

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-515571

(P2020-515571A)

(43) 公表日 令和2年5月28日(2020.5.28)

(51) Int.Cl.

C07D 205/04 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 401/06 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01)  
A61K 31/4523 (2006.01)

F 1

C07D 205/04  
C07D 401/14  
C07D 401/06  
C07D 401/12  
A61K 31/4523

テーマコード(参考)

4C063  
4C084  
4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 98 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-553080 (P2019-553080)  
(86) (22) 出願日 平成30年3月30日 (2018.3.30)  
(85) 翻訳文提出日 令和1年11月13日 (2019.11.13)  
(86) 國際出願番号 PCT/US2018/025417  
(87) 國際公開番号 WO2018/183857  
(87) 國際公開日 平成30年10月4日 (2018.10.4)  
(31) 優先権主張番号 62/479,520  
(32) 優先日 平成29年3月31日 (2017.3.31)  
(33) 優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

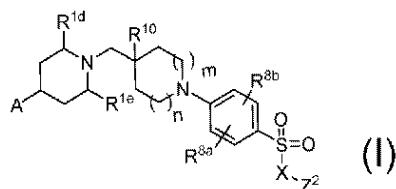
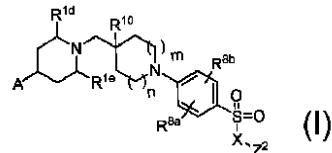
(71) 出願人 503249418  
ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ オブ ミシガン  
アメリカ合衆国 ミシガン 48109-  
2590, アン アーバー, ヒューロン パークウェイ 1600, 2エヌディイー フロアー  
(74) 代理人 100078282  
弁理士 山本 秀策  
(74) 代理人 100113413  
弁理士 森下 夏樹  
(74) 代理人 100181674  
弁理士 飯田 貴敏  
(74) 代理人 100181641  
弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】共有結合性メニン阻害剤としてのビペリジン

## (57) 【要約】

本開示は、式(I)により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供し、A、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、R<sup>1d</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>10</sup>、X、Z<sup>2</sup>、mおよびnは、本明細書に記載のように定義されている通りである。本開示は、メニン阻害に応答する状態または障害、例えばがんを処置するために使用する、式(I)の化合物も提供する。上記疾患または状態としては、がんの他、例えば、白血病、慢性自己免疫障害、炎症状態、増殖性障害、敗血症またはウイルス感染症が挙げられる。

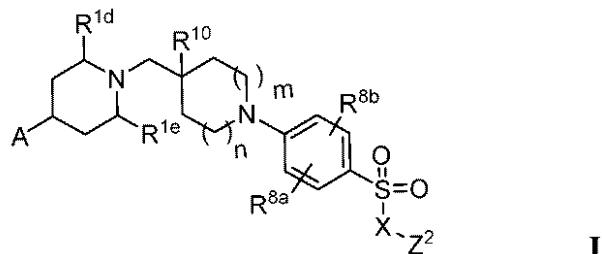


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :

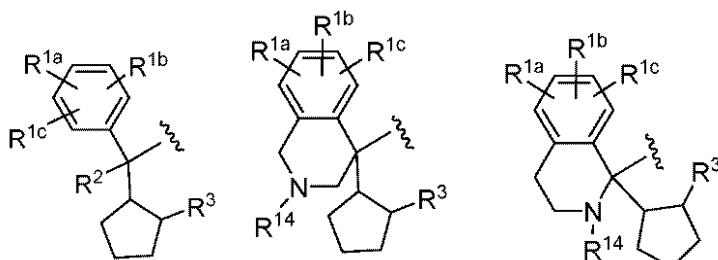
## 【化 3 8】



を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物であって、式中、

A は、

## 【化 3 9】



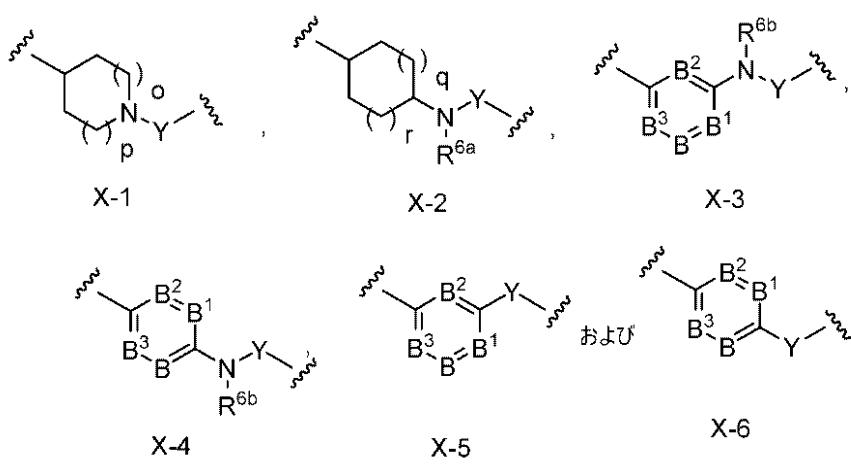
A-1 , A-2 および A-3 ;

