

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7495395号

(P7495395)

(45)発行日 令和6年6月4日(2024.6.4)

(24)登録日 令和6年5月27日(2024.5.27)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 239/54 (2006.01)

C 0 7 D 239/54

C S P

A 6 1 K 31/513(2006.01)

A 6 1 K 31/513

A 6 1 K 31/5355(2006.01)

A 6 1 K 31/5355

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 13/02 (2006.01)

A 6 1 P 13/02 1 0 5

請求項の数 16 (全173頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-514980(P2021-514980)

(86)(22)出願日 令和1年9月19日(2019.9.19)

(65)公表番号 特表2022-502362(P2022-502362
A)

(43)公表日 令和4年1月11日(2022.1.11)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/052021

(87)国際公開番号 WO2020/061375

(87)国際公開日 令和2年3月26日(2020.3.26)

審査請求日 令和4年9月15日(2022.9.15)

(31)優先権主張番号 62/734,173

(32)優先日 平成30年9月20日(2018.9.20)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/767,313

(32)優先日 平成30年11月14日(2018.11.14)

最終頁に続く

(73)特許権者 521107024

ブラックスミス メディシNZ, インク.
アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォル
ニア州 サンディエゴ サイエンス・パー
ク・ロード 3 0 3 3 スイート 2 7 0
3 0 3 3 Science Park R
oad, Suite 270, San D
iego, California 9 2
1 2 1, U. S. A.

(74)復代理人 110003797

弁理士法人清原国際特許事務所

(74)代理人 100082072

弁理士 清原 義博

(72)発明者 テン, ミン

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォル
最終頁に続く

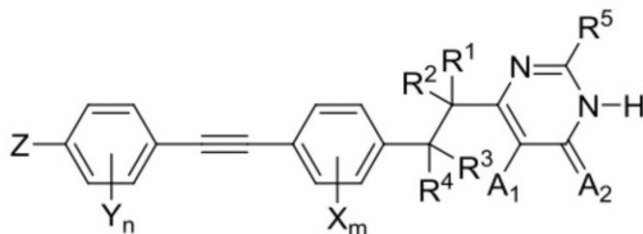
(54)【発明の名称】 抗菌性化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I I)の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物であって、

【化1】



式(II).

式中、

nは0または1であり、

mは0または1であり、

A₁はOHであり、A₂はOであり、

R^1 と R^2 は、Hであり、

R^3 は、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロアラルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- COR^{11} 、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- CO_2R^{11} 、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- $CON(R^{11})_2$ 、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- CN 、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- OR^{11} 、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- $N(R^{11})_2$ 、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- $N(R^{12})-COR^{11}$ 、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- $N(R^{12})-CO_2R^{11}$ 、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- $N(R^{12})-CON(R^{11})_2$ 、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- $N(R^{12})-SO_2N(R^{11})_2$ 、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- $O-SO_2N(R^{11})_2$ 、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- $N(R^{11})-PO$ (随意に置換された C_1-C_4 アルキル) $_2$ 、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- SO_2R^{11} 、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- $O-SO_2R^{11}$ 、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- $N(R^{12})-SO_2R^{11}$ 、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- $C(=N-OR^{11})(R^{11})$ 、または随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- $OP(=O)(OR^{11})_2$ であり、

R^4 はHまたは随意に置換されたアルキルであり、

R^5 はHであり、

XおよびYはそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、ハロ、フルオロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-N(R^{13})_2$ 、または $-OR^{13}$ であり、

ZはH、ハロ、ニトロ、または $-L-G$ であり、

Lは単結合または随意に置換された C_1-C_4 アルキレンであり、

Gは随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-CON(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{14})-COR^{13}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-SO_2N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{14})-SO_2R^{13}$ 、 $-N(R^{14})-CON(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{14})-CO_2R^{13}$ 、 $-O-CON(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{14})-SO_2N(R^{13})_2$ 、 $-O-SO_2N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{14})-SO_2-OR^{13}$ 、または $-C(=N-OR^{14})(R^{13})$ であり、

R^{11} はそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロアリール、または随意に置換されたヘテロアリールアルキルであり、

あるいは、同じ窒素原子上の2つの R^{11} は、それらが結合している窒素と一体となって、随意に置換されたN-ヘテロシクリルを形成し、

R^{12} はそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、または随意に置換されたヘテロシクリルアルキルであり、

R^{13} はそれぞれ、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロアリール、または随意に置換されたヘテロアリールアルキルであり、

あるいは、同じ窒素原子上の2つの R^{13} は、それらが結合している窒素と一体となって、随意に置換されたN-ヘテロシクリルを形成し、および、

R^{14} はそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、または随意に置換されたヘテロシクリルアルキルである、
化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物。

【請求項2】

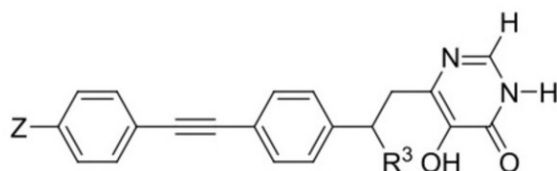
XおよびYはそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、ハロ、またはシアノであり、

R^4 がHである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物。

【請求項3】

式(IV)の構造を有する、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物。

【化2】

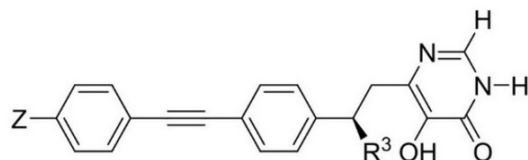


式(IV).

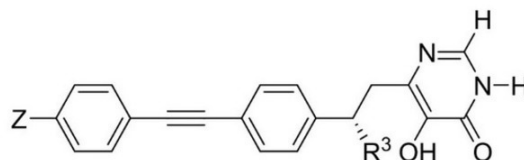
【請求項4】

式(IVa)または式(IVb)の構造を有する、請求項3に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物。

【化3】



式(IVa)



式(IVb)

【請求項5】

R^3 は、随意に置換されたアルキル、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- CO_2R^{11} 、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- $CON(R^{11})_2$ 、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- OR^{11} 、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- $N(R^{11})_2$ 、または随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- $N(R^{12})-SO_2R^{11}$ である、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物。

【請求項6】

R^{11} はそれぞれ、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたヘテロシクリル、または随意に置換されたヘテロアリールアルキルであり、または

2つの R^{11} 基は、それらが結合する窒素と一体となって、随意に置換されたN-ヘテロシクリルを形成し、および

R^{12} はそれぞれ独立して、Hまたは非置換のアルキルである、請求項5に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物。

【請求項7】

R^{11} はそれぞれ独立して、非置換であるか、またはハロゲン、 $-CN$ 、 $-R^b-OR^a$

、 $-R^b-C(O)R^a$ 、あるいは $-R^b-S(O)_tR^a$ で置換され、ここで、 t は1または2であり、 R^a はそれぞれ独立して、水素であるか、または、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、あるいはトリフルオロメチルで随意に置換されたアルキルであり、および、 R^b はそれぞれ独立して、直接結合、あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレンであり、または

2つの R^{11} 基は、それらが結合する窒素と一体となって、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、または $-R^b-OR^a$ で随意に置換されたN-ヘテロシクリルを形成し、ここで、 R^a はそれぞれ独立して、水素であるか、または、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、あるいはトリフルオロメチルで随意に置換されたアルキルであり、および、 R^b はそれぞれ独立して、直接結合、あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレンであり、および

R^{12} はそれぞれ独立して、Hまたは非置換のアルキルである、請求項6に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物。

【請求項8】

Zは $-L-G$ であり、

Lは単結合であり、または

Lは随意に置換された C_1-C_2 アルキレンであり、

Gは随意に置換されたアルキル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロアリール、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-CN$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-CON(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{14})-COR^{13}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-SO_2N(R^{13})_2$ 、または $-N(R^{14})-SO_2R^{13}$ であり、

R^{13} はそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、または随意に置換されたヘテロシクリルアルキルであり、あるいは

2つの R^{13} 基は、それらが結合する窒素と一体となって、随意に置換されたN-ヘテロシクリルを形成し、および

R^{14} はそれぞれ独立して、H、非置換のアルキル、または非置換のヘテロシクリルである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物。

【請求項9】

Lは随意に置換された C_1-C_2 アルキレンであり、

Gは、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロアリール、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-CON(R^{13})_2$ 、または $-N(R^{14})-COR^{13}$ であり、

R^{13} はそれぞれ独立して、非置換であるか、または、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-C(O)CH_2OH$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)-シクロプロピル$ で置換され、あるいは

2つの R^{13} 基は、それらが結合している窒素と連結して、非置換であるか、または、メチル、オキセタニル、モルホリニル、 $-OMe$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(O)CH_2OH$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2NHC(O)CH_2OH$ で置換されたN-ヘテロシクリルを形成し、

R^{14} はそれぞれ独立して、H、非置換のアルキル、または非置換のヘテロシクリルである、請求項8に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物。

【請求項10】

Zは $-L-G$ であり、

Lは随意に置換された C_1-C_2 アルキレンであり、

Gは、随意に置換された4員～6員の単環式のヘテロシクリルである、請求項8に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物。

【請求項11】

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-3-メチル-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)ブチル)ピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

(R)-5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

(S)-5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

6-(3-(2-フルオロエチル)アミノ)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

(R)-6-(3-(2-フルオロエチル)アミノ)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

(S)-6-(3-(2-フルオロエチル)アミノ)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(S)-テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

(R)-5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(S)-テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

(S)-5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(S)-テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(R)-テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)ブチル)ピリミジン-4(3H)-オン、

6-(R)-3-(S)-1-フルオロプロパン-2-イル)アミノ)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

6-(S)-3-(S)-1-フルオロプロパン-2-イル)アミノ)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

6-(3-(R)-1-フルオロプロパン-2-イル)アミノ)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

6-(R)-3-(R)-1-フルオロプロパン-2-イル)アミノ)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

6-(S)-3-(R)-1-フルオロプロパン-2-イル)アミノ)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

6-(3-アミノ-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

N-(2-フルオロエチル)-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロパンアミド、

(R)-N-(2-フルオロエチル)-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-

10

20

30

40

50

ジヒドロピリミジン-4-イル)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロパンアミド、

(S)-N-(2-フルオロエチル)-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロパンアミド、

N-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロパンアミド、

3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-N-メチル-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロパンアミド、

メチル 3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロパノエート、

N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロパンアミド、

エチル 3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-2-(4-(4-(4-(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロパノエート、

メチル 3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-2-(4-(4-(4-(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロパノエート、

N-(1-シアノエチル)-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロパンアミド、

N-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-2-(4-(4-(2-(ヒドロキシメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロパンアミド、

N-(2-フルオロエチル)-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-2-(4-(4-(4-(S)-テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロパンアミド、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-メチル-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-メチル-2-(4-(4-(4-(S)-テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

1-(4-(4-(S)-1-ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)プロパン-2-イル)フェニル)エチニル)ベンジル)ピロリジン-3-カルボニトリル、

1-(4-(4-(R)-1-ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)プロパン-2-イル)フェニル)エチニル)ベンジル)ピロリジン-3-カルボニトリル、

(3S)-1-(4-(4-(1-ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)プロパン-2-イル)フェニル)エチニル)ベンジル)ピロリジン-3-カルボニトリル、

(3S)-1-(4-(4-(1-ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)プロパン-2-イル)フェニル)エチニル)ベンジル)ピロリジン-3-カルボニトリル、

(S)-1-(4-(4-(S)-1-ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-6-

10

20

30

40

50

オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) プロパン-2-イル) フェニル) エチニル) ベンジル) ピロリジン-3-カルボニトリル、

(S)-1-(4-(4-(R)-1-ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) プロパン-2-イル) フェニル) エチニル) ベンジル) ピロリジン-3-カルボニトリル、

(3R)-1-(4-(4-(1-ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) プロパン-2-イル) フェニル) エチニル) ベンジル) ピロリジン-3-カルボニトリル、

6-(2-(4-(4-(3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

10

6-(2-(4-(4-(1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフエン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

6-(2-(4-(4-(S)-1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフエン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

6-(R)-2-(4-(4-(S)-1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフエン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

20

6-(S)-2-(4-(4-(S)-1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフエン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

6-(2-(4-(4-(R)-1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフエン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

6-(R)-2-(4-(4-(R)-1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフエン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

6-(S)-2-(4-(4-(R)-1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフエン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

30

6-(2-(4-(4-(5-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(2-(S)-テトラヒドロフラン-3-イル) アミノ) エチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(R)-1-(2-ヒドロキシアセチル) ピロリジン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4(3H)-オン、

40

5-ヒドロキシ-6-(R)-3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(R)-1-(2-ヒドロキシアセチル) ピロリジン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(S)-3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(R)-1-(2-ヒドロキシアセチル) ピロリジン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4(3H)-オン、

6-(2-(4-(4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

50

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(オキセタン-3-イルアミノ)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

エチル 3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-2-(4-(4-(オキセタン-3-イルアミノ)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロパノエート、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(3-モルホリノアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)アミノ)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

(R)-5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

(S)-5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(1-イミノ-1-オキシドテトラヒドロ-1H-1,6-チオフェン-3-イル)アミノ)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(2-メトキシエチル)アミノ)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

6-(2-(4-(4-(シクロプロピルメチル)アミノ)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(1-オキシドテトラヒドロチオフェン-3-イル)アミノ)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(メチルアミノ)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(R)-ピロリジン-3-イル)アミノ)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

6-(2-(4-(4-(アミノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

6-(2-(4-(4-(4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

10

20

30

40

50

6-((S)-3-((trans-3-fluorocyclopropyl)amino)-2-(4-((4-(morpholinomethyl)phenyl)ethyl)phenyl)propyl)-5-hydroxypyrimidin-4(3H)-one、

50

) プロパン-2-イル) フェニル) エチニル) ベンジル) ピロリジン-3-カルボニトリル、

(3S)-1-(4-(4-(1-((S)-1-フルオロプロパン-2-イル) アミノ)-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) プロパン-2-イル) フェニル) エチニル) ベンジル) ピロリジン-3-カルボニトリル、

(S)-1-(4-(4-(R)-1-((S)-1-フルオロプロパン-2-イル) アミノ)-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) プロパン-2-イル) フェニル) エチニル) ベンジル) ピロリジン-3-カルボニトリル、

10

(S)-1-(4-(4-(S)-1-((S)-1-フルオロプロパン-2-イル) アミノ)-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) プロパン-2-イル) フェニル) エチニル) ベンジル) ピロリジン-3-カルボニトリル、

6-(3-((S)-1-フルオロプロパン-2-イル) アミノ)-2-(4-(4-(オキセタン-3-イルアミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

2-(1-(4-(4-(1-((S)-1-フルオロプロパン-2-イル) アミノ)-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) プロパン-2-イル) フェニル) エチニル) ベンジル) アゼチジン-3-イル) アセトニトリル、

20

2-(1-(4-(4-(R)-1-((S)-1-フルオロプロパン-2-イル) アミノ)-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) プロパン-2-イル) フェニル) エチニル) ベンジル) アゼチジン-3-イル) アセトニトリル、

2-(1-(4-(4-(S)-1-((S)-1-フルオロプロパン-2-イル) アミノ)-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) プロパン-2-イル) フェニル) エチニル) ベンジル) アゼチジン-3-イル) アセトニトリル、

3-((3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-2-(4-(4-(モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) アミノ) ブタンエンニトリル、

30

(3S)-3-((3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-2-(4-(4-(モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) アミノ) ブタンエンニトリル、

(S)-3-((S)-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-2-(4-(4-(モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) アミノ) ブタンエンニトリル、

(S)-3-((R)-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-2-(4-(4-(モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) アミノ) ブタンエンニトリル、

40

(3R)-3-((3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-2-(4-(4-(モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) アミノ) ブタンエンニトリル、

(R)-3-((S)-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-2-(4-(4-(モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) アミノ) ブタンエンニトリル、

(R)-3-((R)-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-2-(4-(4-(モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) アミノ) ブタンエンニトリル、

50

(3H) - オン、

(R) - 6 - (3 - ((2, 2-ジフルオロエチル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

(S) - 6 - (3 - ((2, 2-ジフルオロエチル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - (3 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

(R) - 6 - (3 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

(S) - 6 - (3 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

(4S) - 3 - (3 - (5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) - 2 - (4 - ((4 - ((3-メトキシアゼチジン-1-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 4-メチルオキサゾリジン-2-オン、

(S) - 3 - ((S) - 3 - (5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) - 2 - (4 - ((4 - ((3-メトキシアゼチジン-1-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 4-メチルオキサゾリジン-2-オン、

(S) - 3 - ((R) - 3 - (5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) - 2 - (4 - ((4 - ((3-メトキシアゼチジン-1-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 4-メチルオキサゾリジン-2-オン、

(3S) - 1 - (4 - ((4 - (1 - ((2, 2-ジフルオロエチル) アミノ) - 3 - (5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) プロパン-2-イル) フェニル) エチニル) ベンジル) ピロリジン-3-カルボニトリル、

6 - (2 - (4 - ((4 - ((2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ((S) - 1-フルオロプロパン-2-イル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - (3 - ((2-クロロプロピル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - ((R) - 3-メトキシピロリジン-1-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - (3 - ((S) - 1-フルオロプロパン-2-イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - ((3 - (オキセタン-3-イル) アゼチジン-1-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - (2 - (4 - ((4 - ((6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ((S) - 1-フルオロプロパン-2-イル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

5-ヒドロキシ-6 - (3 - ((2 - (メチルスルホニル) エチル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3H) - オン、

5-ヒドロキシ-6 - (3 - ((2-ヒドロキシアチル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3H) - オン、

3 - ((3 - (5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) アミノ) プロパンエンニトリル、

6 - (3 - ((2, 2-ジフルオロエチル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (

10

20

30

40

50

3 H) - オン、

6 - (2 - (4 - (4 - (1 - オキサ - 6 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - ((R) - 2 - (4 - (4 - (1 - オキサ - 6 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - ((S) - 2 - (4 - (4 - (1 - オキサ - 6 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

3 - ((2 - (4 - (4 - (3 - (シアノメチル) アゼチジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) プロピル) アミノ) プロパンエンニトリル、

6 - (3 - ((2 - フルオロプロピル) アミノ) - 2 - (4 - (4 - ((R) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - ((2R) - 3 - ((2 - フルオロプロピル) アミノ) - 2 - (4 - (4 - ((R) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - ((2S) - 3 - ((2 - フルオロプロピル) アミノ) - 2 - (4 - (4 - ((R) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - (3 - ((2 - フルオロプロピル) アミノ) - 2 - (4 - (4 - (2 - モルホリノエチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - (2 - ((3 - フルオロプロピル) アミノ) - 2 - (4 - (4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

(R) - 6 - (2 - ((3 - フルオロプロピル) アミノ) - 2 - (4 - (4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

(S) - 6 - (2 - ((3 - フルオロプロピル) アミノ) - 2 - (4 - (4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - (2 - ((1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - (4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - ((2R) - 2 - ((1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - (4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - ((2S) - 2 - ((1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - (4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - (3 - ((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - (4 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 2 - メチルプロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - (4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) メチル

10

20

30

40

50

-) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、
 6 - (2 - (4 - ((4 - (((S) - 2 - (アミノメチル) ピロリジン-1 -イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、
 6 - ((R) - 2 - (4 - ((4 - (((S) - 2 - (アミノメチル) ピロリジン-1 -イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、
 6 - ((S) - 2 - (4 - ((4 - (((S) - 2 - (アミノメチル) ピロリジン-1 -イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、
 6 - (2 - (4 - ((4 - (((R) - 2 - (アミノメチル) ピロリジン-1 -イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、
 5 - ヒドロキシ-6 - (3 - ヒドロキシ-2 - (4 - ((4 - (((1 - イミノ-1 -オキシドヘキサヒドロ-1 l 6 - チオピラン-4 -イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、
 5 - ヒドロキシ-6 - (3 - ヒドロキシ-2 - (4 - ((4 - (((1 S, 3 R) - 1 - イミノ-1 -オキシドテトラヒドロ-1 H-1 l 6 - チオフエン-3 -イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、
 5 - ヒドロキシ-6 - (3 - ヒドロキシ-2 - (4 - ((4 - (((1 R, 3 S) - 1 - イミノ-1 -オキシドテトラヒドロ-1 H-1 l 6 - チオフエン-3 -イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、
 5 - ヒドロキシ-6 - (3 - ヒドロキシ-2 - (4 - ((4 - ((4 - (2 - ヒドロキシアセチル) ピペラジン-1 -イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、
 6 - (2 - (4 - ((4 - (((R) - 1 - (シクロプロパンカルボニル) ピロリジン-3 -イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、
 2 - ヒドロキシ-N - (4 - ((4 - (1 - ヒドロキシ-3 - (5 - ヒドロキシ-6 - オキソ-1, 6 - ジヒドロピリミジン-4 -イル) プロパン-2 -イル) フェニル) エチニル) ベンジル) - N - ((R) - ピロリジン-3 -イル) アセトアミド、
 5 - ヒドロキシ-6 - (3 - ヒドロキシ-2 - (4 - ((4 - (((R) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピロリジン-3 -イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、
 2 - ((3 R) - 3 - ((4 - ((4 - (1 - ヒドロキシ-3 - (5 - ヒドロキシ-6 - オキソ-1, 6 - ジヒドロピリミジン-4 -イル) プロパン-2 -イル) フェニル) エチニル) ベンジル) アミノ) ピロリジン-1 -イル) 酢酸、
 5 - ヒドロキシ-6 - (3 - ヒドロキシ-2 - (4 - ((4 - (((1 - (2 - ヒドロキシアセチル) ピペリジン-4 -イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、
 (R) - 5 - ヒドロキシ-6 - (3 - ヒドロキシ-2 - (4 - ((4 - (((1 - (2 - ヒドロキシアセチル) ピペリジン-4 -イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、
 (S) - 5 - ヒドロキシ-6 - (3 - ヒドロキシ-2 - (4 - ((4 - (((1 - (2 - ヒドロキシアセチル) ピペリジン-4 -イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、
 2 - ヒドロキシ-N - (((2 S) - 1 - (4 - ((4 - (1 - ヒドロキシ-3 - (5 - ヒドロキシ-6 - オキソ-1, 6 - ジヒドロピリミジン-4 -イル) プロパン-2 -イル) フェニル) エチニル) ベンジル) ピロリジン-2 -イル) メチル) アセトアミド、
 6 - (3 - (3 - フルオロアゼチジン-1 -イル) - 2 - (4 - ((4 - ((3 - メト

10

20

30

40

50

キシアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

(R)-6-(3-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-2-(4-(4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

(S)-6-(3-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-2-(4-(4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)-3-(4-(R)-テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(R)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)-3-(4-(R)-テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(S)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)-3-(4-(R)-テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-(2-メトキシエチル)アミノ)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

(R)-5-ヒドロキシ-6-(3-(2-メトキシエチル)アミノ)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

(S)-5-ヒドロキシ-6-(3-(2-メトキシエチル)アミノ)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)-3-(4-(S)-テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-(4-(S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(R)-3-(4-(S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(S)-3-(4-(S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-(4-(R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(R)-3-(4-(R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(S)-3-(4-(R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

6-(2-(3-クロロプロピル)アミノ)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)エチル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

10

20

30

40

50

6 - (2 - アミノ - 2 - (4 - ((4 - (((R) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - (2 - アミノ - 2 - (4 - ((4 - ((4 - メトキシピペリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

(R) - 5 - ヒドロキシ - 6 - (3 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 2 - (4 - ((4 - ((3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

(S) - 5 - ヒドロキシ - 6 - (3 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 2 - (4 - ((4 - ((3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

10

6 - (3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - (2 - (4 - ((4 - ((1, 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフエン - 3 - イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - ((2 R) - 2 - (4 - ((4 - ((1, 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフエン - 3 - イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

20

6 - ((2 S) - 2 - (4 - ((4 - ((1, 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフエン - 3 - イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - (3 - ((S) - 1 - アセチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - アセチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

30

6 - ((S) - 3 - ((S) - 1 - アセチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - (3 - ((1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - ((R) - 3 - ((1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

40

6 - ((S) - 3 - ((1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - (3 - ((R) - 1, 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフエン - 3 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - ((R) - 3 - ((R) - 1, 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフエン - 3 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

50

6-((S)-3-((R)-1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフエン-3-イル)アミノ)-2-(4-((4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

6-(3-((S)-1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフエン-3-イル)アミノ)-2-(4-((4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

6-((R)-3-((S)-1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフエン-3-イル)アミノ)-2-(4-((4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

6-((S)-3-((S)-1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフエン-3-イル)アミノ)-2-(4-((4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-メトキシ-2-(4-((4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

N-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-2-(6-((4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)-3-オキソ-1H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-2(3H)-イル)プロパンアミド、

メチル 3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-2-(6-((4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)-3-オキソ-1H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-2(3H)-イル)プロパノエート、

2-(1-ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)プロパン-2-イル)-6-((4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-3-オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-((1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-((6-(モルホリノメチル)ピリジン-3-イル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(5-((4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)ピリジン-2-イル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-((E)-4-(((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)メチル)スチリル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

6-(3-((2-フルオロエチル)アミノ)-2-(4-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)フェニル)プロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

6-(2-アミノ-2-(4-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)フェニル)エチル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-((1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-((1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

2-(1-ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)プロパン-2-イル)-6-(4-(2-モルホリノエチル)フェニル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-3-オン、

10

20

30

40

50

5-ヒドロキシ-6-((S)-3-ヒドロキシ-2-(4-((トランス-4-(モルホリノメチル) シクロヘキシル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6-((R)-3-ヒドロキシ-2-(4-((トランス-4-(モルホリノメチル) シクロヘキシル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

6-(3-((2-フルオロエチル) アミノ) -2-(4-((1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) エチニル) フェニル) プロピル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

6-(3-((2-フルオロエチル) アミノ) -2-(4-((1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-イル) エチニル) フェニル) プロピル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

6-(3-((2-フルオロエチル) アミノ) -2-(4-(イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-7-イルエチニル) フェニル) プロピル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

6-(3-((2-フルオロエチル) アミノ) -2-(4-((1-(オキセタン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) エチニル) フェニル) プロピル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6-((5-((4-(モルホリノメチル) フェニル) エチニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) メチル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

3-((5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) メチル) -6-((4-(モルホリノメチル) フェニル) エチニル) イソインドリン-1-オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-((4-(モルホリノメチル) フェニル) エチニル) -2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) -2-(6-(4-(2-モルホリノエチル) フェニル) -3-オキソ-1H-ピロロ [1, 2-c] イミダゾール-2 (3H) -イル) プロピオン酸、

6-(2-([1, 1'-ビフェニル] -4-イル) -3-ヒドロキシプロピル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

6-(2-アミノ-2-(4'-(2-モルホリノエチル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) エチル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

6-(3-(3-フルオロアゼチジン-1-イル) -2-(4-((4-(モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

(R)-6-(3-(3-フルオロアゼチジン-1-イル) -2-(4-((4-(モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

(S)-6-(3-(3-フルオロアゼチジン-1-イル) -2-(4-((4-(モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-((4-((3-メトキシアゼチジン-1-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

(S)-5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-((4-((3-メトキシアゼチジン-1-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

(R)-5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-((4-((3-メトキシアゼチジン-1-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジ

10

20

30

40

50

(S) - 6 - (3 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - ((4 - ((3 - メトキシ

50

アゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)-2-メチルプロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

(R)-5-ヒドロキシ-6-(3-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

(S)-5-ヒドロキシ-6-(3-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

6-(2-(2-フルオロ-4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)-3-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)プロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

(R)-6-(2-(2-フルオロ-4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)-3-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)プロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

(S)-6-(2-(2-フルオロ-4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)-3-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)プロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

6-(2-(4-(4-(4-(R)-1-アセチルピロリジン-3-イル)アミノ)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

6-(R)-2-(4-(4-(4-(R)-1-アセチルピロリジン-3-イル)アミノ)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

6-(S)-2-(4-(4-(4-(R)-1-アセチルピロリジン-3-イル)アミノ)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

(S)-1-(4-(4-(4-(R)-1-(3-シアノアゼチジン-1-イル)-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)プロパン-2-イル)フェニル)エチニル)ベンジル)ピロリジン-3-カルボニトリル、

(S)-1-(4-(4-(4-(S)-1-(3-シアノアゼチジン-1-イル)-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)プロパン-2-イル)フェニル)エチニル)ベンジル)ピロリジン-3-カルボニトリル、

6-(2-(2-フルオロ-4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)-3-(3-フルオロプロピル)アミノ)プロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

(S)-6-(2-(2-フルオロ-4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)-3-(3-フルオロプロピル)アミノ)プロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

(R)-6-(2-(2-フルオロ-4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)-3-(3-フルオロプロピル)アミノ)プロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

6-(2-(2-フルオロ-4-(4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)-3-(S)-1-フルオロプロパン-2-イル)アミノ)プロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

6-(R)-2-(2-フルオロ-4-(4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)-3-(S)-1-フルオロプロパン-2-イル)アミノ)プロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

10

20

30

40

50

6 - ((S) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ((4 - ((3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - (((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - (2 - (2 - フルオロ - 4 - ((4 - ((テトラヒドロ - 1H - フロ [3, 4 - c] ピロール - 5 (3H) - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - (((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - ((2R) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ((4 - ((テトラヒドロ - 1H - フロ [3, 4 - c] ピロール - 5 (3H) - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - (((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒドロキシ
シピリミジン - 4 (3H) - オン、

10

6 - ((2S) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ((4 - ((テトラヒドロ - 1H - フロ [3, 4 - c] ピロール - 5 (3H) - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - (((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒドロキシ
シピリミジン - 4 (3H) - オン、

2 - ヒドロキシ - N - (1 - (4 - ((4 - (1 - ヒドロキシ - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) フェニル) エチニル) ベンジル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド、

(R) - 2 - ヒドロキシ - N - (1 - (4 - ((4 - (1 - ヒドロキシ - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) フェニル) エチニル) ベンジル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド、

20

(S) - 2 - ヒドロキシ - N - (1 - (4 - ((4 - (1 - ヒドロキシ - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) フェニル) エチニル) ベンジル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド、

5 - ヒドロキシ - 6 - ((S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ((4 - ((2 - ヒドロキシエチル) ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - ((S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ((4 - ((2 - ヒドロキシエチル) ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3H) - オン、

30

6 - (3 - ((1 - フルオロ - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - ((3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - ((S) - 3 - (((S) - 2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - ((R) - 3 - (((S) - 2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - ((R) - 3 - (((R) - 2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3H) - オン、

40

5 - ヒドロキシ - 6 - ((S) - 3 - (((R) - 2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - (3 - ((2 - フルオロ - 3 - ヒドロキシプロピル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - ((3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

(R) - 5 - ヒドロキシ - 6 - (2 - (4 - ((4 - ((3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ((1 - メチルシクロプロピル

50

) アミノ) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

(S) -5-ヒドロキシ-6-(2-(4-(4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) -3-(1-メチルシクロプロピル) アミノ) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

6-(2-(4-(4-(1,2-ジヒドロキシエチル) フェニル) エチニル) フェニル) -3-((S) -1-フルオロプロパン-2-イル) アミノ) プロピル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

6-((2R) -2-(4-(4-(1,2-ジヒドロキシエチル) フェニル) エチニル) フェニル) -3-((S) -1-フルオロプロパン-2-イル) アミノ) プロピル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

6-((2S) -2-(4-(4-(1,2-ジヒドロキシエチル) フェニル) エチニル) フェニル) -3-((S) -1-フルオロプロパン-2-イル) アミノ) プロピル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6-((R) -3-ヒドロキシ-2-(4-(4-((R) -1-(メチルスルホニル) ピロリジン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6-((S) -3-ヒドロキシ-2-(4-(4-((R) -1-(メチルスルホニル) ピロリジン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-((R) -1-(メチルスルホニル) ピロリジン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

N-((3R) -1-(4-(4-(1-ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル) プロパン-2-イル) フェニル) エチニル) ベンジル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

2-ヒドロキシ-N-((3R) -1-(4-(4-(1-ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル) プロパン-2-イル) フェニル) エチニル) ベンジル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

6-(2-(4-(4-(2-(アミノメチル) モルホリノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) -3-ヒドロキシプロピル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-((ピペリジン-4-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-((メチル (R) -ピロリジン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-((R) -1-メチルピロリジン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

6-(2-(4-(4-((R) -1-グリシルピロリジン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) -3-ヒドロキシプロピル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

6-(2-(4-((1-グリシルピペリジン-4-イル) エチニル) フェニル) -3-ヒドロキシプロピル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-((1-(2-ヒドロキシアセチル) ピペリジン-4-イル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6-(2-(メチルアミノ) -2-(4-(4-((R) -テトラヒドロフラン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル

10

20

30

40

50

) ピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4 (3H) -オン、

(S)-5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4 (3H) -オン、

(R)-5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6-((S)-3-ヒドロキシ-2-(4-(4-((R)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6-((S)-3-ヒドロキシ-2-(4-(4-((S)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-((2-ヒドロキシエチル) (R)-テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6-((S)-3-ヒドロキシ-2-(4-(4-((2-ヒドロキシエチル) (R)-テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6-((R)-3-ヒドロキシ-2-(4-(4-((2-ヒドロキシエチル) (R)-テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4 (3H) -オン、

6-(2-(4-(4-(1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル)エチニル)フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

6-((2S)-2-(4-(4-(1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル)エチニル)フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

6-((2R)-2-(4-(4-(1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル)エチニル)フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

6-(2-ヒドロキシ-2-(4-(4-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)エチル)ピリミジン-4, 5-ジオール、

N-(1-(4-(3-フルオロ-4-(1-ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)プロパン-2-イル)フェニル)エチニル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド、

(R)-N-(1-(4-(3-フルオロ-4-(1-ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)プロパン-2-イル)フェニル)エチニル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド、

(S)-N-(1-(4-(3-フルオロ-4-(1-ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)プロパン-2-イル)フェニル)エチニル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド、

6-(2-(4-(4-(1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)メチル)フェニル)エチニル)-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

(S)-6-(2-(4-(4-(1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)メチル)フェニル)エチニル)-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキ

10

20

30

40

50

シプロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

(R) - 6 - (2 - (4 - ((4 - ((1 - オキサ - 6 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル) メチル) フェニル) エチニル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

(3R) - 1 - (4 - ((3 - フルオロ - 4 - (1 - ヒドロキシ - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) フェニル) エチニル) ベンジル) ピロリジン - 3 - カルボニトリル、

6 - (2 - (4 - ((2 - フルオロ - 4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

10

(S) - 6 - (2 - (4 - ((2 - フルオロ - 4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

(R) - 6 - (2 - (4 - ((2 - フルオロ - 4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

(S) - 6 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

20

(R) - 6 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - (2 - (2 - フルオロ - 4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

(S) - 6 - (2 - (2 - フルオロ - 4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

30

(R) - 6 - (2 - (2 - フルオロ - 4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

1 - (4 - ((4 - (1 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) アミノ) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) - 3 - フルオロフェニル) エチニル) ベンジル) アゼチジン - 3 - カルボニトリル、

(S) - 1 - (4 - ((4 - (1 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) アミノ) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) - 3 - フルオロフェニル) エチニル) ベンジル) アゼチジン - 3 - カルボニトリル、

40

(R) - 1 - (4 - ((4 - (1 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) アミノ) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) - 3 - フルオロフェニル) エチニル) ベンジル) アゼチジン - 3 - カルボニトリル、

6 - (2 - (2 - フルオロ - 4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ((R) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - ((R) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ((R) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - ((S) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エ

50

チニル) フェニル) - 3 - (((R) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) プロ
ピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

(R) - 1 - (4 - ((4 - (1 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) アミノ) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) プロパン - 2 -
イル) - 3 - フルオロフェニル) エチニル) ベンジル) ピロリジン - 3 - カルボニトリル、

(R) - 1 - (4 - ((4 - ((S) - 1 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) アミノ) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) プロパ
ン - 2 - イル) - 3 - フルオロフェニル) エチニル) ベンジル) ピロリジン - 3 - カルボ
ニトリル、

(R) - 1 - (4 - ((4 - ((R) - 1 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) アミノ) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) プロパ
ン - 2 - イル) - 3 - フルオロフェニル) エチニル) ベンジル) ピロリジン - 3 - カルボ
ニトリル、

10

6 - (3 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) アミノ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ((4 - ((3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル)
プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

(S) - 6 - (3 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) アミノ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ((4 - ((3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェ
ニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

(R) - 6 - (3 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) アミノ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ((4 - ((3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェ
ニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

20

6 - (3 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) アミノ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシ
ピリミジン - 4 (3H) - オン、

(S) - 6 - (3 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) アミノ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒ
ドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

(R) - 6 - (3 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) アミノ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒ
ドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

30

6 - (2 - (2 - フルオロ - 4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - (((R) - 2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒド
ロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - ((S) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - (((R) - 2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒド
ロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - ((R) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - (((R) - 2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒド
ロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

40

5 - ヒドロキシ - 6 - (3 - メトキシ - 2 - (4 - ((4 - (((S) - テトラヒド
ロフラン - 3 - イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリ
ミジン - 4 (3H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - ((S) - 3 - メトキシ - 2 - (4 - ((4 - (((S) - テ
トラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピ
ル) ピリミジン - 4 (3H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - ((R) - 3 - メトキシ - 2 - (4 - ((4 - (((S) - テ
トラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピ
ル) ピリミジン - 4 (3H) - オン、

3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 2 -

50

(4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル ジヒドロゲンホスフェート、

(S) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル ジヒドロゲンホスフェート、

(R) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル ジヒドロゲンホスフェート、

5 - ヒドロキシ - 6 - (3 - メトキシ - 2 - (4 - ((4 - (((S) - ピロリジン - 3 - イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

10

5 - ヒドロキシ - 6 - ((S) - 3 - メトキシ - 2 - (4 - ((4 - (((S) - ピロリジン - 3 - イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - ((R) - 3 - メトキシ - 2 - (4 - ((4 - (((S) - ピロリジン - 3 - イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - (3 - メトキシ - 2 - (4 - ((4 - (((R) - ピロリジン - 3 - イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

20

5 - ヒドロキシ - 6 - ((S) - 3 - メトキシ - 2 - (4 - ((4 - (((R) - ピロリジン - 3 - イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - ((R) - 3 - メトキシ - 2 - (4 - ((4 - (((R) - ピロリジン - 3 - イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

N - (2 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 1 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) メタンスルホンアミド、

(R) - N - (2 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 1 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) メタンスルホンアミド、

30

(S) - N - (2 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 1 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) メタンスルホンアミド、

N - (2 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 1 - (4 - ((4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) メタンスルホンアミド、

(R) - N - (2 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 1 - (4 - ((4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) メタンスルホンアミド、

40

(S) - N - (2 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 1 - (4 - ((4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) メタンスルホンアミド、

N - (2 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 1 - (4 - ((4 - ((S) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) メタンスルホンアミド、

N - ((R) - 2 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 1 - (4 - ((4 - ((S) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) メタンスルホンアミド、

50

N - ((S) - 2 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 1 - (4 - ((4 - ((S) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) メタンスルホンアミド、

6 - (2 - (4 - ((4 - ((R) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - (2 - (4 - ((4 - (3 - アミノオキセタン - 3 - イル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - (3 - ((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (2 - モルホリノエチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

10

N - (1 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 2 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) エチル) メタンスルホンアミド、

(R) - N - (1 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 2 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) エチル) メタンスルホンアミド、

(S) - N - (1 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 2 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) エチル) メタンスルホンアミド、

N - (2 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 1 - (4 - ((4 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) メタンスルホンアミド、

20

(R) - N - (2 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 1 - (4 - ((4 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) メタンスルホンアミド、

(S) - N - (2 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 1 - (4 - ((4 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) メタンスルホンアミド、

6 - (2 - (2 - フルオロ - 4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

(R) - 6 - (2 - (2 - フルオロ - 4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

30

(S) - 6 - (2 - (2 - フルオロ - 4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - (3 - ((1 - フルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

(R) - 6 - (3 - ((1 - フルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

40

(S) - 6 - (3 - ((1 - フルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - (3 - (シクロプロピル (メチル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

(S) - 6 - (3 - (シクロプロピル (メチル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

50

(R) - 6 - (3 - (シクロプロピル (メチル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

1 - (3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) アゼチジン - 3 - イル アセテート、

(S) - 1 - (3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) アゼチジン - 3 - イル アセテート、

(R) - 1 - (3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) アゼチジン - 3 - イル アセテート、

10

N - (3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) アセトアミド、

(S) - N - (3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) アセトアミド、

(R) - N - (3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) アセトアミド、

20

N - (3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) メタンスルホンアミド、

(S) - N - (3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) メタンスルホンアミド、

(R) - N - (3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) メタンスルホンアミド、

30

5 - ヒドロキシ - 6 - (3 - (2 - メチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3H) - オン、

(S) - 5 - ヒドロキシ - 6 - (3 - (2 - メチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3H) - オン、および

