D	D	D
221	D	B	D
222	C	B	C
223	C	B	D
224	D	B	D
225	D	D	D
226	D	B	D
227	C	B	D
228	B	B	B
229	D	D	D
230	A	A	A
231	B	A	C
232	A	A	B
233	B	A	C
234	C	A	D
235	D	B	D
236	B	A	B
237	B	A	C
238	D	D	D
239	D	C	D
241	C	C	C
242	A	A	B
243	A	A	A
244	D	B	D
245	B	A	B
246	C	C	C
247	C	A	C

【０８０７】

【表５９】

化合物番号	HTT	SMN2	標的C
248	A	A	B
249	C	C	C
250	A	A	B
251	B	A	B
252	D	B	D
253	C	B	C
254	C	C	C
255	C	B	D
256	B	A	D
257	B	A	C
259	B	B	B
260	B	B	C
261	D	C	D
262	C	A	C
263	D	D	D
264	C	B	D
265	A	A	B
266	A	A	B
267	C	A	C
268	C	A	D
269	D	C	D
270	C	B	D
271	C	B	C
272	A	A	B
273	A	-	B
274	A	A	A

化合物番号	HTT	SMN2	標的C
275	D	-	D
276	A	A	A
277	B	A	C
278	A	A	B
279	B	A	B
280	B	A	C
281	C	B	C
282	D	C	D
283	B	A	B
284	D	C	D
285	C	A	D
286	C	B	C
287	B	A	B
288	C	C	C
290	B	B	B
297	C	A	C
298	B	A	C
299	D	D	D
300	B	A	C
301	C	C	C
302	C	B	C
303	C	B	C
304	B	A	C
305	B	-	B
308	C	B	C
313	D	B	D

【０８０８】

等価物及び範囲

本出願は、様々な発行された特許、公開された特許出願、学術論文、及び他の公開資料を参照し、これらの全ては参照により本明細書中に組み込まれている。組み込まれている参照文献のいずれか及び本明細書の間で矛盾がある場合、本明細書が優先する。さらに、従来技術に含まれる本発明の任意の特定の実施形態は、特許請求の範囲の１つ若しくは複数から明確に除外し得る。このような実施形態は当業者には公知であると見なされるため、たとえ除外されることが本明細書において明確に記載されていなくてもこれらは除外し得る。本発明の任意の特定の実施形態は、従来技術の存在に関連していても又は関連していなくても、いかなる理由があるにせよ特許請求の範囲から除外することができる。

【０８０９】

当業者は単に通例の実験法を使用して、本明細書に記載されている特定の実施形態に対する多くの等価物を認識するか、又は確認することができる。本明細書に記載されている本実施形態の範囲は上記の説明、図面、又は実施例に限定されることは意図されないが、むしろ添付の特許請求の範囲に記載の通りである。この記載に対する様々な変更及び修正は、下記の特許請求の範囲において定義するような本発明の精神又は範囲を逸脱することなく行い得ることを当業者は認識する。

【配列表】
20235209160000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/026481

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61P3/00 A61P9/00 A61P11/00 A61P13/12 A61P25/00
A61P31/00 A61P35/00 A61P37/00 C07D401/14 C07D403/14
C07D413/14 C07D417/14 C07D471/04 C07D487/04 A61K31/517
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61P C07D

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)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EMMANUEL PINARD ET AL: "Discovery of a Novel Class of Survival Motor Neuron 2 Splicing Modifiers for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 60, no. 10, 4 May 2017 (2017-05-04), pages 4444-4457, XP055614701, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b00406 compound 29 -----	1-10, 12-22, 71-87,89
A	CA 3 105 174 A1 (REBORNA BIOSCIENCES INC [JP]) 2 January 2020 (2020-01-02) claims 1, 11, 12 compounds 26, 29, 34, 39 ----- -/--	1-10, 12-22, 71-89

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" 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)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"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
"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
"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
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 July 2021	07/09/2021