からなる群より選択され、

R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup> および R<sup>1c</sup> は、それぞれ、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> ハロアルキルおよび C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルコキシからなる群より独立して選択され、R<sup>1d</sup> および R<sup>1e</sup> は、水素および C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルからなる群より独立して選択され、R<sup>2</sup> は、ヒドロキシ、アミノ、シアノおよび -CH<sub>2</sub>R<sup>4</sup> からなる群より選択され、R<sup>3</sup> は、水素、-OC(=O)NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>、-NHCO(=O)R<sup>5</sup> および -NHZ<sup>1</sup> からなる群より選択され、R<sup>4</sup> は、アミノ、必要に応じて置換されているアリール、および必要に応じて置換されているヘテロアリールからなる群より選択され、R<sup>5</sup> は、-NR<sup>12a</sup>R<sup>12b</sup>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルコキシおよび C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルからなる群より選択され、

X は、

## 【化 4 0】



50

からなる群より選択され、

Yは、Z<sup>2</sup>に結合しており、または、

Xは存在せず、

Yは、-C(=O)-および-S(=O)<sub>2</sub>-からなる群より選択され、

R<sup>6</sup><sup>a</sup>およびR<sup>6</sup><sup>b</sup>は、水素およびC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルからなる群より独立して選択され、

m、n、o、p、qおよびrは、それぞれ独立して、0、1、2または3であり、

Z<sup>1</sup>は、-C(=O)R<sup>7</sup>および-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>からなる群より選択され、

Z<sup>2</sup>は、-CH=CHR<sup>1~3</sup>、-CCR<sup>1~3</sup>、-CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>Br、-CH<sub>2</sub>I、アルキル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、および必要に応じて置換されているシクロアルキルからなる群より選択され

10

、但し、R<sup>3</sup>が水素、-OC(=O)NR<sup>1~1</sup><sup>a</sup>R<sup>1~1</sup><sup>b</sup>または-NHC(=O)R<sup>5</sup>である場合、Z<sup>2</sup>は、-CH=CHR<sup>1~3</sup>、-CCR<sup>1~3</sup>、-CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>Brまたは-CH<sub>2</sub>Iであり、

R<sup>7</sup>は、-CH=CHR<sup>1~3</sup>、-CCR<sup>1~3</sup>、-CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>Brおよび-CH<sub>2</sub>Iからなる群より選択され、

R<sup>8</sup><sup>a</sup>およびR<sup>8</sup><sup>b</sup>は、水素、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>ハロアルキルおよびC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコキシからなる群より独立して選択され、

R<sup>9</sup><sup>a</sup>は、水素、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>ハロアルキルおよびC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコキシからなる群より選択され、

R<sup>1~0</sup>は、水素、ハロ、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルおよびヒドロキシからなる群より選択され、

R<sup>1~1</sup><sup>a</sup>およびR<sup>1~1</sup><sup>b</sup>は、水素およびC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルからなる群より独立して選択され、または、

R<sup>1~1</sup><sup>a</sup>およびR<sup>1~1</sup><sup>b</sup>は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、4-から7-員環ヘテロシクロを形成し、

R<sup>1~2</sup><sup>a</sup>およびR<sup>1~2</sup><sup>b</sup>は、水素およびC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルからなる群より独立して選択され、または、

R<sup>1~2</sup><sup>a</sup>およびR<sup>1~2</sup><sup>b</sup>が、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、4-から7-員環ヘテロシクロを形成し、

R<sup>1~3</sup>は、水素、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルおよび(アミノ)アルキルからなる群より選択され、

R<sup>1~4</sup>は、水素およびC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルからなる群より選択され、

B、B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>およびB<sup>3</sup>は、それぞれ、=CR<sup>9</sup><sup>a</sup>-および=N-からなる群より独立して選択され、

但し、B、B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>およびB<sup>3</sup>のうちの少なくとも1つは、=CR<sup>9</sup><sup>a</sup>-である、

化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

### 【請求項2】

Xが、X-1、X-2、X-3、X-4、X-5およびX-6からなる群より選択され、

Z<sup>2</sup>が、-CH=CHR<sup>1~3</sup>、-CCR<sup>1~3</sup>、-CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>Br、-CH<sub>2</sub>Iからなる群より選択され、

R<sup>3</sup>が、水素、-OC(=O)NR<sup>1~1</sup><sup>a</sup>R<sup>1~1</sup><sup>b</sup>および-NHC(=O)R<sup>5</sup>からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

30

### 【請求項3】

Xが存在せず、

Z<sup>2</sup>が、アルキル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、および必要に応じて置換されているシクロアルキルからなる群より選択され、

R<sup>3</sup>が-NHZ<sup>1</sup>である、請求項1に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩も

50

しくは溶媒和物。

**【請求項 4】**

X が存在せず、

Z<sup>2</sup> が、 - C H = C H R<sup>1</sup> R<sup>3</sup> および - C = C R<sup>1</sup> R<sup>3</sup> からなる群より選択され、

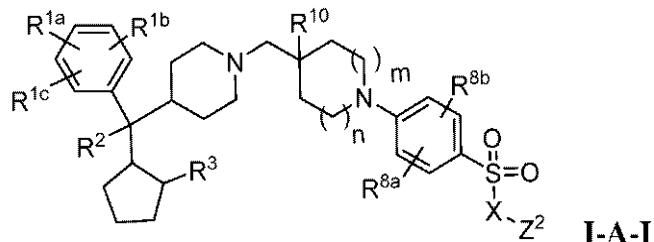
R<sup>3</sup> が、水素、 - O C ( = O ) N R<sup>1</sup> R<sup>1</sup><sup>a</sup> R<sup>1</sup> R<sup>1</sup><sup>b</sup> および - N H C ( = O ) R<sup>5</sup> からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