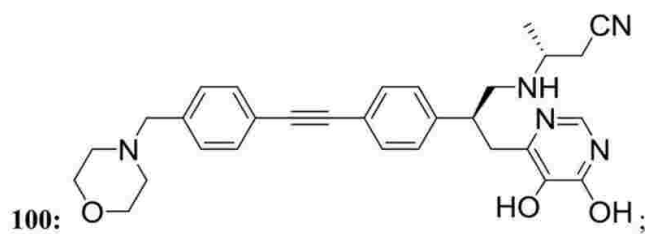
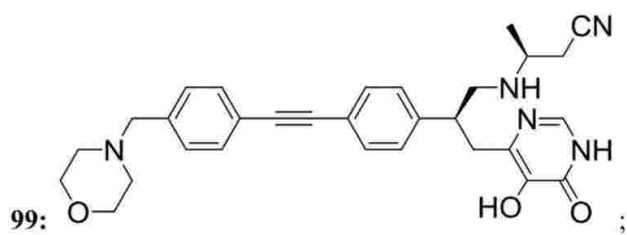
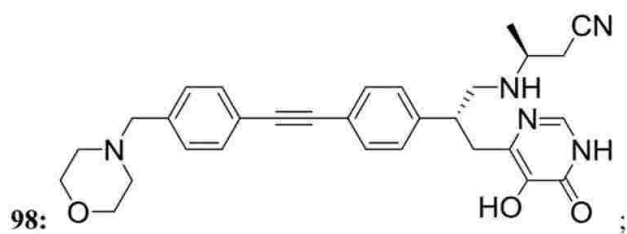
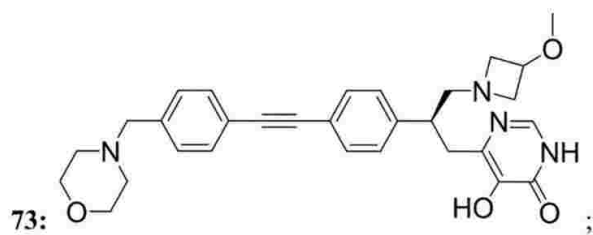
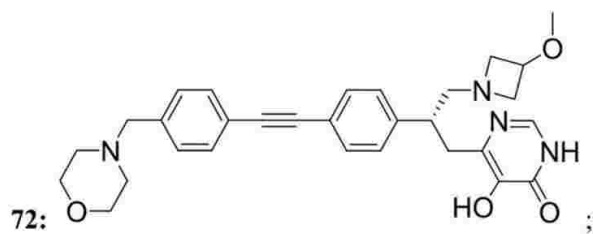
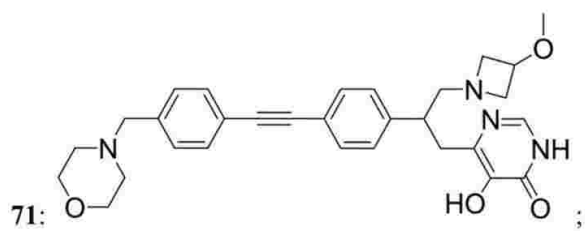
(R) - 5 - ヒドロキシ - 6 - (3 - (2 - メチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3H) - オン

から選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物。

40

【請求項 12】

【化 4】



10

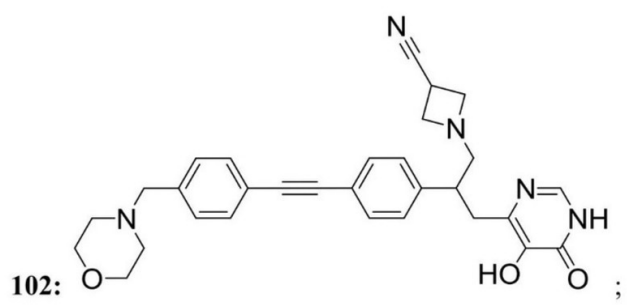
20

30

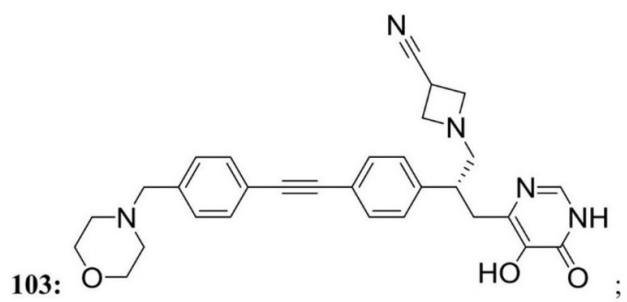
40

50

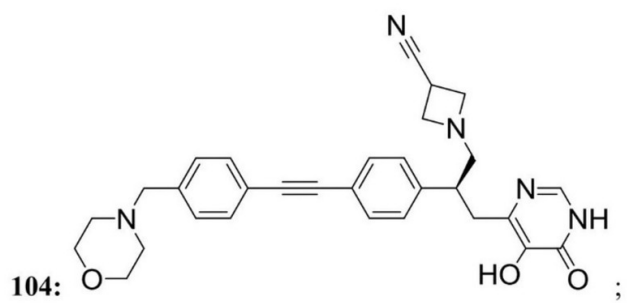
【化 5】



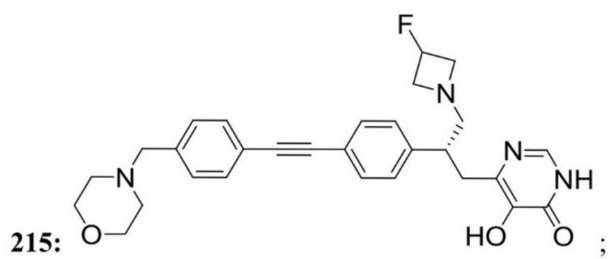
10



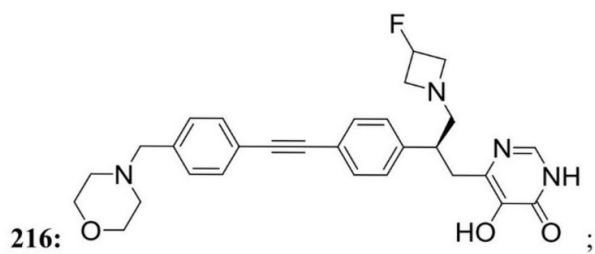
20



30

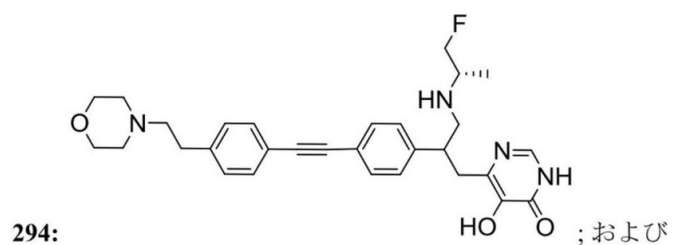
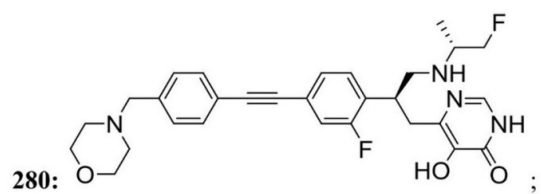
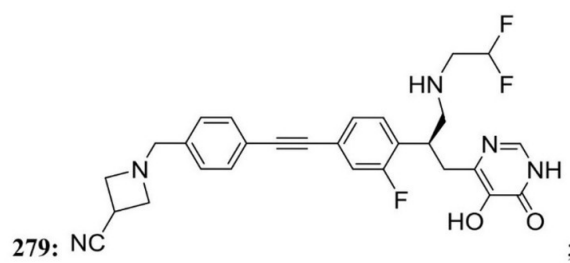
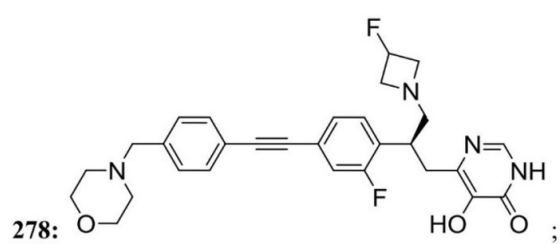
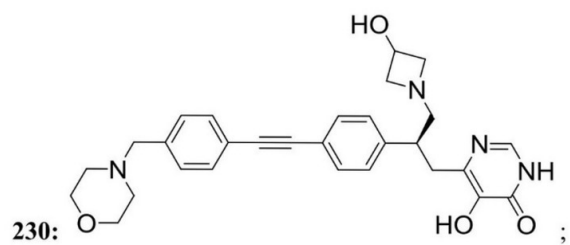
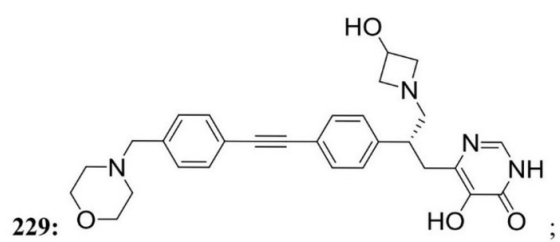


40

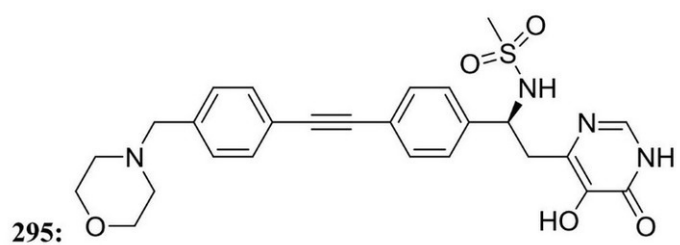


50

【化 6】



【化 7】



10

20

30

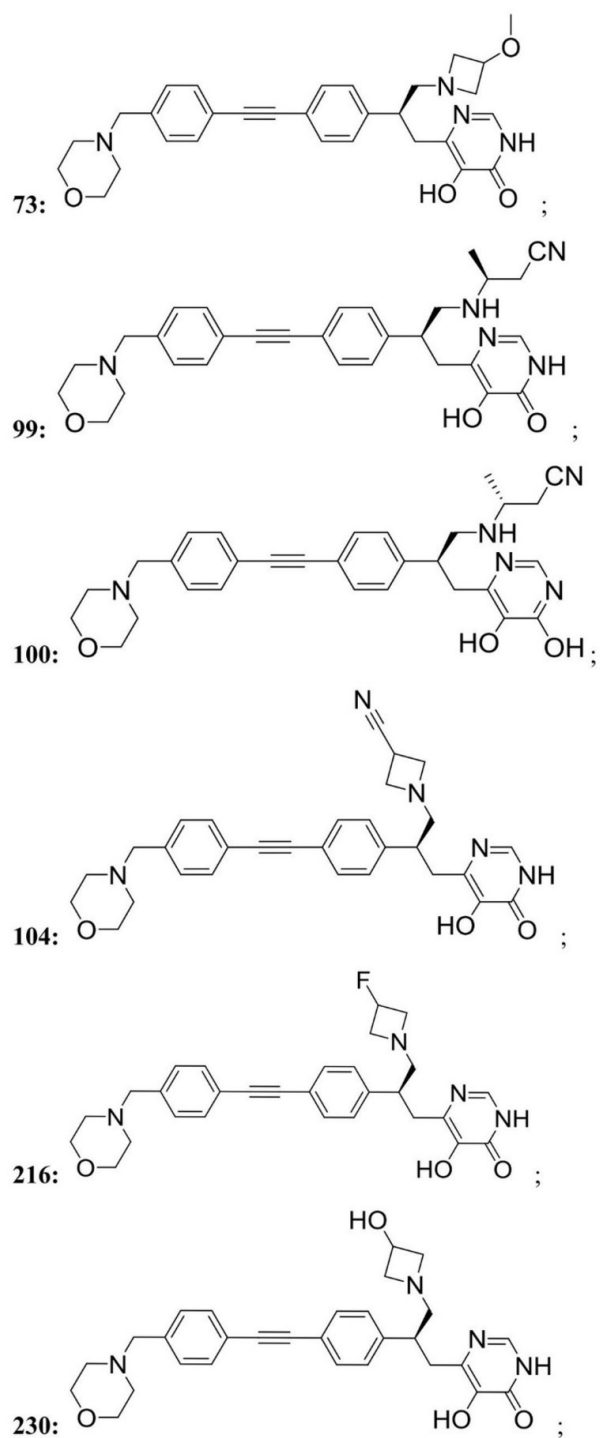
40

50

から選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物。

【請求項 13】

【化 8】



10

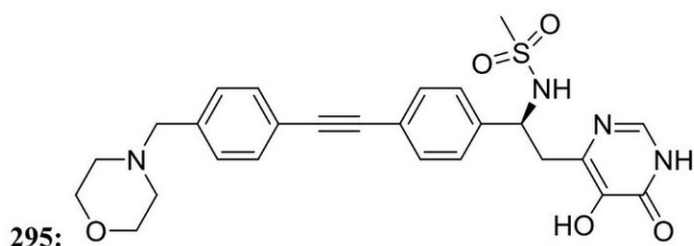
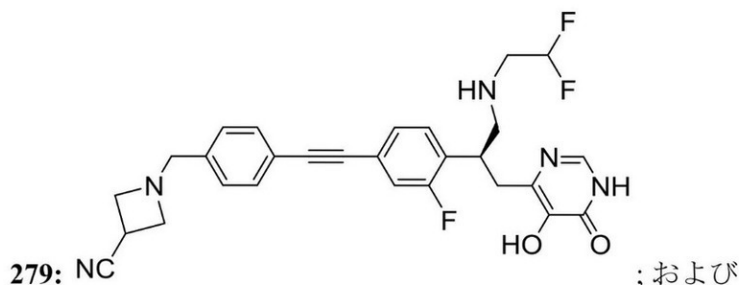
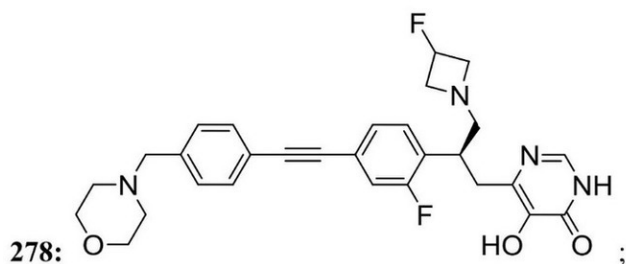
20

30

40

50

【化 9】



から選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物。

【請求項 1 4】

請求項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 1 5】

患者のグラム陰性菌感染を処置するための薬剤の製造における、請求項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物の使用。

【請求項 1 6】

グラム陰性菌感染は、肺炎、敗血症、嚢胞性線維症、腹腔内感染、皮膚感染、および尿路感染症から選択され、または

グラム陰性菌感染は、慢性尿路感染症、複雑性尿路感染症、膀胱炎、腎盂腎炎、尿道炎、再発性尿路感染症、膀胱感染症、尿道感染、および腎感染から選択され、または

グラム陰性菌感染は慢性尿路感染症であり、または

グラム陰性菌感染は複雑性尿路感染症である、請求項 1 5 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

<関連出願>

本出願は、2018年9月20日に出願された米国仮特許出願第62／734,173号と、2018年11月14日に出願された米国仮特許出願第62／767,313号の利益を主張するものであり、これらは各々、その全体において引用することにより本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0 0 0 2】

細菌感染によって引き起こされた病気の有効な処置に対するニーズが医薬分野にある。

【発明の概要】

【0003】

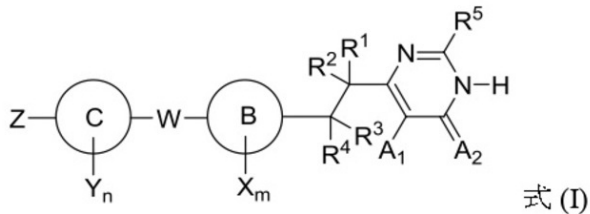
グラム陰性菌の成長を阻害するのに役立つ、複素環誘導体化合物と上記化合物を含む医薬組成物が本明細書で提供される。さらに、主題の化合物および組成物は、尿路感染症などの細菌感染の処置に役立つ。

【0004】

式(I)の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグが本明細書で提供され、

【0005】

【化1】



式中、

n は 0 - 4 であり；

m は 0 - 4 であり；

A₁ は OH または SH であり；

A₂ は O または S であり；

R¹ と R² はそれぞれ独立して、H または随意に置換されたアルキルであり；

あるいは、R¹ と R² は、それらが結合する炭素と一体となって、=C(R¹¹)₂、=NR¹¹、=O、または=S を形成し；

あるいは、R¹ と R² は、それらが結合する炭素と一体となって、随意に置換された 3 ~ 6 員のカルボシクリル、または、O、N、および S から選択された 1 つまたは 2 つのヘテロ原子を含有している随意に置換された 4 ~ 7 員のヘテロシクリルを形成し；

R³ は、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラールキル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロアラールキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換された(C₀-C₄アルキレン)-COR¹¹、随意に置換された(C₀-C₄アルキレン)-CO₂R¹¹、随意に置換された(C₀-C₄アルキレン)-CON(R¹¹)₂、随意に置換された(C₀-C₄アルキレン)-CN、随意に置換された(C₀-C₄アルキレン)-OR¹¹、随意に置換された(C₀-C₄アルキレン)-N(R¹¹)₂、随意に置換された(C₀-C₄アルキレン)-N(R¹²)-COR¹¹、随意に置換された(C₀-C₄アルキレン)-N(R¹²)-CO₂R¹¹、随意に置換された(C₀-C₄アルキレン)-N(R¹²)-CON(R¹¹)₂、随意に置換された(C₀-C₄アルキレン)-N(R¹²)-SO₂N(R¹¹)₂、随意に置換された(C₀-C₄アルキレン)-O-SO₂N(R¹¹)₂、随意に置換された(C₀-C₄アルキレン)-N(R¹¹)-PO(随意に置換されたC₁-C₄アルキル)₂、随意に置換された(C₀-C₄アルキレン)-SO₂R¹¹、随意に置換された(C₀-C₄アルキレン)-N(R¹²)-SO₂R¹¹、随意に置換された(C₀-C₄アルキレン)-O-SO₂R¹¹、随意に置換された(C₀-C₄アルキレン)-C(=N-OR¹¹)(R¹¹)、または随意に置換された(C₀-C₄アルキレン)-OP(=O)(OR¹¹)₂であり；

R⁴ は H または随意に置換されたアルキルであり；

あるいは、R³ と R⁴ は、それらが結合する炭素と一体となって、=C(R¹¹)₂、=NR¹¹、=O、または=S を形成し；

10

20

30

40

50

あるいは、 R^3 と R^4 は、それらが結合する炭素と一体となって、随意に置換された3～6員のカルボシクリル、または、O、N、およびSから選択された1つまたは2つのヘテロ原子を含有している随意に置換された4～7員のヘテロシクリルを形成し；

R^5 はH、ハロゲン、随意に置換されたアルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、シアノ、アミノ、またはニトロであり；

環Bはアリール、カルボシクリル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり；

Wは単結合、 $-C \equiv C-$ 、ビシクロ[1.1.1]ペンタニレン、 $-C \equiv C-C \equiv C-$ 、 $-CH=CH-$ 、または $-CH_2CH_2-$ であり；

環Cはアリール、カルボシクリル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり；

XおよびYはそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、ハロ、フルオロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-N(R^{13})_2$ 、または $-OR^{13}$ であり；

あるいは、 R^3 と1つのXは、介在する原子と一体となって、随意に置換された5～7員のカルボシクリル、またはO、N、およびSから選択された1つまたは2つのヘテロ原子を含有している随意に置換された5～7員のヘテロシクリルを形成し；

ZはH、ハロ、ニトロ、または $-L-G$ であり；

Lは単結合または随意に置換された C_1-C_4 アルキレンであり；

Gは随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-CON(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{14})-COR^{13}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-SO_2N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{14})-SO_2R^{13}$ 、 $-N(R^{14})-CON(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{14})-CO_2R^{13}$ 、 $-O-CON(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{14})-SO_2N(R^{13})_2$ 、 $-O-SO_2N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{14})-SO_2-OR^{13}$ 、または $-C(=N-OR^{14})(R^{13})$ であり；

R^{11} はそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロアリール、または随意に置換されたヘテロアリールアルキルであり；

あるいは、同じ窒素原子上の2つの R^{11} は、それらが結合している窒素と一体となって、随意に置換されたN-ヘテロシクリルを形成し；

R^{12} はそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、または随意に置換されたヘテロシクリルアルキルであり；

R^{13} はそれぞれ、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロアリール、または随意に置換されたヘテロアリールアルキルであり；

あるいは、同じ窒素原子上の2つの R^{13} は、それらが結合している窒素と一体となって、随意に置換されたN-ヘテロシクリルを形成し；および、

R^{14} はそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、または随意に置換されたヘテロシクリルアルキルである。

【0006】

本明細書で提供されるいくつかの実施形態では、式(I)の化合物は式(II)の化合物である。

【0007】

10

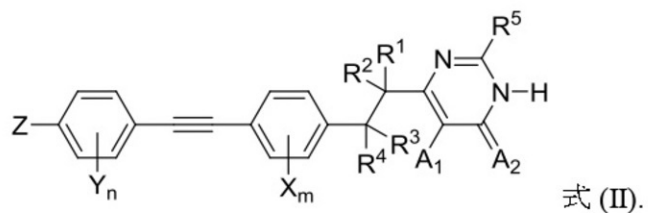
20

30

40

50

【化 2】



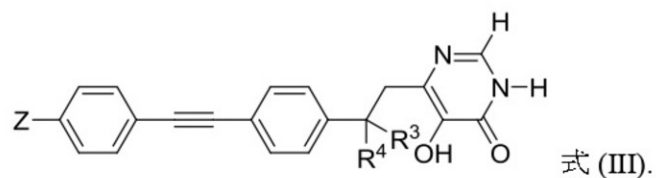
【0008】

本明細書で提供されるいくつかの実施形態では、式 (I) または式 (II) の化合物は式 (III) の化合物である。

10

【0009】

【化 3】



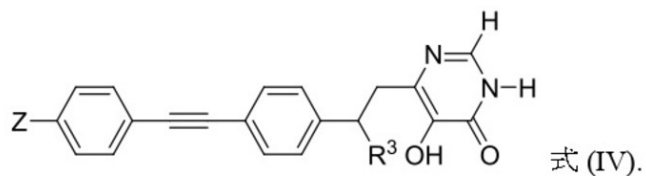
【0010】

本明細書で提供されるいくつかの実施形態では、式 (I) または式 (II) または式 (III) の化合物は式 (IV) の化合物である。

20

【0011】

【化 4】



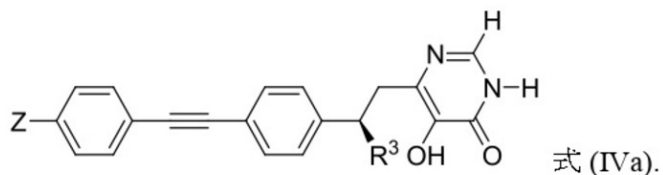
30

【0012】

本明細書で提供されるいくつかの実施形態では、式 (I) または式 (II) または式 (III) の化合物は式 (IVa) の化合物である。

【0013】

【化 5】



40

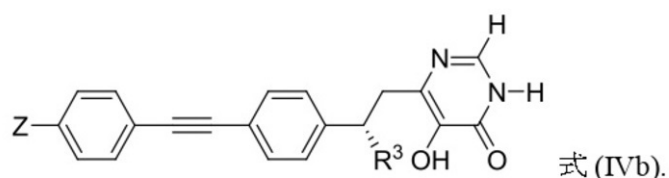
【0014】

本明細書で提供されるいくつかの実施形態では、式 (I) または式 (II) または式 (III) の化合物は式 (IVb) の化合物である。

【0015】

50

【化 6】



【 0 0 1 6 】

別の態様は、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグ、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

10

【 0 0 1 7 】

他の態様では、患者のグラム陰性菌感染を処置する方法が本明細書で提供され、上記方法は、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグ、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を患者に投与する工程を含む。本明細書で提供されるいくつかの実施形態では、グラム陰性菌感染は、肺炎、敗血症、嚢胞性線維症、腹腔内感染、皮膚感染、および尿路感染症から選択される。本明細書で提供されるいくつかの実施形態では、グラム陰性菌感染は、慢性尿路感染症、複雑性尿路感染症、膀胱炎、腎盂腎炎、尿道炎、再発性尿路感染症、膀胱感染症、尿道感染、および腎感染から選択される。

20

【 0 0 1 8 】

他の態様では、UDP- { 3-O- [(R) - 3-ヒドロキシミリストイル] } - N-アセチルグルコサミンデアセチラーゼ酵素を阻害する方法が本明細書で提供され、上記方法は、本明細書に記載された化合物に上記酵素を接触させる工程を含む。

【 0 0 1 9 】

他の態様では、患者の細菌感染を処置する方法が本明細書で提供され、上記方法は、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグ、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む組成物を患者に投与する工程を含む。

【 0 0 2 0 】

30

引用による組み込み

本明細書で言及されるすべての公開物、特許、および特許出願は、本明細書で特定される特定の目的のために参照により本明細書に組み込まれる。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 1 】

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

40

50

ially of)」ことを排除することを意図するものではない。

【0022】

定義

本明細書と添付の請求項で使用されるように、反対の意味に指定されない限り、次の用語は以下に指定する意味を有する。

【0023】

「アミノ」は、 $-NH_2$ ラジカルを指す。

【0024】

「シアノ」は、 $-CN$ ラジカルを指す。

【0025】

「ニトロ」は $-NO_2$ ラジカルを指す。

【0026】

「オキサ」は、 $-O-$ ラジカルを指す。

【0027】

「オキソ」は、 $=O$ ラジカルを指す。

【0028】

「チオキソ」は、 $=S$ ラジカルを指す。

【0029】

「イミノ」は、 $=N-H$ ラジカルを指す。

【0030】

「オキシモ」は、 $=N-H$ ラジカルを指す。

【0031】

「ヒドラジノ」は $=N-NH_2$ ラジカルを指す。

【0032】

「アルキル」は、炭素と水素の原子のみからなり、不飽和を含まず、1～15の炭素原子（例えば、 C_1-C_{15} アルキル）を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカルを指す。特定の実施形態において、アルキルは1～13の炭素原子を含む（例えば、 C_1-C_{13} アルキル）。特定の実施形態において、アルキルは1～8の炭素原子を含む（例えば、 C_1-C_8 アルキル）。他の実施形態において、アルキルは1～5の炭素原子を含む（例えば、 C_1-C_5 アルキル）。他の実施形態において、アルキルは1～4の炭素原子を含む（例えば、 C_1-C_4 アルキル）。他の実施形態において、アルキルは1～3の炭素原子を含む（例えば、 C_1-C_3 アルキル）。他の実施形態において、アルキルは1～2の炭素原子を含む（例えば、 C_1-C_2 アルキル）。他の実施形態において、アルキルは1つの炭素原子を含む（例えば、 C_1 アルキル）。他の実施形態において、アルキルは5～15の炭素原子を含む（例えば、 C_5-C_{15} アルキル）。他の実施形態において、アルキルは5～8の炭素原子を含む（例えば、 C_5-C_8 アルキル）。他の実施形態において、アルキルは2～5の炭素原子を含む（例えば、 C_2-C_5 アルキル）。他の実施形態において、アルキルは3～5の炭素原子を含む（例えば、 C_3-C_5 アルキル）。他の実施形態において、アルキル基は、メチル、エチル、1-プロピル（ n -プロピル）、1-メチルエチル（イソ-プロピル）、1-ブチル（ n -ブチル）、1-メチルプロピル（ sec -ブチル）、2-メチルプロピル（イソ-ブチル）、1, 1-ジメチルエチル（ $tert$ -ブチル）、1-ペンチル（ n -ペンチル）から選択される。アルキルは、単結合によって分子の残りに結合する。本明細書において別段の定めのない限り、アルキル基は以下の置換基のうち1つ以上によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （ t は1または2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （ t は1または2である）、 $-S(O)_tR^a$ （ t は1または2である）、および $-S(O)_tN(R^a)_2$ （ t は1または2である）；ここで、 R^a はそれぞれ独立して、水素、アルキル（随意に

10

20

30

40

50

ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、フルオロアルキル、カルボシクリル(随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、カルボシクリルアルキル(随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、アリール(随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、アラルキル(随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、ヘテロシクリル(随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、ヘテロシクリルアルキル(随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、ヘテロアリール(随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、あるいはヘテロアリールアルキル(随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)である。

10

【0033】

「アルコキシ」または「アルコキシル」は、式—O—アルキルの酸素原子を介して結合されるラジカルを指し、ここで、アルキルは上に定義されるようなアルキル鎖である。

【0034】

「アルケニル」は、炭素と水素の原子のみからなり、少なくとも1つの炭素炭素二重結合を含み、および2～12の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカル基を指す。特定の実施形態において、アルケニルは2～8の炭素原子を含む。他の実施形態において、アルケニルは2～4の炭素原子を含む。アルケニルは単結合によって分子の残りに結合し、例えば、エテニル(すなわち、ビニル)、プロプ(p r o p)—1—エニル(すなわち、アリル)、ブト(b u t)—1—エニル、ペント(p e n t)—1—エニル、ペンタ(p e n t a)—1, 4—ジエニルなどである。本明細書において別段の定めのない限り、アルケニル基は、以下の置換基の1つ以上によって随意に置換される: ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、—O R^a、—S R^a、—O C (O)—R^a、—N (R^a)₂、—C (O) R^a、—C (O) O R^a、—C (O) N (R^a)₂、—N (R^a) C (O) O R^a、—O C (O)—N (R^a)₂、—N (R^a) C (O) R^a、—N (R^a) S (O)_t R^a (tは1または2である)、—S (O)_t O R^a (tは1または2である)、—S (O)_t R^a (tは1または2である)、および、—S (O)_t N (R^a)₂ (tは1または2である)、ここで、R^aはそれぞれ独立して、水素、アルキル(随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、フルオロアルキル、カルボシクリル(随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、カルボシクリルアルキル(随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、アリール(随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、アラルキル(随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、ヘテロシクリル(随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、ヘテロシクリルアルキル(随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、ヘテロアリール(随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、あるいはヘテロアリールアルキル(随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)である。

20

30

40

【0035】

「アルキニル」は、炭素と水素の原子のみからなり、少なくとも1つの炭素炭素三重結合を含み、2～12の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカル基を指す。特定の実施形態において、アルキニルは2～8の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルキニルは2～6の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルキニルは2～4の炭素原子を含む。アルキニルは単結合によって分子の残りに結合し、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどである。本明細書において別段の定めのない限り、アルキニル基は、以下の置換基の1つ以上によって随意に置換される: ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、—O R^a

50

、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-S(O)_tOR^a$ (t は1または2である)、 $-S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、および $-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2である)；ここで、 R^a はそれぞれ独立して、水素、アルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、フルオロアルキル、カルボシクリル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、カルボシクリルアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、アリール（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、アラルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、ヘテロシクリル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、ヘテロシクリルアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、ヘテロアリール（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、あるいはヘテロアリールアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）である。

【0036】

「アルキレン」または「アルキレン鎖」は、ラジカル基に分子の残りを結合し、炭素と水素のみからなり、不飽和を含まず、および1～12の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の二価炭化水素鎖を指し、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、 n -ブチレンなどである。アルキレン鎖は、単結合を介して分子の残りに、および単結合を介してラジカル基に結合する。分子の残り、およびラジカル基に対するアルキレン鎖の結合点は、アルキレン鎖中の1つの炭素、または鎖内の任意の2つの炭素を介する。特定の実施形態において、アルキレンは1～8の炭素原子を含む（例えば、 C_1-C_8 アルキレン）。他の実施形態において、アルキレンは1～5の炭素原子を含む（例えば、 C_1-C_5 アルキレン）。他の実施形態において、アルキレンは1～4の炭素原子を含む（例えば、 C_1-C_4 アルキレン）。他の実施形態において、アルキレンは1～3の炭素原子を含む（例えば、 C_1-C_3 アルキレン）。他の実施形態において、アルキレンは1～2の炭素原子を含む（例えば、 C_1-C_2 アルキレン）。他の実施形態において、アルキレンは1つの炭素原子を含む（例えば、 C_1 アルキレン）。他の実施形態において、アルキレンは5～8の炭素原子を含む（例えば、 C_5-C_8 アルキレン）。他の実施形態において、アルキレンは2～5の炭素原子を含む（例えば、 C_2-C_5 アルキレン）。他の実施形態において、アルキレンは3～5の炭素原子を含む（例えば、 C_3-C_5 アルキレン）。本明細書において別段の定めのない限り、アルキレン鎖は、以下の置換基の1つ以上によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシリル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-S(O)_tOR^a$ (t は1または2である)、 $-S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、および、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2である)、ここで、 R^a はそれぞれ独立して、水素、アルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、フルオロアルキル、カルボシクリル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、カルボシクリルアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、アリール（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、アラルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、ヘテロシクリル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、ヘテロシクリルアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、ヘテロアリール（随

意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、あるいはヘテロアリーラルキル(随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)である。

【0037】

「アルケニレン」または「アルケニレン鎖」は、ラジカル基に分子の残りを連結し、炭素と水素のみからなり、少なくとも1つの炭素炭素二重結合を含み、および、2～12の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の二価炭化水素鎖を指す。アルケニレン鎖は、単結合により分子の残りに結合され、単結合によりラジカル基に結合される。ある実施形態では、アルケニレンは2～8の炭素原子を含む(例えば、 C_2-C_8 アルケニレン)。他の実施形態では、アルケニレンは2～5の炭素原子を含む(例えば、 C_2-C_5 アルケニレン)。他の実施形態では、アルケニレンは2～4の炭素原子を含む(例えば、 C_2-C_4 アルケニレン)。他の実施形態では、アルケニレンは2～3の炭素原子を含む(例えば、 C_2-C_3 アルケニレン)。他の実施形態では、アルケニレンは5～8の炭素原子を含む(例えば、 C_5-C_8 アルケニレン)。他の実施形態では、アルケニレンは2～5の炭素原子を含む(例えば、 C_2-C_5 アルケニレン)。他の実施形態では、アルケニレンは3～5の炭素原子を含む(例えば、 C_3-C_5 アルケニレン)。本明細書において具体的に別段の定めが無い限り、アルケニレン鎖は、以下の置換基の1以上によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-S(O)_tOR^a$ (t は1または2である)、 $-S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、および、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2である)、ここで、 R^a はそれぞれ独立して、水素、アルキル(随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、フルオロアルキル、カルボシクリル(随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、カルボシクリルアルキル(随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、アリール(随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、アラルキル(随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、ヘテロシクリル(随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、ヘテロシクリルアルキル(随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、ヘテロアリール(随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、あるいはヘテロアリーラルキル(随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)である。

【0038】

「アルキニレン」または「アルキニレン鎖」は、ラジカル基に分子の残りを連結し、炭素と水素のみからなり、少なくとも1つの炭素炭素三重結合を含み、および、2～12の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の二価炭化水素鎖を指す。アルキニレン鎖は、単結合により分子の残りに結合し、単結合によりラジカル基に結合する。ある実施形態では、アルキニレンは2～8の炭素原子を含む(例えば、 C_2-C_8 アルキニレン)。他の実施形態では、アルキニレンは2～5の炭素原子を含む(例えば、 C_2-C_5 アルキニレン)。他の実施形態では、アルキニレンは2～4の炭素原子を含む(例えば、 C_2-C_4 アルキニレン)。他の実施形態では、アルキニレンは2～3の炭素原子を含む(例えば、 C_2-C_3 アルキニレン)。他の実施形態では、アルキニレンは2つの炭素原子を含む(例えば、 C_2 アルキニレン)。他の実施形態では、アルキニレンは5～8の炭素原子を含む(例えば、 C_5-C_8 アルキニレン)。他の実施形態では、アルキニレンは3～5の炭素原子を含む(例えば、 C_3-C_5 アルキニレン)。本明細書において別段の定めのない限り、アルキニレン鎖は、以下の置換基の1つ以上によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$

、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-S(O)_tOR^a$ (t は1または2である)、 $-S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、および $-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2である)；ここで、 R^a はそれぞれ独立して、水素、アルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、フルオロアルキル、カルボシクリル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、カルボシクリルアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、アリール（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、アラルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、ヘテロシクリル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、ヘテロシクリルアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、ヘテロアリール（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、あるいはヘテロアリールアルキル（随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）である。

【0039】

「アリール」とは、環状の炭素原子から水素原子を取り除くことにより、芳香族単環式または多環式の炭化水素環系に由来するラジカルを指す。芳香族単環式または多環式の炭化水素環系は、水素と、5-18の炭素原子からの炭素のみを含み、ここで、環系における環の少なくとも1つは完全に不飽和であり、すなわち、ヒュッケルの理論に従った環状の非局在化した $(4n+2)\pi$ -電子系を含む。アリール基が由来する環系は、限定されないが、ベンゼン、フルオレン、インダン、インデン、テトラリン、およびナフタレンなどの基を含む。本明細書において具体的に別段の定めのない限り、「アリール」との用語または接頭辞「ar」（「アラルキル」におけるものなど）は、以下から独立して選択された1つ以上の置換基によって随意に置換されたアリールラジカルを含むことを意味する：アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、シアノ、ニトロ、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアラルケニル、随意に置換されたアラルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (t は1または2である)、および $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2である)；ここで、 R^a はそれぞれ独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、フルオロアルキル、シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、シクロアルキルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、あるいはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）であり、 R^b

はそれぞれ独立して、直接結合、あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、および、 R^c は直鎖または分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレン鎖であり、別段の定めのない限り、上記の置換基のそれぞれは非置換型である。

【0040】

「アラルキル」は、式 $-R^c$ -アリールのラジカルを指し、 R^c は例えば、メチレン、エチレンなど上に定義されるようなアルキレン鎖である。アラルキルラジカルのアルキレン鎖部分は、アルキレン鎖について上に記載されるように随意に置換される。アラルキルラジカルのアリール部分は、アリール基について上に記載されるように随意に置換される。

【0041】

「アラルケニル」は、式 $-R^d$ -アリールのラジカルを指し、ここで、 R^d は上記に定義されるようなアルケニレン鎖である。アラルケニルラジカルのアリール基部分は、アリール基について上に記載されるように随意に置換される。アラルケニルラジカルのアルケニレン鎖部分は、アルケニレン基について上に定義されるように随意に置換される。

【0042】

「アラルキニル」は、式 $-R^e$ -アリールのラジカルを指し、ここで、 R^e は上記に定義されるようなアルキニレン鎖である。アラルキニルラジカルのアリール部分は、アリール基について上記に記載されるように、随意に置換される。アラルキニルラジカルのアルキニレン鎖部分は、アルキニレン鎖について上に定義されるように、随意に置換される。

【0043】

「アラルコキシ」とは、式 $-O-R^c$ -アリールの酸素原子を介して結合したラジカルを指し、 R^c は例えば、メチレン、エチレンなど上に定義されるようなアルキレン鎖である。アラルコキシラジカルのアルキレン鎖部分は、アルキレン鎖について上に記載されるように随意に置換される。アラルコキシラジカルのアリール部分は、アリール基について上に記載されるように随意に置換される。

【0044】

「カルボシクリル」は、炭素と水素の原子のみからなり、縮合した環系または架橋した環系を含み、3～15の炭素原子を有する、安定した非芳香族の単環式または多環式の炭化水素ラジカルを指す。特定の実施形態において、カルボシクリルは3～10の炭素原子を含む。他の実施形態において、カルボシクリルは5～7の炭素原子を含む。カルボシクリルは、単結合により分子の残りに結合する。カルボシクリルは飽和している（つまり、単一のC-C結合のみを含む）か、または不飽和（つまり、1つ以上の二重結合または三重結合を含む）である。完全に飽和したカルボシクリルラジカルは「シクロアルキル」とも呼ばれる。単環式シクロアルキルの例は、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルを含む。不飽和カルボシクリルは「シクロアルケニル」とも呼ばれる。単環式のシクロアルケニルの例は、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびシクロオクテニルを含む。多環式カルボシクリルラジカルとしては、例えば、アダマンチル、ノルボルニル（つまり、ビスクロ[2.2.1]ヘプタニル）、ノルボルネニル、デカリニル（decalinyl）、7,7-ジメチル-ビスクロ[2.2.1]ヘプタニルなどが挙げられる。本明細書において別段の定めのない限り、「カルボシクリル」との用語は、以下から独立して選択された1つ以上の置換基によって随意に置換されるカルボシクリルラジカルを含むことを意味する：アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアラルケニル、随意に置換されたアラルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、-

10

20

30

40

50

$R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (t は1または2である)、および $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2である)；ここで、 R^a はそれぞれ独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、フルオロアルキル、シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、シクロアルキルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、あるいはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）であり、 R^b はそれぞれ独立して、直接結合、あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、および、 R^c は直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、ここで上記置換基の各々は、別段の定めのない限り非置換型である。

10

【0045】

「カルボシクリルアルキル」は、式 $-R^c$ -カルボシクリルのラジカルを指し、 R^c は上に定義されるようなアルキレン鎖である。アルキレン鎖とカルボシクリルラジカルは上に定義されるように随意に置換される。

20

【0046】

「カルボシクリルアルキニル」は、式 $-R^c$ -カルボシクリルのラジカルを指し、 R^c は上に定義されるようなアルキニレン鎖である。アルキニレン鎖とカルボシクリルラジカルは上に定義されるように随意に置換される。