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer
Brandstetter, T

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/026481

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/112464 A1 (OTSUKA PHARMA CO LTD [JP]; YAMASHITA HIROSHI [JP] ET AL.) 26 October 2006 (2006-10-26) claims 1, 9, 15 page 125; compounds 97-104	1-4, 16-19, 71,87,89
X	WO 2019/094312 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; MACHACEK MICHELLE R [US] ET AL.) 16 May 2019 (2019-05-16) claims 1, 7-10 examples 5-11, etc.	1-3,8, 17-19, 71,87,88
X	WO 2019/105886 A1 (GALAPAGOS NV [BE]) 6 June 2019 (2019-06-06) claims 1, 14-16 compounds 225, 262, 275	1-3,14, 16-19, 87-89
X	WO 2009/036144 A1 (WYETH CORP [US]; GROSS JONATHAN LAIRD [US] ET AL.) 19 March 2009 (2009-03-19) claims 1, 14-20 examples 34-37, 108, 154	1-3,8,9, 16-18, 71,87,89
X	CN 109 721 597 A (SHANGHAI DE NOVO PHARMATECH CO LTD) 7 May 2019 (2019-05-07) claims 1, 7, 8, 12	1-3,8,9, 15-18, 20,21, 71,87-89
X	NIROGI RAMAKRISHNA ET AL: "Benzamide derivatives and their constrained analogs as histamine H3receptor antagonists", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 108, 10 December 2015 (2015-12-10), pages 655-662, XP029383494, ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/J.EJMECH.2015.12.005 scheme 2; page 658; compounds 14a, 14b, 15a, 15b, 3a, 3b, 3c, 3d	1-4, 17-19, 71,87,89

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/026481

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☐ forming part of the international application as filed:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/026481

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:

2. ☐ Claims Nos.:
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:

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:

see additional sheet

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 an 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.:

1-10, 12-22(completely); 71-89(partially)

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.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (April 2005)

International Application No. PCT/US2021/026481

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-10, 12-22(completely); 71-89(partially)

compounds of formula V and subject-matter referring to them

---

2. claims: 23-46(completely); 71-89(partially)

compounds of formula I and subject-matter referring to them

---

3. claims: 11, 47-70(completely); 71-89(partially)

compounds of formula III and subject-matter referring to them

---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2021/026481

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CA 3105174 A1	02-01-2020	AU 2019293757 A1	04-02-2021
		BR 112020026637 A2	30-03-2021
		CA 3105174 A1	02-01-2020
		CL 2020003386 A1	14-05-2021
		CN 112469707 A	09-03-2021
		CO 2021000808 A2	30-04-2021
		CR 20210050 A	10-06-2021
		EP 3816160 A1	05-05-2021
		JP WO2020004594 A1	15-07-2021
		KR 20210025625 A	09-03-2021
		PH 12020552263 A1	28-06-2021
		SG 11202013088Y A	25-02-2021
		WO 2020004594 A1	02-01-2020
WO 2006112464 A1	26-10-2006	AR 053577 A1	09-05-2007
		AU 2006237905 A1	26-10-2006
		BR PI0609785 A2	27-04-2010
		CA 2602247 A1	26-10-2006
		CN 101155804 A	02-04-2008
		CY 1111206 T1	11-06-2015
		DK 1869025 T3	04-04-2011
		EP 1869025 A1	26-12-2007
		ES 2358631 T3	12-05-2011
		HK 1112236 A1	29-08-2008
		HU E011611 T6	28-04-2017
		HU S1800041 I1	28-11-2018
		IL 185909 A	31-08-2014
		KR 20080002817 A	04-01-2008
		LT PA2018509 I1	10-09-2018
		LU C00086 I2	26-11-2018
		MY 142746 A	31-12-2010
		PL 1869025 T3	30-06-2011
		PT 1869025 E	04-02-2011
		SI 1869025 T1	29-04-2011
		TW I320783 B	21-02-2010
		US RE48059 E	23-06-2020
		US 9839637 B1	12-12-2017
		US 2011152286 A1	23-06-2011
		US 2013158044 A1	20-06-2013
		US 2014163039 A1	12-06-2014
		US 2016051548 A1	25-02-2016
		US 2017000786 A1	05-01-2017
		US 2017231983 A1	17-08-2017
		US 2018214444 A1	02-08-2018
		US 2019117648 A1	25-04-2019
		US 2019321359 A1	24-10-2019
		US 2020237755 A1	30-07-2020
		US 2021113556 A1	22-04-2021
		WO 2006112464 A1	26-10-2006
		ZA 200708686 B	28-01-2009
WO 2019094312 A1	16-05-2019	EP 3706747 A1	16-09-2020
		US 2020354377 A1	12-11-2020
		WO 2019094312 A1	16-05-2019
WO 2019105886 A1	06-06-2019	AU 2018374456 A1	16-07-2020
		BR 112020010364 A2	26-01-2021
		CA 3084090 A1	06-06-2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2021/026481