**【請求項 5】**

式 I - A - I :

**【化 4 1】**

10



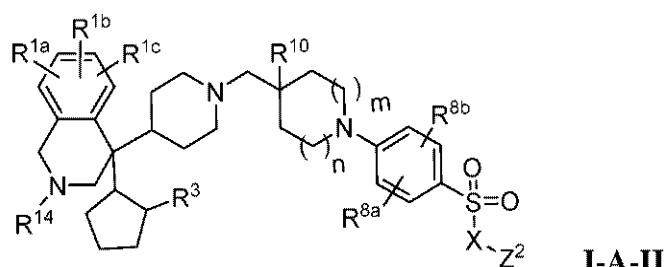
を有する、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

**【請求項 6】**

20

式 I - A - I I :

**【化 4 2】**



30

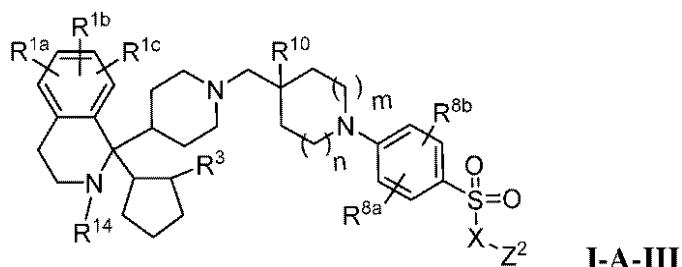
を有する、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

**【請求項 7】**

式 I - A - I I I :

**【化 4 3】**

40

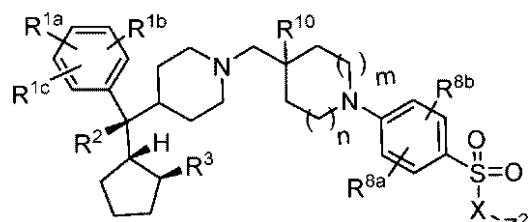


を有する、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

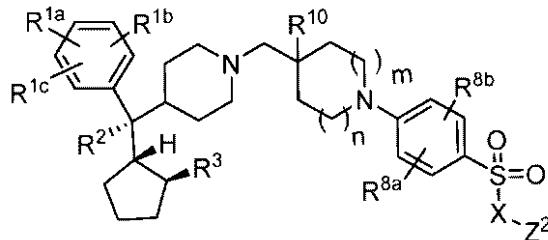
**【請求項 8】**

以下：

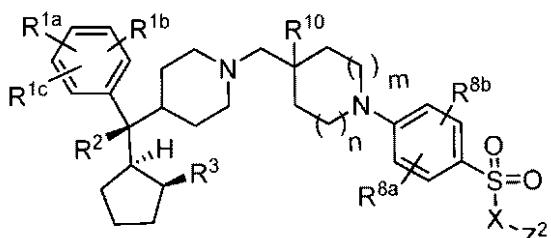
## 【化44】



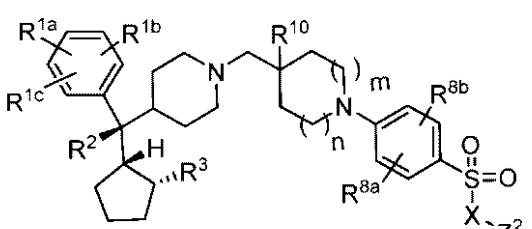
式II



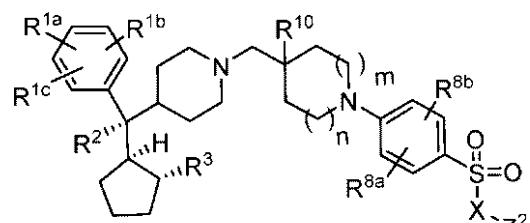
式III



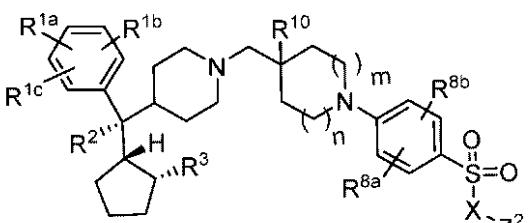
式IV



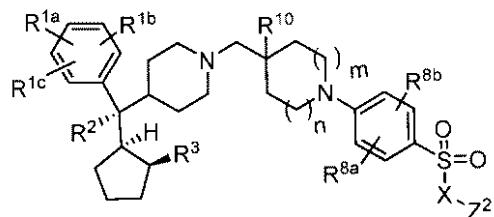
式V



式VI



式VII



式VIII

からなる群より選択される、請求項5に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項9】

mおよびnが0である、請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項10】

mおよびnが1である、請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

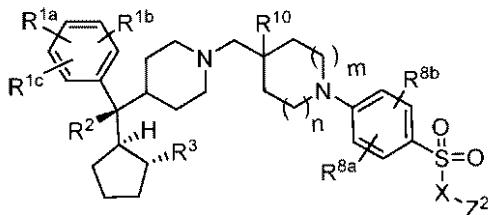
## 【請求項11】

R<sup>8a</sup>およびR<sup>8b</sup>が、水素である、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項12】