【0047】

「カルボシクリルアルコキシ」は、式 $-O-R^c$ -カルボシクリルの酸素原子によって結合したラジカルを指し、 R^c は以下に定義されるようなアルキレン鎖である。アルキレン鎖とカルボシクリルラジカルは上に定義されるように随意に置換される。

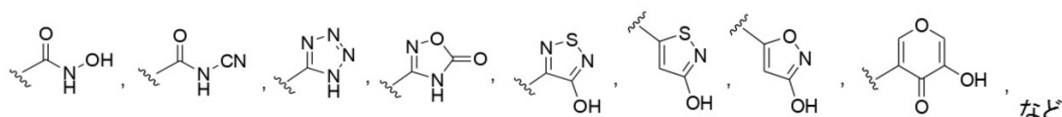
30

【0048】

本明細書で使用されるように、「カルボン酸生物学的等価体」とは、カルボン酸部分として同様の物理的、生物学的、および／または化学的な性質を示す官能基または部分を指す。カルボン酸生物学的等価体の例としては、限定されないが、以下が挙げられる。

【0049】

【化7】



40

【0050】

「ハロ」または「ハロゲン」は、ブromo、クロロ、フルオロまたはヨードの置換基を指す。

【0051】

「フルオロアルキル」は、上に定義されるように、1つ以上のフルオロラジカルによって置換される、上に定義されるようなアルキルラジカルを指し、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1-フルオロメチル-2-フルオロエチルなどである。いくつかの実施形態では、フルオロアルキルラジカルのアルキル部分はアルキル基について上に定義されるように随意に置換される。

50

【0052】

「ヘテロシクリル」は、窒素、酸素、および硫黄から選択される2～12の炭素原子と1～6つのヘテロ原子を含む、安定した3～18員の非芳香環ラジカルを指す。本明細書で別段の定めのない限り、ヘテロシクリルラジカルは、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系であり、これは縮合した、架橋した、またはスピロ環の環系を随意に含む。ヘテロシクリルラジカル中のヘテロ原子は随意に酸化される。1つ以上の窒素原子は、存在する場合、随意に四級化される。ヘテロシクリルラジカルは、部分的または完全に飽和される。ヘテロシクリルは環の任意の原子によって分子の残りに結合される。こうしたヘテロシクリルラジカルの例としては、限定されないが、ジオキサニル、チエニル [1, 3] ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル、および1, 1-ジオキソ-チオモルホリニルが挙げられる。本明細書において具体的に別段の定めのない限り、「ヘテロシクリル」との用語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアラルケニル、随意に置換されたアラルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (t は1または2である)、および $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2である)；ここで、 R^a はそれぞれ独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、フルオロアルキル、シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、シクロアルキルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、あるいはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）であり、 R^b はそれぞれ独立して、直接結合、あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、および、 R^c は直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、ここで上記置換基の各々は、別段の定めのない限り非置換型である。

【0053】

「N-ヘテロシクリル」または「N結合のヘテロシクリル」は、少なくとも1つの窒素を含有している上に定義されるようなヘテロシクリルラジカルを指し、ここで分子の残りへのヘテロシクリルラジカルの結合点は、ヘテロシクリルラジカル中の窒素原子を介する。N-ヘテロシクリルラジカルは、ヘテロシクリルラジカルについて上記に記載されるように、随意に置換される。こうしたN-ヘテロシクリルラジカルの例としては、限定されないが、1-モルホリニル、1-ピペリジニル、1-ピペラジニル、1-ピロリジニル、

ピラゾリジニル、イミダゾリニル、およびイミダゾリジニルが挙げられる。

【0054】

「C-ヘテロシクリル」または「C結合ヘテロシクリル」は、少なくとも1つのヘテロ原子を含む上に記載されるようなヘテロシクリルラジカルを指し、ここでヘテロシクリルラジカルの分子の残りに結合点は、ヘテロシクリルラジカル中の炭素分子を介する。C-ヘテロシクリルラジカルは、ヘテロシクリルラジカルについて上に記載されるように、随意に置換される。そのようなC-ヘテロシクリルラジカルの例は、限定されないが、2-モルホリニル、2-または3-または4-ピペリジニル、2-ピペラジニル、2-または3-ピロリジニルなどを含む。

【0055】

「ヘテロシクリルアルキル」は、式-R^C-ヘテロシクリルのラジカルを指し、R^Cは上に定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルである場合、ヘテロシクリルは、窒素原子にてアルキルラジカルに随意に結合する。ヘテロシクリルアルキルラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上に定義されるように随意に置換される。ヘテロシクリルアルキルラジカルのヘテロシクリル部分は、ヘテロシクリル基について上に定義されるように随意に置換される。

【0056】

「ヘテロシクリルアルコキシ」は、式-O-R^C-ヘテロシクリルの酸素原子によって結合したラジカルを指し、R^Cは上に定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルである場合、ヘテロシクリルは、窒素原子にてアルキルラジカルに随意に結合する。ヘテロシクリルアルコキシラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上に定義されるように随意に置換される。ヘテロシクリルアルコキシラジカルのヘテロシクリル部分は、ヘテロシクリル基について上に定義されるように随意に置換される。

【0057】

「ヘテロアリール」は、窒素、酸素、および硫黄から選択される2～17の炭素原子と1～6のヘテロ原子を含む、3～18員の芳香族環ラジカルに由来するラジカルを指す。本明細書に使用されるように、ヘテロアリールラジカルは、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系であり、ここで、環系における環の少なくとも1つは完全に不飽和であり、すなわち、ヒュッケル理論に従った環式の非局在化(4n+2)π-電子系を含む。ヘテロアリールは、縮合または架橋した環系を含む。ヘテロアリールラジカル中のヘテロ原子は、随意に酸化される。1つ以上の窒素原子は、存在する場合、随意に四級化される。ヘテロアリールは、環の任意の原子を介して分子の残りに結合する。ヘテロアリールの例としては、限定されないが、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズインドリル、1,3-ベンゾジオキソリル(benzodioxolyl)、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[b][1,4]ジオキセピニル(dioxepinyl)、ベンゾ[b][1,4]オキサジニル、1,4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキソリル(benzodioxolyl)、ベンゾジオキシニル(benzodioxinyl)、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル(benzopyranonyl)、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル(benzofuranonyl)、ベンゾチエニル(ベンゾチオフエニル)、ベンゾチエノ[3,2-d]ピリミジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[4,6]イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、シクロペンタ[d]ピリミジニル、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジニル、5,6-ジヒドロベンゾ[h]キナゾリニル、5,6-ジヒドロベンゾ[h]シンノリニル、6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[6,7]シクロヘプタ[1,2-c]ピリダジニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフエニル、フラニル、フラノニル、フロ[3,2-c]ピリジニル、5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロシクロオクタ[d]ピリミジニル、5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロシクロオクタ[d]ピリダジニル、5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロシクロオクタ[

10

20

30

40

50

d] ピリジニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソキサゾリル、5, 8-メタノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリニル、ナフチリジニル (naphthyrindinyl)、1, 6-ナフチリジノニル (naphthyrindinonyl)、オキサジアゾリル、2-オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a-オクタヒドロベンゾ [h] キナゾリニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル (phenothiazinyl)、フェノキサジニル (phenoxazinyl)、フタラジニル、プテリジニル (pteridinyl)、プリニル (purinyl)、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾロ (pyrazolo) [3, 4-d] ピリミジニル、ピリジニル、ピリド (pyrido) [3, 2-d] ピリミジニル、ピリド (pyrido) [3, 4-d] ピリミジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジニル、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 5-c] ピリダジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、チエノ [2, 3-d] ピリミジニル、チエノ [3, 2-d] ピリミジニル、チエノ [2, 3-d] ピリジニル、およびチオフェニル (すなわち、チエニル) が挙げられる。本明細書において別段の定めのない限り、「ヘテロアリアル」との用語は、以下から選択された1つ以上の置換基によって随意に置換される、上に定義されるようなヘテロアリアルラジカルを含むことを意味する：アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、随意に置換されたアリアル、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアラルケニル、随意に置換されたアラルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロアリアル、随意に置換されたヘテロアリアルアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (tは1または2である)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (tは1または2である)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (tは1または2である)、および $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (tは1または2である)；ここで、 R^a はそれぞれ独立して、水素、アルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される)、フルオロアルキル、シクロアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される)、シクロアルキルアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される)、アリアル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、アラルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される)、ヘテロシクリル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される)、ヘテロシクリルアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される)、ヘテロアリアル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される)、あるいはヘテロアリアルアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される) であり、 R^b はそれぞれ独立して、直接結合、あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、および、 R^c は直鎖または分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレン鎖であり、別段の定めのない限り、上記の置換基のそれぞれは非置換型である。

【0058】

「N-ヘテロアリアル」は、少なくとも1つの窒素を含有している上に定義されるよう

10

20

30

40

50

なヘテロアリールラジカルを指し、ヘテロアリールラジカルの分子の残りへの結合点は、ヘテロアリールラジカル中の窒素原子を介する。N-ヘテロアリールラジカルは、ヘテロアリールラジカルについて上に記載されるように随意に置換される。

【0059】

「C-ヘテロアリール」は、上に定義されるようなヘテロアリールラジカルを指し、ヘテロアリールラジカルの分子の残りへの結合点は、ヘテロアリールラジカル中の炭素分子を介する。C-ヘテロアリールラジカルは、ヘテロアリールラジカルについて上に記載されるように随意に置換される。

【0060】

「ヘテロアリールアルキル」とは、式 $-R^C-$ ヘテロアリールのラジカルを指し、 R^C は上に定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロアリールが窒素含有ヘテロアリールである場合、ヘテロアリールは、窒素原子にてアルキルラジカルに随意に結合する。ヘテロアリールアルキルラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上に定義されるように随意に置換される。ヘテロアリールアルキルラジカルのヘテロアリール部分は、ヘテロアリール基について上に定義されるように随意に置換される。

【0061】

「ヘテロアリールアルコキシ」とは、式 $-O-R^C-$ ヘテロアリールの酸素原子によって結合したラジカルを指し、 R^C は上に定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロアリールが窒素含有ヘテロアリールである場合、ヘテロアリールは、窒素原子にてアルキルラジカルに随意に結合する。ヘテロアリールアルコキシラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上に定義されるように随意に置換される。ヘテロアリールアルコキシラジカルのヘテロアリール部分は、ヘテロアリール基について上に定義されるように随意に置換される。

【0062】

いくつかの実施形態において、本明細書で開示される化合物は1つ以上の不斉中心を含み、したがって、絶対的な立体化学の観点から(R)または(S)として定義されるエナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性の形態を生じさせる。別段の定めのない限り、本明細書に開示される化合物のすべての立体異性形態が本開示によって企図されている。本明細書に記載される化合物がアルケン二重結合を含む場合、および特段の明記のない限り、本開示はEとZ両方の幾何異性体(例えば、シスまたはトランス)を含むことが意図されている。同様に、すべての起こり得る異性体、そのラセミ体や光学的に純粋な形態、およびすべての互変異性体も含まれるよう意図されている。「幾何異性体」という用語は、アルケン二重結合のEまたはZの幾何異性体(例えば、シスまたはトランス)を指す。「位置異性体」という用語は、ベンゼン環のまわりのオルト、メタ、およびパラ異性体などの、中心環のまわりの構造異性体を指す。

【0063】

「互変異性体」は、分子の1つの原子から同じ分子の別の原子へのプロトン移動が可能な分子を指す。本明細書で提示される化合物は、特定の実施形態では互変異性体として存在する。互変異性化が可能な状況では、互変異性体の化学平衡が存在する。互変異性体の正確な割合は、物理的状態、温度、溶媒、およびpHを含む複数の因子に依存する。互変異性平衡のいくつかの例は、以下を含む：

【0064】

10

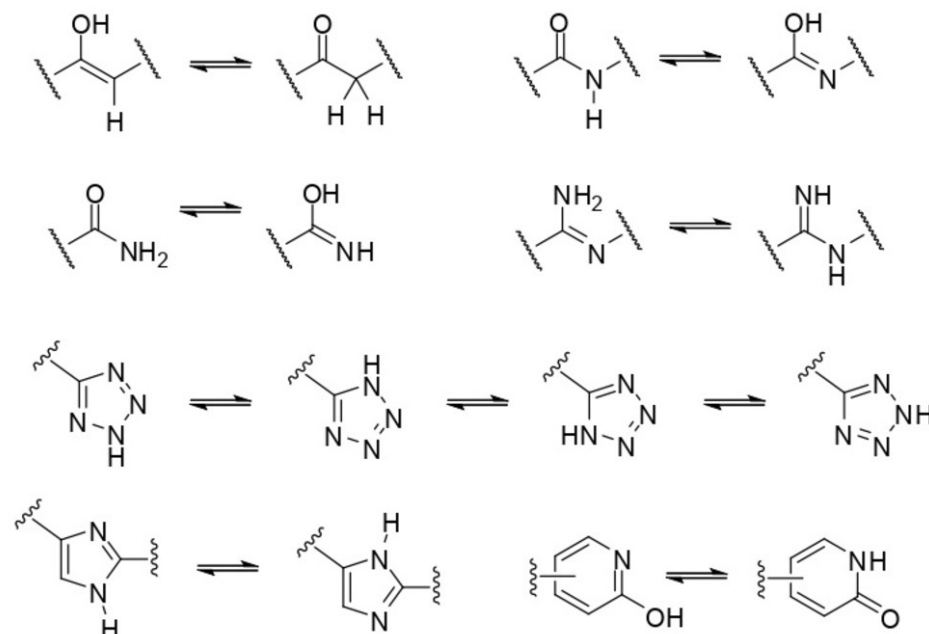
20

30

40

50

【化 8】



10

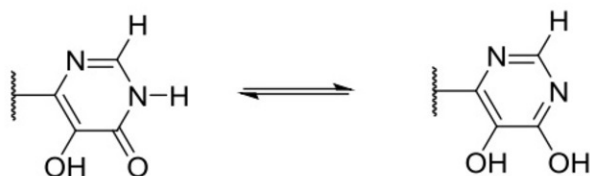
【0065】

いくつかの例では、本明細書に開示される複素環 L p x C 阻害化合物は互変異性体中存在する。前記化合物の構造は、明瞭さのために 1 つの互変異性体で例示されている。代替的な互変異性体は、例えば、以下に例証される構造など、本開示に明確に含まれている。

20

【0066】

【化 9】



30

【0067】

いくつかの実施形態において、本明細書で開示される化合物は、様々な濃縮されたアイソトープの形態で、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、および／または ^{14}C の内容物に濃縮されて、使用される。1つの特定の実施形態では、化合物は少なくとも1つの位置で重水素化される。こうした重水素化形態は、米国特許第5,846,514号と第6,334,997号に記載される手順によって作ることが可能である。米国特許第5,846,514号と第6,334,997号に記載されるように、重水素化は代謝性安定性または有効性を改善することができ、ゆえに医薬品の作用持続期間を増加させる。

【0068】

別段の定めのない限り、本明細書で描かれる構造は、1つ以上の同位体濃縮された原子の存在下でのみ異なる化合物を含むことを意図している。例えば、重水素またはトリチウムによる水素の交換、または ^{13}C または ^{14}C 濃縮された炭素による炭素の交換を除いて、本構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。

40

【0069】

本開示の化合物は、こうした化合物を構成する1つ以上の原子において不自然な割合の原子同位体を随意に含む。例えば、化合物は、例えば、重水素 (^2H)、トリチウム (^3H)、ヨウ素-125 (^{125}I)、または炭素-14 (^{14}C) など、同位体で標識され得る。 ^2H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}C 、 ^{12}N 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{16}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{14}F 、 ^{15}F 、 ^{16}F 、 ^{17}F 、 ^{18}F 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{35}Cl 、

50

^{37}Cl 、 ^{79}Br 、 ^{81}Br 、 ^{125}I によるアイソトープ置換がすべて企図されている。本開示の化合物の同位体の変形はすべて、放射性であるか否かにかかわらず、本開示の範囲内に包含される。

【0070】

特定の実施形態では、本明細書に開示された化合物は、 ^1H 原子の一部またはすべてが ^2H の原子と取り替えられている。重水素を含む化合物の合成の方法は、当該技術分野で知られており、非限定的なほんの一例として、以下の合成方法を含む。

【0071】

重水素置換化合物は、Dean, Dennis C. ; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr. , Pharm. Des. , 2000 ; 6 (10)] 2000, 110pp ; George W. ; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45 (21) , 6601-21 ; and Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem. , 1981, 64 (1-2) , 9-32に記載されるような様々な方法を使用して合成される。

【0072】

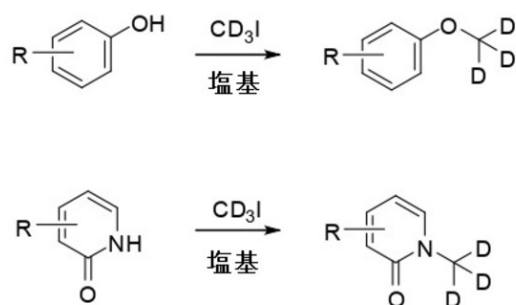
重水素化出発物質は容易に入手可能であり、重水素を含む化合物の合成を行うための本明細書に記載された合成方法に従う。多くの重水素を含有する試薬と構成要素は、Aldrich Chemical Co. などの化学商品会社から市販されている。

【0073】

ヨードメタン- d_3 (CD_3I) などの求核置換反応での使用に適した重水素移動試薬は、容易に入手可能であり、求核置換反応条件下で重水素置換された炭素原子を反応基質に移動させるために用いられることもある。 CD_3I の使用はほんの一例として以下の反応模式図で例証されている。

【0074】

【化10】

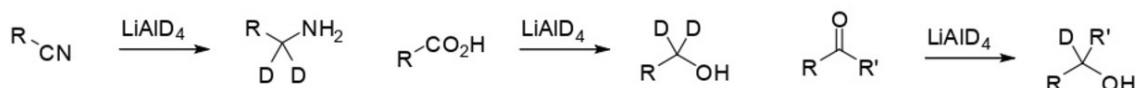


【0075】

重水素化リチウムアルミニウム (LiAlD_4) などの重水素移動試薬は、上記還元条件下で重水素を反応基質に移動させるために使用される。 LiAlD_4 の使用は、ほんの一例として以下の反応模式図で例証される。

【0076】

【化11】

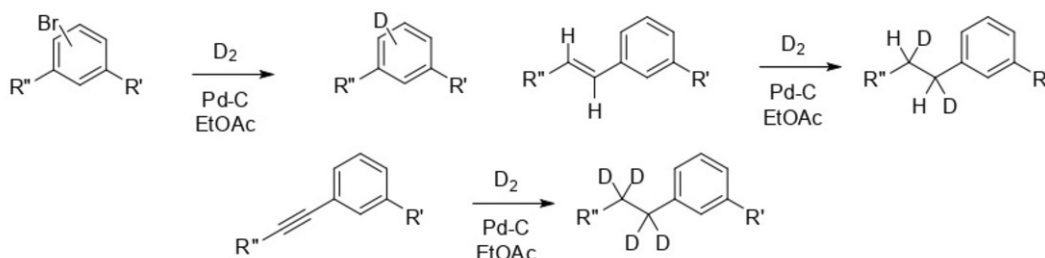


【0077】

重水素ガスとパラジウム触媒は、不飽和の炭素－炭素結合を還元するために、および、ほんの一例として、以下の反応スキームで例証されるようなアリール炭素－ハロゲン結合の還元的置換を行うために使用される。

【0078】

【化12】



10

【0079】

1つの実施形態において、本明細書で開示される化合物は1つの重水素原子を含む。別の実施形態では、本明細書に開示される化合物は2つの重水素原子を含む。別の実施形態では、本明細書に開示される化合物は3つの重水素原子を含む。別の実施形態では、本明細書に開示される化合物は4つの重水素原子を含む。別の実施形態では、本明細書に開示される化合物は5つの重水素原子を含む。別の実施形態では、本明細書に開示される化合物は6つの重水素原子を含む。別の実施形態では、本明細書に開示される化合物は6つを超える重水素原子を含む。別の実施形態では、本明細書に開示される化合物は重水素原子で完全に置換され、交換不可能な¹H水素原子を含まない。1つの実施形態では、重水素取り込みのレベルは、重水素化された合成の構成要素が出発物質として使用される合成方法により決定される。

20

【0080】

1つの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、1つ以上のホウ素原子、ケイ素原子、またはその任意の組み合わせを含有している。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物中の1つ以上の炭素原子は、ホウ素原子、ケイ素原子、またはその任意の組み合わせと取り替えられる。

【0081】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物中の1つ以上の炭素原子は、ホウ素原子と取り替えられる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物中の1つの炭素原子は、ホウ素原子と取り替えられる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物中の2つの炭素原子は、2つのホウ素原子と取り替えられる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物中の3つの炭素原子は、3つのホウ素原子と取り替えられる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物中の4つの炭素原子は、4つのホウ素原子と取り替えられる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物中の5つの炭素原子は、5つのホウ素原子と取り替えられる。

30

【0082】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物中の1つ以上の炭素原子は、ケイ素原子と取り替えられる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物中の1つの炭素原子は、ケイ素原子と取り替えられる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物中の2つの炭素原子は、2つのケイ素原子と取り替えられる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物中の3つの炭素原子は、3つのケイ素原子と取り替えられる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物中の4つの炭素原子は、4つのケイ素原子と取り替えられる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物中の5つの炭素原子は、5つのケイ素原子と取り替えられる。

40

【0083】

「薬学的に許容可能な塩」とは酸と塩基付加塩の両方を含む。本明細書に記載される複素環L p x C阻害化合物のいずれか1つの薬学的に許容可能な塩は、あらゆる薬学的に適

50

切な塩形態を包含するよう意図されている。本明細書に記載される化合物の好ましい薬学的に許容可能な塩は、薬学的に許容可能な酸付加塩および薬学的に許容可能な塩基付加塩である。

【0084】

「薬学的に許容可能な酸付加塩」とは、遊離塩基の生物学的効果と特性を保持する塩を指し、これは生物学的にもそれ以外の点でも望ましくないものではなく、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、亜リン酸などの無機酸により作られる。同様に、脂肪族のモノカルボン酸およびジカルボン酸、フェニル置換のアルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸 (alkanedioic acids)、芳香族酸、脂肪族酸、および芳香族スルホン酸であって、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などを含む有機酸により形成される塩も含まれる。したがって、典型的な塩としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、一水素リン酸塩 (monohydrogen phosphates)、二水素リン酸塩 (dihydrogen phosphates)、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、琥珀酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩 (dinitrobenzoates)、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩などが挙げられる。同様に、アルギン酸塩、グルコン酸塩、およびガラクトウロン酸塩などのアミノ酸の塩も企図されている (例えば、Berge S. M. et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1997))。塩基性化合物の酸付加塩は、実施形態によっては、当業者が熟知している方法と技術に従って塩を生成するために、十分な量の所望の酸に遊離塩基形態を接触させることにより調製される。

【0085】

「薬学的に許容可能な塩基付加塩」とは、遊離酸の生物学的効果と特性を保持する塩を指し、これは生物学的にも他の方法でも望ましくないものではない。これらの塩は、無機塩基または有機塩基を遊離酸に加えることによって調製される。薬学的に許容可能な塩基付加塩は、実施形態によっては、アルカリ、アルカリ土類金属、または有機アミンのような金属またはアミンで作られる。無機塩基に由来する塩としては、限定されないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムの塩などが挙げられる。有機塩基由来の塩としては、限定されないが、第一級、第二級、および第三級のアミン、自然発生する置換されたアミンを含む置換されたアミン、環状アミン、および塩基イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、エチレンジアニリン、N-メチルグルカミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの塩が挙げられる。上述の Berge et al. を参照されたい。

【0086】

本明細書で使用されるように、「処置」または「処置すること」または「緩和すること」または「寛解させること」は交換可能に使用される。こうした用語は、限定されないが、治療の有用性および／または予防的な利益を含む、有益な結果または望ましい結果を得

るための手法を指す。「治療効果」は、処置されている基礎疾患の根絶または寛解を意味する。同様に、治療効果は、患者がまだ基礎疾患に罹っているにもかかわらず、改善が患者で観察されるように、基礎疾患に関連する生理的な症状の1つ以上の根絶または寛解により達成される。予防的な効果については、たとえ特定の疾患の診断がなされていなくても、組成物は、実施形態によっては、この疾患にかかる危険に瀕している患者、または疾患の生理的な症状の1つ以上を報告している患者に投与される。

【0087】

「プロドラッグ」は、いくつかの実施形態において、生理学的条件下で、または本明細書に記載される生物学的に活性な化合物への加溶媒分解によって変換される化合物を指すことを意味している。ゆえに、「プロドラッグ」との用語は、薬学的に許容可能な生物学的に活性な化合物の前駆物質を指す。プロドラッグは、被験体に投与されるとき、一般に不活性であるが、例えば、加水分解によってインビボで活性化合物に変換される。プロドラッグ化合物はしばしば、哺乳動物の有機体において溶解度、組織適合、または遅延放出という利点を提供する（例えば、Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 79, 2124 (Elsevier, Amsterdam) を参照）。

【0088】

プロドラッグの議論は、Higuchi, T., et al., "Prodrugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987のなかで提供されている。

【0089】

「プロドラッグ」という用語は、任意の共有結合された担体を含むことも意味しており、担体はこうしたプロドラッグが哺乳動物の被験体に投与される際に活性化合物をインビボで放出する。本明細書に記載されるような活性化合物のプロドラッグは、日常的な操作またはインビボで官能基の修飾が切断されて親の活性化合物になるような方法で、活性化合物中に存在する官能基を修飾することにより調製される。プロドラッグは化合物を含み、ヒドロキシ、アミノ、またはメルカプトの基は、活性化合物のプロドラッグが哺乳動物の被験体に投与されると、切断されて、それぞれ遊離ヒドロキシ、遊離アミノ、または遊離メルカプトの基を形成する任意の基に結合される。プロドラッグの例は、限定されないが、活性化合物におけるアルコールまたはアミン官能基の酢酸塩、ギ酸塩、および安息香酸塩の誘導体などを含む。

【0090】

LpxC阻害化合物

複素環LpxC阻害化合物と上記化合物を含む医薬組成物が本明細書で提供される。主題の化合物および組成物は、UDP- {3-O- [(R)-3-ヒドロキシミリストール]} -N-アセチルグルコサミンデアセチラーゼ (LpxC) を阻害するために、および細菌感染の処置に役立つ。

【0091】

式(I)の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグも本明細書で提供され、

【0092】

10

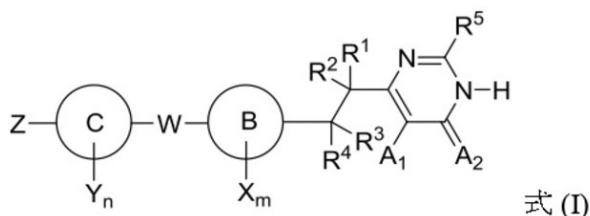
20

30

40

50

【化 13】



式中、

n は 0 - 4 であり；

m は 0 - 4 であり；

A_1 は OH または SH であり；

A_2 は O または S であり；

R^1 と R^2 はそれぞれ独立して、H または随意に置換されたアルキルであり；

あるいは、 R^1 と R^2 は、それらが結合する炭素と一体となって、 $=C(R^{11})_2$ 、 $=NR^{11}$ 、 $=O$ 、または $=S$ を形成し；

あるいは、 R^1 と R^2 は、それらが結合する炭素と一体となって、随意に置換された 3 ～ 6 員のカルボシクリル、または、O、N、および S から選択された 1 つまたは 2 つのヘテロ原子を含有している随意に置換された 4 ～ 7 員のヘテロシクリルを形成し；

R^3 は、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロアラルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換された ($C_0 - C_4$ アルキレン) - COR^{11} 、随意に置換された ($C_0 - C_4$ アルキレン) - CO_2R^{11} 、随意に置換された ($C_0 - C_4$ アルキレン) - $CON(R^{11})_2$ 、随意に置換された ($C_0 - C_4$ アルキレン) - CN 、随意に置換された ($C_0 - C_4$ アルキレン) - OR^{11} 、随意に置換された ($C_0 - C_4$ アルキレン) - $N(R^{11})_2$ 、随意に置換された ($C_0 - C_4$ アルキレン) - $N(R^{12}) - COR^{11}$ 、随意に置換された ($C_0 - C_4$ アルキレン) - $N(R^{12}) - CO_2R^{11}$ 、随意に置換された ($C_0 - C_4$ アルキレン) - $N(R^{12}) - CON(R^{11})_2$ 、随意に置換された ($C_0 - C_4$ アルキレン) - $N(R^{12}) - SO_2N(R^{11})_2$ 、随意に置換された ($C_0 - C_4$ アルキレン) - $O - SO_2N(R^{11})_2$ 、随意に置換された ($C_0 - C_4$ アルキレン) - $N(R^{11}) - PO$ (随意に置換された $C_1 - C_4$ アルキル) $_2$ 、随意に置換された ($C_0 - C_4$ アルキレン) - SO_2R^{11} 、随意に置換された ($C_0 - C_4$ アルキレン) - $O - SO_2R^{11}$ 、随意に置換された ($C_0 - C_4$ アルキレン) - $N(R^{12}) - SO_2R^{11}$ 、随意に置換された ($C_0 - C_4$ アルキレン) - $C(=N - OR^{11})(R^{11})$ 、または随意に置換された ($C_0 - C_4$ アルキレン) - $OP(=O)(OR^{11})_2$ であり；

R^4 は H または随意に置換されたアルキルであり；

あるいは、 R^3 と R^4 は、それらが結合する炭素と一体となって、 $=C(R^{11})_2$ 、 $=NR^{11}$ 、 $=O$ 、または $=S$ を形成し；

あるいは、 R^3 と R^4 は、それらが結合する炭素と一体となって、随意に置換された 3 ～ 6 員のカルボシクリル、または、O、N、および S から選択された 1 つまたは 2 つのヘテロ原子を含有している随意に置換された 4 ～ 7 員のヘテロシクリルを形成し；

R^5 は H、ハロゲン、随意に置換されたアルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、シアノ、アミノ、またはニトロであり；

環 B はアリール、カルボシクリル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり；

W は単結合、 $-C \equiv C-$ 、ビシクロ [1.1.1] ペンタニレン、 $-C \equiv C - C \equiv C-$ 、 $-CH=CH-$ 、または $-CH_2CH_2-$ であり；

環 C はアリール、カルボシクリル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり；

XおよびYはそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、ハロ、フルオロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-N(R^{13})_2$ 、または $-OR^{13}$ であり；

あるいは、 R^3 と1つのXは、介在する原子と一体となって、随意に置換された5～7員のカルボシクリル、またはO、N、およびSから選択された1つまたは2つのヘテロ原子を含有している随意に置換された5～7員のヘテロシクリルを形成し；

ZはH、ハロ、ニトロ、または $-L-G$ であり；

Lは単結合または随意に置換された C_1-C_4 アルキレンであり；

Gは随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-CON(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{14})-COR^{13}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-SO_2N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{14})-SO_2R^{13}$ 、 $-N(R^{14})-CON(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{14})-CO_2R^{13}$ 、 $-O-CON(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{14})-SO_2N(R^{13})_2$ 、 $-O-SO_2N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{14})-SO_2-OR^{13}$ 、または $-C(=N-OR^{14})(R^{13})$ であり；

R^{11} はそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロアリール、または随意に置換されたヘテロアリールアルキルであり；

あるいは、同じ窒素原子上の2つの R^{11} は、それらが結合している窒素と一体となって、随意に置換されたN-ヘテロシクリルを形成し；

R^{12} はそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、または随意に置換されたヘテロシクリルアルキルであり；

R^{13} はそれぞれ、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロアリール、または随意に置換されたヘテロアリールアルキルであり；

あるいは、同じ窒素原子上の2つの R^{13} は、それらが結合している窒素と一体となって、随意に置換されたN-ヘテロシクリルを形成し；および、

R^{14} はそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、または随意に置換されたヘテロシクリルアルキルである。

【0093】

本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、環Bは、単環式または二環式のアリール、O、N、およびSから選択された1つまたは2つのヘテロ原子を含有する単環式または二環式のヘテロアリール、あるいはO、N、およびSから選択された1～3のヘテロ原子を含有する単環式または二環式の5～12員のヘテロシクリルである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、環Bは、フェニル、

【0094】

10

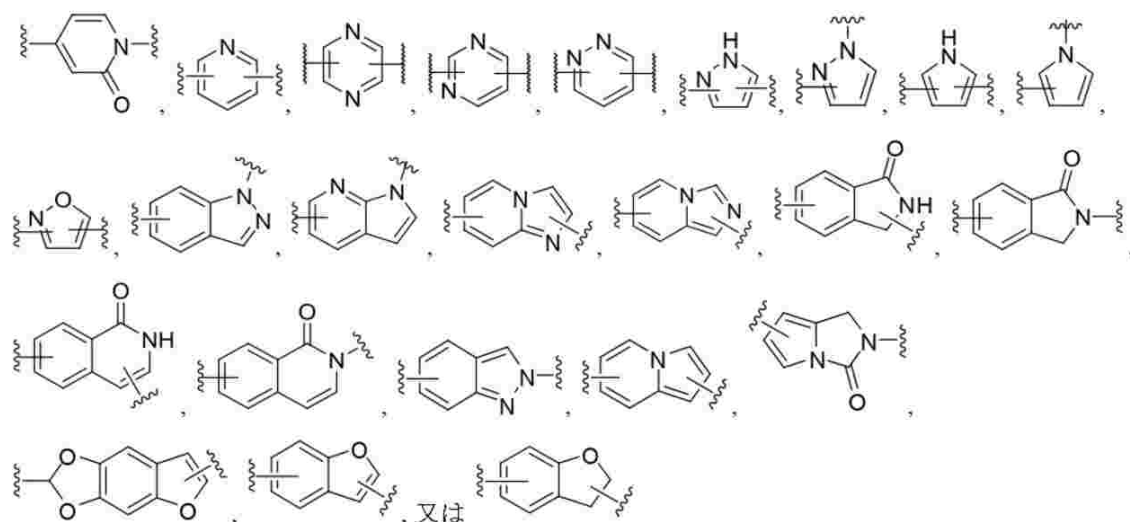
20

30

40

50

【化 1 4】



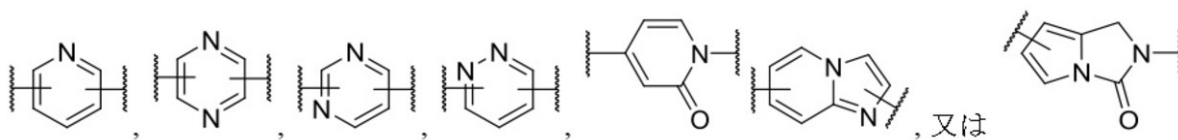
10

である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、環 B は、フェニル、

【0095】

20

【化 1 5】



である。

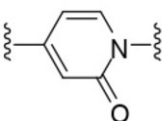
【0096】

本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、環 B はフェニルである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、環 B はカルボシクリルである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、環 B はヘテロアリアルである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、環 B はヘテロシクリルである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、環 B は、

30

【0097】

【化 1 6】



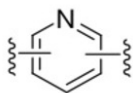
40

である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、環 B は、

【0098】

50

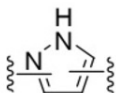
【化 17】



である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、環 B は、

【0099】

【化 18】

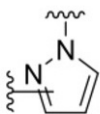


10

である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、環 B は、

【0100】

【化 19】

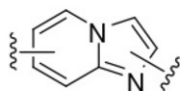


20

である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、環 B は、

【0101】

【化 20】

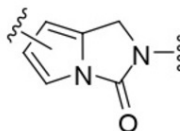


30

である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、環 B は、

【0102】

【化 21】



である。

40

【0103】

本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Wは単結合である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Wは、 $-C \equiv C-$ 、ビシクロ [1.1.1] ペンタニレン、 $-C \equiv C-C \equiv C-$ 、 $-CH=CH-$ 、または $-CH_2CH_2-$ である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Wは、 $-C \equiv C-$ 、 $-C \equiv C-C \equiv C-$ 、 $-CH=CH-$ 、または $-CH_2CH_2-$ である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Wは、 $-C \equiv C-$ 、 $-CH=CH-$ 、ま

50

たは $-CH_2CH_2-$ である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Wは、 $-C\equiv C-$ である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Wは、ビスクロ[1.1.1]ペンタニレンである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Wは、 $-C\equiv C-C\equiv C-$ である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Wは、 $-CH=CH-$ である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Wは、 $-CH_2CH_2-$ である。

10

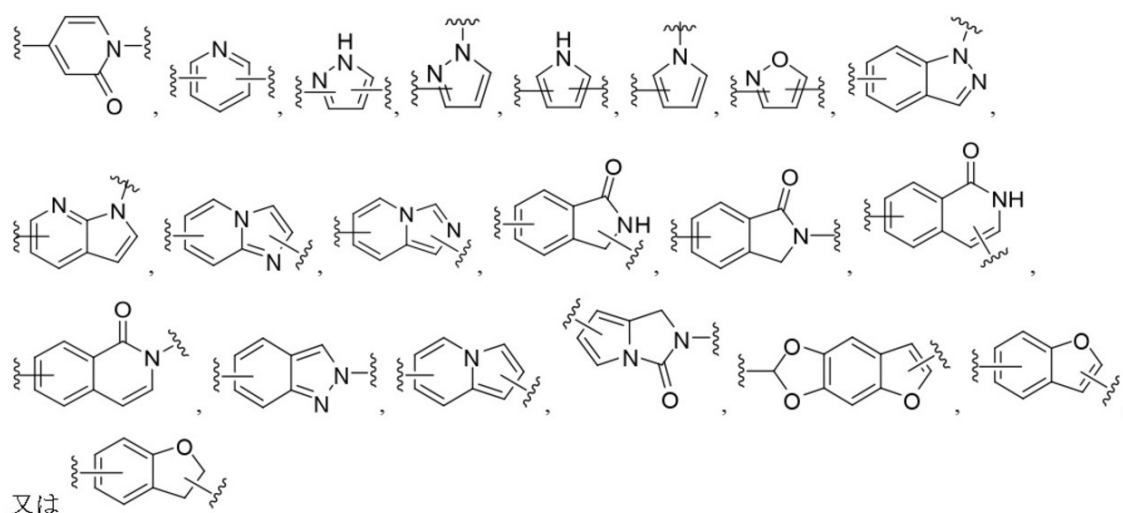
【0104】

本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、環Cは、単環式または二環式のアリール、単環式または二環式の3～12員のカルボシクリル、O、N、およびSから選択された1つまたは2つのヘテロ原子を含有する単環式または二環式のヘテロアリール、あるいはO、N、およびSから選択された1～3のヘテロ原子を含有する単環式または二環式の5～12員のヘテロシクリルである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、環Cは、フェニル、単環式の3～6員のカルボシクリル、あるいはO、N、およびSから選択された1つまたは2つのヘテロ原子を含有する単環式または二環式のヘテロアリールである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、環Cは、フェニル、シクロヘキシル、

20

【0105】

【化22】



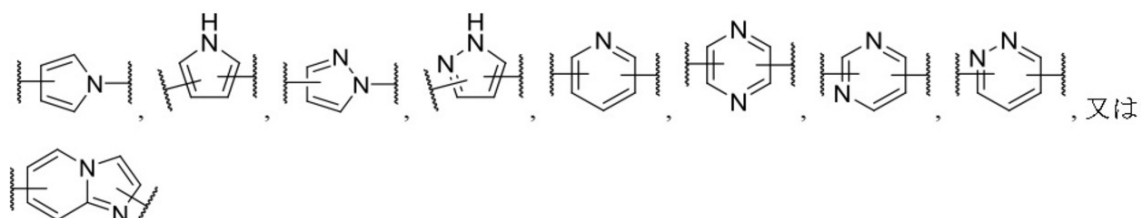
30

である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、環Cは、フェニル、シクロヘキシル、

40

【0106】

【化23】



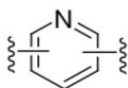
50

である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、環Cはフェニルである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、環Cはカルボシクリルである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、環Cは単環式のシクロアルキルである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、環Cはシクロヘキサンである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、環Cはヘテロアリー

ルである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、環Cはヘテロシクリルである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、環Cは単環式のヘテロシクリルである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、環Cはピペリジンである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、環Cはピペラジンである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、環Cは、