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		CN 111433200 A	17-07-2020
		CO 2020008066 A2	31-08-2020
		EP 3717471 A1	07-10-2020
		JP 2021505553 A	18-02-2021
		KR 20200096571 A	12-08-2020
		PH 12020550725 A1	15-02-2021
		SG 11202004925Q A	29-06-2020
		TW 201930301 A	01-08-2019
		US 2021101903 A1	08-04-2021
		WO 2019105886 A1	06-06-2019
WO 2009036144 A1	19-03-2009	AR 068423 A1	18-11-2009
		AU 2008298926 A1	19-03-2009
		BR PI0817061 A2	24-03-2015
		CA 2699384 A1	19-03-2009
		CL 2008002726 A1	10-10-2008
		CN 101848896 A	29-09-2010
		CO 6300955 A2	21-07-2011
		CR 11303 A	18-03-2010
		DO P2010000079 A	31-03-2010
		EA 201000316 A1	29-10-2010
		EC SP10010025 A	31-08-2010
		EP 2200989 A1	30-06-2010
		JP 2010539180 A	16-12-2010
		KR 20100054856 A	25-05-2010
		MA 31699 B1	01-09-2010
		NI 201000036 A	13-08-2010
		PA 8795701 A1	23-04-2009
		PE 20090651 A1	28-05-2009
		TN 2010000105 A1	26-09-2011
		TW 200927114 A	01-07-2009
		US 2009069300 A1	12-03-2009
		WO 2009036144 A1	19-03-2009
		ZA 201001751 B	24-11-2010
CN 109721597 A	07-05-2019	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ　3/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/00	
Ａ６１Ｐ　9/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00	
Ａ６１Ｐ　11/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00	
Ａ６１Ｐ　13/12	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12	
Ａ６１Ｐ　31/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/00	
Ａ６１Ｋ　31/517	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/517	
Ｃ０７Ｄ　403/14	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	403/14	
Ｃ０７Ｄ　401/14	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	401/14	
Ｃ０７Ｄ　401/12	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	401/12	
Ａ６１Ｋ　31/4439	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4439	
Ａ６１Ｋ　31/519	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/519	
Ｃ０７Ｄ　471/04	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	471/04	１１８Ｚ
Ｃ０７Ｄ　487/04	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	487/04	１４４
Ａ６１Ｋ　31/5025	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5025	
Ｃ０７Ｄ　413/14	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	471/04	１０８Ｑ
Ｃ０７Ｄ　417/14	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	413/14	
Ａ６１Ｋ　31/502	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	417/14	
Ａ６１Ｋ　31/55	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	487/04	１４５
Ｃ１２Ｎ　15/09	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/502	
		Ａ６１Ｋ	31/55	
		Ｃ０７Ｄ	471/04	１１７Ｚ
		Ｃ１２Ｎ	15/09	Ｚ ＺＮＡ

(32)優先日　令和2年4月8日(2020.4.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/072,922
(32)優先日　令和2年8月31日(2020.8.31)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,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,NE,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,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,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,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人　230113332
弁護士　山本 健策
(72)発明者　レイノルズ， ドミニク
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３９， ケンブリッジ， ワン ケンドール スクエア， ビルディング ６００， ４ティーエイチ フロア
(72)発明者　レジェ， セルジュ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３９， ケンブリッジ， ワン ケンドール スクエア， ビルディング ６００， ４ティーエイチ フロア
(72)発明者　サイラー， マイケル ダブリュー．
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３９， ケンブリッジ， ワン ケンドール スクエア， ビルディング ６００， ４ティーエイチ フロア
(72)発明者　アグラワル， アナント エー．
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３９， ケンブリッジ， ワン ケンドール スクエア， ビルディング ６００， ４ティーエイチ フロア

(72)発明者　ヴァイランコート， フレデリック
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３９， ケンブリッジ， ワン ケンドール スクエア，ビルディング ６００， ４ティーエイチ フロア
(72)発明者　スミス， ピーター
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３９， ケンブリッジ， ワン ケンドール スクエア，ビルディング ６００， ４ティーエイチ フロア
(72)発明者　ホッパー， アレン ティー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３９， ケンブリッジ， ワン ケンドール スクエア，ビルディング ６００， ４ティーエイチ フロア
(72)発明者　プラジャパティ， スディープ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３９， ケンブリッジ， ワン ケンドール スクエア，ビルディング ６００， ４ティーエイチ フロア
(72)発明者　スエダン， オリビエ
カナダ国 エイチ４アール ２エヌ６ ケベック， サン－ローラン， リュ コエン ２３５０， スイート ２０１

Ｆターム（参考）　4C050 AA01 BB05 BB06 CC08 EE03 EE04 FF02 FF10 GG01 HH04
4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 BB09 CC28 CC31 CC52 CC62 DD08 DD10 DD11 DD22 DD28 DD31 EE01
4C065 AA03 AA04 BB06 BB10 CC01 DD02 DD03 EE02 HH03 HH10 JJ01 JJ02 KK02 KK09 LL04 PP13 PP14 PP15 PP18
4C086 AA01 AA02 AA03 BC37 BC46 BC69 BC84 CB05 CB09 GA07 GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA36 ZA59 ZA81 ZB07 ZB26 ZB31 ZC21