式X：

および



式IX

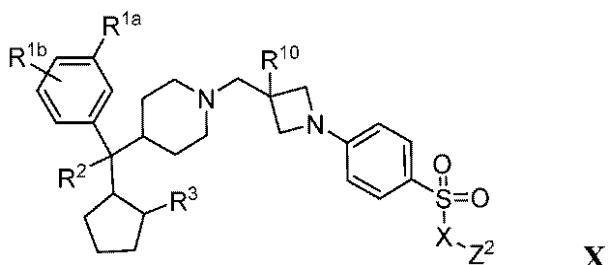
10

20

30

40

## 【化45】



を有し、式中、

10

Xは、X-1、X-2、X-3、X-4、X-5およびX-6からなる群より選択され、  
または、

Xは存在せず、

Z<sup>2</sup>は、-CH=CHR<sup>1</sup><sup>3</sup>および-C(=O)R<sup>1</sup><sup>1</sup><sup>a</sup>R<sup>1</sup><sup>1</sup><sup>b</sup>からなる群より選択され、

R<sup>3</sup>は、-OC(=O)NR<sup>1</sup><sup>1</sup><sup>a</sup>R<sup>1</sup><sup>1</sup><sup>b</sup>および-NHC(=O)R<sup>5</sup>からなる群より選択される、

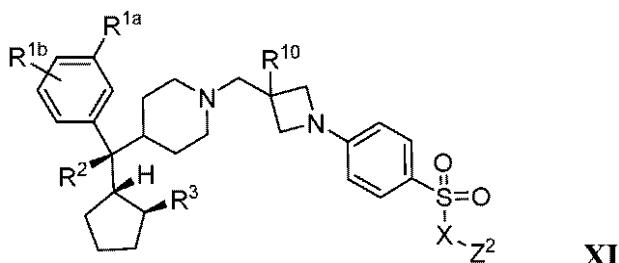
請求項1に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項13】

式X I :

## 【化46】

20



を有する、請求項1、2もしくは12のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項14】

30

XがX-1である、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項15】

oおよびpが、0である、請求項14に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項16】

oおよびpが、1である、請求項14に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項17】

XがX-2である、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

40

## 【請求項18】

qおよびrが、0である、請求項17に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項19】

qおよびrが、1である、請求項17に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項20】

XがX-3である、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

50

**【請求項 2 1】**

B、B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>およびB<sup>3</sup>が、=CR<sup>9a</sup>-である、請求項20に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

**【請求項 2 2】**

XがX-4である、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

**【請求項 2 3】**

B、B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>およびB<sup>3</sup>が、=CR<sup>9a</sup>-である、請求項22に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

**【請求項 2 4】**

XがX-5である、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

**【請求項 2 5】**

B、B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>およびB<sup>3</sup>が、=CR<sup>9a</sup>-である、請求項24に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

**【請求項 2 6】**

XがX-6である、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

**【請求項 2 7】**

B、B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>およびB<sup>3</sup>が、=CR<sup>9a</sup>-である、請求項26に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

**【請求項 2 8】**

R<sup>9a</sup>が水素である、請求項21、23、25もしくは27のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

**【請求項 2 9】**

R<sup>3</sup>が、-OC(=O)NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>である、請求項1、2もしくは4から28のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

**【請求項 3 0】**

R<sup>11a</sup>が-CH<sub>3</sub>であり、R<sup>11b</sup>が水素である、請求項29に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

**【請求項 3 1】**

R<sup>3</sup>が、-NHCO(=O)R<sup>5</sup>である、請求項1、2もしくは4から28のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

**【請求項 3 2】**

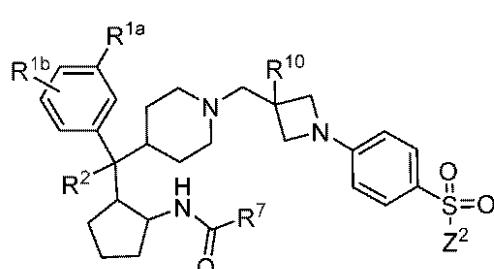
R<sup>5</sup>が、-OCH<sub>3</sub>および-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>からなる群より選択される、請求項31に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

**【請求項 3 3】**

Z<sup>2</sup>が、-CH=CH<sub>2</sub>および-C≡CHからなる群より選択される、請求項1から32のいずれか一項に記載の化合物。

**【請求項 3 4】**

式XII：

**【化47】**

XII

10

20

30

40

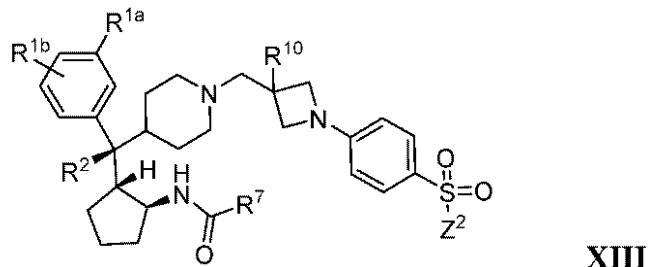
50

を有し、式中、 $Z^2$  が、アルキル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、および必要に応じて置換されているシクロアルキルからなる群より選択される、請求項 5 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

**【請求項 3 5】**

式 X I I I :