【0107】

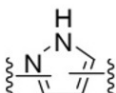
【化24】



である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、環Cは、

【0108】

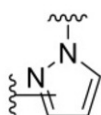
【化25】



である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、環Cは、

【0109】

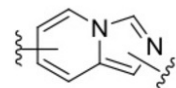
【化26】



である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、環Cは、

【0110】

【化27】

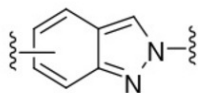


である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あ

るいはプロドラッグのいつかの実施形態では、環 C は、

【0111】

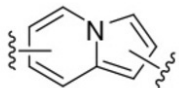
【化28】



である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、環 C は、

【0112】

【化29】



である。

【0113】

本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、環 B はフェニルであり；

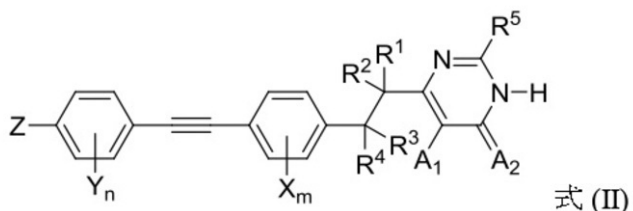
および、環 C はフェニルである。

【0114】

本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は式 (II) の構造を有し：

【0115】

【化30】



式中、

n は 0 - 4 であり；

m は 0 - 4 であり；

A₁ は OH または SH であり；

A₂ は O または S であり；

R¹ と R² はそれぞれ独立して、H または随意に置換されたアルキルであり；

あるいは、R¹ と R² は、それらが結合する炭素と一体となって、=C(R¹¹)₂、=N R¹¹、=O、または=S を形成し；

あるいは、R¹ と R² は、それらが結合する炭素と一体となって、随意に置換された 3 ~ 6 員のカルボシクリル、または、O、N、および S から選択された 1 つまたは 2 つのヘテロ原子を含有している随意に置換された 4 ~ 7 員のヘテロシクリルを形成し；

R³ は、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロアラルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換された (C₀ - C₄ アルキレン) - COR¹¹、随意に置換された (C₀ - C₄ アルキレン) - CO₂ R¹¹、随意に置換された (C₀ - C₄ アルキレン) - CON(R¹¹)₂、随意に置換され

10

20

30

40

50

た (C_0-C_4 アルキレン) $-CN$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-OR^{11}$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-N(R^{11})_2$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-N(R^{12})-COR^{11}$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-N(R^{12})-CO_2R^{11}$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-N(R^{12})-CON(R^{11})_2$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-N(R^{12})-SO_2N(R^{11})_2$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-O-SO_2N(R^{11})_2$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-N(R^{11})-PO$ (随意に置換された C_1-C_4 アルキル) $_2$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-SO_2R^{11}$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-O-SO_2R^{11}$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-N(R^{12})-SO_2R^{11}$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-C(=N-OR^{11})(R^{11})$ 、または随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-OP(=O)(OR^{11})_2$ であり；

R^4 は H または随意に置換されたアルキルであり；

あるいは、 R^3 と R^4 は、それらが結合する炭素と一体となって、 $=C(R^{11})_2$ 、 $=NR^{11}$ 、 $=O$ 、または $=S$ を形成し；

あるいは、 R^3 と R^4 は、それらが結合する炭素と一体となって、随意に置換された 3～6 員のカルボシクリル、または、 O 、 N 、および S から選択された 1 つまたは 2 つのヘテロ原子を含有している随意に置換された 4～7 員のヘテロシクリルを形成し；

R^5 は H 、ハロゲン、随意に置換されたアルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、シアノ、アミノ、またはニトロであり；

X および Y はそれぞれ独立して、 H 、随意に置換されたアルキル、ハロ、フルオロアルキル、シアノ、ニトロ $-N(R^{13})_2$ 、または $-OR^{13}$ であり；

あるいは、 R^3 と 1 つの X は、介在する原子と一体となって、随意に置換された 5～7 員のカルボシクリル、または O 、 N 、および S から選択された 1 つまたは 2 つのヘテロ原子を含有している随意に置換された 5～7 員のヘテロシクリルを形成し；

Z は H 、ハロ、ニトロ、または $-L-G$ であり；

L は単結合または随意に置換された C_1-C_4 アルキレンであり；

G は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-CON(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{14})-COR^{13}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-SO_2N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{14})-SO_2R^{13}$ 、 $-N(R^{14})-CON(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{14})-CO_2R^{13}$ 、 $-O-CON(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{14})-SO_2N(R^{13})_2$ 、 $-O-SO_2N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{14})-SO_2-OR^{13}$ 、または $-C(=N-OR^{14})(R^{13})$ であり；

R^{11} はそれぞれ独立して、 H 、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロアリール、または随意に置換されたヘテロアリールアルキルであり；

あるいは、同じ窒素原子上の 2 つの R^{11} は、それらが結合している窒素と一体となって、随意に置換された N -ヘテロシクリルを形成し；

R^{12} はそれぞれ独立して、 H 、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、または随意に置換されたヘテロシクリルアルキルであり；

R^{13} はそれぞれ、 H 、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロアリール、または随意に置換されたヘテロアリールアルキルであり；

あるいは、同じ窒素原子上の2つの R^{13} は、それらが結合している窒素と一体となって、随意に置換されたN-ヘテロシクリルを形成し；および、 R^{14} はそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、または随意に置換されたヘテロシクリルアルキルである。

【0116】

本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、XおよびYはそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、ハロ、フルオロアルキル、シアノ、またはニトロである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、XおよびYはそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、ハロ、シアノ、OH、または NH_2 である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、XおよびYはそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、ハロ、またはシアノである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、XおよびYはそれぞれ独立して、H、ハロ、またはシアノである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、XおよびYはそれぞれ独立して、H、ハロ、シアノ、OH、または NH_2 である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、XおよびYはそれぞれ独立して、Hまたはハロである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、XおよびYはそれぞれ独立して、H、ハロ、OH、または NH_2 である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、XおよびYはそれぞれ独立して、H、F、またはClである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、XおよびYはそれぞれHである。

【0117】

本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Xはそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、ハロ、またはシアノである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Xはそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、ハロ、またはシアノである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Xはそれぞれ独立して、H、ハロ、またはシアノである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Xはそれぞれ独立して、Hまたはハロである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Xはそれぞれ独立して、H、F、またはClである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、XはそれぞれHである。

【0118】

本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Yはそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、ハロ、またはシアノである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Yはそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、ハロ、またはシアノである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Yはそれぞれ独立して、H、ハロ、またはシアノである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロ

ドラッグのいくつかの実施形態では、Yはそれぞれ独立して、Hまたはハロゲンである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Yはそれぞれ独立して、H、F、またはClである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、YはそれぞれHである。

【0119】

本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、mは0～4である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、mは、0～1、0～2、0～3、0～4、1～2、1～3、1～4、2～3、2～4、または3～4である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、mは0、1、2、3、または4である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、mは0または1である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、mは0である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、mは1である。

10

【0120】

本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、nは0～4である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、nは、0～1、0～2、0～3、0～4、1～2、1～3、1～4、2～3、2～4、または3～4である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、nは0、1、2、3、または4である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、nは0または1である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、nは0である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、nは1である。

20

30

【0121】

本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、A₁はOHである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、A₁はSHである。

【0122】

本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、A₂はOである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、A₂はSである。

40

【0123】

本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、A₁はOHであり、および、A₂はOである。

【0124】

本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、R⁵はH、ハロゲン、随意に置換されたアルキル、ヒドロキシル、またはアルコキシルである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、R⁵はH、非置換のアルキル、またはアルコキシルである。本明細書に開示される化合物

50

、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^5 はHである。

【0125】

本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^1 と R^2 は独立して、Hまたは随意に置換されたアルキルである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^1 と R^2 は独立して、Hまたは非置換のアルキルである。

【0126】

本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^1 はHである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^1 は随意に置換されたアルキルである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^1 は非置換のアルキルである。

10

【0127】

本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^2 はHである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^2 は随意に置換されたアルキルである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^2 は非置換のアルキルである。

20

【0128】

本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^1 と R^2 はHである。

【0129】

本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^1 と R^2 は、それらが結合する炭素と一体となって、 $=C(R^{11})_2$ 、 $=NR^{11}$ 、 $=O$ 、または $=S$ を形成する。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^1 と R^2 は、それらが結合する炭素と一体となって、 $=C(R^{11})_2$ を形成する。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^1 と R^2 は、それらが結合する炭素と一体となって、非置換のアルケニルを形成する。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^1 と R^2 は、それらが結合する炭素と一体となって、 $=NR^{11}$ を形成する。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^1 と R^2 は、それらが結合する炭素と一体となって、 $=O$ を形成する。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^1 と R^2 は、それらが結合する炭素と一体となって、 $=S$ を形成する。

30

40

【0130】

本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^1 と R^2 は、それらが結合する炭素と一体となって、随意に置換された3～6員のカルボシクリル、または、O、N、およびSから選択された1つまたは2つのヘテロ原子を含有している随意に置換された4～7員のヘテロシクリルを形成する。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^1 と R^2 は、それらが結合する炭素と一体となって、随意に置換された3～6員のカルボシクリルを形成する。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロ

50

ドラッグのいくつかの実施形態では、 R^1 と R^2 は、それらが結合する炭素と一体となって、非置換の3～6員のカルボシクリルを形成する。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^1 と R^2 は、それらが結合する炭素と一体となって、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルを形成する。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^1 と R^2 は、それらが結合する炭素と一体となって、シクロプロピルを形成する。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^1 と R^2 は、それらが結合する炭素と一体となって、O、N、およびSから選択された1つまたは2つのヘテロ原子を含有している、随意に置換された4～7員のヘテロシクリルを形成する。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^1 と R^2 は、それらが結合する炭素と一体となって、O、N、およびSから選択された1つまたは2つのヘテロ原子を含有している非置換の4～7員のヘテロシクリルを形成する。

10

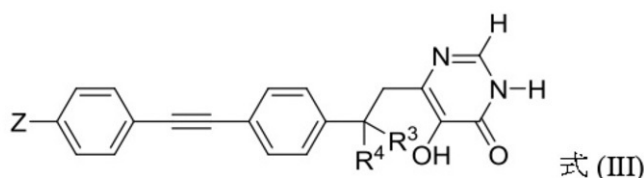
【0131】

本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、式(I)または式(II)の化合物は式(III)の構造を有し：

【0132】

20

【化31】



式中、

R^3 は、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラールキル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロアラールキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- COR^{11} 、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- CO_2R^{11} 、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- $CON(R^{11})_2$ 、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- CN 、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- OR^{11} 、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- $N(R^{11})_2$ 、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- $N(R^{12})-COR^{11}$ 、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- $N(R^{12})-CO_2R^{11}$ 、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- $N(R^{12})-CON(R^{11})_2$ 、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- $N(R^{12})-SO_2N(R^{11})_2$ 、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- $O-SO_2N(R^{11})_2$ 、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- $N(R^{11})-PO$ (随意に置換された C_1-C_4 アルキル) $_2$ 、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- SO_2R^{11} 、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- $O-SO_2R^{11}$ 、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- $N(R^{12})-SO_2R^{11}$ 、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- $C(=N-OR^{11})(R^{11})$ 、または随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- $OP(=O)(OR^{11})_2$ であり；

30

40

R^4 はHまたは随意に置換されたアルキルであり；

あるいは、 R^3 と R^4 は、それらが結合する炭素と一体となって、 $=C(R^{11})_2$ 、 $=NR^{11}$ 、 $=O$ 、または $=S$ を形成し；

50

あるいは、 R^3 と R^4 は、それらが結合する炭素と一体となって、随意に置換された3～6員のカルボシクリル、または、O、N、およびSから選択された1つまたは2つのヘテロ原子を含有している随意に置換された4～7員のヘテロシクリルを形成し；

ZはH、ハロ、ニトロ、または $-L-G$ であり；

Lは単結合または随意に置換された C_1-C_4 アルキレンであり；

Gは随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-CON(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{14})-COR^{13}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-SO_2N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{14})-SO_2R^{13}$ 、 $-N(R^{14})-CON(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{14})-CO_2R^{13}$ 、 $-O-CON(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{14})-SO_2N(R^{13})_2$ 、 $-O-SO_2N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{14})-SO_2-OR^{13}$ 、または $-C(=N-OR^{14})(R^{13})$ であり；

R^{11} はそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロアリール、または随意に置換されたヘテロアリールアルキルであり；

あるいは、同じ窒素原子上の2つの R^{11} は、それらが結合している窒素と一体となって、随意に置換されたN-ヘテロシクリルを形成し；

R^{12} はそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、または随意に置換されたヘテロシクリルアルキルであり；

R^{13} はそれぞれ、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロアリール、または随意に置換されたヘテロアリールアルキルであり；

あるいは、同じ窒素原子上の2つの R^{13} は、それらが結合している窒素と一体となって、随意に置換されたN-ヘテロシクリルを形成し；および、

R^{14} はそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、または随意に置換されたヘテロシクリルアルキルである。

【0133】

本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^3 と R^4 は、それらが結合する炭素と一体となって、 $=C(R^{11})_2$ 、 $=NR^{11}$ 、 $=O$ 、または $=S$ を形成する。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^3 と R^4 は、それらが結合する炭素と一体となって、 $=C(R^{11})_2$ を形成する。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^3 と R^4 は、それらが結合する炭素と一体となって、非置換のアルケニルを形成する。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^3 と R^4 は、それらが結合する炭素と一体となって、 $=NR^{11}$ を形成する。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^3 と R^4 は、それらが結合する炭素と一体となって、 $=O$ を形成する。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^3 と R^4 は、それらが結合する炭素と一体となって、 $=S$ を形成する。

【0134】

本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^3 と R^4 は、それらが結合する炭素と一体となって、随意に置換された3～6員のカルボシクリル、または、O、N、およびSから選択された1つまたは2つのヘテロ原子を含有している随意に置換された4～7員のヘテロシクリルを形成する。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^3 と R^4 は、それらが結合する炭素と一体となって、随意に置換された3～6員のカルボシクリルを形成する。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^3 と R^4 は、それらが結合する炭素と一体となって、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルを形成する。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^3 と R^4 は、それらが結合する炭素と一体となって、シクロプロピルを形成する。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^3 と R^4 は、それらが結合する炭素と一体となって、O、N、およびSから選択された1つまたは2つのヘテロ原子を含有している、随意に置換された4～7員のヘテロシクリルを形成する。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^3 と R^4 は、それらが結合する炭素と一体となって、O、N、およびSから選択された1つまたは2つのヘテロ原子を含有している非置換の4～7員のヘテロシクリルを形成する。

【0135】

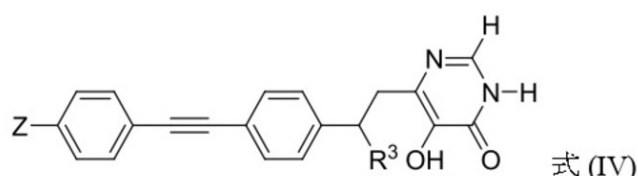
本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^4 はHである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^4 は随意に置換されたアルキルである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^4 は非置換のアルキルである。

【0136】

本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、式(I)または式(II)または式(III)の化合物は、式(IV)の構造を有し：

【0137】

【化32】



式中、

R^3 は、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラールキル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロアラールキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- COR^{11} 、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- CO_2R^{11} 、随意に置換された(C_0-C_4 アルキレン)- $CON(R^{11})_2$ 、随意に置換され

た (C_0-C_4 アルキレン) $-CN$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-OR^{11}$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-N(R^{11})_2$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-N(R^{12})-COR^{11}$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-N(R^{12})-CO_2R^{11}$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-N(R^{12})-CON(R^{11})_2$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-N(R^{12})-SO_2N(R^{11})_2$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-O-SO_2N(R^{11})_2$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-N(R^{11})-PO$ (随意に置換された C_1-C_4 アルキル) $_2$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-SO_2R^{11}$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-O-SO_2R^{11}$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-N(R^{12})-SO_2R^{11}$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-C(=N-OR^{11})(R^{11})$ 、または随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-OP(=O)(OR^{11})_2$ であり；

Z は H、ハロ、ニトロ、または $-L-G$ であり；

L は単結合または随意に置換された C_1-C_4 アルキレンであり；

G は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-CON(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{14})-COR^{13}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-SO_2N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{14})-SO_2R^{13}$ 、 $-N(R^{14})-CON(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{14})-CO_2R^{13}$ 、 $-O-CON(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{14})-SO_2N(R^{13})_2$ 、 $-O-SO_2N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{14})-SO_2-OR^{13}$ 、または $-C(=N-OR^{14})(R^{13})$ であり；

R^{11} はそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラールキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロアリール、または随意に置換されたヘテロアリールアルキルであり；

あるいは、同じ窒素原子上の 2 つの R^{11} は、それらが結合している窒素と一体となって、随意に置換された N-ヘテロシクリルを形成し；

R^{12} はそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、または随意に置換されたヘテロシクリルアルキルであり；

R^{13} はそれぞれ、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラールキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロアリール、または随意に置換されたヘテロアリールアルキルであり；

あるいは、同じ窒素原子上の 2 つの R^{13} は、それらが結合している窒素と一体となって、随意に置換された N-ヘテロシクリルを形成し；および、

R^{14} はそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、または随意に置換されたヘテロシクリルアルキルである。

【0138】

本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、化合物は式 (IVa) のものである：

【0139】

10

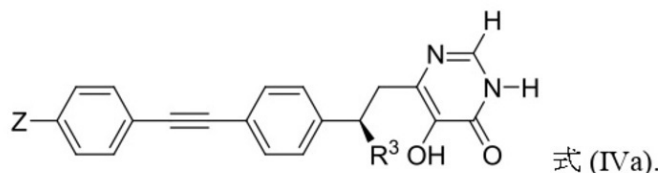
20

30

40

50

【化 3 3】

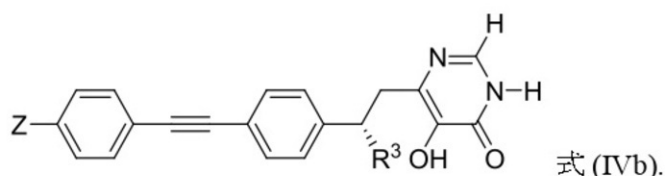


【0 1 4 0】

本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、化合物は式 (IVb) のものである：

【0 1 4 1】

【化 3 4】



【0 1 4 2】

本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^3 は、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラールキル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロアラールキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-COR^{11}$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-CO_2R^{11}$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-CON(R^{11})_2$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-CN$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-OR^{11}$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-N(R^{11})_2$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-N(R^{12})-COR^{11}$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-N(R^{12})-CO_2R^{11}$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-N(R^{12})-CON(R^{11})_2$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-N(R^{12})-SO_2N(R^{11})_2$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-O-SO_2N(R^{11})_2$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-N(R^{11})-PO$ (随意に置換された C_1-C_4 アルキル) $_2$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-SO_2R^{11}$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-O-SO_2R^{11}$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-N(R^{12})-SO_2R^{11}$ 、随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-C(=N-OR^{11})(R^{11})$ 、または随意に置換された (C_0-C_4 アルキレン) $-OP(=O)(OR^{11})_2$ である。

【0 1 4 3】

本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^3 は随意に置換されたアルキルである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^3 は非置換のアルキルである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^3 は随意に置換されたカルボシクリルである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^3 は随意に置換されたカルボシクリルアルキルである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^3 は随意に置換されたヘテロアリールである。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグ

10

20

30

40

50

40

50

40

50

本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^3 は随意に置換されたアルキル、随意に置換された $(C_0-C_4\text{アルキレン})-CO_2R^{11}$ 、随意に置換された $(C_0-C_4\text{アルキレン})-CON(R^{11})_2$ 、随意に置換された $(C_0-C_4\text{アルキレン})-OR^{11}$ 、または随意に置換された $(C_0-C_4\text{アルキレン})-N(R^{11})_2$ である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^3 は随意に置換されたアルキル、随意に置換された $(C_0-C_4\text{アルキレン})-CO_2R^{11}$ 、随意に置換された $(C_0-C_4\text{アルキレン})-CON(R^{11})_2$ 、随意に置換された $(C_0-C_4\text{アルキレン})-OR^{11}$ 、または随意に置換された $(C_0-C_4\text{アルキレン})-N(R^{11})_2$ である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^3 は非置換のアルキル、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CON(R^{11})_2$ 、随意に置換された $(C_0-C_4\text{アルキレン})-OR^{11}$ 、随意に置換された $(C_0-C_4\text{アルキレン})-N(R^{11})_2$ 、随意に置換された $(C_0-C_4\text{アルキレン})-N(R^{12})-SO_2R^{11}$ である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^3 は非置換のアルキル、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CON(R^{11})_2$ 、随意に置換された $(C_0-C_4\text{アルキレン})-OR^{11}$ 、または随意に置換された $(C_0-C_4\text{アルキレン})-N(R^{11})_2$ である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換のアルキル、 $-CO_2Me$ 、 $-CO_2Et$ 、 $(C_0-C_4\text{アルキレン})-OH$ 、 $(C_0-C_4\text{アルキレン})-OMe$ 、 $(C_0-C_4\text{アルキレン})-NH_2$ 、 $(C_0-C_4\text{アルキレン})-NHR^{11}$ 、 $(C_0-C_4\text{アルキレン})-N(R^{11})_2$ 、または $(C_0-C_4\text{アルキレン})-NH-SO_2R^{11}$ である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換のアルキル、 $-CO_2Me$ 、 $-CO_2Et$ 、 $(C_0-C_4\text{アルキレン})-OH$ 、 $(C_0-C_4\text{アルキレン})-OMe$ 、 $(C_0-C_4\text{アルキレン})-NHR^{11}$ 、または $(C_0-C_4\text{アルキレン})-N(R^{11})_2$ である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換のアルキル、 $-CO_2Me$ 、 $-CO_2Et$ 、 $(C_0-C_2\text{アルキレン})-OH$ 、 $(C_0-C_2\text{アルキレン})-OMe$ 、 $(C_0-C_2\text{アルキレン})-NH_2$ 、 $(C_0-C_2\text{アルキレン})-NHR^{11}$ 、 $(C_0-C_2\text{アルキレン})-N(R^{11})_2$ 、または $(C_0-C_2\text{アルキレン})-NH-SO_2R^{11}$ である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換のアルキル、 $-CO_2Me$ 、 $-CO_2Et$ 、 $(C_0-C_2\text{アルキレン})-OH$ 、 $(C_0-C_2\text{アルキレン})-OMe$ 、 $(C_0-C_2\text{アルキレン})-NH_2$ 、 $(C_0-C_2\text{アルキレン})-NHMe$ 、 $(C_0-C_2\text{アルキレン})-NMe_2$ 、または $(C_0-C_2\text{アルキレン})-NH-SO_2Me$ である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^3 は $(C_0-C_2\text{アルキレン})-NH-SO_2Me$ である。本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^3 は $-NH-SO_2Me$ である。

【0146】

本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^{11} はそれぞれ独立してH、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたヘテロシクリル、または随意に置換されたヘテロアリアルアルキルである。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^{11} はそれぞれ独立して、非置換であるか、またはハロゲン、 $-CN$ 、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、または $-R^b-S(O)_tR^a$ で置換され；ここで、 t は1または2であり；ここで、 R^a はそれぞれ独立して、水素、または、ハロゲン、ヒドロキシ

10

20

30

40

50

、メトキシ、あるいはトリフルオロメチルで随意に置換されるアルキルであり；および、 R^b はそれぞれ独立して、直接結合、または直鎖あるいは分枝鎖のアルキレンである。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^{11} はそれぞれ独立して、非置換であるか、または $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-SO_2Me$ 、あるいは $-C(O)Me$ で置換される。

【0147】

本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、2つの R^{11} 基は、それらが結合している窒素と連結して、随意に置換されたN-ヘテロシクリルを形成する。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、2つの R^{11} 基は、それらが結合している窒素と連結して、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、または $-R^b-OR^a$ で随意に置換されるN-ヘテロシクリルを形成する。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、2つの R^{11} 基は、それらが結合する窒素と連結して、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、または $-R^b-OR^a$ で随意に置換されるN-ヘテロシクリルを形成し；ここで、 R^a はそれぞれ独立して、水素、または、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、あるいはトリフルオロメチルで随意に置換される、アルキルであり；および、 R^b はそれぞれ独立して、直接結合、または直鎖あるいは分枝鎖のアルキレンである。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、2つの R^{11} 基は、それらが結合している窒素と連結して、非置換であるか、または $-F$ 、オキソ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、あるいは $-OMe$ で置換されるN-ヘテロシクリルを形成する。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはそのプロドラッグのいくつかの実施形態では、2つの R^{11} 基は、それらが結合している窒素と連結して、非置換であるか、または $-F$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、あるいは $-OMe$ で置換されるN-ヘテロシクリルを形成する。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、2つの R^{11} 基は、それらが結合している窒素と連結して、非置換であるか、または $-CN$ 、 $-OH$ 、あるいは $-OMe$ で置換されるN-ヘテロシクリルを形成する。

【0148】

本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、2つの R^{11} 基は、それらが結合している窒素と連絡して、非置換であるか、または置換されているN-ヘテロシクロアルキルを形成する。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、2つの R^{11} 基は、それらが結合している窒素と連絡して、非置換であるか、または置換されている4員～6員のN-ヘテロシクロアルキルを形成する。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、2つの R^{11} 基は、それらが結合している窒素と連絡して、非置換または置換のアゼチジニル、非置換または置換のピロリジニル、非置換または置換のピペリジニル、非置換または置換のモルホリニル、あるいは非置換または置換のピペラジニルを形成する。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、2つの R^{11} 基は、それらが結合している窒素と連絡して、非置換または置換のアゼチジニル、非置換または置換のピロリジニル、あるいは非置換または置換のピペリジニルを形成する。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、2つの R^{11} 基は、それらが結合している窒素と連絡して、非置換または置換のアゼチジニルを形成する。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、2つの R^{11} 基は、それらが結合している窒素と連絡して、置換され

ているN-ヘテロシクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、N-ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、または $-R^b-OR^a$ で置換される。いくつかの実施形態では、N-ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、または $-R^b-OR^a$ で置換され；ここで、 R^a はそれぞれ独立して、水素、または、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、あるいはトリフルオロメチルで随意に置換される、アルキルであり；および、 R^b はそれぞれ独立して、直接結合、または直鎖あるいは分枝鎖のアルキレンである。いくつかの実施形態では、N-ヘテロシクロアルキルは、 $-F$ 、オキソ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、または $-OMe$ で置換される。いくつかの実施形態では、N-ヘテロシクロアルキルは、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、または $-OMe$ で置換される。いくつかの実施形態では、N-ヘテロシクロアルキルは、 $-CN$ 、 $-OH$ 、または $-OMe$ で置換される。

10

【0149】

本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、2つの R^{11} 基は、それらが結合している窒素と連結して、非置換または置換のアゼチジニルを形成する。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、2つの R^{11} 基は、それらが結合している窒素と連結して、置換されたアゼチジニルを形成する。いくつかの実施形態では、アゼチジニルは、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、または $-R^b-OR^a$ で置換される。いくつかの実施形態では、アゼチジニルは、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、または $-R^b-OR^a$ で置換され；ここで、 R^a はそれぞれ独立して、水素、または、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、あるいはトリフルオロメチルで随意に置換される、アルキルであり；および、 R^b はそれぞれ独立して、直接結合、または直鎖あるいは分枝鎖のアルキレンである。いくつかの実施形態では、アゼチジニルは、 $-F$ 、オキソ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、または $-OMe$ で置換される。いくつかの実施形態では、アゼチジニルは、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、または $-OMe$ で置換される。いくつかの実施形態では、アゼチジニルは、 $-CN$ 、 $-OH$ 、または $-OMe$ で置換される。いくつかの実施形態では、アゼチジニルは、 $-CN$ で置換される。いくつかの実施形態では、アゼチジニルは、 $-OH$ で置換される。いくつかの実施形態では、アゼチジニルは、 $-OMe$ で置換される。

20

【0150】

本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^{12} はそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたカルボシクリル、または随意に置換されたヘテロシクリルである。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^{12} はそれぞれ独立して、Hまたは非置換のアルキルである。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^{12} はそれぞれ独立して、Hまたは非置換の C_1-C_4 アルキルである。

30

【0151】

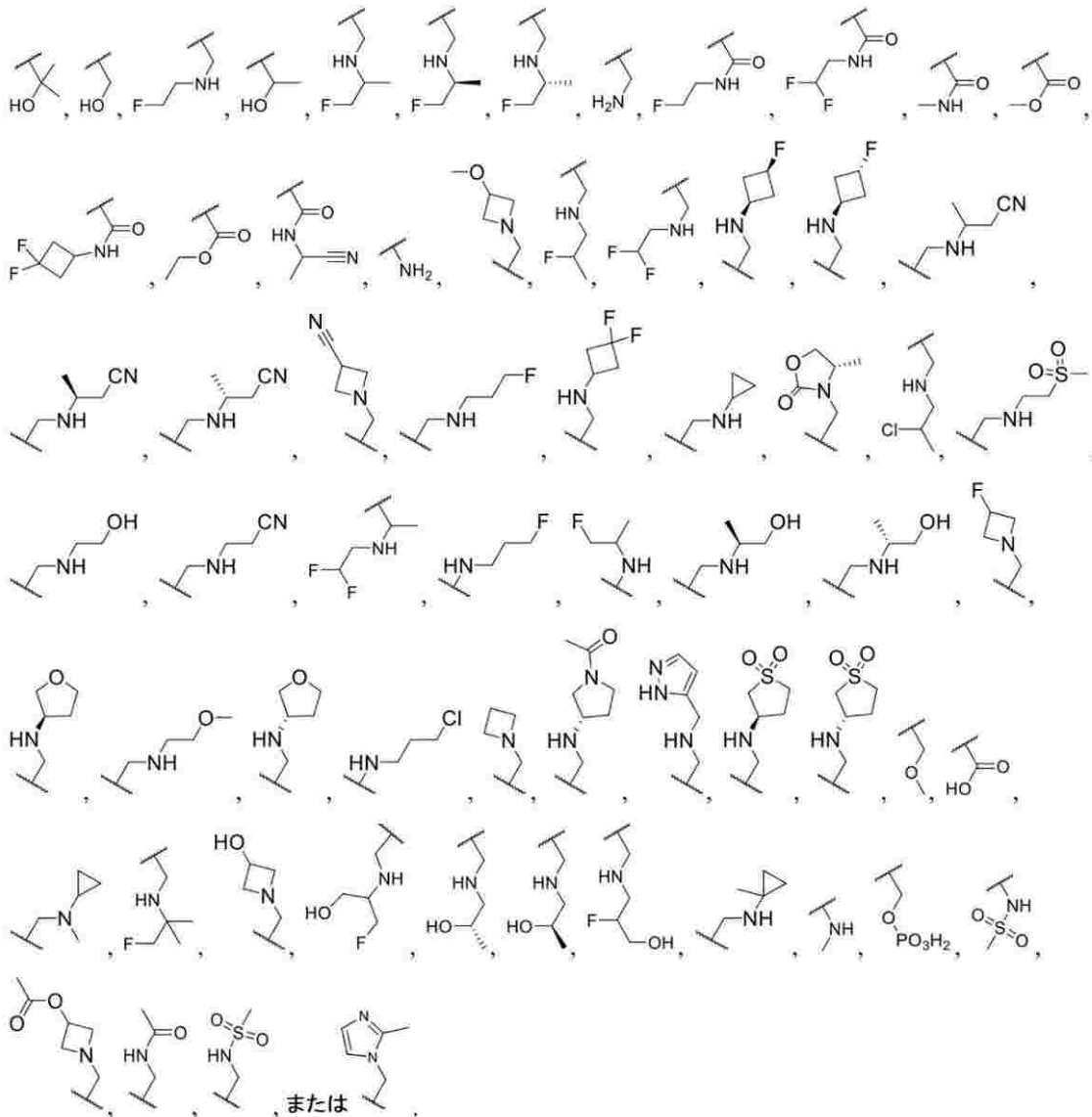
本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^3 は：

40

【0152】

50

【化 3 5】



である。

【0153】

本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、ZはHである。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Zはハロである。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Zは、-F、-Cl、または-Brである。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Zはニトロである。

【0154】

本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Zは-L-Gである。

【0155】

本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Lは単結合である。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Lは、随意に置換されたC₁-C₄アルキレンである。本明細書で開示され

る化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Lは、随意に置換された C_1-C_2 アルキレンである。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Lは、置換された C_1-C_2 アルキレンである。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Lは $-CH_2-$ である。

【0156】

本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Gは、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-CON(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{14})-COR^{13}$ 、 $-SO_2R^{13}-$ 、 $-SO_2N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{14})-SO_2R^{13}$ 、 $-N(R^{14})-CON(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{14})-CO_2R^{13}$ 、 $-O-CON(R^{13})_2-$ 、 $-N(R^{14})-SO_2N(R^{13})_2$ 、 $-O-SO_2N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{14})-SO_2-OR^{13}$ 、または $-C(=N-OR^{14})(R^{13})$ である。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Gは、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロアリール、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-CN$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-CON(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{14})-COR^{13}$ 、 $-SO_2R^{13}-$ 、 $-SO_2N(R^{13})_2$ 、または $-N(R^{14})-SO_2R^{13}$ である。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Gは、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロアリール、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-CON(R^{13})_2$ 、または $-N(R^{14})-COR^{13}$ である。

【0157】

本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Gは任意に置換されたアルキルである。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Gは置換されたアルキルである。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Gは随意に置換されたカルボシクリルである。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Gは随意に置換されたカルボシクリルアルキルである。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Gは随意に置換されたヘテロシクリルである。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Gは随意に置換されたヘテロシクリルアルキルである。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Gは随意に置換されたヘテロアリールである。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Gは $-N(R^{13})_2$ である。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Gは $-OR^{13}$ である。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Gは $-CN$ である。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Gは $-COR^{13}$ である。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Gは $-CO_2R^{13}$ である。本明細書で開示される化合物、またはその薬

10

20

30

40

50

学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Gは $-N(R^{12})-COR^{13}$ である。

【0158】

本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Gは、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロアリール、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-OR^{13}$ 、または $-N(R^{12})-COR^{13}$ である。

【0159】

本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^{13} はそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、または随意に置換されたヘテロアリールである。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^{13} はそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、または随意に置換されたヘテロシクリルアルキルである。

【0160】

本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^{13} はそれぞれ独立して、非置換であるか、または $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、あるいは $-R^b-C(O)R^a$ で置換され；ここで、 R^a はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、あるいはトリフルオロメチルで随意に置換されるアルキル、またはハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、あるいはトリフルオロメチルで随意に置換されるカルボシクリルであり；および、 R^b はそれぞれ独立して、直接結合、または直鎖あるいは分枝鎖のアルキレンである。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^{13} はそれぞれ独立して、非置換であるか、または $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-C(O)CH_2OH$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)-シクロプロピル$ で置換される。

【0161】

本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、1つの R^{13} はHである。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、1つの R^{13} はHであり、もう1つの R^{13} は、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、または随意に置換されたヘテロアリールである。

【0162】

本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、1つの R^{13} は、随意に置換されたヘテロシクリルである。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、1つの R^{13} は、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、チオフェニル、スルホラニル（1，1-ジオキソテトラヒドロチオフェニル、1-イミノ-1-オキソテトラヒドロチオフェニル、1-オキソテトラヒドロチオフェニル、1，1-ジオキソテトラヒドロチオピラニル、または1-イミノ-1-オキソテトラヒドロチオピラニルから選択される、随意に置換されたヘテロシクリルである。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、1つの R^{13} は、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、またはピペリジニルから選択される、随意に置換されたヘテロシクリルである。本明細書で開示される

10

20

30

40

50

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、1つの R^{13} は、縮合またはスピロ環の二環式複素環である、随意に置換されたヘテロシクリルである。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、1つの R^{13} は、オキソ、イミノ、 $R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、または $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ で随意に置換されるヘテロシクリルであり；ここで、 R^a はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、あるいはトリフルオロメチルで随意に置換されるアルキル、またはハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、あるいはトリフルオロメチルで随意に置換されるシクロアルキルであり；および、 R^b はそれぞれ独立して、直接結合、または直鎖あるいは分枝鎖のアルキレンである。

10

【0163】

本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、2つの R^{13} 基は、それらが結合している窒素と連結して、随意に置換されたN-ヘテロシクリルを形成する。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、2つの R^{13} 基は、それらが結合している窒素と連結して、非置換であるか、または、アルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-CN$ 、または $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ で置換されたN-ヘテロシクリルを形成し、ここで、 R^a はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、あるいはトリフルオロメチルで随意に置換されるアルキル、またはハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、あるいはトリフルオロメチルで随意に置換されるカルボシクリルであり；および、 R^b はそれぞれ独立して、直接結合、または直鎖あるいは分枝鎖のアルキレンである。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、2つの R^{13} 基は、それらが結合している窒素と連結して、非置換であるか、または、メチル、オキセタニル、モルホリニル、 $-OMe$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(O)CH_2OH$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2NHC(O)CH_2OH$ で置換されたN-ヘテロシクリルを形成する。

20

【0164】

本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^{14} はそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたカルボシクリル、または随意に置換されたヘテロシクリルである。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^{14} はそれぞれ独立して、H、非置換のアルキル、または非置換のヘテロシクリルである。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、 R^{14} はそれぞれHである。

30

【0165】

本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Gは、随意に置換されたヘテロシクリルである。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Gは、随意に置換された単環式のヘテロシクリル、縮合二環式ヘテロシクリル、またはスピロ二環式ヘテロシクリルである。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Gは、随意に置換された4員～6員の単環式のヘテロシクリルである。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Gは、モルホリニル、ピロリジニル、アゼチジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、およびオキセタニルから選択される、随意に置換されたヘテロシクリルである。本明細書で開示される化合物、またはその

40

50

薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Gは、モルホリニルおよびピロリジニルから選択される、随意に置換されたヘテロシクリルである。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Gは随意に置換されたモルホリニルである。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Gはモルホリニルである。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Gは随意に置換されたピロリジニルである。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Gは、縮合またはスピロ環の二環式複素環である、随意に置換されたヘテロシクリルである。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Gは、アルキル、 $-R^b-CN$ 、ヘテロシクリル、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、または $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ で随意に置換されるヘテロシクリルであり；ここで、 R^a はそれぞれ独立して、水素、または、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、あるいはトリフルオロメチルで随意に置換される、アルキルであり；および、 R^b はそれぞれ独立して、直接結合、または直鎖あるいは分枝鎖のアルキレンである。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Gは、非置換であるか、または、アルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-CN$ 、または $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ で置換される、ヘテロシクリルであり；ここで、 R^a はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、あるいはトリフルオロメチルで随意に置換されるアルキル、またはハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、あるいはトリフルオロメチルで随意に置換されるカルボシクリルであり；および、 R^b はそれぞれ独立して、直接結合、または直鎖あるいは分枝鎖のアルキレンである。本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Gは、非置換であるか、またはメチル、オキセタン、モルホリン、 $-OMe$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(O)CH_2OH$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2NHC(O)CH_2OH$ で置換される、ヘテロシクリルである。

【0166】

いくつかの実施形態では、Gは、随意に置換されたモルホリニルである。いくつかの実施形態では、Gは、非置換のモルホリニルである。

【0167】

本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグのいくつかの実施形態では、Zは：

【0168】

10

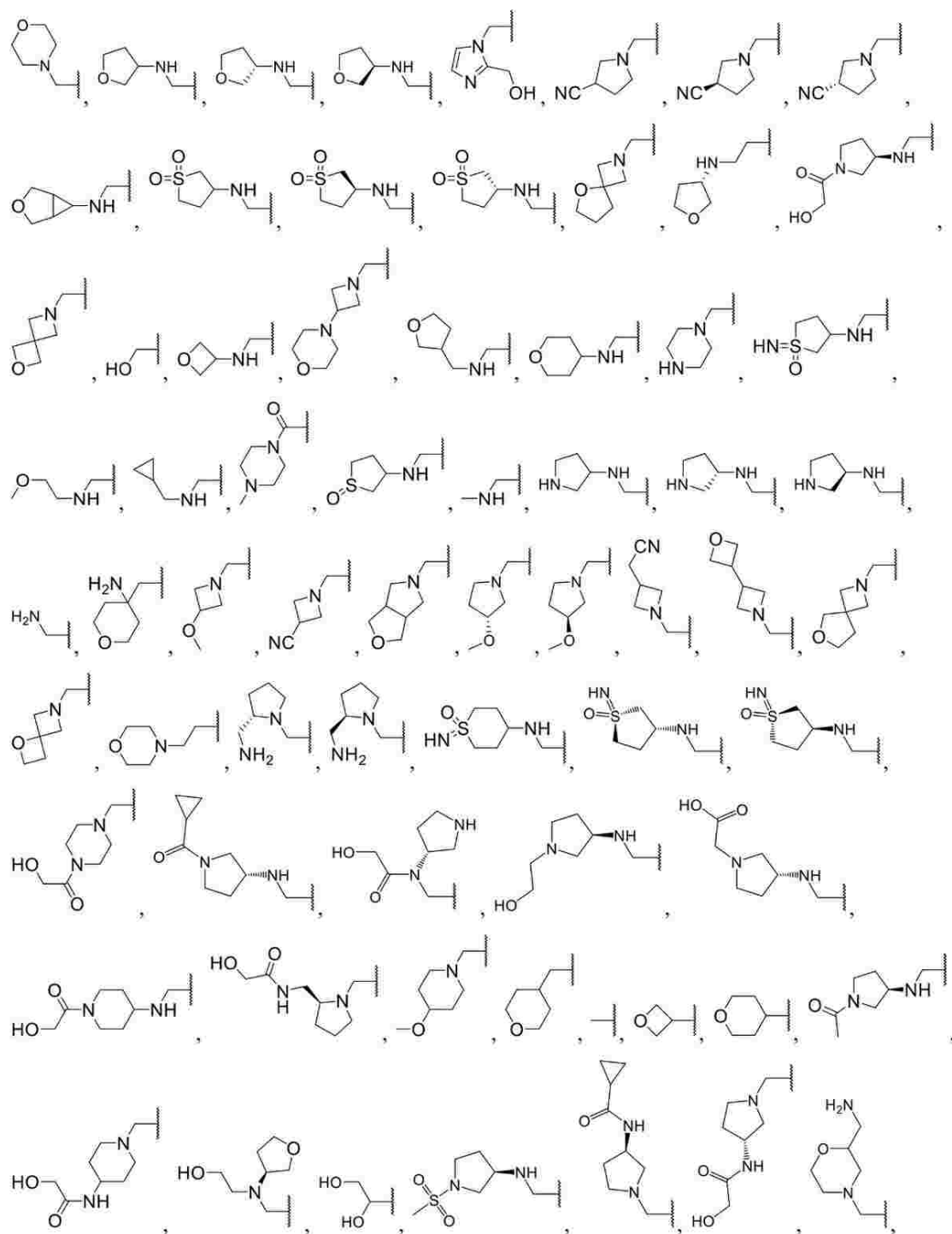
20

30

40

50

【化 3 6 - 1】



10

20

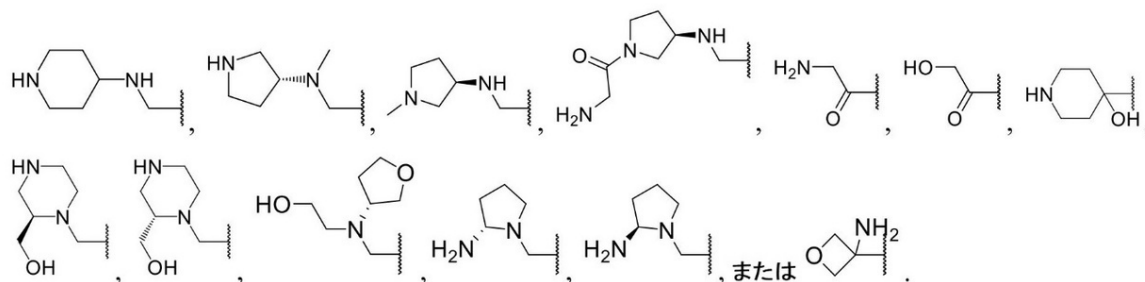
30

40

【 0 1 6 9】

50

【化 3 6 - 2】



10

である。

【0170】

塩基性部分を含む非ヒドロキサム酸 $Lp \times C$ 阻害剤が本明細書で開示される。いくつかの実施形態では、非ヒドロキサム酸 $Lp \times C$ 阻害剤は、8未満の pK_a を有する塩基性部分を含む。いくつかの実施形態では、非ヒドロキサム酸 $Lp \times C$ 阻害剤は、7未満の pK_a を有する塩基性部分を含む。いくつかの実施形態では、非ヒドロキサム酸 $Lp \times C$ 阻害剤はモルホリニルを含む。

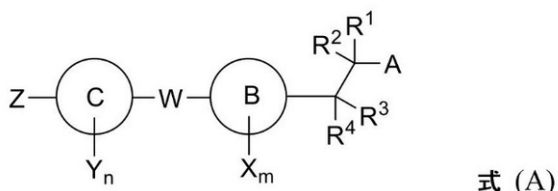
【0171】

いくつかの実施形態では、非ヒドロキサム酸 $Lp \times C$ 阻害剤は、式 (A) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグであり：

20

【0172】

【化 3 7】



30

式中、

A は非ヒドロキサメート亜鉛結合部分であり；

R^1 と R^2 はそれぞれ独立して、C、N、O、S、P およびハロゲンからなる群から選択される 1 - 50 の非水素原子を含む基であり；

あるいは、 R^1 と R^2 は、それらが結合している炭素と一体となって、 $=C(R^{11})_2$ 、 $=NR^{11}$ 、 $=O$ 、または $=S$ を形成し；

あるいは、 R^1 と R^2 は、それらが結合している炭素と一体となって、随意に置換された 3 員～6 員のカルボシクリル、または O、N、および S から選択される 1 つまたは 2 つのヘテロ原子を含有する随意に置換された 4 員～7 員のヘテロシクリルを形成し；

R^3 は、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラールキル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロアラールキル (heteroalkyl)、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換された ($C_0 - C_4$ アルキレン) - COR^{11} 、随意に置換された ($C_0 - C_4$ アルキレン) - CO_2R^{11} 、随意に置換された ($C_0 - C_4$ アルキレン) - $CON(R^{11})_2$ 、随意に置換された ($C_0 - C_4$ アルキレン) - CN 、随意に置換された ($C_0 - C_4$ アルキレン) - OR^{11} 、随意に置換された ($C_0 - C_4$ アルキレン) - $N(R^{11})_2$ 、随意に置換された ($C_0 - C_4$ アルキレン) - $N(R^{12}) - COR^{11}$ 、随意に置換された ($C_0 - C_4$ アルキレン) - $N(R^{12}) - CO_2R^{11}$ 、随意に置換された ($C_0 - C_4$ アルキレン) - $N(R^{12}) - CON(R^{11})_2$ 、随意に置換された (C_0

40

50

—C₄アルキレン)—N(R^{1 2})—SO₂N(R^{1 1})₂、随意に置換された(C₀—C₄アルキレン)—O—SO₂N(R^{1 1})₂、随意に置換された(C₀—C₄アルキレン)—N(R^{1 1})—PO(随意に置換されたC₁—C₄アルキル)₂、随意に置換された(C₀—C₄アルキレン)—SO₂R^{1 1}、随意に置換された(C₀—C₄アルキレン)—O—SO₂R^{1 1}、随意に置換された(C₀—C₄アルキレン)—N(R^{1 2})—SO₂R^{1 1}、随意に置換された(C₀—C₄アルキレン)—C(=N—OR^{1 1})(R^{1 1})、または随意に置換された(C₀—C₄アルキレン)—OPO₂OR^{1 1}であり；

R⁴は、Hまたは随意に置換されたアルキルであり；

あるいは、R³とR⁴は、それらが結合している炭素と一体となって、=C(R^{1 1})₂、=NR^{1 1}、=O、または=Sを形成し；

あるいは、R³とR⁴は、それらが結合している炭素と一体となって、随意に置換された3員～6員のカルボシクリル、またはO、N、およびSから選択される1つまたは2つのヘテロ原子を含有する随意に置換された4員～7員のヘテロシクリルを形成し；

環Bは、随意に置換されたアリール、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたヘテロアリール、または随意に置換されたヘテロシクリルであり；

Wは、単結合、—C≡C—、ビシクロ[1.1.1]ペンタニルエン、—C≡C—C≡C—、—CH=CH—、または—CH₂CH₂—であり；

環Cは、随意に置換されたアリール、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたヘテロアリール、または随意に置換されたヘテロシクリルであり；

XおよびYはそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、ハロ、フルオロアルキル、シアノ、ニトロ、—N(R^{1 3})₂、または—OR^{1 3}であり；

R^{1 1}はそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロアリール、または随意に置換されたヘテロアリールアルキルであり；

あるいは、同じ窒素原子上の2つのR^{1 1}は、それらが結合している窒素と一体となって、随意に置換されたN—ヘテロシクリルを形成し；

R^{1 3}はそれぞれ、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロアリール、または随意に置換されたヘテロアリールアルキルであり；

あるいは、同じ窒素原子上の2つのR^{1 3}は、それら結合している窒素と一体となって、随意に置換されたN—ヘテロシクリルを形成し；および、

nは0—4であり；

mは0—4であり；ならびに、

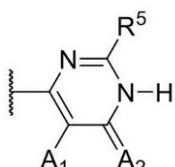
Zは、8未満のpKaを有する塩基性基を含む。

【0173】

いくつかの実施形態では、Aは、

【0174】

【化38】



であり；A₁は、OHまたはSHであり；A₂は、OまたはSであり；および、R⁵は、H

、ハロゲン、随意に置換されたアルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、シアノ、アミノ、またはニトロである。いくつかの実施形態では、 R^1 と R^2 はそれぞれ独立して、Hまたは随意に置換されたアルキルである。いくつかの実施形態では、Zは、7未満のpKaを有する塩基性基を含む。いくつかの実施形態では、Zはモルホリニルを含む。

【0175】

いくつかの実施形態では、非ヒドロキサム酸LpxC阻害剤は、最小の毒性を有する。いくつかの実施形態では、非ヒドロキサム酸LpxC阻害剤は、最小の心毒性を有する。

【0176】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される複素環のLpxC阻害化合物は、表1で提供される構造を有する。

【0177】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
1	ラセミ混合物	474.4
2	ラセミ混合物	446.5
3	*単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	446.5
4	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	446.5
5	ラセミ混合物	491.2
6	*単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	491.2
7	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	491.2
8	ラセミ混合物	446.2

【 0 1 7 8 】

【表 1 - 2】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
9	*単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	446.2
10	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	446.2
11	ラセミ混合物	446.4
12	ラセミ混合物	460.5
14	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	505.6
15	ラセミ混合物	505.6
16	*単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	505.4

【 0 1 7 9 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
17	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	505.6
18	ラセミ混合物	445.4
19	ラセミ混合物	505.6
20	*単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	505.6
21	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	505.6
22	ラセミ混合物	523.4
23	ラセミ混合物	473.5

【 0 1 8 0 】

10

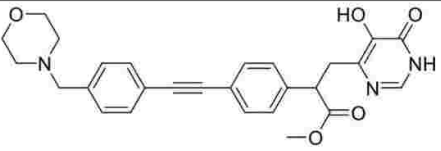
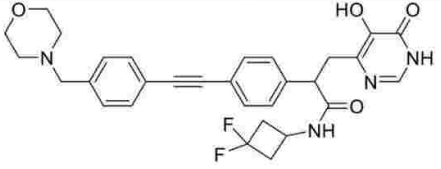
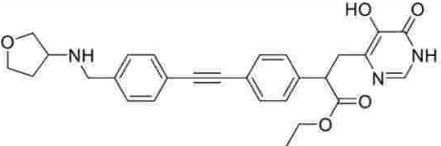
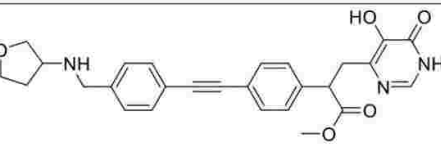
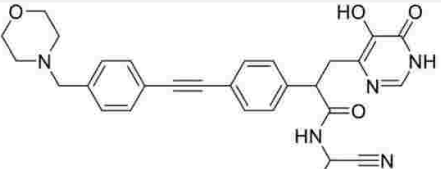
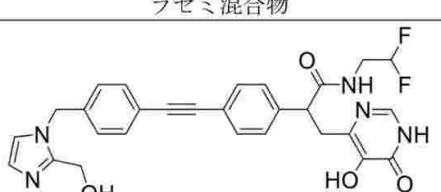
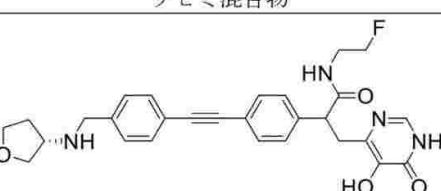
20

30

40

50

【表 1－4】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
24	 ラセミ混合物	474.5
25	 ラセミ混合物	549.4
26	 ラセミ混合物	488.5
27	 ラセミ混合物	474.3
28	 ラセミ混合物	512.5
29	 ラセミ混合物	534.5
30	 ラセミ混合物	505.6

【 0 1 8 1 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
31	ラセミ混合物	460.3
32	ラセミ混合物	460.5
33		455.2
34	ラセミ混合物	455.4
35	*単一のエナンチオマー (2回目の溶出)	455.4
36	ラセミ混合物	455.5
37	ラセミ混合物	458.3
38	ラセミ混合物	494.2

【 0 1 8 2 】

10

20

30

40

50

【表 1－6】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
39	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	494.2
40	 *単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	494.2
41	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	494.2
42	 ラセミ混合物	472.6
43	 ラセミ混合物	160.3
44	 ラセミ混合物	503.1
45	 *単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	503.1
46	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	503.1
47	 ラセミ混合物	458.4

【 0 1 8 3 】

10

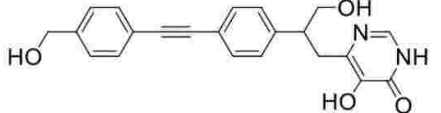
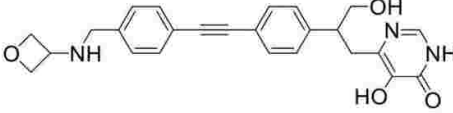
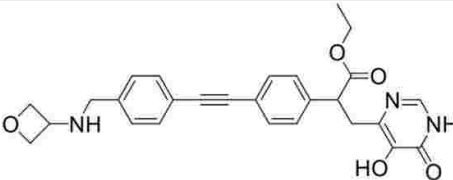
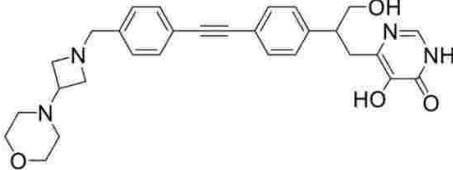
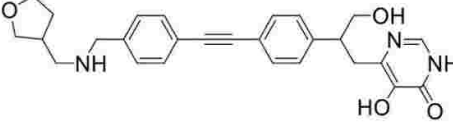
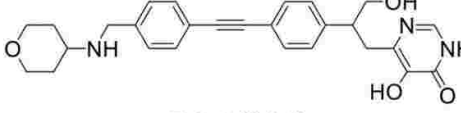
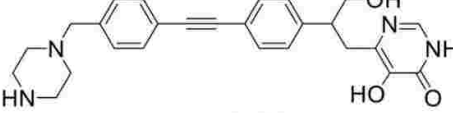
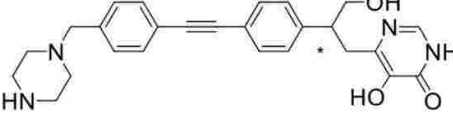
20

30

40

50

【表 1－7】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
	ラセミ混合物	
48		477.5
	ラセミ混合物	
49		432.4
	ラセミ混合物	
50		474.3
	ラセミ混合物	
51		501.5
	ラセミ混合物	
52		460.6
	ラセミ混合物	
53		460.3
	ラセミ混合物	
54		445.3
	ラセミ混合物	
55	 *単一のエナンチオマー (2回目の溶出)	445.3

【 0 1 8 4 】

10

20

30

40

50

【表 1－8】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
56	ラセミ混合物	493.2
57	ラセミ混合物	434.2
58	ラセミ混合物	430.5
59	ラセミ混合物	473.6
60	ラセミ混合物	478.3
61	ラセミ混合物	390.2
62	ラセミ混合物	445.3
63	ラセミ混合物	376.1
64	ラセミ混合物	460.2

【 0 1 8 5 】

10

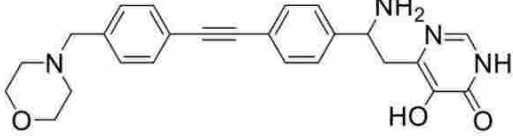
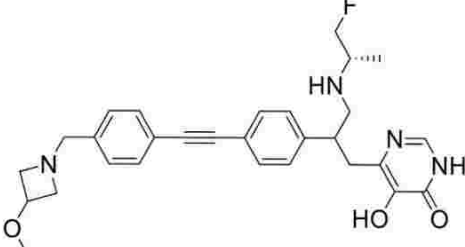
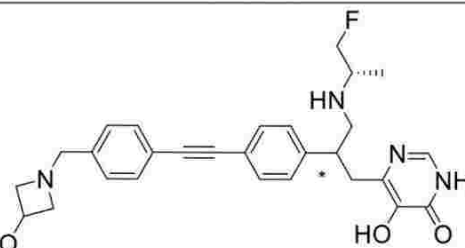
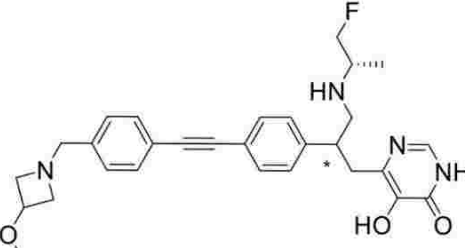
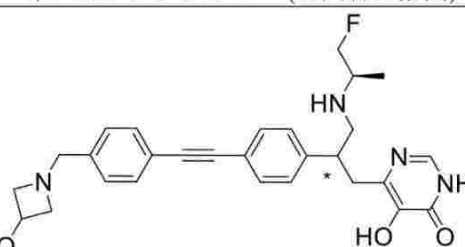
20

30

40

50

【表 1 - 9】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
65	 ラセミ混合物	431.3
66	 ラセミ混合物	505.5
67	 *単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	505.5
68	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	505.5
69	 *単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	505.7

【 0 1 8 6 】

10

20

30

40

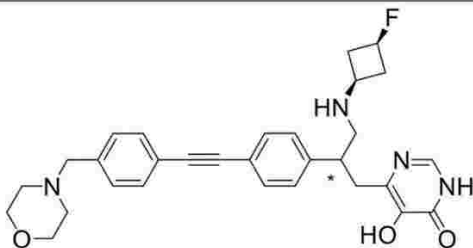
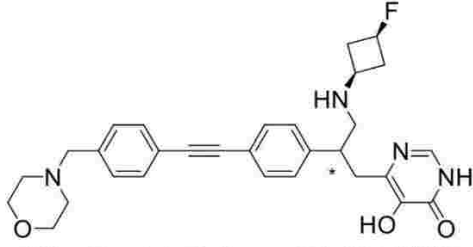
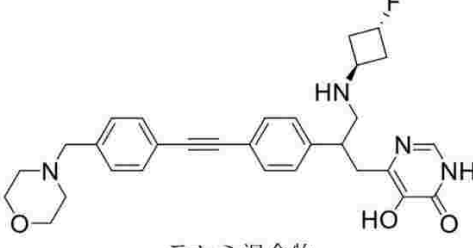
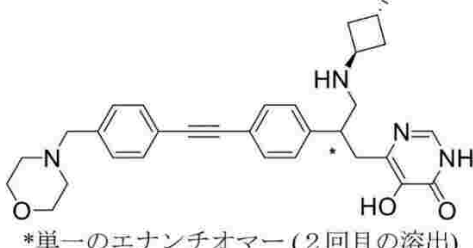
50

【表 1-10】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
70	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	505.7
71	ラセミ混合物	515.2
72	*単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	515.2
73	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	515.2
74	ラセミ混合物	505.6
75	ラセミ混合物	517.5

【 0 1 8 7 】

【表 1 - 1 1】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
76	 *単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	517.5
77	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	517.5
78	 ラセミ混合物	517.6
79	 *単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	517.6
80	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	517.6

【 0 1 8 8 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
81	ラセミ混合物	500.5
82	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	500.5
83	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	500.5
84	ラセミ混合物	531.4
85	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	531.4

【 0 1 8 9】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
86	ラセミ混合物	519.7
87	*単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	519.4
88	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	519.4
89	ラセミ混合物	519.4
90	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	519.4

【 0 1 9 0 】

10

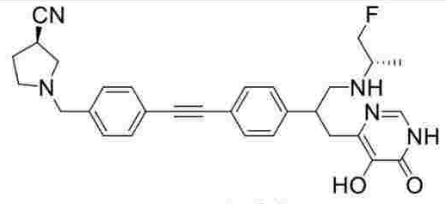
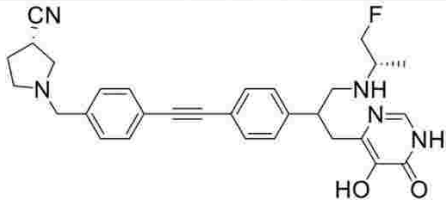
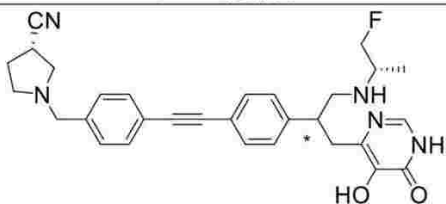
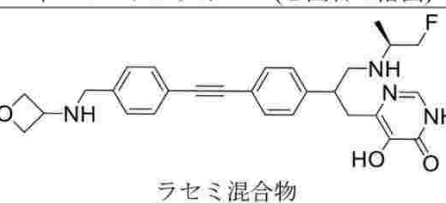
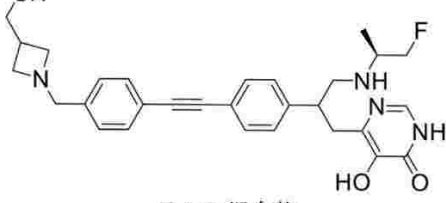
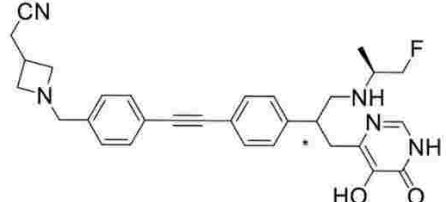
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
91	 ラセミ混合物	514.3
92	 ラセミ混合物	514.6
93	 *単一のエナンチオマー (2回目の溶出)	514.6
94	 ラセミ混合物	491.6
95	 ラセミ混合物	514.5
96	 *単一のエナンチオマー (2回目の溶出)	514.5

【 0 1 9 1】

10

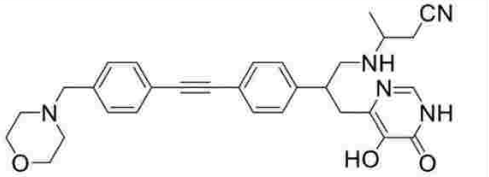
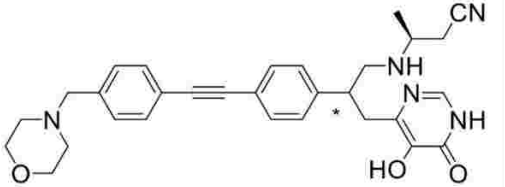
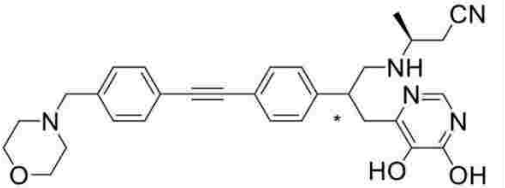
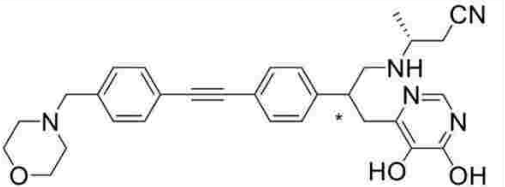
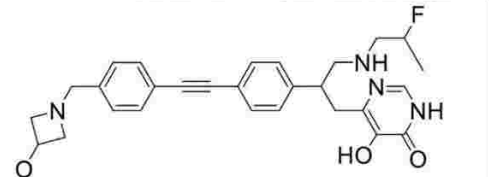
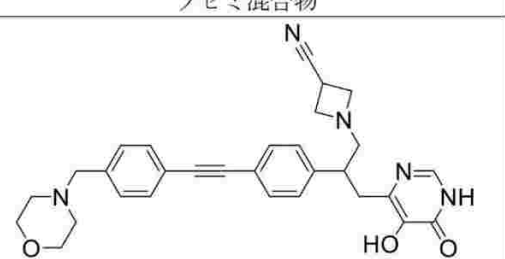
20

30

40

50

【表 1 - 1 5】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
97	 ラセミ混合物	512.4
98	 *単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	512.4
99	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	512.4
100	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	512.4
101	 ラセミ混合物	505.5
102	 ラセミ混合物	510.4

【 0 1 9 2】

10

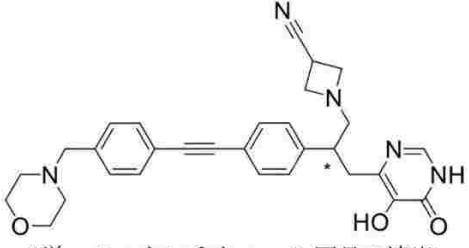
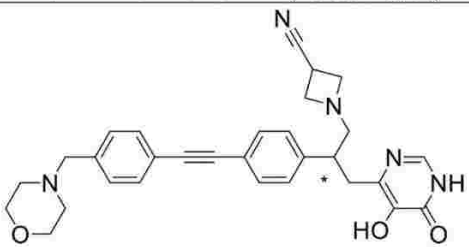
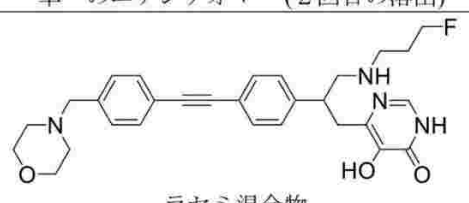
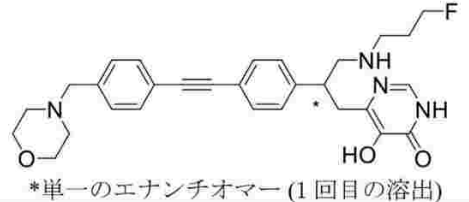
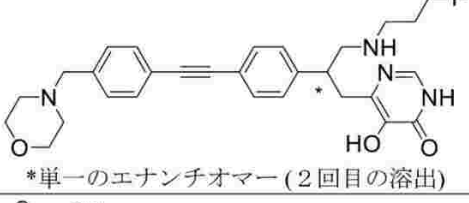
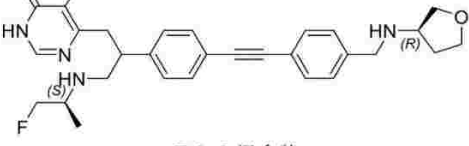
20

30

40

50

【表 1 - 1 6】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
103	 *単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	510.4
104	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	510.4
105	 ラセミ混合物	505.6
106	 *単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	505.6
107	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	505.6
108	 ラセミ混合物	505.4

【 0 1 9 3】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 7】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
109	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	505.4
110	ラセミ混合物	505.5
111	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	505.5
112	ラセミ混合物	535.6
113	*単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	535.6
114	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	535.6

【 0 1 9 4】

10

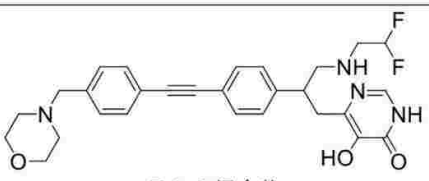
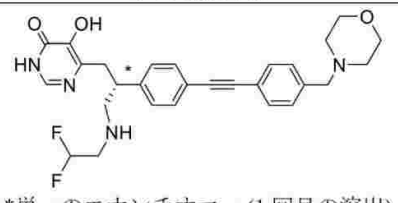
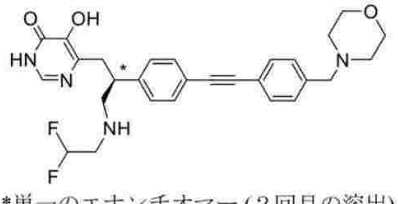
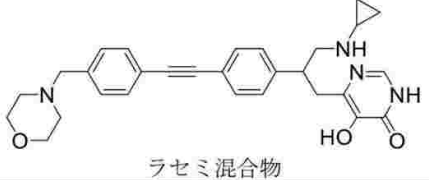
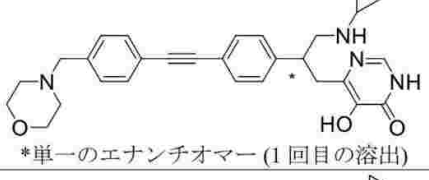
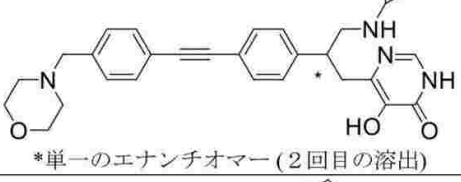
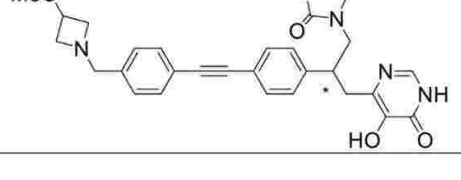
20

30

40

50

【表 1 - 18】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
115	 ラセミ混合物	509.3
116	 *単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	509.3
117	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	509.3
118	 ラセミ混合物	485.5
119	 *単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	485.5
120	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	485.5
121		529.3

【 0 1 9 5 】

10

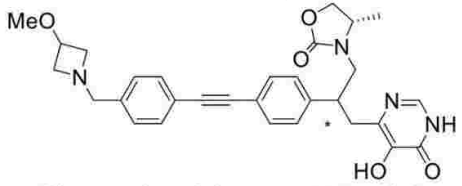
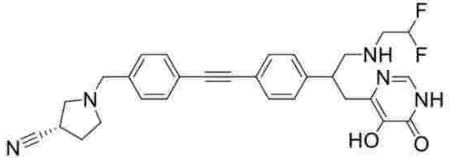
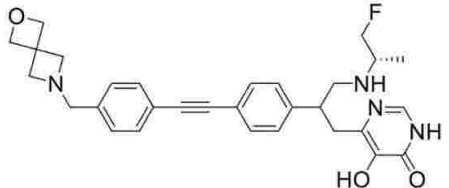
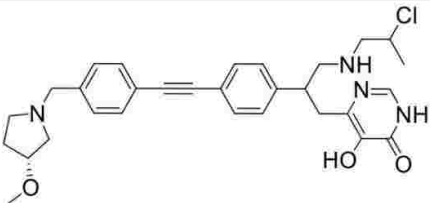
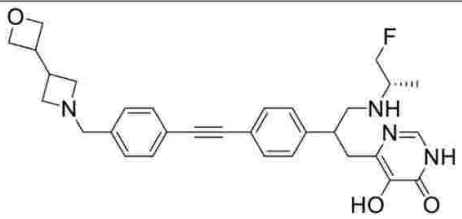
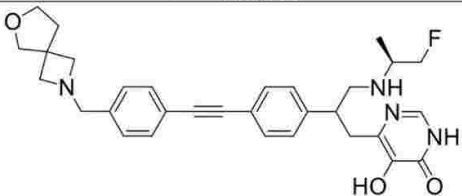
20

30

40

50

【表 1 - 1 9】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
	*単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	
122	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	529.3
123	 ラセミ混合物	518.6
124	 ラセミ混合物	517.7
125	 ラセミ混合物	536.2
126	 ラセミ混合物	531.7
127	 ラセミ混合物	531.5

【 0 1 9 6】

10

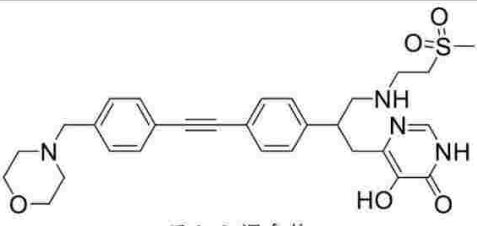
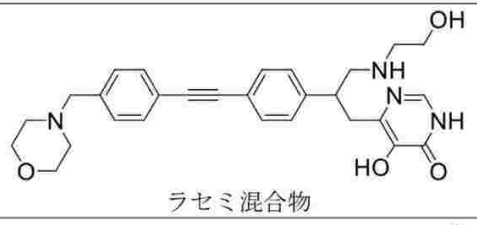
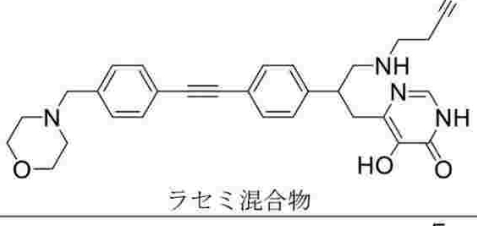
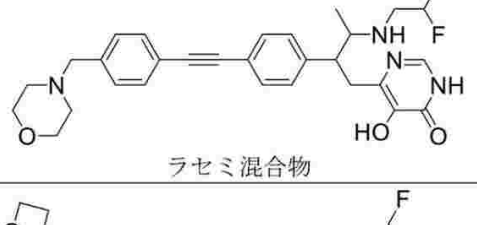
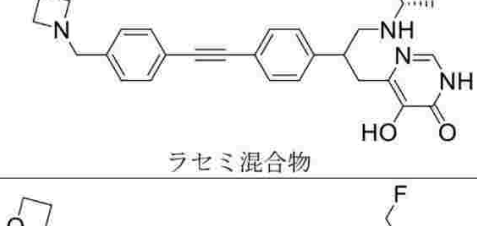
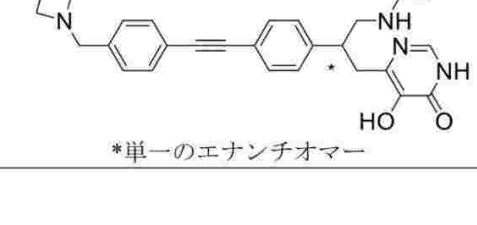
20

30

40

50

【表 1 - 2 0】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
128	 ラセミ混合物	551.6
129	 ラセミ混合物	489.5
130	 ラセミ混合物	498.4
131	 ラセミ混合物	523.3
132	 ラセミ混合物	517.6
133	 *単一のエナンチオマー	517.6

【 0 1 9 7 】

10

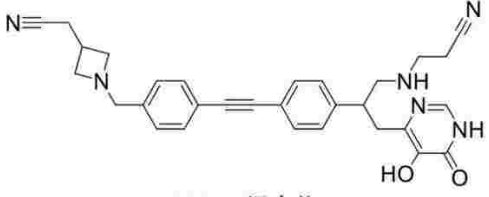
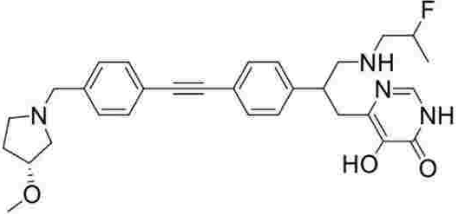
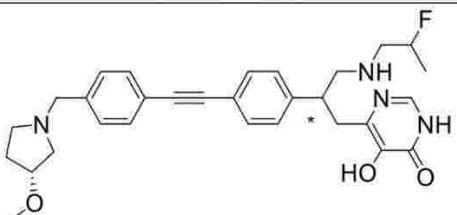
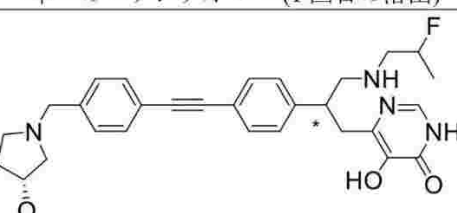
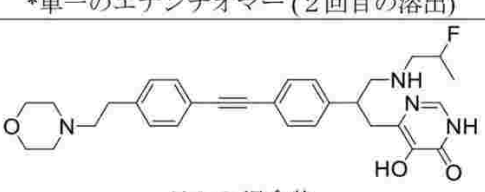
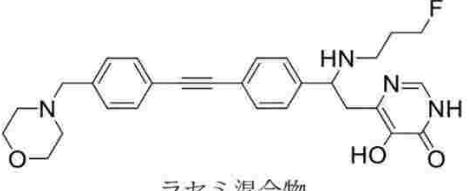
20

30

40

50

【表 1 - 2 1】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
134	 ラセミ混合物	507.4
135	 ラセミ混合物	519.7
136	 *単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	519.7
137	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	519.7
138	 ラセミ混合物	519.3
139	 ラセミ混合物	491.4

【 0 1 9 8 】

10

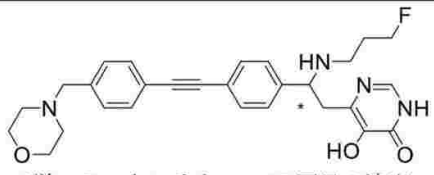
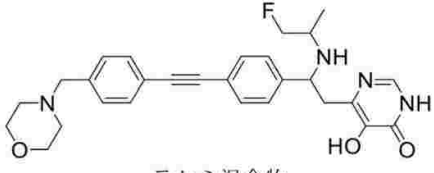
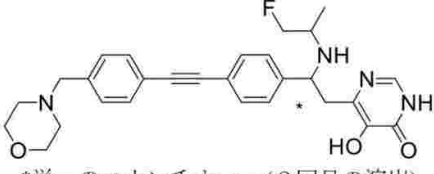
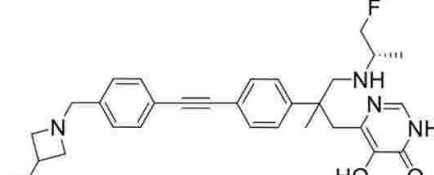
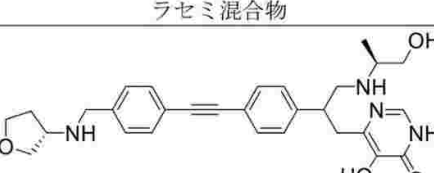
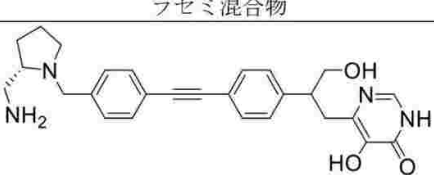
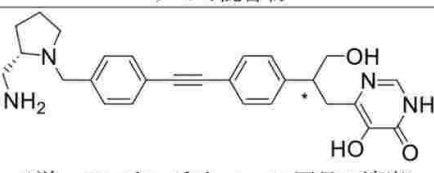
20

30

40

50

【表 1 - 2 2】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
140	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	491.4
141	 ラセミ混合物	491.7
142	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	491.7
143	 ラセミ混合物	519.6
144	 ラセミ混合物	503.6
145	 ラセミ混合物	459.3
146	 *単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	459.3

【 0 1 9 9】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 3】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
147	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	459.3
148	ラセミ混合物	459.3
149	ラセミ混合物	507.2
150	ラセミ混合物	493.2
151	ラセミ混合物	493.2
152	ラセミ混合物	503.2
153	ラセミ混合物	513.3

【 0 2 0 0 】

10

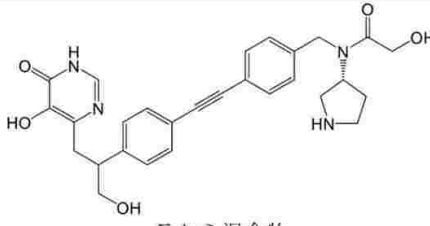
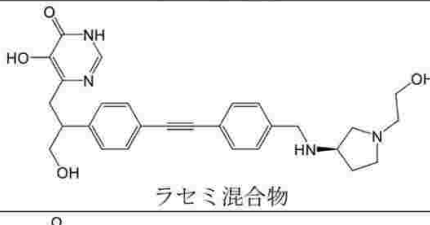
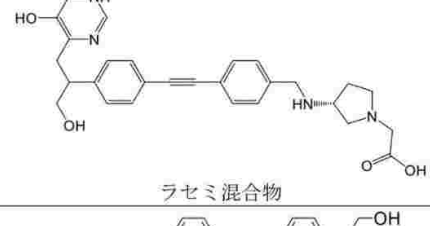
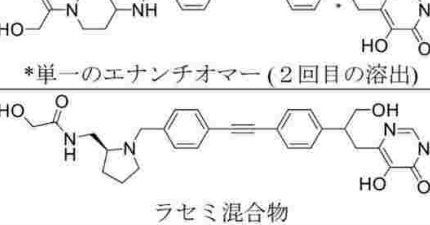
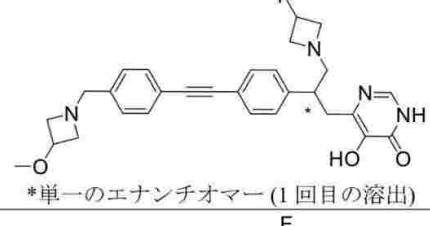
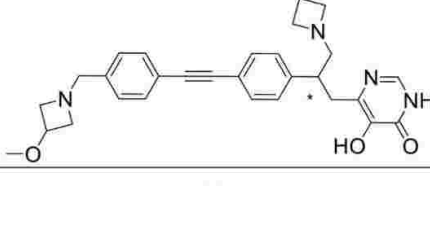
20

30

40

50

【表 1 - 2 4】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
154	 ラセミ混合物	503.2
155	 ラセミ混合物	489.2
156	 ラセミ混合物	503.2
157	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	517.4
158	 ラセミ混合物	517.2
159	 *単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	503.5
160		503.5