**【化 4 8】**



を有する、請求項 3 4 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

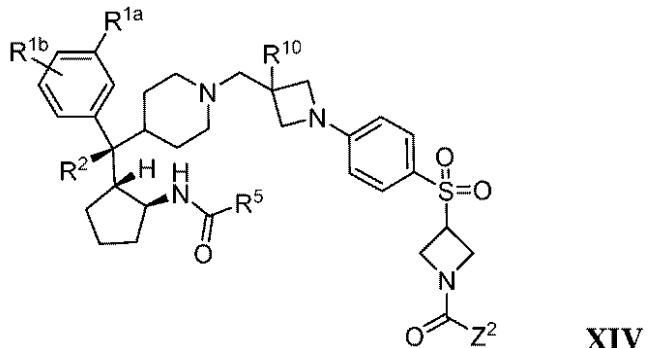
**【請求項 3 6】**

$R^7$  が  $-CH=CH_2$  である、請求項 3 4 もしくは 3 5 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

**【請求項 3 7】**

式 X I V :

**【化 4 9】**



を有する、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

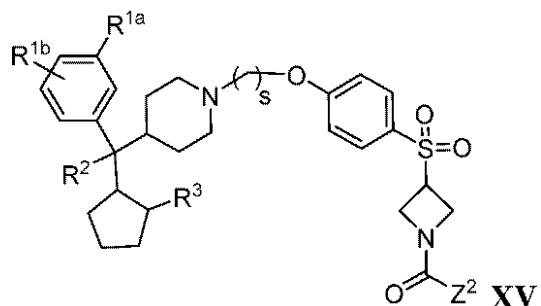
**【請求項 3 8】**

$R^5$  が  $-OMe$  である、請求項 3 7 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

**【請求項 3 9】**

式 X V :

**【化 5 0】**



を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物であって、式中、

10

20

30

40

50

$R^{1a}$  および  $R^{1b}$  は、それぞれ、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、 $C_{1~4}$  アルキル、 $C_{1~4}$  ハロアルキルおよび  $C_{1~4}$  アルコキシからなる群より独立して選択され、

$R^2$  は、ヒドロキシ、アミノ、シアノおよび  $-CH_2R^4$  からなる群より選択され、

$R^3$  は、水素、 $-OC(=O)NR^{11a}R^{11b}$ 、 $-NHC(=O)R^5$  および  $-NHZ^1$  からなる群より選択され、

$R^4$  は、アミノ、必要に応じて置換されているアリール、および必要に応じて置換されているヘテロアリールからなる群より選択され、

$R^5$  は、 $-NR^{12a}R^{12b}$ 、 $C_{1~4}$  アルコキシおよび  $C_{1~4}$  アルキルからなる群より選択され、

10

$Z^1$  は、 $-C(=O)R^7$  および  $-S(=O)_2R^7$  からなる群より選択され、

$Z^2$  は、 $-CH=CHR^{13}$ 、 $-CC(R^{13})_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2I$ 、アルキル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、および必要に応じて置換されているシクロアルキルからなる群より選択され、

但し、 $R^3$  が、水素、 $-OC(=O)NR^{11a}R^{11b}$  または  $-NHC(=O)R^5$  である場合、 $Z^2$  は、 $-CH=CHR^{13}$ 、 $-CC(R^{13})_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$  または  $-CH_2I$  であり、

$R^7$  は、 $-CH=CHR^{13}$ 、 $-CC(R^{13})_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$  および  $-CH_2I$  からなる群より選択され、

20

$R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、水素および  $C_{1~4}$  アルキルからなる群より独立して選択され、または、

$R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、4-から7-員環ヘテロシクロを形成し、

$R^{12a}$  および  $R^{12b}$  は、水素および  $C_{1~4}$  アルキルからなる群より独立して選択され、または、

$R^{12a}$  および  $R^{12b}$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、4-から7-員環ヘテロシクロを形成し、

$R^{13}$  は、水素、 $C_{1~4}$  アルキルおよび(アミノ)アルキルからなる群より選択され、 $s$  は、2、3、4 または 5 である、

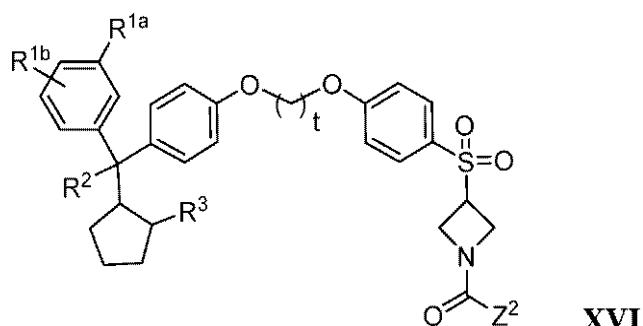
30

化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

#### 【請求項 40】

式 X V I :

#### 【化 51】



40

を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物であって、式中、

$R^{1a}$  および  $R^{1b}$  は、それぞれ、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、 $C_{1~4}$  アルキル、 $C_{1~4}$  ハロアルキルおよび  $C_{1~4}$  アルコキシからなる群より独立して選択され、

$R^2$  は、ヒドロキシ、アミノ、シアノおよび  $-CH_2R^4$  からなる群より選択され、

$R^3$  は、水素、 $-OC(=O)NR^{11a}R^{11b}$ 、 $-NHC(=O)R^5$  および  $-NHZ^1$  からなる群より選択され、