【 0 2 0 1】

10

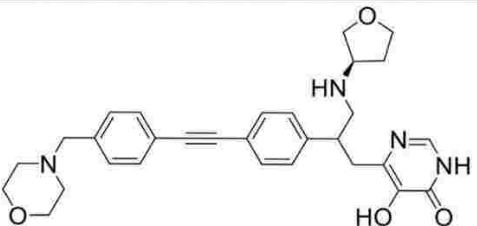
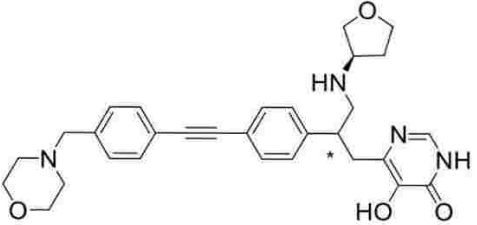
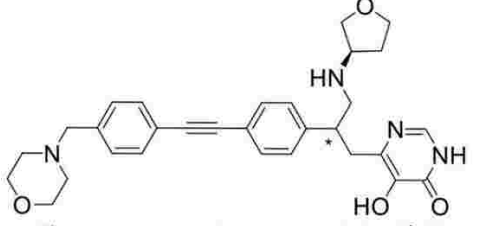
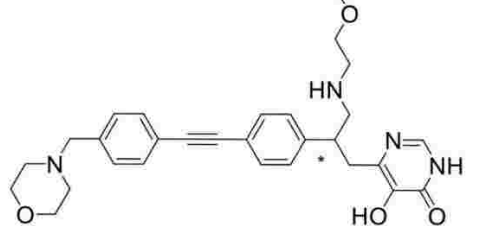
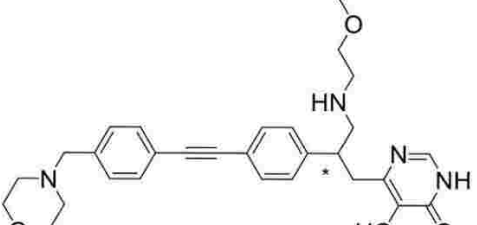
20

30

40

50

【表 1 - 2 5】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	
161	 ラセミ混合物	515.6
162	 *単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	515.6
163	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	515.6
164	 *単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	503.3
165	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	503.3

【 0 2 0 2】

10

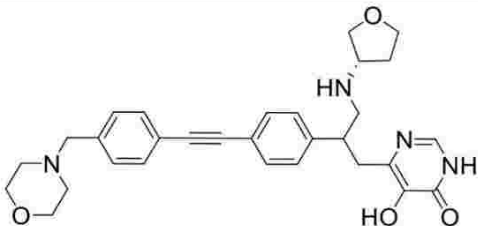
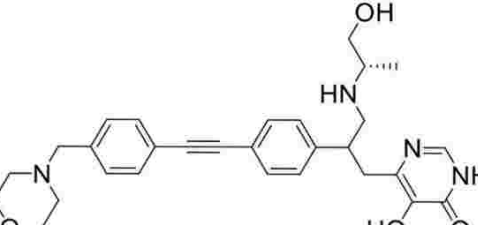
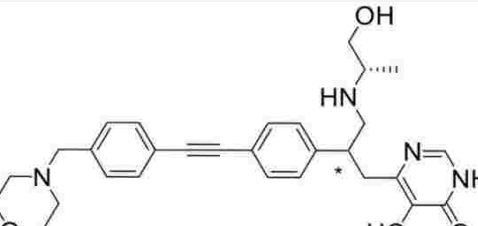
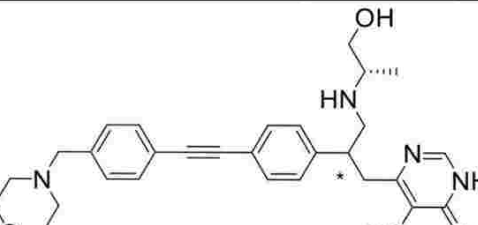
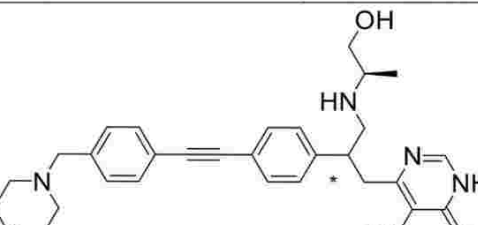
20

30

40

50

【表 1 - 2 6】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
166	 ラセミ混合物	515.6
167	 ラセミ混合物	503.4
168	 *単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	503.4
169	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	503.4
170	 *単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	503.4

【 0 2 0 3】

10

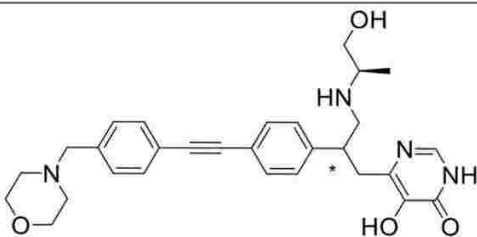
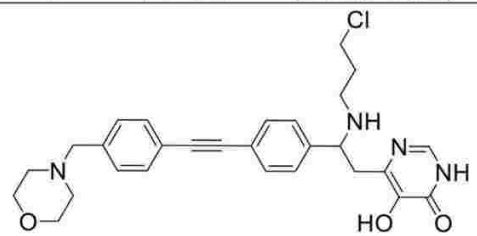
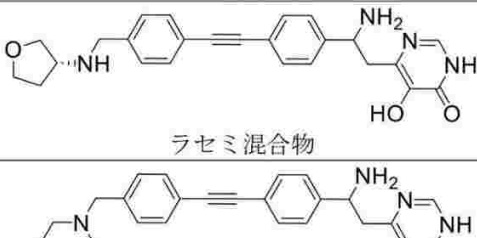
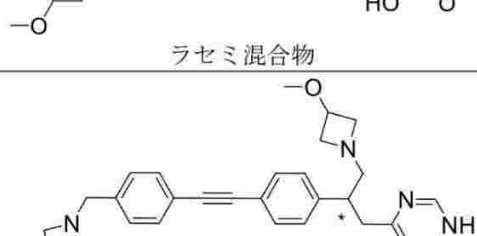
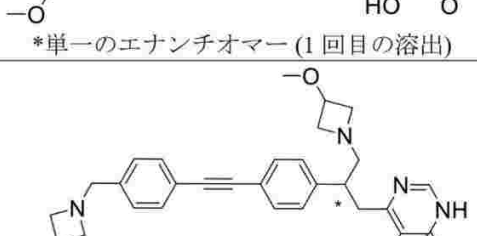
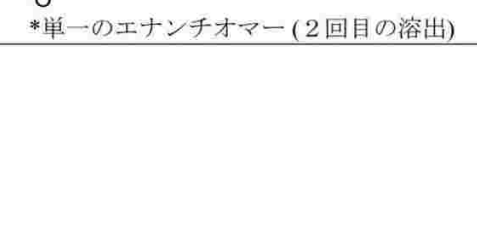
20

30

40

50

【表 1 - 2 7】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
171	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	503.4
172	 ラセミ混合物	507.3
173	 ラセミ混合物	431.3
174	 ラセミ混合物	459.1
175	 *単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	515.3
176	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	515.3

【 0 2 0 4】

10

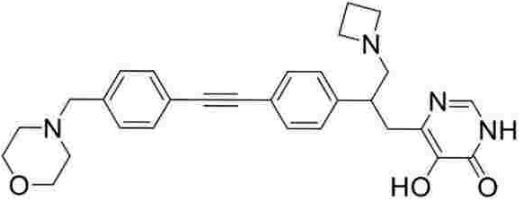
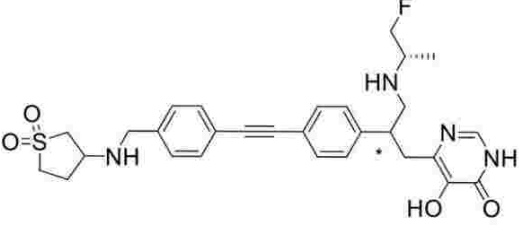
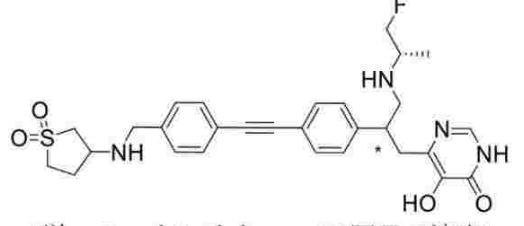
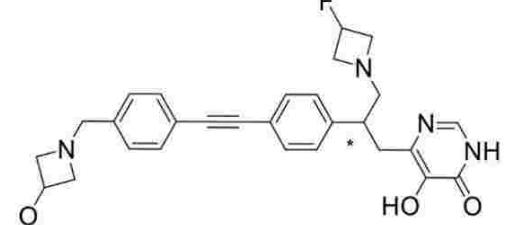
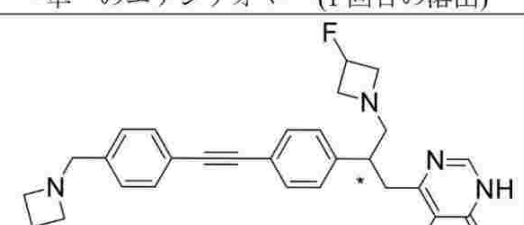
20

30

40

50

【表 1 - 2 8】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
177	 ラセミ混合物	485.6
178	 *単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	553.6
179	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	553.6
180	 *単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	503.4
181	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	503.4

【 0 2 0 5】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 9】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
182	*単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	556.7
183	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	556.7
184	*単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	525.6
185	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	525.6
186	*単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	563.5

【 0 2 0 6】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 0】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
187	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	563.5
188	*単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	563.7
189	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	563.7
190	ラセミ混合物	460.1
191	ラセミ混合物	567.2
192	ラセミ混合物	518.3

【 0 2 0 7 】

10

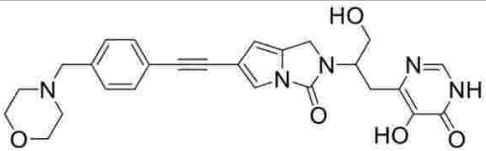
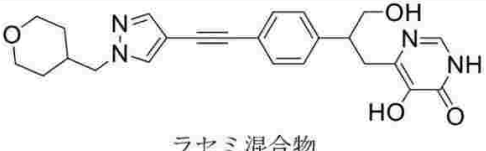
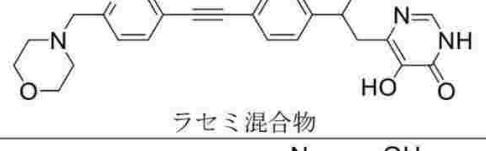
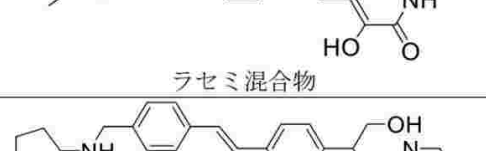
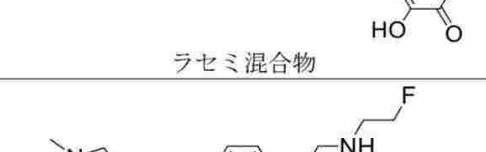
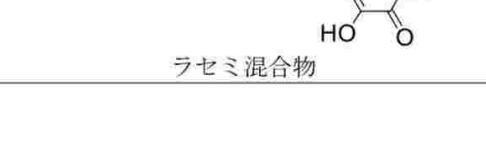
20

30

40

50

【表 1 - 3 1】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
193	 ラセミ混合物	490.4
194	 ラセミ混合物	435.3
195	 ラセミ混合物	447.5
196	 ラセミ混合物	447.4
197	 ラセミ混合物	351.2
198	 ラセミ混合物	448.5
199	 ラセミ混合物	396.2
200	 ラセミ混合物	336.1

【 0 2 0 8 】

10

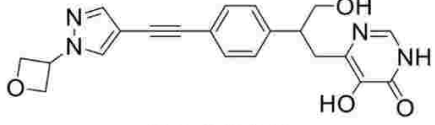
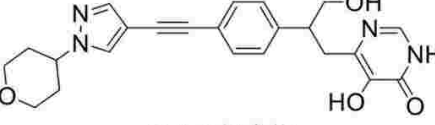
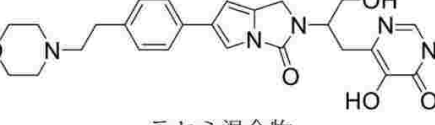
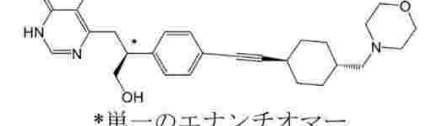
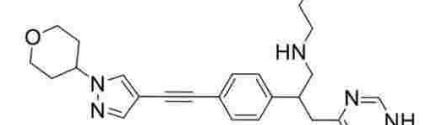
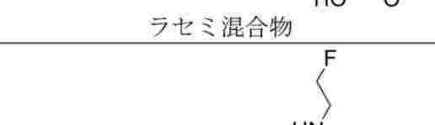
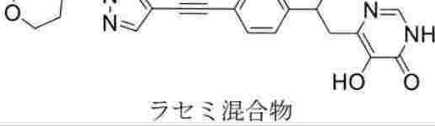
20

30

40

50

【表 1 - 3 2】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
201	 ラセミ混合物	393.2
202	 ラセミ混合物	421.3
203	 ラセミ混合物	480.2
204	 *単一のエナンチオマー	452.6
205	 ラセミ混合物	466.3
206	 ラセミ混合物	480.2
207	 ラセミ混合物	431.41

【 0 2 0 9 】

10

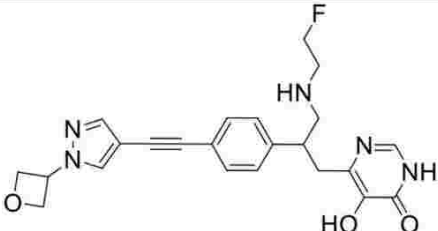
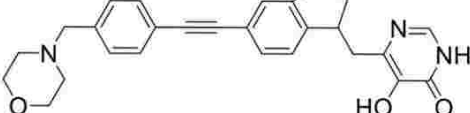
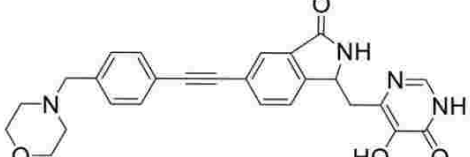
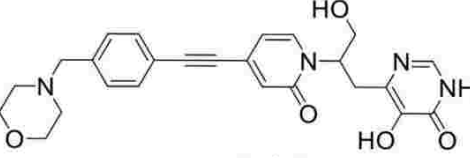
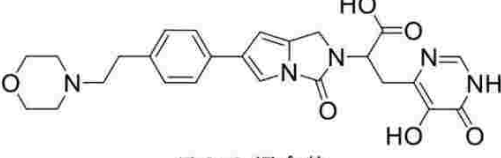
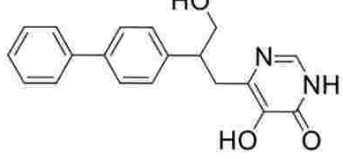
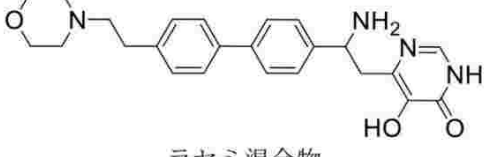
20

30

40

50

【表 1 - 3 3】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
208	 ラセミ混合物	438.3
209		442.3
210		457.3
211	 ラセミ混合物	463.3
212	 ラセミ混合物	494.2
213	 ラセミ混合物	323.4
214	 ラセミ混合物	421.1

【 0 2 1 0 】

10

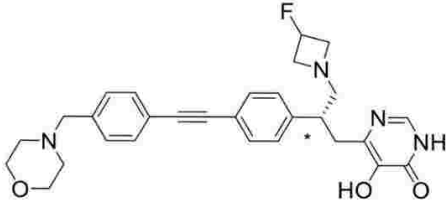
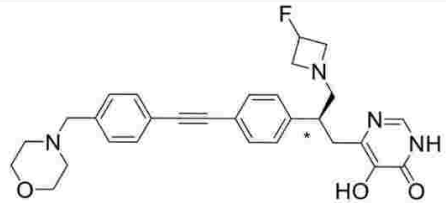
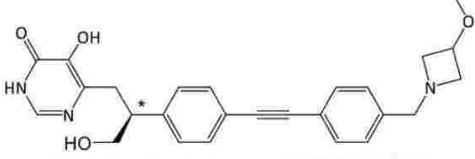
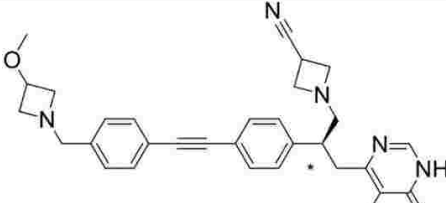
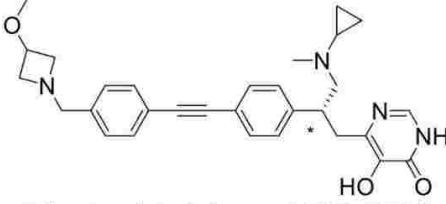
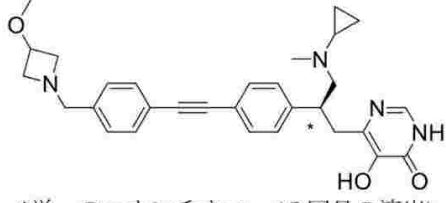
20

30

40

50

【表 1 - 3 4】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
215	 *単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	503.6
216	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	503.6
217	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	446.3
218	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	510.4
219	 *単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	499.7
220	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	499.7

【 0 2 1 1 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 5】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
221	*単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	519.5
222	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	519.5
223	*単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	485.5
224	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	485.5
225	*単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	503.4
226	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	503.4

【 0 2 1 2 】

10

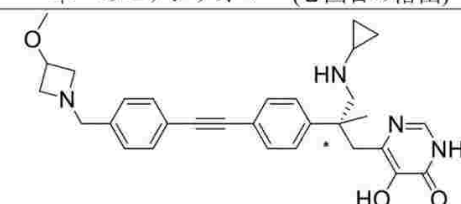
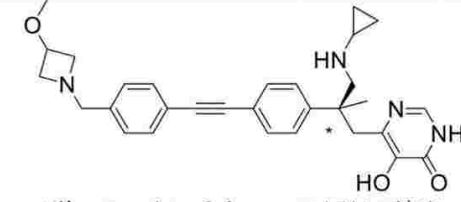
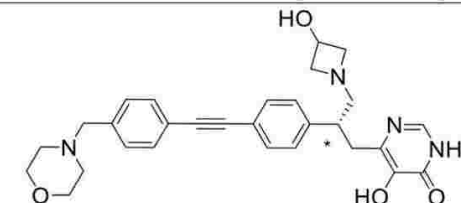
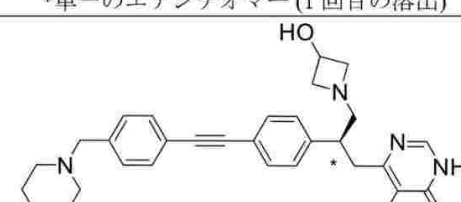
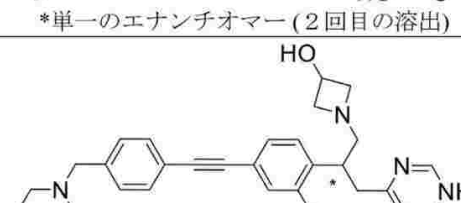
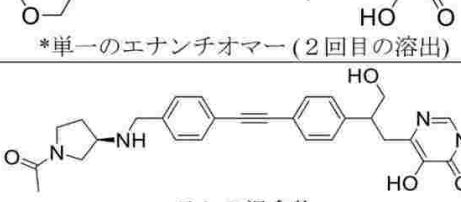
20

30

40

50

【表 1 - 3 6】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	
227		499.6
	*単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	
228		499.6
	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	
229		501.5
	*単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	
230		501.5
	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	
231		519.4
	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	
232	 ラセミ混合物	487.5

【 0 2 1 3 】

10

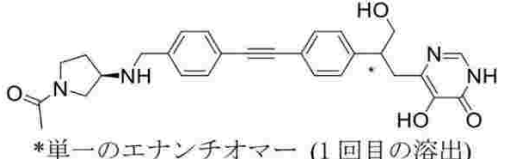
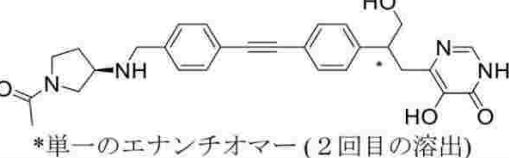
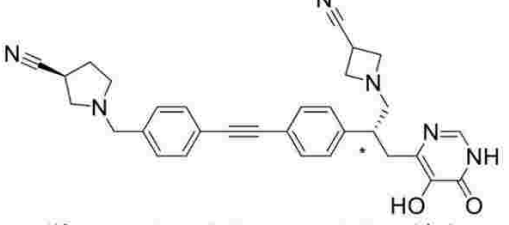
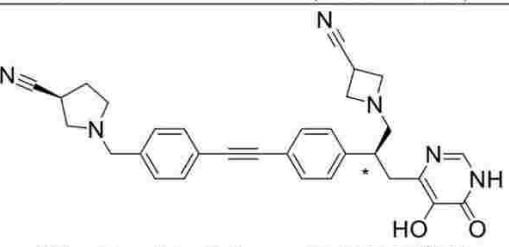
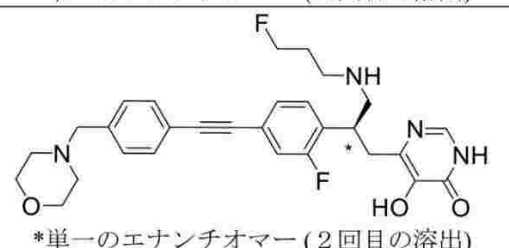
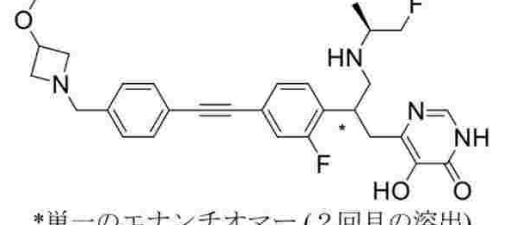
20

30

40

50

【表 1 - 3 7】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
233	 *単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	487.5
234	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	487.5
235	 *単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	519.5
236	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	519.5
237	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	523.4
238	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	523.2

【 0 2 1 4】

10

20

30

40

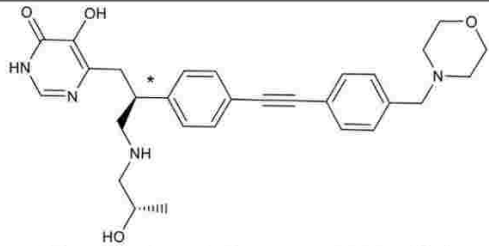
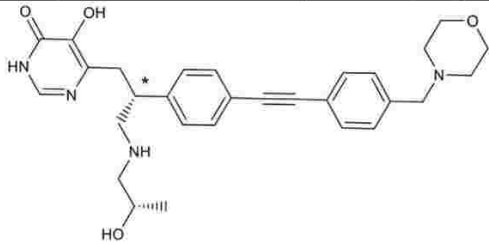
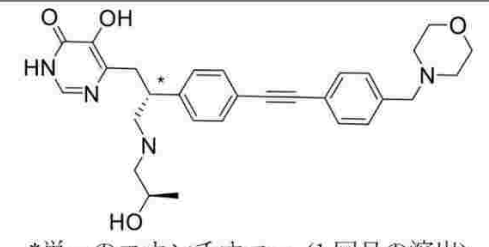
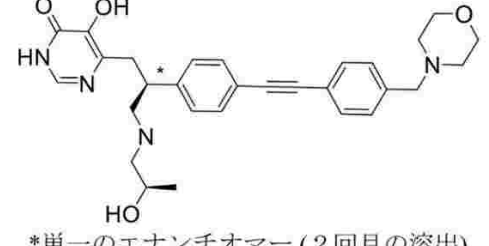
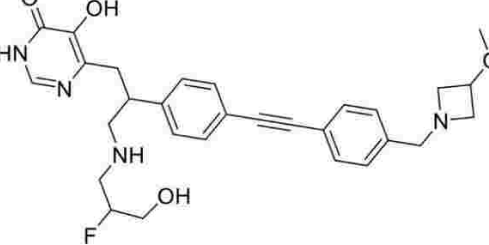
50

【表 1-38】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
239	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	549.3
240	ラセミ混合物	517.3
241	*単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	517.3
242	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	517.3
243	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	490.3
244	ラセミ混合物	521.6

【 0 2 1 5 】

【表 1 - 3 9】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
245	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	503.3
246	 *単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	503.6
247	 *単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	503.4
248	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	503.4
249	 ラセミ混合物	521.3

【 0 2 1 6】

10

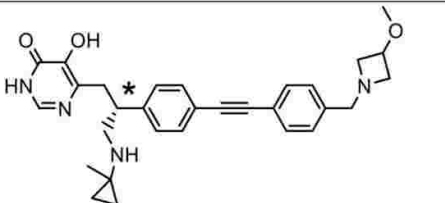
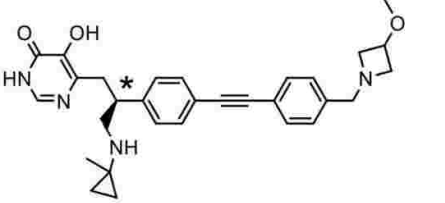
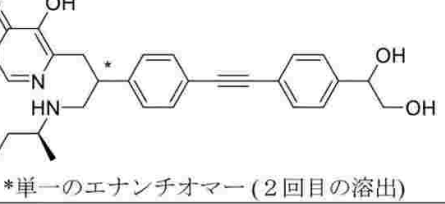
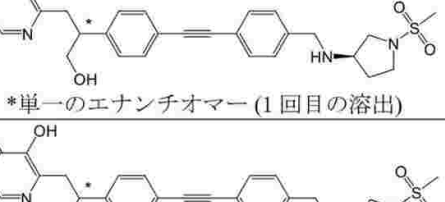
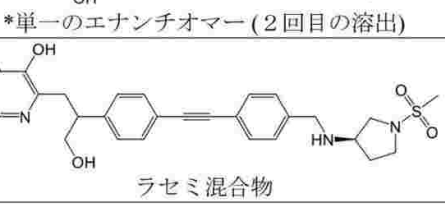
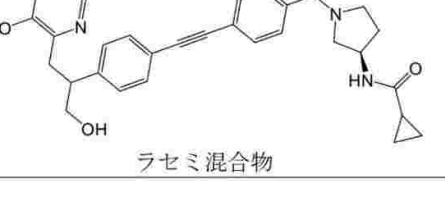
20

30

40

50

【表 1 - 4 0】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
250	 *単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	499.3
251	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	499.3
252	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	466.5
253	 *単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	523.3
254	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	523.3
255	 ラセミ混合物	523.3
256	 ラセミ混合物	513.3

【 0 2 1 7 】

10

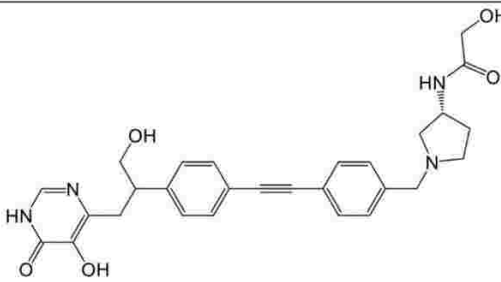
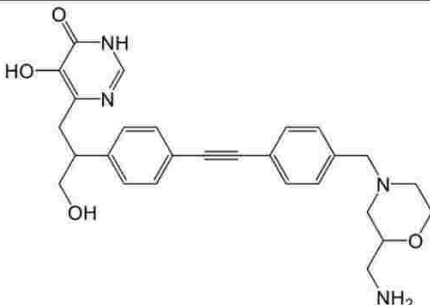
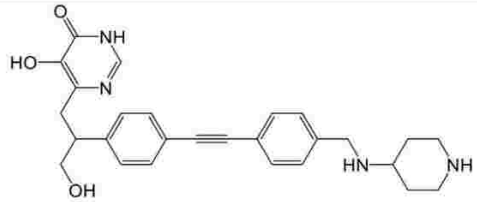
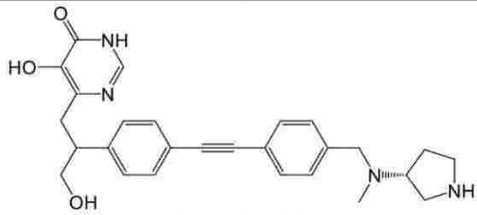
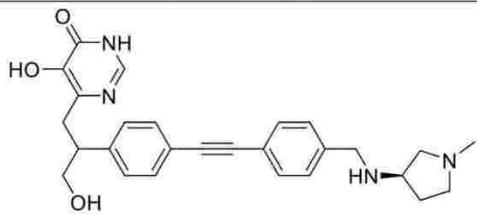
20

30

40

50

【表 1 - 4 1】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
257	 ラセミ混合物	503.3
258	 ラセミ混合物	475.2
259	 ラセミ混合物	459.3
260	 ラセミ混合物	459.2
261	 ラセミ混合物	459.3

【 0 2 1 8 】

10

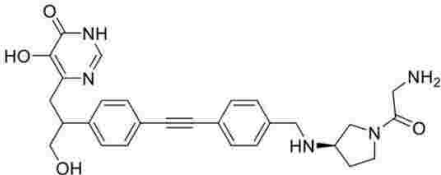
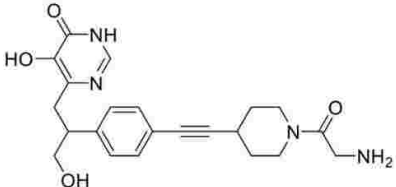
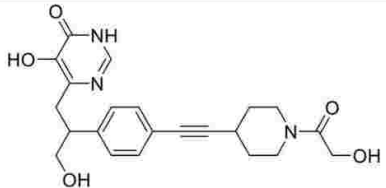
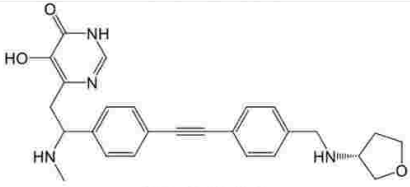
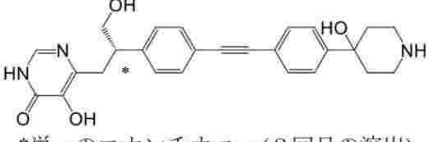
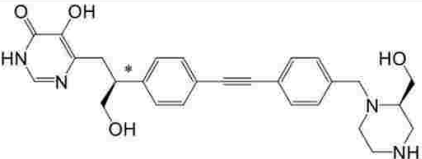
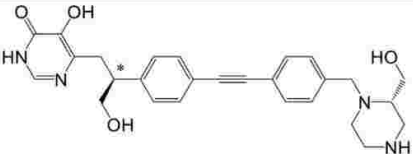
20

30

40

50

【表 1 - 4 2】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
262	 ラセミ混合物	502.2
263	 ラセミ混合物	411.1
264	 ラセミ混合物	412.1
265	 ラセミ混合物	445.2
266	 *単一のエナンチオマー (2回目の溶出)	446.3
267	 *単一のエナンチオマー (2回目の溶出)	475.3
268		475.3

【 0 2 1 9 】

10

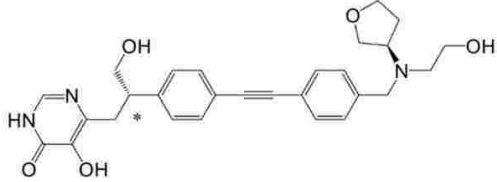
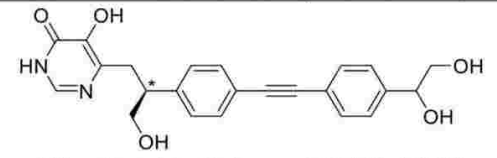
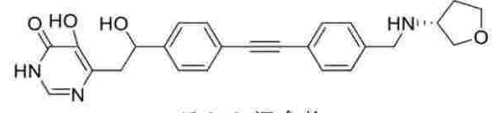
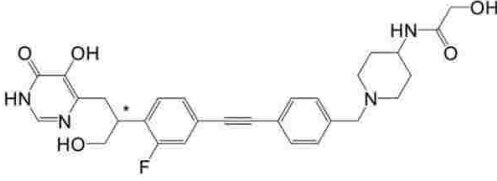
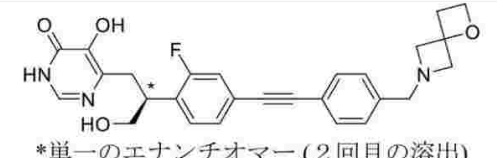
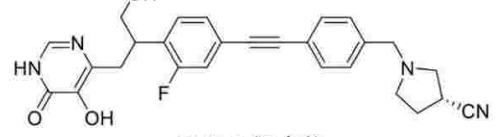
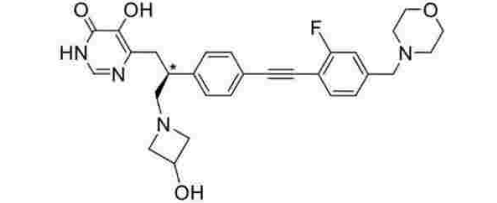
20

30

40

50

【表 1 - 4 3】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	
269	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	490.3
270	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	407.4
271	 ラセミ混合物	432.3
272	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	535.4
273	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	476.6
274	 ラセミ混合物	473.3
275	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	519.4

【 0 2 2 0 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 4 4】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
276	*単一のエナンチオマー (2回目の溶出)	519.6
277	*単一のエナンチオマー (2回目の溶出)	519.5
278	*単一のエナンチオマー (2回目の溶出)	521.3
279	*単一のエナンチオマー (2回目の溶出)	522.5
280	*単一のエナンチオマー (2回目の溶出)	523.6
281	*単一のエナンチオマー (2回目の溶出)	536.5

【 0 2 2 1】

10

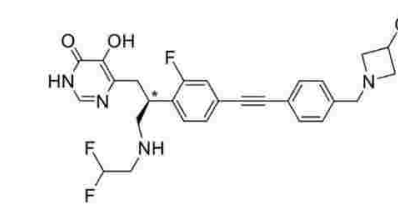
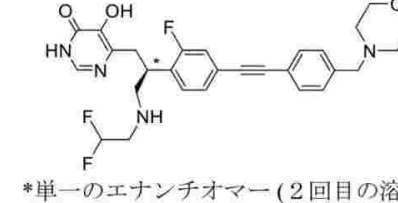
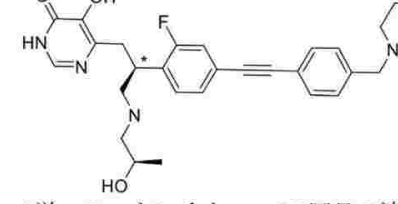
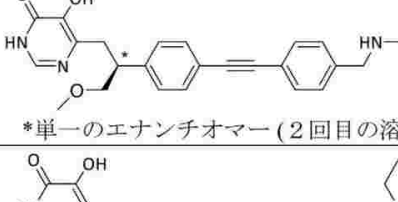
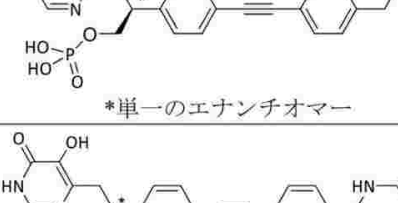
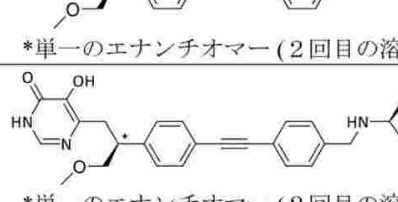
20

30

40

50

【表 1 - 4 5】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
282	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	527.3
283	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	527.6
284	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	521.5
285	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	460.3
286	 *単一のエナンチオマー	526.2
287	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	459.4
288	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	459.4

【 0 2 2 2】

10

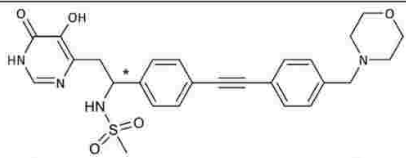
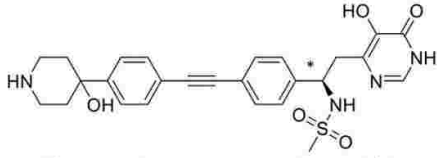
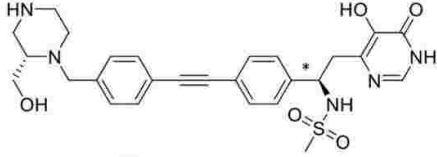
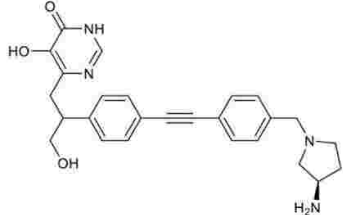
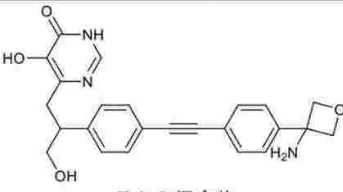
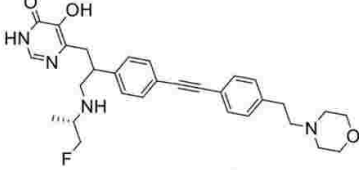
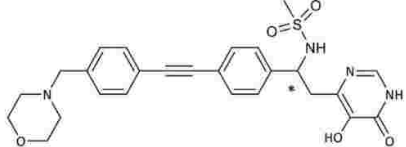
20

30

40

50

【表 1 - 4 6】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
289	 *単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	509.2
290	 *単一のエナンチオマー (1 回目の溶出)	509.3
291	 *単一のエナンチオマー	538.4
292	 ラセミ混合物	445.3
293	 ラセミ混合物	418.2
294	 ラセミ混合物	518.53
295		508.45

【 0 2 2 3】

10

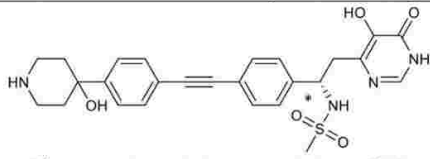
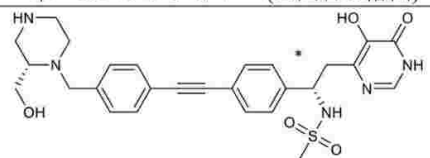
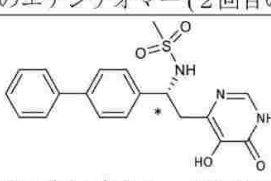
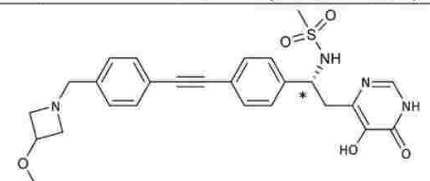
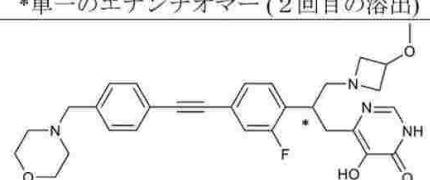
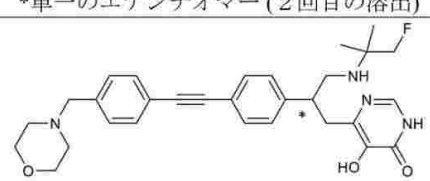
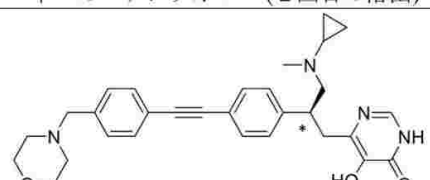
20

30

40

50

【表 1 - 4 7】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	
296		508.54
	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	
297		537.54
	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	
298		409.45
	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	
299		508.51
	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	
300		532.52
	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	
301		518.60
	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	
302		498.46
	*単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	

【 0 2 2 4】

10

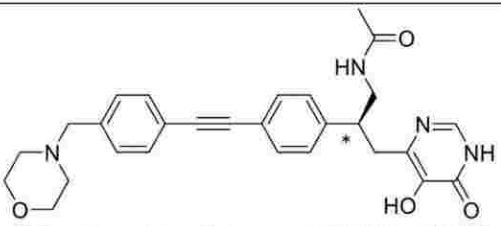
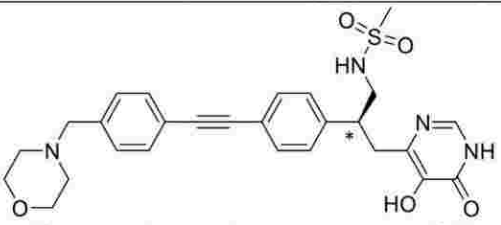
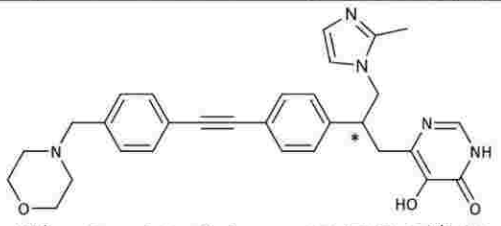
20

30

40

50

【表 1 - 4 8】

化合物 No.	構造	質量 [M+H]
303	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	486.55
304	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	522.61
305	 *単一のエナンチオマー (2 回目の溶出)	509.56

【 0 2 2 5】

表 1 の化合物の名称は、次のとおりである：

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-3-メチル-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

(R)-5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

(S)-5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

6-(3-(2-フルオロエチル)アミノ)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

(R)-6-(3-(2-フルオロエチル)アミノ)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

(S)-6-(3-(2-フルオロエチル)アミノ)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(4-(4-(S)-テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

(R)-5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(4-(4-(S)-テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

10

20

30

40

50

(S) - 5 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ((4 - (((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ((4 - (((R) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) ブチル) ピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - ((S) - 3 - ((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - (3 - ((R) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - ((R) - 3 - ((R) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - ((S) - 3 - ((R) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - (3 - アミノ - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

N - (2 - フルオロエチル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロパンアミド、

(R) - N - (2 - フルオロエチル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロパンアミド、

(S) - N - (2 - フルオロエチル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロパンアミド、

N - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロパンアミド、

3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - N - メチル - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロパンアミド、

メチル 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロパノエート、

N - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロパンアミド、

エチル 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 2 - (4 - ((4 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロパノエート、

メチル 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル

10

20

30

40

50

) - 2 - (4 - ((4 - (((テトラヒドロフラン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロパノエート、

N - (1-シアノエチル) - 3 - (5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロパンアミド、

N - (2, 2-ジフルオロエチル) - 3 - (5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) - 2 - (4 - ((4 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 1 H-イミダゾール-1-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロパンアミド、

N - (2-フルオロエチル) - 3 - (5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) - 2 - (4 - ((4 - (((S) - テトラヒドロフラン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロパンアミド、

5-ヒドロキシ-6- (3-ヒドロキシ-2-メチル-2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) - オン、

5-ヒドロキシ-6- (3-ヒドロキシ-2-メチル-2 - (4 - ((4 - (((S) - テトラヒドロフラン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) - オン、

1 - (4 - ((4 - ((S) - 1-ヒドロキシ-3 - (5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) プロパン-2-イル) フェニル) エチニル) ベンジル) ピロリジン-3-カルボニトリル、

1 - (4 - ((4 - ((R) - 1-ヒドロキシ-3 - (5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) プロパン-2-イル) フェニル) エチニル) ベンジル) ピロリジン-3-カルボニトリル、

(3S) - 1 - (4 - ((4 - (1-ヒドロキシ-3 - (5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) プロパン-2-イル) フェニル) エチニル) ベンジル) ピロリジン-3-カルボニトリル、

(3S) - 1 - (4 - ((4 - (1-ヒドロキシ-3 - (5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) プロパン-2-イル) フェニル) エチニル) ベンジル) ピロリジン-3-カルボニトリル、

(S) - 1 - (4 - ((4 - ((S) - 1-ヒドロキシ-3 - (5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) プロパン-2-イル) フェニル) エチニル) ベンジル) ピロリジン-3-カルボニトリル、

(S) - 1 - (4 - ((4 - ((R) - 1-ヒドロキシ-3 - (5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) プロパン-2-イル) フェニル) エチニル) ベンジル) ピロリジン-3-カルボニトリル、

(3R) - 1 - (4 - ((4 - (1-ヒドロキシ-3 - (5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) プロパン-2-イル) フェニル) エチニル) ベンジル) ピロリジン-3-カルボニトリル、

6 - (2 - (4 - ((4 - (((3-オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3-ヒドロキシプロピル) - 5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) - オン、

6 - (2 - (4 - ((4 - (((1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオフェン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3-ヒドロキシプロピル) - 5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) - オン、

6 - (2 - (4 - ((4 - (((S) - 1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオフェン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3-ヒドロキシプロピル) - 5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) - オン、

6 - ((R) - 2 - (4 - ((4 - (((S) - 1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオフェン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3-ヒドロキシプロピル) - 5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) - オン、

6 - ((S) - 2 - (4 - ((4 - (((S) - 1, 1-ジオキシドテトラヒドロチ

10

20

30

40

50

オフエン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) -3-ヒドロキシプロピル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

6- (2- (4- ((4- (((R) -1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオフエン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) -3-ヒドロキシプロピル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

6- ((R) -2- (4- ((4- (((R) -1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオフエン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) -3-ヒドロキシプロピル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

6- ((S) -2- (4- ((4- (((R) -1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオフエン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) -3-ヒドロキシプロピル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

6- (2- (4- ((4- ((5-オキサ-2-アザスピロ [3.4] オクタン-2-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) -3-ヒドロキシプロピル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6- (3-ヒドロキシ-2- (4- ((4- (2- ((S) -テトラヒドロフラン-3-イル) アミノ) エチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6- (3-ヒドロキシ-2- (4- ((4- (((R) -1- (2-ヒドロキシアセチル) ピロリジン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6- ((R) -3-ヒドロキシ-2- (4- ((4- (((R) -1- (2-ヒドロキシアセチル) ピロリジン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6- ((S) -3-ヒドロキシ-2- (4- ((4- (((R) -1- (2-ヒドロキシアセチル) ピロリジン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

6- (2- (4- ((4- ((2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) -3-ヒドロキシプロピル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6- (3-ヒドロキシ-2- (4- ((4- (ヒドロキシメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6- (3-ヒドロキシ-2- (4- ((4- ((オキセタン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

エチル 3- (5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) -2- (4- ((4- ((オキセタン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロパノエート、

5-ヒドロキシ-6- (3-ヒドロキシ-2- (4- ((4- ((3-モルホリノアゼチジン-1-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6- (3-ヒドロキシ-2- (4- ((4- (((テトラヒドロフラン-3-イル) メチル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6- (3-ヒドロキシ-2- (4- ((4- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6- (3-ヒドロキシ-2- (4- ((4- ((ピペラジン-1-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

(R) -5-ヒドロキシ-6- (3-ヒドロキシ-2- (4- ((4- ((ピペラジン-1-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -

10

20

30

40

50

オン、

(S) - 5 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ((4 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ((4 - ((1 - イミノ - 1 - オキシドテトラヒドロ - 1 H - 1 l 6 - チオフェン - 3 - イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ((4 - ((2 - メトキシエチル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - (2 - (4 - ((4 - ((シクロプロピルメチル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ((4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ((4 - ((1 - オキシドテトラヒドロチオフェン - 3 - イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ((4 - (メチルアミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ((4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - (2 - (4 - ((4 - (アミノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - (2 - (4 - ((4 - ((4 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - (2 - アミノ - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - (3 - ((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - ((3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - ((3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - ((S) - 3 - ((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - ((3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - (3 - ((R) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - ((3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - ((R) - 3 - ((R) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - ((3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - ((S) - 3 - ((R) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - ((3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - (3 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 2 - (4 - ((

10

20

30

40

50

4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

(R) - 5 - ヒドロキシ - 6 - (3 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 2 - (4 - (4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

(S) - 5 - ヒドロキシ - 6 - (3 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 2 - (4 - (4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - (3 - ((2 - フルオロプロピル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - (3 - ((シス - 3 - フルオロシクロブチル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - ((R) - 3 - ((シス - 3 - フルオロシクロブチル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - ((S) - 3 - ((シス - 3 - フルオロシクロブチル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - (3 - ((トランス - 3 - フルオロシクロブチル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - ((R) - 3 - ((トランス - 3 - フルオロシクロブチル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - ((S) - 3 - ((トランス - 3 - フルオロシクロブチル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

1 - (4 - ((4 - (1 - ((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) フェニル) エチニル) ベンジル) アゼチジン - 3 - カルボニトリル、

1 - (4 - ((4 - ((R) - 1 - ((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) フェニル) エチニル) ベンジル) アゼチジン - 3 - カルボニトリル、

1 - (4 - ((4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) フェニル) エチニル) ベンジル) アゼチジン - 3 - カルボニトリル、

1 - (4 - ((4 - (1 - ((R) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) フェニル) エチニル) ベンジル) アゼチジン - 3 - カルボニトリル、

1 - (4 - ((4 - ((R) - 1 - ((R) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) フェニル) エチニル) ベンジル) アゼチジン - 3 - カルボニトリル、

1 - (4 - ((4 - ((S) - 1 - ((R) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) フェニル) エチニル) ベンジル) アゼチジン - 3 - カルボニトリル、

6 - (3 - ((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - ((テトラヒドロ - 1 H - フロ [3, 4 - c] ピロール - 5 (3 H) - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H)

10

20

30

40

50

－オン、

6－（（2R）－3－（（（S）－1－フルオロプロパン－2－イル）アミノ）－2－（4－（（4－（（テトラヒドロ－1H－フロ[3, 4－c]ピロール－5（3H）－イル）メチル）フェニル）エチニル）フェニル）プロピル）－5－ヒドロキシピリミジン－4（3H）－オン、

6－（（2S）－3－（（（S）－1－フルオロプロパン－2－イル）アミノ）－2－（4－（（4－（（テトラヒドロ－1H－フロ[3, 4－c]ピロール－5（3H）－イル）メチル）フェニル）エチニル）フェニル）プロピル）－5－ヒドロキシピリミジン－4（3H）－オン、

6－（3－（（（S）－1－フルオロプロパン－2－イル）アミノ）－2－（4－（（4－（（（R）－3－メトキシピロリジン－1－イル）メチル）フェニル）エチニル）フェニル）プロピル）－5－ヒドロキシピリミジン－4（3H）－オン、

10

6－（（R）－3－（（（S）－1－フルオロプロパン－2－イル）アミノ）－2－（4－（（4－（（（R）－3－メトキシピロリジン－1－イル）メチル）フェニル）エチニル）フェニル）プロピル）－5－ヒドロキシピリミジン－4（3H）－オン、

6－（（S）3－（（（S）－1－フルオロプロパン－2－イル）アミノ）－2－（4－（（4－（（（R）－3－メトキシピロリジン－1－イル）メチル）フェニル）エチニル）フェニル）プロピル）－5－ヒドロキシピリミジン－4（3H）－オン、

6－（3－（（（S）－1－フルオロプロパン－2－イル）アミノ）－2－（4－（（4－（（（S）－3－メトキシピロリジン－1－イル）メチル）フェニル）エチニル）フェニル）プロピル）－5－ヒドロキシピリミジン－4（3H）－オン、

20

6－（（R）－3－（（（S）－1－フルオロプロパン－2－イル）アミノ）－2－（4－（（4－（（（S）－3－メトキシピロリジン－1－イル）メチル）フェニル）エチニル）フェニル）プロピル）－5－ヒドロキシピリミジン－4（3H）－オン、

6－（（S）－3－（（（S）－1－フルオロプロパン－2－イル）アミノ）－2－（4－（（4－（（（S）－3－メトキシピロリジン－1－イル）メチル）フェニル）エチニル）フェニル）プロピル）－5－ヒドロキシピリミジン－4（3H）－オン、

（3R）－1－（4－（（4－（1－（（（S）－1－フルオロプロパン－2－イル）アミノ）－3－（5－ヒドロキシ－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリミジン－4－イル）プロパン－2－イル）フェニル）エチニル）ベンジル）ピロリジン－3－カルボニトリル、

30

（3S）－1－（4－（（4－（1－（（（S）－1－フルオロプロパン－2－イル）アミノ）－3－（5－ヒドロキシ－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリミジン－4－イル）プロパン－2－イル）フェニル）エチニル）ベンジル）ピロリジン－3－カルボニトリル、

（S）－1－（4－（（4－（（R）－1－（（（S）－1－フルオロプロパン－2－イル）アミノ）－3－（5－ヒドロキシ－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリミジン－4－イル）プロパン－2－イル）フェニル）エチニル）ベンジル）ピロリジン－3－カルボニトリル、

（S）－1－（4－（（4－（（S）－1－（（（S）－1－フルオロプロパン－2－イル）アミノ）－3－（5－ヒドロキシ－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリミジン－4－イル）プロパン－2－イル）フェニル）エチニル）ベンジル）ピロリジン－3－カルボニトリル、

40

6－（3－（（（S）－1－フルオロプロパン－2－イル）アミノ）－2－（4－（（4－（（オキセタン－3－イルアミノ）メチル）フェニル）エチニル）フェニル）プロピル）－5－ヒドロキシピリミジン－4（3H）－オン、

2－（1－（4－（（4－（1－（（（S）－1－フルオロプロパン－2－イル）アミノ）－3－（5－ヒドロキシ－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリミジン－4－イル）プロパン－2－イル）フェニル）エチニル）ベンジル）アゼチジン－3－イル）アセトニトリル、

50

2 - (1 - (4 - ((4 - ((R) - 1 - ((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) フェニル) エチニル) ベンジル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル、

2 - (1 - (4 - ((4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) フェニル) エチニル) ベンジル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル、

3 - ((3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) アミノ) ブタンエンニトリル、

10

((3S) - 3 - ((3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) アミノ) ブタンエンニトリル、

((S) - 3 - ((S) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) アミノ) ブタンエンニトリル、

((S) - 3 - ((R) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) アミノ) ブタンエンニトリル、

20

((3R) - 3 - ((3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) アミノ) ブタンエンニトリル、

((R) - 3 - ((S) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) アミノ) ブタンエンニトリル、

((R) - 3 - ((R) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) アミノ) ブタンエンニトリル、

6 - (3 - ((2 - フルオロプロピル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - ((3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

30

1 - (3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) アゼチジン - 3 - カルボニトリル、

((R) - 1 - (3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) アゼチジン - 3 - カルボニトリル、

((S) - 1 - (3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) アゼチジン - 3 - カルボニトリル、

40

6 - (3 - ((3 - フルオロプロピル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

((R) - 6 - (3 - ((3 - フルオロプロピル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

((S) - 6 - (3 - ((3 - フルオロプロピル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

50

(S) - 3 - ((R) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 2 - (4 - ((4 - ((3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 4 - メチルオキサゾリジン - 2 - オン、

(3S) - 1 - (4 - ((4 - (1 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) アミノ) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) フェニル) エチニル) ベンジル) ピロリジン - 3 - カルボニトリル、

6 - (2 - (4 - ((4 - ((2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - (((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - (3 - ((2 - クロロプロピル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (((R) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - (3 - (((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - ((3 - (オキセタン - 3 - イル) アゼチジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - (2 - (4 - ((4 - ((6 - オキサ - 2 - アザスピロ [3.4] オクタン - 2 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - (((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ((2 - (メチルスルホニル) エチル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3H) - オン、

3 - ((3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) アミノ) プロパンエンニトリル、

6 - (3 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プチル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - (2 - (4 - ((4 - ((1 - オキサ - 6 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - (((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - ((R) - 2 - (4 - ((4 - ((1 - オキサ - 6 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - (((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - ((S) - 2 - (4 - ((4 - ((1 - オキサ - 6 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - (((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

3 - ((2 - (4 - ((4 - ((3 - (シアノメチル) アゼチジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) プロピル) アミノ) プロパンエンニトリル、

6 - (3 - ((2 - フルオロプロピル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (((R) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - ((2R) - 3 - ((2 - フルオロプロピル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (((R) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

10

20

30

40

50

6 - ((2 S) - 3 - ((2 - フルオロプロピル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - ((R) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - (3 - ((2 - フルオロプロピル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (2 - モルホリノエチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - (2 - ((3 - フルオロプロピル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

(R) - 6 - (2 - ((3 - フルオロプロピル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

10

(S) - 6 - (2 - ((3 - フルオロプロピル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - (2 - ((1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - ((2 R) - 2 - ((1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

20

6 - ((2 S) - 2 - ((1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - (3 - (((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - ((3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 2 - メチルプロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - (3 - (((S) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

30

6 - (2 - (4 - ((4 - (((S) - 2 - (アミノメチル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - ((R) - 2 - (4 - ((4 - (((S) - 2 - (アミノメチル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - ((S) - 2 - (4 - ((4 - (((S) - 2 - (アミノメチル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - (2 - (4 - ((4 - (((R) - 2 - (アミノメチル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

40

5 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ((4 - (((1 - イミノ - 1 - オキシドヘキサヒドロ - 1 l 6 - チオピラン - 4 - イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ((4 - (((1 S , 3 R) - 1 - イミノ - 1 - オキシドテトラヒドロ - 1 H - 1 l 6 - チオフェン - 3 - イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ((4 - (((1 R , 3 S) - 1 - イミノ - 1 - オキシドテトラヒドロ - 1 H - 1 l 6 - チオフェン - 3 - イル) アミノ

50

) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、
5-ヒドロキシ-6- (3-ヒドロキシ-2- (4- ((4- ((4- (2-ヒドロキシ
シアセチル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル
) ピリミジン-4 (3H) -オン、

6- (2- (4- ((4- (((R) -1- (シクロプロパンカルボニル) ピロリジ
ン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) -3-ヒドロキシプロ
ピル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

2-ヒドロキシ-N- (4- ((4- (1-ヒドロキシ-3- (5-ヒドロキシ-6-
オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) プロパン-2-イル) フェニル) エチ
ニル) ベンジル) -N- ((R) -ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

5-ヒドロキシ-6- (3-ヒドロキシ-2- (4- ((4- (((R) -1- (2-
ヒドロキシエチル) ピロリジン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェ
ニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

2- ((3R) -3- ((4- ((4- (1-ヒドロキシ-3- (5-ヒドロキシ-6-
オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) プロパン-2-イル) フェニル) エ
チニル) ベンジル) アミノ) ピロリジン-1-イル) 酢酸、

5-ヒドロキシ-6- (3-ヒドロキシ-2- (4- ((4- (((1- (2-ヒドロ
キシシアセチル) ピペリジン-4-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル
) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

(R) -5-ヒドロキシ-6- (3-ヒドロキシ-2- (4- ((4- (((1- (2-
ヒドロキシシアセチル) ピペリジン-4-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル)
フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

(S) -5-ヒドロキシ-6- (3-ヒドロキシ-2- (4- ((4- (((1- (2-
ヒドロキシシアセチル) ピペリジン-4-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル)
フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

2-ヒドロキシ-N- (((2S) -1- (4- ((4- (1-ヒドロキシ-3- (5-
ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) プロパン-2-イル
) フェニル) エチニル) ベンジル) ピロリジン-2-イル) メチル) アセトアミド、

6- (3- (3-フルオロアゼチジン-1-イル) -2- (4- ((4- ((3-メト
キシアゼチジン-1-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) -5-
ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

(R) -6- (3- (3-フルオロアゼチジン-1-イル) -2- (4- ((4- (((3-
メトキシアゼチジン-1-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル
) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

(S) -6- (3- (3-フルオロアゼチジン-1-イル) -2- (4- ((4- (((3-
メトキシアゼチジン-1-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル
) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6- (2- (4- ((4- (モルホリノメチル) フェニル) エチニル
) フェニル) -3- (((R) -テトラヒドロフラン-3-イル) アミノ) プロピル) ピ
リミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6- ((R) -2- (4- ((4- (モルホリノメチル) フェニル)
エチニル) フェニル) -3- (((R) -テトラヒドロフラン-3-イル) アミノ) プロ
ピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6- ((S) -2- (4- ((4- (モルホリノメチル) フェニル)
エチニル) フェニル) -3- (((R) -テトラヒドロフラン-3-イル) アミノ) プロ
ピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6- (3- ((2-メトキシエチル) アミノ) -2- (4- ((4-
(モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H
) -オン、

(R) -5-ヒドロキシ-6- (3- ((2-メトキシエチル) アミノ) -2- (4-

10

20

30

40

50

((4- (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

(S) -5-ヒドロキシ-6- (3- ((2-メトキシエチル) アミノ) -2- (4- ((4- (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6- (2- (4- ((4- (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) -3- ((S) -テトラヒドロフラン-3-イル) アミノ) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6- (3- (((S) -1-ヒドロキシプロパン-2-イル) アミノ) -2- (4- ((4- (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6- ((R) -3- (((S) -1-ヒドロキシプロパン-2-イル) アミノ) -2- (4- ((4- (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6- ((S) -3- (((S) -1-ヒドロキシプロパン-2-イル) アミノ) -2- (4- ((4- (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6- (3- (((R) -1-ヒドロキシプロパン-2-イル) アミノ) -2- (4- ((4- (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6- ((R) -3- (((R) -1-ヒドロキシプロパン-2-イル) アミノ) -2- (4- ((4- (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6- ((S) -3- (((R) -1-ヒドロキシプロパン-2-イル) アミノ) -2- (4- ((4- (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

6- (2- ((3-クロロプロピル) アミノ) -2- (4- ((4- (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

6- (2-アミノ-2- (4- ((4- (((R) -テトラヒドロフラン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

6- (2-アミノ-2- (4- ((4- ((4-メトキシピペリジン-1-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

(R) -5-ヒドロキシ-6- (3- (3-メトキシアゼチジン-1-イル) -2- (4- ((4- ((3-メトキシアゼチジン-1-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

(S) -5-ヒドロキシ-6- (3- (3-メトキシアゼチジン-1-イル) -2- (4- ((4- ((3-メトキシアゼチジン-1-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

6- (3- (アゼチジン-1-イル) -2- (4- ((4- (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

6- (2- (4- ((4- (((1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオフエン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) -3- (((S) -1-フルオロプロパン-2-イル) アミノ) プロピル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

6- ((2R) -2- (4- ((4- (((1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオフエン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) -3- (((S) -1-フルオロプロパン-2-イル) アミノ) プロピル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (

10

20

30

40

50

3 H) - オン、

6 - ((2 S) - 2 - (4 - ((4 - (((1, 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフェン - 3 - イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - (((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - (3 - (((S) - 1 - アセチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - ((R) - 3 - (((S) - 1 - アセチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

10

6 - ((S) - 3 - (((S) - 1 - アセチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - (3 - (((1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - ((R) - 3 - (((1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

20

6 - ((S) - 3 - (((1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - (3 - (((R) - 1, 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフェン - 3 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - ((R) - 3 - (((R) - 1, 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフェン - 3 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - ((S) - 3 - (((R) - 1, 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフェン - 3 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

30

6 - (3 - (((S) - 1, 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフェン - 3 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - ((R) - 3 - (((S) - 1, 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフェン - 3 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - ((S) - 3 - (((S) - 1, 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフェン - 3 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

40

5 - ヒドロキシ - 6 - (3 - メトキシ - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

N - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 2 - (6 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) - 3 - オキソ - 1 H - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 2 (3 H) - イル) プロパンアミド、

メチル 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 2 - (6 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) - 3 - オキソ - 1 H - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 2 (3 H) - イル) プロパノエート、

50

2 - (1 - ヒドロキシ - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) - 6 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) - 1, 2 - ジヒドロ - 3 H - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 3 - オン、
5 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ((1 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ((6 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (5 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) ピリジン - 2 - イル) プロピル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ((E) - 4 - (((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) メチル) スチリル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - (3 - ((2 - フルオロエチル) アミノ) - 2 - (4 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - (2 - アミノ - 2 - (4 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチニル) フェニル) エチル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ((1 - (オキセタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ((1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

2 - (1 - ヒドロキシ - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) - 6 - (4 - (2 - モルホリノエチル) フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - 3 H - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 3 - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - ((S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ((トランス - 4 - (モルホリノメチル) シクロヘキシル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - ((R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ((トランス - 4 - (モルホリノメチル) シクロヘキシル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - (3 - ((2 - フルオロエチル) アミノ) - 2 - (4 - ((1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - (3 - ((2 - フルオロエチル) アミノ) - 2 - (4 - ((1 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - (3 - ((2 - フルオロエチル) アミノ) - 2 - (4 - (イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

6 - (3 - ((2 - フルオロエチル) アミノ) - 2 - (4 - ((1 - (オキセタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - ((5 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) メチル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

3 - ((5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) メチ

10

20

30

40

50

ル) - 6 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) イソインドリン-1-オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(モルホリノメチル) フェニル) エチニル) - 2-オキソピリジン-1(2H)-イル) プロピル) ピリミジン-4(3H)-オン、

3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) - 2-(6-(4-(2-モルホリノエチル) フェニル) - 3-オキソ-1H-ピロロ[1, 2-c] イミダゾール-2(3H)-イル) プロピオン酸、

6-(2-([1, 1'-ビフェニル] - 4-イル) - 3-ヒドロキシプロピル) - 5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

6-(2-アミノ-2-(4'-(2-モルホリノエチル) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-イル) エチル) - 5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

6-(3-(3-フルオロアゼチジン-1-イル) - 2-(4-(4-(モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

(R) - 6-(3-(3-フルオロアゼチジン-1-イル) - 2-(4-(4-(モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

(S) - 6-(3-(3-フルオロアゼチジン-1-イル) - 2-(4-(4-(モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4(3H)-オン、

(S) - 5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4(3H)-オン、

(R) - 5-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-(4-(4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4(3H)-オン、

(S) - 1-(3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) - 2-(4-(4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) アゼチジン-3-カルボニトリル、

(R) - 1-(3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) - 2-(4-(4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) アゼチジン-3-カルボニトリル、

6-(3-(シクロプロピル(メチル) アミノ) - 2-(4-(4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

(R) - 6-(3-(シクロプロピル(メチル) アミノ) - 2-(4-(4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

(S) - 6-(3-(シクロプロピル(メチル) アミノ) - 2-(4-(4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

6-(3-(1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) アミノ) - 2-(4-(4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オン、

(R) - 6-(3-(1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) アミノ) - 2-(4-(4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル) メチル) フェニル) エチニル

10

20

30

40

50

50

メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - ((R) - 2 - (4 - ((4 - (((R) - 1 - アセチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - ((S) - 2 - (4 - ((4 - (((R) - 1 - アセチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

(S) - 1 - (4 - ((4 - ((R) - 1 - (3 - シアノアゼチジン - 1 - イル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) フェニル) エチニル) ベンジル) ピロリジン - 3 - カルボニトリル、

10

(S) - 1 - (4 - ((4 - ((S) - 1 - (3 - シアノアゼチジン - 1 - イル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) フェニル) エチニル) ベンジル) ピロリジン - 3 - カルボニトリル、

6 - (2 - (2 - フルオロ - 4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ((3 - フルオロプロピル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

(S) - 6 - (2 - (2 - フルオロ - 4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ((3 - フルオロプロピル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

20

(R) - 6 - (2 - (2 - フルオロ - 4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ((3 - フルオロプロピル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - (2 - (2 - フルオロ - 4 - ((4 - ((3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - (((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - ((R) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ((4 - ((3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - (((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - ((S) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ((4 - ((3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - (((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

30

6 - (2 - (2 - フルオロ - 4 - ((4 - ((テトラヒドロ - 1H - フロ [3, 4 - c] ピロール - 5 (3H) - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - (((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - ((2R) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ((4 - ((テトラヒドロ - 1H - フロ [3, 4 - c] ピロール - 5 (3H) - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - (((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

40

6 - ((2S) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ((4 - ((テトラヒドロ - 1H - フロ [3, 4 - c] ピロール - 5 (3H) - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - (((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

2 - ヒドロキシ - N - (1 - (4 - ((4 - (1 - ヒドロキシ - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) フェニル) エチニル) ベンジル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド、

(R) - 2 - ヒドロキシ - N - (1 - (4 - ((4 - (1 - ヒドロキシ - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) フェニル) エチニル) ベンジル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド、

50

(S) - 2 - ヒドロキシ - N - (1 - (4 - ((4 - (1 - ヒドロキシ - 3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) フェニル) エチニル) ベンジル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド、

5 - ヒドロキシ - 6 - ((S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ((4 - ((2 - ヒドロキシエチル) ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - ((S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ((4 - ((2 - ヒドロキシエチル) ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - (3 - ((1 - フルオロ - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - ((3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - ((S) - 3 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - ((R) - 3 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - ((R) - 3 - ((R) - 2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - ((S) - 3 - ((R) - 2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - (3 - ((2 - フルオロ - 3 - ヒドロキシプロピル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - ((3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

(R) - 5 - ヒドロキシ - 6 - (2 - (4 - ((4 - ((3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ((1 - メチルシクロプロピル) アミノ) プロピル) ピリミジン - 4 (3H) - オン、

(S) - 5 - ヒドロキシ - 6 - (2 - (4 - ((4 - ((3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ((1 - メチルシクロプロピル) アミノ) プロピル) ピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - (2 - (4 - ((4 - (1, 2 - ジヒドロキシエチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - ((2R) - 2 - (4 - ((4 - (1, 2 - ジヒドロキシエチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

6 - ((2S) - 2 - (4 - ((4 - (1, 2 - ジヒドロキシエチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - ((R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ((4 - (((R) - 1 - (メチルスルホニル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - ((S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ((4 - (((R) - 1 - (メチルスルホニル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン - 4 (3H) - オン、

5 - ヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ((4 - (((R) - 1 - (メチルスルホニル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニ

10

20

30

40

50

ル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

N - ((3R) -1 - (4 - ((4 - (1 -ヒドロキシ-3 - (5 -ヒドロキシ-6 -オキソ-1, 6 -ジヒドロピリミジン-4 -イル) プロパン-2 -イル) フェニル) エチニル) ベンジル) ピロリジン-3 -イル) シクロプロパンカルボキサミド、

2 -ヒドロキシ-N - ((3R) -1 - (4 - ((4 - (1 -ヒドロキシ-3 - (5 -ヒドロキシ-6 -オキソ-1, 6 -ジヒドロピリミジン-4 -イル) プロパン-2 -イル) フェニル) エチニル) ベンジル) ピロリジン-3 -イル) アセトアミド、

6 - (2 - (4 - ((4 - ((2 - (アミノメチル) モルホリノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) -3 -ヒドロキシプロピル) -5 -ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

5 -ヒドロキシ-6 - (3 -ヒドロキシ-2 - (4 - ((4 - ((ピペリジン-4 -イルアミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

5 -ヒドロキシ-6 - (3 -ヒドロキシ-2 - (4 - ((4 - ((メチル ((R) -ピロリジン-3 -イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

5 -ヒドロキシ-6 - (3 -ヒドロキシ-2 - (4 - ((4 - (((R) -1 -メチルピロリジン-3 -イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

6 - (2 - (4 - ((4 - (((R) -1 -グリシルピロリジン-3 -イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) -3 -ヒドロキシプロピル) -5 -ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

6 - (2 - (4 - ((1 -グリシルピペリジン-4 -イル) エチニル) フェニル) -3 -ヒドロキシプロピル) -5 -ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

5 -ヒドロキシ-6 - (3 -ヒドロキシ-2 - (4 - ((1 - (2 -ヒドロキシアセチル) ピペリジン-4 -イル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

5 -ヒドロキシ-6 - (2 - (メチルアミノ) -2 - (4 - ((4 - (((R) -テトラヒドロフラン-3 -イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

5 -ヒドロキシ-6 - (3 -ヒドロキシ-2 - (4 - ((4 - (4 -ヒドロキシピペリジン-4 -イル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

(S) -5 -ヒドロキシ-6 - (3 -ヒドロキシ-2 - (4 - ((4 - (4 -ヒドロキシピペリジン-4 -イル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

(R) -5 -ヒドロキシ-6 - (3 -ヒドロキシ-2 - (4 - ((4 - (4 -ヒドロキシピペリジン-4 -イル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

5 -ヒドロキシ-6 - ((S) -3 -ヒドロキシ-2 - (4 - ((4 - (((R) -2 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン-1 -イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

5 -ヒドロキシ-6 - ((S) -3 -ヒドロキシ-2 - (4 - ((4 - (((S) -2 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン-1 -イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

5 -ヒドロキシ-6 - (3 -ヒドロキシ-2 - (4 - ((4 - (((2 -ヒドロキシエチル) ((R) -テトラヒドロフラン-3 -イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

5 -ヒドロキシ-6 - ((S) -3 -ヒドロキシ-2 - (4 - ((4 - (((2 -ヒドロキシエチル) ((R) -テトラヒドロフラン-3 -イル) アミノ) メチル) フェニル)

10

20

30

40

50

エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6-((R)-3-ヒドロキシ-2-(4-((4-(((2-ヒドロキシエチル) ((R)-テトラヒドロフラン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

6-(2-(4-((4-(1, 2-ジヒドロキシエチル) フェニル) エチニル) フェニル) -3-ヒドロキシプロピル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

6-((2S) -2-(4-((4-(1, 2-ジヒドロキシエチル) フェニル) エチニル) フェニル) -3-ヒドロキシプロピル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

6-((2R) -2-(4-((4-(1, 2-ジヒドロキシエチル) フェニル) エチニル) フェニル) -3-ヒドロキシプロピル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

6-(2-ヒドロキシ-2-(4-((4-(((R)-テトラヒドロフラン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) ピリミジン-4, 5-ジオール、

N-(1-(4-((3-フルオロ-4-(1-ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) プロパン-2-イル) フェニル) エチニル) ベンジル) ピペリジン-4-イル) -2-ヒドロキシアセトアミド、

(R)-N-(1-(4-((3-フルオロ-4-(1-ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) プロパン-2-イル) フェニル) エチニル) ベンジル) ピペリジン-4-イル) -2-ヒドロキシアセトアミド、

(S)-N-(1-(4-((3-フルオロ-4-(1-ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) プロパン-2-イル) フェニル) エチニル) ベンジル) ピペリジン-4-イル) -2-ヒドロキシアセトアミド、

6-(2-(4-((4-((1-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル) メチル) フェニル) エチニル) -2-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシプロピル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

(S)-6-(2-(4-((4-((1-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル) メチル) フェニル) エチニル) -2-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシプロピル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

(R)-6-(2-(4-((4-((1-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル) メチル) フェニル) エチニル) -2-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシプロピル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

(3R)-1-(4-((3-フルオロ-4-(1-ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) プロパン-2-イル) フェニル) エチニル) ベンジル) ピロリジン-3-カルボニトリル、

6-(2-(4-((2-フルオロ-4-(モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) -3-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) プロピル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

(S)-6-(2-(4-((2-フルオロ-4-(モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) -3-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) プロピル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

(R)-6-(2-(4-((2-フルオロ-4-(モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) -3-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) プロピル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

6-(2-(4-((3-フルオロ-4-(モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) -3-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) プロピル) -5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

(S)-6-(2-(4-((3-フルオロ-4-(モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) -3-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) プロピル) -5-ヒ

10

20

30

40

50

ニトリル、

6 - (3 - (2, 2-ジフルオロエチル) アミノ) - 2 - (2-フルオロ-4 - (4 - (3-メトキシアゼチジン-1-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン-4 (3H) - オン、

(S) - 6 - (3 - (2, 2-ジフルオロエチル) アミノ) - 2 - (2-フルオロ-4 - (4 - (3-メトキシアゼチジン-1-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン-4 (3H) - オン、

(R) - 6 - (3 - (2, 2-ジフルオロエチル) アミノ) - 2 - (2-フルオロ-4 - (4 - (3-メトキシアゼチジン-1-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン-4 (3H) - オン、

6 - (3 - (2, 2-ジフルオロエチル) アミノ) - 2 - (2-フルオロ-4 - (4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン-4 (3H) - オン、

(S) - 6 - (3 - (2, 2-ジフルオロエチル) アミノ) - 2 - (2-フルオロ-4 - (4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン-4 (3H) - オン、

(R) - 6 - (3 - (2, 2-ジフルオロエチル) アミノ) - 2 - (2-フルオロ-4 - (4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン-4 (3H) - オン、

6 - (2 - (2-フルオロ-4 - (4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ((R) - 2-ヒドロキシプロピル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン-4 (3H) - オン、

6 - ((S) - 2 - (2-フルオロ-4 - (4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ((R) - 2-ヒドロキシプロピル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン-4 (3H) - オン、

6 - ((R) - 2 - (2-フルオロ-4 - (4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) - 3 - ((R) - 2-ヒドロキシプロピル) アミノ) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン-4 (3H) - オン、

5-ヒドロキシ-6 - (3-メトキシ-2 - (4 - (4 - ((S) - テトラヒドロフラン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) - オン、

5-ヒドロキシ-6 - ((S) - 3-メトキシ-2 - (4 - (4 - ((S) - テトラヒドロフラン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) - オン、

5-ヒドロキシ-6 - ((R) - 3-メトキシ-2 - (4 - (4 - ((S) - テトラヒドロフラン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) - オン、

3 - (5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) - 2 - (4 - (4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル ジヒドロゲンホスフェート、

(S) - 3 - (5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) - 2 - (4 - (4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル ジヒドロゲンホスフェート、

(R) - 3 - (5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) - 2 - (4 - (4 - (モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル ジヒドロゲンホスフェート、

5-ヒドロキシ-6 - (3-メトキシ-2 - (4 - (4 - ((S) - ピロリジン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) - オン、

5-ヒドロキシ-6 - ((S) - 3-メトキシ-2 - (4 - (4 - ((S) - ピ

10

20

30

40

50

ロリジン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6-((R)-3-メトキシ-2-(4-((4-((S)-ピロリジン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6-(3-メトキシ-2-(4-((4-((R)-ピロリジン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6-((S)-3-メトキシ-2-(4-((4-((R)-ピロリジン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ヒドロキシ-6-((R)-3-メトキシ-2-(4-((4-((R)-ピロリジン-3-イル) アミノ) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) ピリミジン-4 (3H) -オン、

N-(2-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-1-(4-((4-(モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) メタンスルホンアミド、

(R)-N-(2-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-1-(4-((4-(モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) メタンスルホンアミド、

(S)-N-(2-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-1-(4-((4-(モルホリノメチル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) メタンスルホンアミド、

N-(2-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-1-(4-((4-(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) メタンスルホンアミド、

(R)-N-(2-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-1-(4-((4-(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) メタンスルホンアミド、

(S)-N-(2-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-1-(4-((4-(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) メタンスルホンアミド、

N-(2-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-1-(4-((4-((S)-2-(ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) メタンスルホンアミド、

N-((R)-2-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-1-(4-((4-((S)-2-(ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) メタンスルホンアミド、

N-((S)-2-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-1-(4-((4-((S)-2-(ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) エチル) メタンスルホンアミド、

6-(2-(4-((4-((R)-3-アミノピロリジン-1-イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

6-(2-(4-((4-(3-アミノオキセタン-3-イル) フェニル) エチニル) フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

6-(3-((S)-1-フルオロプロパン-2-イル) アミノ)-2-(4-((4-(2-モルホリノエチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4 (3H) -オン、

N-(1-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-(5-ヒドロキシ-6-オキ

10

20

30

40

50

ソー１，６－ジヒドロピリミジン－４－イル）エチル）メタンスルホンアミド、

(R)－N－(1－([1, 1'－ビフェニル]－４－イル)－２－(５－ヒドロキシ－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－４－イル)エチル)メタンスルホンアミド、

(S)－N－(1－([1, 1'－ビフェニル]－４－イル)－２－(５－ヒドロキシ－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－４－イル)エチル)メタンスルホンアミド、

N－(2－(５－ヒドロキシ－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－４－イル)－１－(4－(4－(3－メトキシアゼチジン－１－イル)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)エチル)メタンスルホンアミド、

(R)－N－(2－(５－ヒドロキシ－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－４－イル)－１－(4－(4－(3－メトキシアゼチジン－１－イル)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)エチル)メタンスルホンアミド、

10

(S)－N－(2－(５－ヒドロキシ－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－４－イル)－１－(4－(4－(3－メトキシアゼチジン－１－イル)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)エチル)メタンスルホンアミド、

6－(2－(2－フルオロ－４－(4－(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)－３－(3－メトキシアゼチジン－１－イル)プロピル)－５－ヒドロキシピリミジン－４(3H)－オン、

(R)－6－(2－(2－フルオロ－４－(4－(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)－３－(3－メトキシアゼチジン－１－イル)プロピル)－５－ヒドロキシピリミジン－４(3H)－オン、

20

(S)－6－(2－(2－フルオロ－４－(4－(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)－３－(3－メトキシアゼチジン－１－イル)プロピル)－５－ヒドロキシピリミジン－４(3H)－オン、

6－(3－(1－フルオロ－２－メチルプロパン－２－イル)アミノ)－２－(4－(4－(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)－５－ヒドロキシピリミジン－４(3H)－オン、

(R)－6－(3－(1－フルオロ－２－メチルプロパン－２－イル)アミノ)－２－(4－(4－(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)－５－ヒドロキシピリミジン－４(3H)－オン、

(S)－6－(3－(1－フルオロ－２－メチルプロパン－２－イル)アミノ)－２－(4－(4－(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)－５－ヒドロキシピリミジン－４(3H)－オン、

30

6－(3－(シクロプロピル(メチル)アミノ)－２－(4－(4－(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)－５－ヒドロキシピリミジン－４(3H)－オン、

(S)－6－(3－(シクロプロピル(メチル)アミノ)－２－(4－(4－(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)－５－ヒドロキシピリミジン－４(3H)－オン、

(R)－6－(3－(シクロプロピル(メチル)アミノ)－２－(4－(4－(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)－５－ヒドロキシピリミジン－４(3H)－オン、

40

1－(3－(５－ヒドロキシ－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－４－イル)－２－(4－(4－(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)アゼチジン－３－イル アセテート、

(S)－1－(3－(５－ヒドロキシ－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－４－イル)－２－(4－(4－(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)アゼチジン－３－イル アセテート、

(R)－1－(3－(５－ヒドロキシ－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－４－イル)－２－(4－(4－(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)アゼチジン－３－イル アセテート、

50

N-(3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)アセトアミド、

(S)-N-(3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)アセトアミド、

(R)-N-(3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)アセトアミド、

N-(3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)メタンスルホンアミド、

10

(S)-N-(3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)メタンスルホンアミド、

(R)-N-(3-(5-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)メタンスルホンアミド、

5-ヒドロキシ-6-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、

20

(S)-5-ヒドロキシ-6-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン、および

(R)-5-ヒドロキシ-6-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)ピリミジン-4(3H)-オン。