50

$R^4$  は、アミノ、必要に応じて置換されているアリール、および必要に応じて置換されているヘテロアリールからなる群より選択され、

$R^5$  は、 $-NR^{1\sim 2a}R^{1\sim 2b}$ 、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシおよび $C_{1\sim 4}$ アルキルからなる群より選択され、

$Z^1$  は、 $-C(=O)R^7$  および  $-S(=O)_2R^7$  からなる群より選択され、

$Z^2$  は、 $-CH=CHR^{1\sim 3}$ 、 $-CCR^{1\sim 3}$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2I$ 、アルキル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、および必要に応じて置換されているシクロアルキルからなる群より選択され、

但し、 $R^3$  が、水素、 $-OC(=O)NR^{1\sim 1a}R^{1\sim 1b}$  または  $-NH C(=O)R^5$  である場合、 $Z^2$  は、 $-CH=CHR^{1\sim 3}$ 、 $-CCR^{1\sim 3}$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$  または  $-CH_2I$  であり、

$R^7$  は、 $-CH=CHR^{1\sim 3}$ 、 $-CCR^{1\sim 3}$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$  および  $-CH_2I$  からなる群より選択され、

$R^{1\sim 1a}$  および  $R^{1\sim 1b}$  は、水素および $C_{1\sim 4}$ アルキルからなる群より独立して選択され、または、

$R^{1\sim 1a}$  および  $R^{1\sim 1b}$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、4-から7-員環ヘテロシクロを形成し、

$R^{1\sim 2a}$  および  $R^{1\sim 2b}$  は、水素および $C_{1\sim 4}$ アルキルからなる群より独立して選択され、または、

$R^{1\sim 2a}$  および  $R^{1\sim 2b}$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、4-から7-員環ヘテロシクロを形成し、

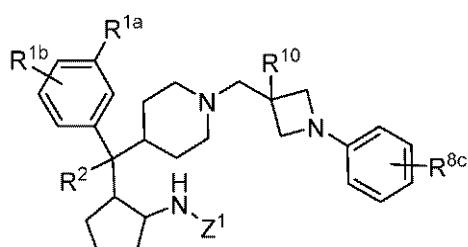
$R^{1\sim 3}$  は、水素、 $C_{1\sim 4}$ アルキルおよび(アミノ)アルキルからなる群より選択され、 $t$  は、2、3、4 または 5 である、

化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

#### 【請求項 4 1】

式 X V I I :

#### 【化 5 2】



XVII

を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物であって、式中、 $R^{1\sim a}$  および  $R^{1\sim b}$  は、それぞれ、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキルおよび $C_{1\sim 4}$ アルコキシからなる群より独立して選択され、

$R^2$  は、ヒドロキシ、アミノ、シアノおよび $-CH_2R^4$  からなる群より選択され、

$R^4$  は、アミノ、必要に応じて置換されているアリール、および必要に応じて置換されているヘテロアリールからなる群より選択され、

$Z^1$  は、 $-C(=O)R^7$  および  $-S(=O)_2R^7$  からなる群より選択され、

$R^7$  は、 $-CH=CHR^{1\sim 3}$ 、 $-CCR^{1\sim 3}$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$  および  $-CH_2I$  からなる群より選択され、

$R^{1\sim 0}$  は、水素、ハロ、 $C_{1\sim 4}$ アルキルおよびヒドロキシからなる群より選択され、

$R^{8c}$  は、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキルおよび $C_{1\sim 4}$ アルコキシからなる群より選択される、

化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

#### 【請求項 4 2】

10

20

30

40

50

$R^2$  がシアノである、請求項 1 から 4 1 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

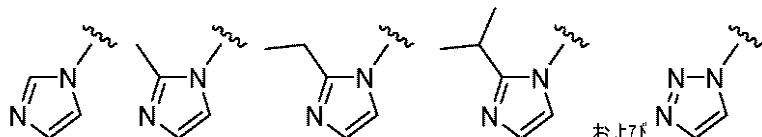
【請求項 4 3】

$R^2$  が -  $C H_2 R^4$  であり、 $R^4$  が、必要に応じて置換されているヘテロアリールである、請求項 1 から 4 1 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 4 4】

$R^4$  が、

【化 5 3】



10

である、請求項 4 3 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 4 5】

$R^{10}$  が水素である、請求項 1 から 4 4 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 4 6】

$R^{10}$  がフルオロである、請求項 1 から 4 4 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 4 7】

$R^{1a}$  および  $R^{1b}$  が、水素およびハロゲンからなる群より独立して選択される、請求項 1 から 4 6 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 4 8】

$Z^2$  が -  $C H = C H R^{13}$  であり、 $R^{13}$  が、水素および  $C_{1~4}$  アルキルからなる群より選択される、請求項 1 から 3 3、3 7 から 4 0、もしくは 4 2 から 4 7 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 4 9】

$Z^2$  が -  $C H = C H R^{13}$  であり、  
 $R^{13}$  が -  $C H_2 - N R^{22c} R^{22d}$  であり、  
 $R^{22c}$  および  $R^{22d}$  が、それぞれ、水素および  $C_{1~4}$  アルキルからなる群より独立して選択され、または、  
 $R^{22c}$  および  $R^{22d}$  が、一緒になって、4 - から 8 - 員環の必要に応じて置換されているヘテロシクロを形成する、請求項 1 から 3 3、3 7 から 4 0、もしくは 4 2 から 4 7 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 5 0】

表 1 の化合物のいずれか 1 つまたは複数である、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 5 1】

メチル( ( 1 S , 2 R ) - 2 - ( ( S ) - シアノ( 1 - ( 3 - ( 4 - ( ( 1 - ( ( E ) - 4 - ( ジメチルアミノ ) ブタ - 2 - エノイル ) アゼチジン - 3 - イル ) スルホニル ) フエノキシ ) プロピル ) ピペリジン - 4 - イル ) ( 3 - フルオロフェニル ) メチル ) シクロペンチル ) カルバメートである、請求項 3 9 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 5 2】

メチル( ( 1 S , 2 R ) - 2 - ( ( R ) - ( 4 - ( 2 - ( 4 - ( ( 1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル ) スルホニル ) フエノキシ ) エトキシ ) フェニル ) ( シアノ ) ( 3 - フルオロフェニル ) メチル ) シクロペンチル ) カルバメートおよびメチル( ( 1 S , 2 R

30

40

40

50

) - 2 - ((S) - (4 - (2 - (4 - ((1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) スルホニル) フエノキシ) エトキシ) フェニル) (シアノ) (3 - フルオロフェニル) メチル) シクロペンチル) カルバメートからなる群より選択される、請求項 4 0 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

**【請求項 5 3】**

N - ((1S, 2R) - 2 - ((S) - シアノ (1 - ((1 - (4 - シアノフェニル) アゼチジン - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) (3 - フルオロフェニル) メチル) シクロペンチル) エテンスルホニアミド；

N - ((1S, 2R) - 2 - ((S) - シアノ (1 - ((1 - (4 - シアノフェニル) アゼチジン - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) (3 - フルオロフェニル) メチル) シクロペンチル) アクリルアミド；

2 - クロロ - N - ((1S, 2R) - 2 - ((S) - シアノ (1 - ((1 - (4 - シアノフェニル) アゼチジン - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) (3 - フルオロフェニル) メチル) シクロペンチル) アセトアミド；および

N - ((1S, 2R) - 2 - ((S) - シアノ (1 - ((1 - (4 - シアノフェニル) アゼチジン - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) (3 - フルオロフェニル) メチル) シクロペンチル) プロピオルアミド

からなる群より選択される、請求項 4 0 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

**【請求項 5 4】**

請求項 1 から 5 3 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

**【請求項 5 5】**

患者を処置する方法であって、前記患者に、治療有効量の請求項 1 から 5 3 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を投与するステップを含み、前記患者が、がん、慢性自己免疫障害、炎症状態、増殖性障害、敗血症またはウイルス感染症を有する、方法。

**【請求項 5 6】**

前記患者ががんを有する、請求項 5 5 に記載の方法。

**【請求項 5 7】**

前記がんが、表 2 のがんのいずれか 1 つまたは複数である、請求項 5 6 に記載の方法。

**【請求項 5 8】**

前記がんが、急性単球性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性リンパ性白血病、混合系統白血病、N U T - 正中線癌、多発性骨髓腫、小細胞肺がん、神経芽細胞腫、バーキットリンパ腫、子宮頸がん、食道がん、卵巣がん、結腸直腸がん、前立腺がんおよび乳がんからなる群より選択される、請求項 5 6 に記載の方法。

**【請求項 5 9】**

前記疾患または前記状態の処置に有用な、治療有効量の第 2 の治療剤を投与するステップをさらに含む、請求項 5 5 から 5 8 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 6 0】**

がん、慢性自己免疫障害、炎症状態、増殖性障害、敗血症またはウイルス感染症の処置に使用するための、請求項 5 4 に記載の医薬組成物。

**【請求項 6 1】**

がんの処置に使用するための、請求項 6 0 に記載の医薬組成物。

**【請求項 6 2】**

前記がんが、表 2 のがんのいずれか 1 つまたは複数である、請求項 6 1 に記載の医薬組成物。

**【請求項 6 3】**

前記がんが、急性単球性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性リンパ性白血病、混合系統白血病、N U T - 正中線癌、多発性骨髓腫、小細胞肺がん、神経芽細胞

10

20

30

40

50

腫、バーキットリンパ腫、子宮頸がん、食道がん、卵巣がん、結腸直腸がん、前立腺がんおよび乳がんからなる群より選択される、請求項 6 2 に記載の医薬組成物。

**【請求項 6 4】**

がん、慢性自己免疫障害、炎症状態、増殖性障害、敗血症またはウイルス感染症の処置に使用するための、請求項 1 から 5 3 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

**【請求項 6 5】**

がんの処置に使用するための、請求項 6 4 に記載の化合物。

**【請求項 6 6】**

前記がんが、表 2 のがんのいずれか 1 つまたは複数である、請求項 6 5 に記載の化合物。  
。

**【請求項 6 7】**

前記がんが、急性単球性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性リンパ性白血病、混合系統白血病、NUT - 正中線癌、多発性骨髓腫、小細胞肺がん、神経芽細胞腫、バーキットリンパ腫、子宮頸がん、食道がん、卵巣がん、結腸直腸がん、前立腺がんおよび乳がんからなる群より選択される、請求項 6 5 に記載の化合物。

**【請求項 6 8】**

がん、慢性自己免疫障害、炎症状態、増殖性障害、敗血症またはウイルス感染症を処置するための医薬を製造するための、請求項 1 から 5 3 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用。