【0226】

化合物の調製

本明細書に記載の化学反応に使用される化合物は、市販の化学物質、および／または化学文献に記載される化合物から出発して、当業者に既知の有機合成技術に従い作成される。「市販の化学物質」は、Acros Organics (Pittsburgh, PA)、Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, including Sigma Chemical and Fluka)、Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK)、Avocado Research (Lancashire, U.K.)、BDH Inc. (Toronto, Canada)、Bionet (Cornwall, U.K.)、Chemservice Inc. (West Chester, PA)、Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY)、Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY)、Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA)、Fisons Chemicals (Leicestershire, UK)、Frontier Scientific (Logan, UT)、ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA)、Key Organics (Cornwall, U.K.)、Lancaster Synthesis (Windham, NH)、Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.)、Parish Chemical Co. (Orem, UT)、Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN)、Polyorganix (Houston, TX)、Pierce Chemical Co. (Rockford, IL)、Riedel de Haen AG (Hanover, Germany)、Spectrum Quality Produc

30

40

50

t, Inc. (New Brunswick, NJ)、TCI America (Portland, OR)、Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD)、およびWako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA)を含む、標準的な商用源から得られる。

【0227】

本明細書に記載の化合物の調製に有用な反応物の合成を詳述する、または調製について記載した論文への言及を提供する適切な参考文献や論文として、例えば、“Synthetic Organic Chemistry”, John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., “Organic Functional Group Preparations,” 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983、H. O. House, “Modern Synthetic Reactions”, 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972、T. L. Gilchrist, “Heterocyclic Chemistry”, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992、J. March, “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”, 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992が挙げられる。本明細書に記載される化合物の調製に有用な反応物の合成を詳述する、または調製について記載する論文への言及を提供するさらなる適切な参考図書と論文として、例えば、Fuhrhop, J. and Penzlin G. “Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials”, Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3 527-29074-5、Hoffman, R. V. “Organic Chemistry, An Intermediate Text” (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5、Larock, R. C. “Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations” 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4、March, J. “Advanced Organic Chemistry: Reaction, Mechanisms, and Structure” 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2、Otera, J. (editor) “Modern Carbonyl Chemistry” (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1、Patai, S. “Patai’s 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups” (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9、Solomons, T. W. G. “Organic Chemistry” 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0、Stowell, J. C., “Intermediate Organic Chemistry” 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2、“Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann’s Encyclopedia” (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes、“Organic Reactions” (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes、および“Chemistry of Functional Groups” John Wiley & Sons, in 73 volumesが挙げられる。

【0228】

代替的に、特定および同様の反応物は、米国化学学会のChemical Abstr

10

20

30

40

50

act Serviceにより調製される既知の化学製品と反応物の指標によって識別される。これは大半の公立図書館や大学の図書館のほか、オンラインデータサービスを介して利用可能である（詳細については、ワシントンDCのAmerican Chemical Societyへ問い合わせされたい）。既知ではあるが、カタログで市販されていない化学物質は随意に、特別な化学物質合成施設により調製され、そこでは標準の化学物質供給施設の多く（例えば上記に列記したもの）が特別な化学合成サービスを提供している。本明細書に記載のされる複素環式L p x C阻害化合物の薬学塩の調製と選択に関する基準は、P. H. Stahl & C. G. Wermuth “Handbook of Pharmaceutical Salts”, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002の中にある。

10

【0229】

医薬組成物

ある実施形態では、本明細書に記載されるような複素環式L p x C阻害化合物は、純粋な化学製品として投与される。他の実施形態では、本明細書に記載の複素環式L p x C阻害化合物は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)) に記載されるような選択投与経路と標準業務に基づいて選択される、薬学的に適切または許容可能な担体（本明細書では、薬学的に適切な（あるいは許容可能な）賦形剤、生理学的に適切な（あるいは許容可能な）賦形剤、または生理学的に適切な（あるいは許容可能な）担体とも呼ばれる）と併用される。

20

【0230】

本明細書には、本明細書に記載されるような少なくとも1つの複素環式L p x C阻害化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容可能な塩、あるいはN-オキシドを、1つ以上の薬学的に許容可能な担体と一緒に含んでいる医薬組成物が提供される。組成物の他の成分と適合可能であり、組成物のレシピエント（すなわち被験体または患者）に有害でない担体（または賦形剤）が、許容可能または適切である。

【0231】

一実施形態では、本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグと、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む、医薬組成物が提供される。

30

【0232】

ある実施形態では、本明細書に開示される複素環式L p x C阻害化合物は、例えば合成方法の工程のうち1つ以上で作成される未反応の中間体または合成副産物など、他の小さな有機分子を約5%未満、約1%未満、または約0.1%未満含んでいるという点で、実質的に純粋である。

【0233】

適切な経口剤形として例えば、錠剤、丸剤、サシェ、または、ハードゼラチン、ソフトゼラチン、メチルセルロース、あるいは消化管に溶けやすい別の適切な材料でできたカプセルが挙げられる。いくつかの実施形態では、例えば医薬品等級のマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムサッカリン、タルカム、セルロース、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウムなどを含む、適切な無毒の固体担体を使用される（例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)) を参照）。

40

【0234】

本明細書に記載されるような少なくとも1つの複素環式L p x C阻害化合物を含む組成物の投与量は、患者の状態、すなわち、疾患のステージ、相対的な健康状態、年齢、および他の因子に依存して異なる。

【0235】

医薬組成物は、処置される（または予防される）疾患に適切な様式で投与される。適切

50

な投与量、および投与の適切な持続時間と頻度は、患者の疾病、患者の疾患のタイプや重症度、有効成分の特定の形態、ならびに投与方法などの因子によって決定される。一般的に、適切な投与レジメンと処置レジメンは、治療利益および／または予防利益（例えば臨床アウトカムの改善）をもたらす、または症状の重症度の低減をもたらすのに十分な量の組成物を提供する。最適投与量は一般に実験モデルおよび／または臨床試験を使用して決定される。最適投与量は患者の体型、体重、または血液量に依存する。

【0236】

経口投与量は通常、1日当たり1～4回以上、約1.0mg～約1000mgである。

【0237】

LpxC、リピドA、およびグラム陰性菌

メタロプロテインは、広範な生物系、生物プロセス、および疾患に影響を及ぼす。例えば、UDP- $\{3-O-[(R)-3\text{-ヒドロキシミリストール}]\}-N\text{-アセチルグルコサミンデアセチラーゼ}$ (LpxC) は、グラム陰性菌のためのリピドA生成において最初に行われる工程に関与する必須酵素である。リピドAは、グラム陰性菌の外膜の必須成分である。LpxCは亜鉛(II)依存性金属酵素であり、2つのヒスチジンとアスパラギン酸残基が亜鉛(II)イオンに結合している。LpxCの構造より、亜鉛(II)イオンが2つの水分子に結合することが認められ、両水分子は酵素の機構に関与している。LpxCはグラム陰性菌の複数の菌株にわたって高度に保存され、グラム陰性菌による感染を処置するためにLpxCを魅力的な標的とする。

【0238】

近年、細菌の耐性および多剤耐性菌株が増加している。これにより、特に新たな作用機構を持つ新たな抗生物質が必要とされている。治療、診断、研究の各分野で有用なLpxCのメタロプロテインモジュレーターが依然として必要とされている。

【0239】

一実施形態では、UDP- $\{3-O-[(R)-3\text{-ヒドロキシミリストール}]\}-N\text{-アセチルグルコサミンデアセチラーゼ}$ 酵素を阻害する方法が提供され、該方法は、前記酵素を本明細書に開示される化合物と接触させる工程を含む。

【0240】

一実施形態では、本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグと、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む、医薬組成物が本明細書に提供される。別の実施形態では、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグと、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む、医薬組成物が本明細書に提供される。別の実施形態では、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグと、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む、医薬組成物が本明細書に提供される。別の実施形態では、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグと、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む、医薬組成物が本明細書に提供される。別の実施形態では、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグと、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む、医薬組成物が本明細書に提供される。

【0241】

処置の方法

細菌増殖の阻害を示す疾患を処置する方法が本明細書に開示される。このような疾患としてグラム陰性細菌感染症が挙げられる。いくつかの実施形態では、患者のグラム陰性細菌感染症を処置する方法は、本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグと、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物を、患者に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、グラム陰性細菌感染症は、肺炎、敗血症、臍嚢胞性線維症、腹腔内感染、皮膚感染症、および尿路感染症から選択される。いくつかの実施形態では、グラム陰性細菌感染症は、尿路感染症(UTI)、院内／人工呼吸器関連肺炎(HAP/VAP)、または腹腔内感染症(IAI)である。いくつかの実施形態では、グラム陰性細菌感染症は、慢性尿路感染症、複雑性尿路感染症、膀

10

20

30

40

50

膀胱炎、腎盂腎炎、尿道炎、再発性尿路感染症、膀胱感染症、尿道感染症、および腎感染症から選択される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は慢性尿路感染症の処置に使用される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は複雑性尿路感染症の処置に使用される。他の実施形態では、本明細書に記載の化合物は複雑性腹腔内感染症の処置に使用される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は慢性腹腔内感染症の処置に使用される。他の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、院内肺炎（HAP）または人工呼吸器関連肺炎（VAP）の処置に使用される。いくつかの実施形態では、前記投与は既存の感染症を処置するために行われる。いくつかの実施形態では、前記投与は予防として行われる。

【0242】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の複素環式LpxC阻害化合物は、内毒素の細菌産生、具体的にはグラム陰性菌、およびリポ多糖（LPS）または内毒素の生合成にLpxCを使用する細菌により引き起こされる疾病の処置に使用される。いくつかの実施形態では、患者の内毒素またはLPSにより引き起こされる疾病を処置する方法は、本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグと、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物を、患者に投与する工程を含む。別の実施形態では、本明細書に記載の複素環式LpxC阻害化合物は、敗血症、敗血症性ショック、全身炎症、局所炎症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性気管支炎の急性増悪期（AECB）など、リポドAおよびLPSまたは内毒素の細菌産生により引き起こされるか、または悪化する疾病の処置に有用である。いくつかの実施形態では、患者の内毒素またはLPSにより引き起こされる疾病を処置する方法は、本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグと、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物を、患者に投与する工程を含み、ここで、内毒素またはLPSにより引き起こされる疾病は、敗血症、敗血症性ショック、全身炎症、局所炎症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、および慢性気管支炎の急性増悪期（AECB）から選択される。

【0243】

他の実施形態では、本開示の化合物は、重篤な肺感染症と院内感染症を含む重篤あるいは慢性呼吸器感染症、または複雑性尿路感染症の処置に使用することができ、例としてエンテロバクター・アエロゲネス、エンテロバクター・クロアカエ、大腸菌、肺炎桿菌、クレブシエラ・オキシトカ、クライベラ・アスコルバータ、クライベラ・クリオクレッセンズ、スタフィロコッカス・アウレス、シゲラ・ソンネイ、プロテウス・ミラビリス、ステノトロホモナス・マルトフィリア、緑膿菌、バークホルデルシア・セパシア、アシネトバクター・バウマンニ、アルカリゲネス・キシロソキシダンス、フラボハクテリウム・メニンゴセプチカム、プロビデンシア・シルアリイとシトロバクター・フロインディー、ヘモフィルス・インフルエンザ、クライベラ種、レジオネラ種、モラクセラ・カタラーリス、エンテロバクター種、アシネトバクター種、クレブシエラ種、バークホルデルシア種とプロテウス種、およびブルセラ菌種により引き起こされる感染症、ならびに、ナイセリア種、シゲラ種、サルモネラ種、ヘリコバクター・ピロリ、ビブリオナセエ、およびボルデテラ種などの他の細菌種により引き起こされる感染症や、野兔病菌および／またはペスト菌により引き起こされる感染症などである。

【0244】

一実施形態では、患者のグラム陰性細菌感染症を処置する方法が本明細書に提供され、該方法は、本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグと、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物を患者に投与する工程を含む。

【0245】

一実施形態は、グラム陰性細菌感染症が、肺炎、敗血症、臍嚢胞性線維症、腹腔内感染症、経膚感染症、および尿路感染症から選択される方法を提供する。

【0246】

10

20

30

40

50

一実施形態は、グラム陰性細菌感染症が、慢性尿路感染症、複雑性尿路感染症、膀胱炎、腎盂腎炎、尿道炎、再発性尿路感染症、膀胱感染症、尿道感染症、および腎感染症から選択される方法を提供する。

【0247】

一実施形態は、グラム陰性細菌感染症が慢性尿路感染症である方法を提供する。一実施形態は、グラム陰性細菌感染症が複雑性尿路感染症である方法を提供する。一実施形態は、投与が既存の感染症を処置するために行われる方法を提供する。一実施形態は、投与が予防として行われる方法を提供する。

【0248】

一実施形態は、患者のグラム陰性細菌感染症を処置する方法を提供し、該方法は、本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグと、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物を患者に投与する工程を含む。一実施形態では、グラム陰性細菌感染症は、肺炎、敗血症、臍嚢胞性線維症、腹腔内感染症、経路感染症、および尿路感染症から選択される。別の実施形態では、グラム陰性細菌感染症は、慢性尿管感染症、複雑性尿路感染症、膀胱炎、腎盂腎炎、尿道炎、再発性尿路感染症、膀胱感染症、尿道感染症、および腎感染症から選択される。一実施形態では、グラム陰性細菌感染症は慢性尿路感染症である。別の実施形態では、グラム陰性細菌感染症は複雑性尿路感染症である。一実施形態では、前記投与は既存の感染症を処置するために行われる。さらなる実施形態では、前記投与は予防として行われる。

【0249】

他の実施形態では、本開示の化合物はグラム陽性菌に対して活性ではない。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は黄色ブドウ球菌に対して活性ではない。

【0250】

他の実施形態と使用は、本開示の観点から当業者に明白となる。以下の実施例は、様々な実施形態の単なる例示としてのみ提供され、いかなる方法でも本発明を制限するように解釈されないものとする。

【実施例】

【0251】

I. 化学合成

別段の明記のない限り、商用の供給業者から入手されるような試薬と溶媒を使用した。無水溶媒と炉乾燥したガラス製品を、湿気および／または酸素に敏感な合成変換に使用した。収率は最適化されなかった。反応時間はおおよそそのものであり、最適化されたものではない。特に明記のない限り、カラムクロマトグラフィーと薄層クロマトグラフィー（TLC）をシリカゲル上で実施した。スペクトルはppm (δ) で与えられ、結合定数 (J) はHertzで報告される。プロトンスペクトルについては、溶媒ピークを基準ピークとして使用した。

【0252】

以下の略語と用語は、本明細書を通じて示された意味を有している。

AcOH = 酢酸

B₂p_{in}₂ = ビス（ピナコラート）ジボロン

Boc = tert-ブトキシカルボニル

DCC = ジシクロヘキシルカルボジイミド

DEA = N, N-ジイソプロピルエチルアミン

DMAp = 4-ジメチルアミノピリジン

EDC = 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド

eq = 当量

Et = エチル

EtOAc または EA = 酢酸エチル

EtOH = エタノール

g = グラム

h または h r = 時間
 H B T U = O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチル
 ウロニウムヘキサフルオロホスフェート
 H O B t = ヒドロキシベンゾトリアゾール
 H P L C = 高圧液体クロマトグラフィー
 k g または K g = キログラム
 L または l = リットル
 L C / M S = L C M S = 液体クロマトグラフィー質量分析
 L R M S = 低分解能質量分析
 m / z = 質量電荷比
 M e = メチル
 M e O H = メタノール
 m g = ミリグラム
 m i n = 分
 m L = ミリリットル
 m m o l = ミリモル
 N a O A c = 酢酸ナトリウム
 P E = 石油エーテル
 P h = フェニル
 P r e p = 分取
 q u a n t . = 量的
 R P - H P L C = 逆相高圧液体クロマトグラフィー
 r t または R T = 室温
 T H F = テトラヒドロフラン
 U V = 紫外線

10

20

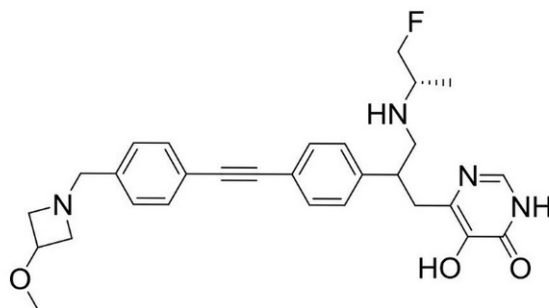
【0253】

実施例 1 : 6 - (3 - ((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - ((4 - ((3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチニル) フェニル) プロピル) - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3 H) - オン (化合物 6 8) の合成

【0254】

30

【化39】



40

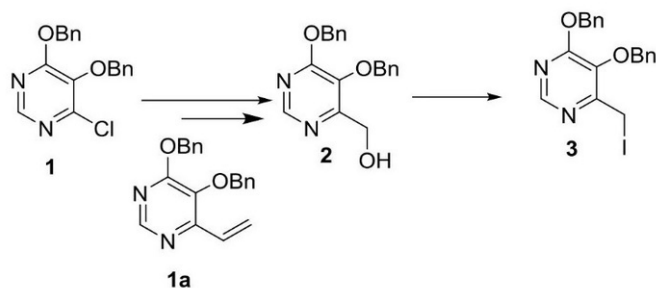
【0255】

工程 1 : 4 , 5 - ビス (ベンジルオキシ) - 6 - (ヨードメチル) ピリミジンの合成

【0256】

50

【化 4 0】



【 0 2 5 7 】

1 (35 g、0.107 mmol) を DMF (350 mL) に溶かした溶液に、トリブチルビニルスズ (37.4 g、0.0117 mol) を添加し、これを窒素で 10 分かけてパージした。この反応混合物に $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_4$ (7.5 g、0.010 mol) を添加し、6 時間かけて 100 °C に加熱した。反応の完了後、反応混合物を冷まし、水で希釈し、 EtOAc (2 × 750 mL) で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製することで、純粋な 1a を無色の液体として得た。収率：23 g、76 %。

【 0 2 5 8 】

1a (23 g、0.072 mol) を $\text{DCM}:\text{MeOH}$ (500 mL) に溶かした溶液を -78 °C に冷却し、オゾンで 30 分間処理した。反応の完了後、反応混合物を酸素で 10 分かけて泡立たせた。硫化ジメチル (12 mL) を添加し、反応混合物を 1 時間撹拌した。反応混合物を -30 °C に暖め、慎重に水素化ホウ素ナトリウム (5.34 g、0.144 mol) を少量ずつ添加し、10 分間撹拌した。溶剤を取り除き、反応混合物をジクロロメタンに溶解し、水 (100 mL) とブライン溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮することで、オフホワイト固形物として 2 を得た。収率：16 g、69.5 %。LC-MS = $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ で算出されたのが 322.36、観察 = 323.2。2 (4 g、0.0124 mol) を DCM (40 mL) に溶かした 0 °C の溶液にトリエチルアミン (2.5 g、0.0248 mol) を添加し、続いてメタンスルホニルクロリド (2.1 g、0.0186 mol) を添加した。反応の完了後、反応混合物を水とブライン溶液で洗浄した。有機質層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで、粗製生成物 4.96 g を得た。

【 0 2 5 9 】

粗製生成物 (4.96 g、0.0124 mol) をアセトン (50 mL) に溶解し、0 °C に冷まし、これに NaI (3.7 g、0.0248 mol) を添加し、0 °C で 30 分間撹拌した。反応の完了後、反応混合物を水に溶解し、 DCM で抽出した。有機質層をブライン溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで、淡黄色固形物として 3 を得た。収率：4.0 g、74.7 %。LC-MS = $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{IN}_2\text{O}_2$ で算出されたのが 432.26、観察 = 433.1。

【 0 2 6 0 】

工程 2：(R)-3-(5,6-ビス(ベンジルオキシ)ピリミジン-4-イル)-2-(4-ヨードフェニル)プロパン-1-オール

【 0 2 6 1 】

10

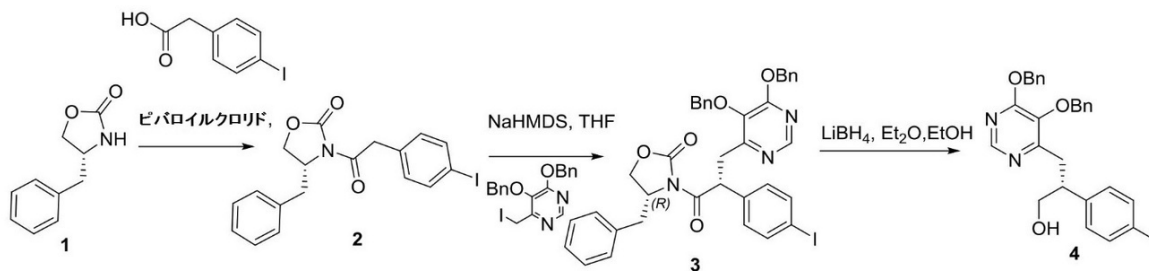
20

30

40

50

【化 4 1】



【0262】

1 (1.7 g、9.5 mmol) をトルエン (20 mL) に溶かした溶液に 4-ヨードフェニル酢酸 (5 g、19.1 mmol) と Et_3N (5.34 mL、38.3 mmol) を添加し、反応混合物を 80℃ で加熱した。この熱い反応混合物に、ピバロイルクロリド (2.31 g、19.1 mmol) をトルエン (5 mL) に溶かした溶液を添加し、2 時間かけて 110℃ に加熱した。反応の完了後、反応混合物を EtOAc で希釈し、10% NaHCO_3 、水、ブライン溶液で洗浄した。有機質層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (230~400 メッシュ、石油エーテル (pet ether) 中で 15~20% EtOAc) により精製することで、2 を得た。収率：2.1 g、77%。LC-MS = $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{INO}_3$ で算出されたのが 421.23、観察 = 非イオン化質量。

【0263】

2 (2.0 g、4.74 mmol) を THF (20 mL) に溶かした溶液を、-78℃ に冷却した。この冷却した反応混合物に、 NaHMDS (THF 中で 1M、4.74 mL、4.74 mmol)、続いて 4,5-ビス(ベンジルオキシ)-6-(ヨードメチル)ピリミジン をゆっくり添加し、反応混合物を 1 時間攪拌した。反応の完了後、反応混合物を飽和 NH_4Cl でクエンチした。層を分離し、有機質層をブライン溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (230~400 メッシュ、石油エーテル中で 15~20% EtOAc) により精製することで、3 を得た。収率：1.8 g、52.3%。LC-MS = $\text{C}_{37}\text{H}_{32}\text{IN}_3\text{O}_5$ で算出されたのが 725.58、観察 = 726.1。

【0264】

3 (1.8 g、2.48 mmol) をジエチルエーテル (10 mL) と EtOH (20 mL) に溶かした溶液を 0℃ に冷まし、 LiBH_4 (THF 中で 2M、12.4 mL、12.4 mmol) を添加し、30 分間攪拌した。反応の完了後、反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチし、水で希釈した。反応混合物を EtOAc (150 mL * 2) で抽出した。組み合わせた有機質層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (230~400 メッシュ、石油エーテル中で 15~20% EtOAc) により精製することで、オフホワイト固形物として 4 を得た。収率：0.9 g、66.6%。LC-MS = $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{IN}_2\text{O}_3$ で算出されたのが 552.41、観察 = 553.1。

【0265】

工程 3：6-(3-((S)-1-フルオロプロパン-2-イル)アミノ)-2-(4-(4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)-5-ヒドロキシピリミジン-4(3H)-オンの合成

【0266】

10

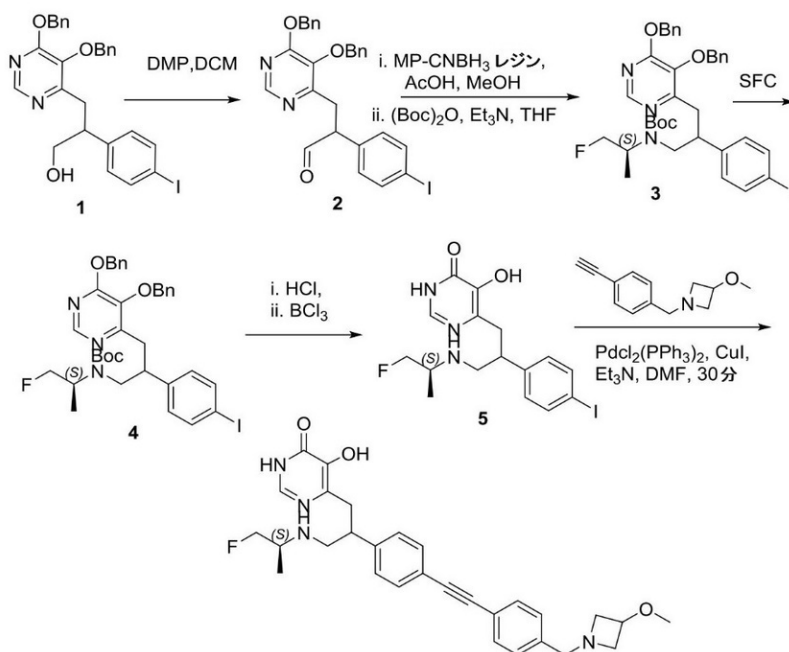
20

30

40

50

【化 4 2】



10

20

【0 2 6 7】

1 (120 g、0.21 mol) を DCM (2.5 L) に溶かした溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン (92 g、0.434 mol) を 0℃ で 20 分間、少量ずつ添加し、反応混合物を 2 時間攪拌した。反応の完了後、反応混合物をセライトベッド上で濾過し、ベッドを DCM で洗浄した。濾液を 10% NaHCO₃、水、ブライン溶液で洗浄した。有機質層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製生成物をシリカゲルに通すことで (230~400 メッシュ、石油エーテル中で 15~20% EtOAc)、2 を得た。収率：(85 g、純度 66%)。LC-MS = C₂₇H₂₃IN₂O₃ で算出されたのが 550.40、観察 = 551.0。

【0 2 6 8】

2 (85 g、0.154 mol) と (S)-1-フルオロプロパン-2-アミンヒドロクロリド (21 g、0.185 mol) を MeOH (800 mL) に溶かした溶液に AcOH (5 mL) を添加し、反応物を 12 時間攪拌した。次いで MP-CNBH₃ レジン (充填量 2.45 mmol/g、64.1 g、0.154 mol) を添加し、反応物を 1 時間攪拌した。反応の完了後、レジンを通し、DCM (200 mL) に 10% MeOH を溶かしたもので洗浄し、濾液を濃縮した。得られた粗製物を DCM に溶解し、10% NaHCO₃ とブライン溶液で洗浄した。有機質層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで、粗製生成物を得た。

【0 2 6 9】

N₂ 下にある、上記粗製生成物 (65 g、0.00116 mol) を THF (700 mL) に溶かした溶液に、Et₃N (21.4 g、0.212 mol) とジ-tert-ブチルジカルボネート (46.3 g、0.212 mol) を添加し、25℃ で 12 時間攪拌した。反応の完了後、反応混合物を水に溶解し、EtOAc (2×500 mL) で抽出した。組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (230~400 メッシュ、石油エーテル中で 15~50% EtOAc) により精製することでラセミ混合物 3 を得て、これをキラルの SFC 精製により分離することで 4a と 4b を得た。収率：(42 g、58%)。4a：異性体 I：17 g。4b：異性体 II：17 g。LC-MS = C₃₀H₃₁FIN₃O₂ で算出されたのが 711.62、観察 = 712.2。

【0 2 7 0】

30

40

50

4b (17 g、0.023 mol) を DCM (200 mL) に溶かした溶液に、1, 4-ジオキサン (200 mL) に 4N HCl を溶かしたものを添加し、反応混合物を 25℃で 14 時間撹拌した。次に反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製生成物を水に溶解し、10% NaHCO₃ で中和させ、EtOAc (500 mL × 2) により抽出した。組み合わせた有機質層をブライン溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。

【0271】

得られた化合物を DCM (100 mL) に入れ、これに BCl₃ (DCM 中で 1M、100 mL) を添加し、反応混合物を 25℃で 2 時間撹拌した。反応の完了後、反応混合物を注意深く MeOH (100 mL) でクエンチし、撹拌した。10 分間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製生成物を DCM で粉状にし、固形物を濾過し、乾燥させることで、白色固形物として純粋な 5 を得た。収率：(10.5 g、94%)。LC-MS = C₁₆H₁₉FIN₃O₂ で算出されたのが 431.25、観察 = 432.1。

【0272】

5 (10.5 g、0.024 mol) と 1-(4-エチニルベンジル)-3-メトキシアゼチジン (9.79 g、0.048 mol) を DMF (60 mL) に溶かした溶液に、Et₃N (33.9 mL、0.243 mol) を添加し、反応混合物を 10 分かけて窒素下で脱気した。次いで PdCl₂(PPh₃)₂ (0.34 g、0.00048 mol)、CuI (0.27 g、0.0014 mol) を添加し、反応混合物を 25℃で 30 分間撹拌した。反応の完了後、反応混合物をセライトベッド上で濾過し、ベッドを過剰量の EtOAc で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、粗製生成物を分取 HPLC 精製により精製し [YMC-ACTUS-TRIART C18 (250 × 30) mm (5 μm)、ACN/水 (A) と 0.1% HCOOH (B) の流量 = 20 mL/分、λ = 210 nm、0~15 分で 8~20% (B)、16 分で 100% の段階的な勾配を使用。t_R = 14.7]、分画を凍結乾燥することで、純粋な表題化合物をオフホワイト固形物として得た。収率：(4.8 g、39.3%)。LC-MS = C₂₉H₃₃FN₄O₃ で算出されたのが 504.61、観察 = 505.3。

【0273】

実施例 1 に記載されるのと同様の有機合成のほか、当業者に既知の他の技法に従い、市販の化学物質および／または化学文献文学に記載の化合物から出発して、本明細書に記載の化合物を作成した。各化合物に関する LC-MS データを表 1 に示す。

【0274】

II. 生物学的評価

実施例 1：化合物とメタロプロテインモジュレーターをスクリーニングするインビトロアッセイ

バクテリア感受性試験

臨床・検査標準協会 (CLSI) のガイドラインに従い、ブロス微量希釈方法により最小阻止濃度 (MIC) を求めた。簡潔に説明すると、有機懸濁液を 0.5 McFarland 標準に調整し、 $3 \times 10^5 \sim 7 \times 10^5$ コロニー形成単位 (CFU)/mL の最終接種物を産生した。薬物希釈物と接種物を、カチオン調整した滅菌ミューラー・ヒントンブロス (Beckton Dickinson) の中で作成した。接種物体積 100 μL を、2 倍系列希釈の薬物を含むブロス 100 μL を含有するウェルに添加した。接種した微量希釈トレイをすべて、35℃で 18~24 時間、周囲雰囲気中でインキュベートした。インキュベーション後、目視可能な成長発育 (OD_{600nm} < 0.05) を妨げた薬物の最低濃度を MIC として記録した。CLSI ガイドラインに従い、研究所で品質管理されている株とレボフロキサシン、規定の MIC スペクトルを持つ化合物を使用することで、アッセイのパフォーマンスをモニタリングした。

【0275】

本開示の実施形態における化合物を対象に選択した細菌に対する典型的なインビトロアッセイのデータを表 2 に示す。

【 0 2 7 6 】

【表 2 - 1】

表 2

化合物 No.	<i>E. coli</i> MIC	<i>K. pneumoniae</i> MIC
1	B	B
2	A	A
3	A	A
4	A	A
5	B	B
6	B	D
7	B	B
8	A	B
9	B	C
10	A	B
11	A	B
12	B	B
14	A	A
15	A	A
16	A	B
17	A	A
18	B	D
19	A	B
20	A	B
21	B	B
22	A	B
23	A	B
24	A	B
25	B	B
26	B	D
27	B	B
28	B	D
29	A	B
30	B	C
31	A	B
32	A	B
33	A	A
34	A	B
35	A	A
36	A	B
37	A	B
38	A	B
39	A	B
40	B	C
41	B	B
42	A	B
43	A	B
44	A	B
45	B	C
46	A	B
47	B	B
48	A	B
49	A	B
50	B	B
51	B	C

化合物 No.	<i>E. coli</i> MIC	<i>K. pneumoniae</i> MIC
52	B	C
53	B	C
54	B	B
55	B	D
56	B	C
57	B	C
58	B	D
59	B	C
60	B	C
61	B	D
62	B	D
63	B	D
64	B	C
65	A	B
66	A	B
67	A	B
68	A	A
69	A	C
70	A	A
71	A	A
72	A	B
73	A	A
74	A	A
75	A	A
76	A	B
77	B	C
78	B	B
79	A	B
80	A	A
81	A	A
82	A	A
83	A	A
84	A	B
85	A	B
86	A	B
87	B	C
89	A	B
90	A	B
91	A	A
92	A	A
93	A	A
94	A	B
95	A	B
96	A	A
97	A	B
98	A	B
99	A	A
100	A	A
101	A	B
102	A	A

【 0 2 7 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

化合物 No.	<i>E. coli</i> MIC	<i>K. pneumoniae</i> MIC
103	A	B
104	A	A
105	A	A
106	B	C
107	A	A
108	A	B
109	A	B
110	A	B
111	A	B
112	A	B
113	B	C
114	B	B
115	A	A
116	B	B
117	A	A
118	A	B
119	A	B
120	B	D
121	B	C
122	A	B
123	A	B
124	B	B
125	B	D
126	B	C
127	B	B
128	B	C
129	B	C
130	B	C
131	B	B
132	A	B
133	A	A
134	C	D
135	B	C
136	D	D
137	B	C
138	B	B
139	A	A
140	A	B
141	A	B
142	A	A
143	A	B
144	B	C
145	B	C
146	B	C
147	B	B
148	B	C
149	B	C
150	B	C
151	B	C
152	A	B
153	A	B
154	C	D

化合物 No.	<i>E. coli</i> MIC	<i>K. pneumoniae</i> MIC
155	B	D
156	D	D
157	B	B
158	B	B
159	A	B
160	A	B
162	B	C
163	A	B
164	B	C
165	B	B
166	A	B
167	A	B
168	B	D
169	A	B
170	B	D
171	A	B
172	A	A
173	A	B
174	A	B
175	B	C
176	A	B
177	A	C
178	B	B
179	B	B
180	C	C
181	B	A
182	B	C
183	A	B
184	B	C
185	B	C
186	A	B
187	A	B
188	A	B
189	A	B
190	A	A
191	A	B
192	B	C
193	B	C
194	B	C
195	B	C
196	B	D
197	C	D
198	C	D
199	B	C
200	B	D
201	B	D
202	B	D
203	B	D
204	C	D
205	B	D
206	B	C
207	B	C

10

20

30

40

【 0 2 7 8 】

50

【表 2 - 3】

化合物 No.	<i>E. coli</i> MIC	<i>K. pneumoniae</i> MIC
208	B	D
209	B	D
210	B	C
211	C	D
212	D	D
214	C	D
215	A	A
216	A	A
217	A	A
218	A	B
219	A	B
220	A	A
221	A	B
222	A	A
223	A	A
224	B	C
225	A	B
226	A	B
227	B	D
228	A	A
229	B	D
230	A	B
231	A	B
232	A	B
233	B	C
234	A	B
235	A	B
236	A	A
237	A	A
238	A	A
239	A	A
240	A	B
241	B	C
242	A	B
243	A	B
244	B	C
245	A	B
246	B	C
247	B	C
248	A	B
249	B	B
250	A	B
251	A	B
252	A	B
253	B	D
254	A	B

化合物 No.	<i>E. coli</i> MIC	<i>K. pneumoniae</i> MIC
255	A	B
256	A	C
257	B	B
258	B	C
259	B	D
260	B	C
261	B	D
262	C	D
263	D	D
264	D	D
265	A	C
266	B	C
267	B	C
268	B	C
269	B	B
270	B	B
271	A	B
273	A	B
275	A	B
276	B	B
277	A	B
278	A	A
279	A	B
280	A	A
281	A	B
282	A	B
283	A	B
285	A	A
287	B	C
288	B	C
289	A	A
292	B	C
293	A	B
294	A	A
295	A	A
296	C	D
297	C	D
298	D	D
299	A	B
300	A	A
301	A	A
302	A	A
303	A	B
304	A	B
305	A	A

注: 微生物活性データを以下の範囲内でデザインする:

A: $\leq 1 \mu\text{g/mL}$

C: $> 8.0 \mu\text{g/mL} \sim \leq 32 \mu\text{g/mL}$

B: $> 1 \mu\text{g/mL} \sim \leq 8.0 \mu\text{g/mL}$

D: $> 32 \mu\text{g/mL}$

【0279】

L p x C 結合アッセイ

大腸菌 L p x C に対する IC₅₀ 値を、先述の J. Med. Chem. 2012, 55, 1662-1670 のような Rapid Fire MS アッセイを使用して求めた。

【0280】

表 3 は、本開示の実施形態における化合物を対象とする大腸菌 L p x C に対する典型的なインビトロアッセイのデータである。

【0281】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3

化合物 No.	<i>E. coli</i> LpxC IC ₅₀
7	A
14	B
17	A
19	D
20	A
23	B
38	A
43	B
44	B
54	B
56	B
57	B
60	B
61	C
62	D
63	D
64	B
65	A
68	B
71	B
101	B
130	A
135	D
138	B
139	A
141	A
145	D
148	B
149	D
169	A
171	A

化合物 No.	<i>E. coli</i> LpxC IC ₅₀
172	A
173	B
174	B
177	B
191	A
192	B
193	A
194	B
199	B
200	D
201	B
202	B
203	D
205	D
206	D
208	C
209	B
210	B
211	B
212	D
240	A
241	B
242	B
287	B
288	B
289	A
296	B
297	B
298	D
299	A

注: IC₅₀ データを以下の範囲内でデザインする

A: ≤ 10 nM

C: > 50 nM ~ ≤ 100 nM

B: > 10 nM ~ ≤ 50 nM

D: > 100 nM ~ 1 μM

【 0 2 8 2 】

Ⅰ Ⅰ Ⅰ . 医薬剤形の調製

実施例 1 : 経口カプセル

有効成分は、式 (Ⅰ) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグである。経口投与用のカプセル剤を、有効成分 1 ~ 1 0 0 0 m g をデンプンなどの適切な粉末配合物と混合することにより調製する。経口投与に適したハードゼラチンカプセルなどの経口投薬ユニットに混合物を組み込む。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	13/10	(2006.01)	A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	1 0 1
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
C 0 7 D	403/10	(2006.01)	C 0 7 D	403/10	
C 0 7 D	403/12	(2006.01)	C 0 7 D	403/12	
C 0 7 D	403/14	(2006.01)	C 0 7 D	403/14	
C 0 7 D	405/14	(2006.01)	C 0 7 D	405/14	
C 0 7 D	409/10	(2006.01)	C 0 7 D	409/10	
C 0 7 D	409/12	(2006.01)	C 0 7 D	409/12	
C 0 7 D	413/10	(2006.01)	C 0 7 D	413/10	
C 0 7 D	413/14	(2006.01)	C 0 7 D	413/14	
C 0 7 D	471/04	(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 8 X
C 0 7 D	487/04	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 3 8
C 0 7 D	491/048	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 4
C 0 7 D	491/107	(2006.01)	C 0 7 D	491/048	
			C 0 7 D	491/107	

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

ニア州 サンディエゴ サイエンス・センター・ドライブ 1 0 5 7 8 スイート 2 0 5

(72)発明者 ナムマルワール, バスカー

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ サイエンス・センター・ドライブ
1 0 5 7 8 スイート 2 0 5

(72)発明者 リ, シャオミン

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ サイエンス・センター・ドライブ
1 0 5 7 8 スイート 2 0 5

(72)発明者 ペレス, クリスチャン

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ サイエンス・センター・ドライブ
1 0 5 7 8 スイート 2 0 5

(72)発明者 ブエルタ, デビッド ティー.

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ サイエンス・センター・ドライブ
1 0 5 7 8 スイート 2 0 5

(72)発明者 ユール, イアン

イギリス国 オーエックス1 4 4アールゼット オックスフォードシャー州 アビンドン ミルトン
・パーク イノベーション・ドライブ 1 1 4

(72)発明者 フォークナー, アデル

イギリス国 オーエックス1 4 4アールゼット オックスフォードシャー州 アビンドン ミルトン
・パーク イノベーション・ドライブ 1 1 4

(72)発明者 アトン, ハリィ

イギリス国 オーエックス1 4 4アールゼット オックスフォードシャー州 アビンドン ミルトン
・パーク イノベーション・ドライブ 1 1 4

(72)発明者 パークス, アラスデア

イギリス国 オーエックス1 4 4アールゼット オックスフォードシャー州 アビンドン ミルトン
・パーク イノベーション・ドライブ 1 1 4

(72)発明者 コンヴェールーレニエ, セルジュ

イギリス国 オーエックス1 4 4アールゼット オックスフォードシャー州 アビンドン ミルトン
・パーク イノベーション・ドライブ 1 1 4

(72)発明者 サウジー, ミシェル

イギリス国 オーエックス1 4 4アールゼット オックスフォードシャー州 アビンドン ミルトン
・パーク イノベーション・ドライブ 1 1 4

審査官 阿久津 江梨子

- (56)参考文献 国際公開第2017/083431 (WO, A2)
国際公開第2020/102572 (WO, A1)
国際公開第2018/208987 (WO, A2)
国際公開第2017/083434 (WO, A1)
特表2006-519772 (JP, A)
特表2016-535758 (JP, A)
国際公開第2012/151567 (WO, A1)
特表2015-524457 (JP, A)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07D
A61K
A61P
Caplus/REGISTRY (STN)