**【請求項 6 9】**

がんを処置するための、請求項 6 8 に記載の使用。

**【請求項 7 0】**

前記がんが、表 2 のがんのいずれか 1 つまたは複数である、請求項 6 9 に記載の使用。

**【請求項 7 1】**

前記がんが、急性単球性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性リンパ性白血病、混合系統白血病、NUT - 正中線癌、多発性骨髓腫、小細胞肺がん、神経芽細胞腫、バーキットリンパ腫、子宮頸がん、食道がん、卵巣がん、結腸直腸がん、前立腺がんおよび乳がんからなる群より選択される、請求項 6 9 に記載の使用。

**【請求項 7 2】**

請求項 1 から 5 3 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、および前記化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を、がん、慢性自己免疫障害、炎症状態、増殖性障害、敗血症またはウイルス感染症を有する患者に投与するための指示を含むキット。

**【請求項 7 3】**

前記患者が、がんを有する、請求項 7 2 に記載のキット。

**【請求項 7 4】**

前記がんが、表 2 のがんのいずれか 1 つまたは複数である、請求項 7 3 に記載のキット。  
。

**【請求項 7 5】**

前記がんが、急性単球性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性リンパ性白血病、混合系統白血病、NUT - 正中線癌、多発性骨髓腫、小細胞肺がん、神経芽細胞腫、バーキットリンパ腫、子宮頸がん、食道がん、卵巣がん、結腸直腸がん、前立腺がんおよび乳がんからなる群より選択される、請求項 7 3 に記載のキット。

**【請求項 7 6】**

1 つまたは複数の追加の治療剤をさらに含む、請求項 7 2 から 7 5 のいずれか一項に記載のキット。

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

**【0 0 0 1】**

10

20

30

40

50

本開示は、メニン(menin)阻害剤としての化合物、ならびに、メニンの阻害が利益をもたらす状態および疾患を処置する治療方法を提供する。

#### 【背景技術】

##### 【0002】

混合系統白血病(mixed-lineage leukemia)(MLL)は、元来、ヒト白血病における染色体転座部位で発見された癌原遺伝子である。染色体転座のため、MLLは、40種を超える様々なパートナータンパク質と融合して、キメラ融合タンパク質の多様なコレクションを生じる。MLLタンパク質は、共有結合でクロマチンを修飾し、急性白血病のある特定のサブセットにおいて変異するヒストンメチルransフェラーゼである。融合パートナーの多くは、急性白血病の動物モデルにおけるその発癌可能性としばしば相関する、MLLの新規な転写エフェクターの性質を構成的に活性化する。MLLは、通常、高度に保存された補因子の一群と会合して、MEN1腫瘍抑制遺伝子の生成物であるメニンを含む高分子複合体を形成する。MEN1遺伝子は、遺伝性および散発性の内分泌腫瘍において変異する。

10

##### 【0003】

メニンは、タンパク質間相互作用の多様なネットワークに関与する。CierpickiおよびGrembecka、Future Med. Chem. 6巻：447～462頁(2014年)。メニンが過剰発現すると、Ras-形質転換細胞が阻害される。メニンは、転写因子JUNDおよびNF-Bと相互作用し、遺伝子転写のそれらの活性化を抑制する。これらの相互作用するタンパク質に対する研究から、メニンは、主に転写に対する阻害効果によりその効果を発揮すると示唆されている。しかし、別の可能性は、メニンが、標的遺伝子の転写活性化によりその効果を媒介することである。さらに、メニンは、DNA修復および複製に関する一本鎖DNA結合タンパク質の成分であるRPA2と相互作用する。メニンは、乳がん1遺伝子(Breast1)産物とのゲノム安定性の維持において重大な役割を果たす核タンパク質であるFANC D2とも相互作用する。

20

##### 【0004】

他のタンパク質との有意な相同性を有さないメニンが、腫瘍抑制因子として作用する機構は、完全には分かっていない。Men1ノックアウトマウスが、神経内分泌組織における増殖の亢進を示し、上皮細胞におけるメニンの下方調節が、増殖を亢進させ、Men1ノックアウト線維芽細胞が、トリチウム化チミジンの組み込みによりアッセイされるように野生型細胞より急速に増殖するため、メニンは、細胞増殖の調節において役割を果たす。MEN1細胞は、DNA損傷剤に対して増大した感受性も有する。メニンは、HOX遺伝子のプロモーターと相互作用する。

30

##### 【0005】

ある特定の発癌性MLL融合タンパク質は、MLLにより媒介される白血病誘発の開始に必要とされる高親和性相互作用によりメニンと安定的に会合する。メニンは、MLLが会合した癌遺伝子により誘導される骨髄の形質転換の維持には不可欠であるが、他の癌遺伝子により誘導される骨髄の形質転換の維持には不可欠でなかった。メニンの急性の遺伝子破壊は、MLL-メニンプロモーター会合複合体により媒介されるHOX遺伝子発現を逆転し、MLL-形質転換白血病芽細胞の分化停止および発癌性が特異的に排除される。

40

##### 【0006】

後天的な遺伝的異常の結果であるMLL融合タンパク質は、構成的転写エフェクター活性、または、強制MLL二量体化およびオリゴマー化の誘導により、2つの代替機構を通して造血細胞を形質転換する。いずれの機構も、HOX遺伝子のサブセット、特に、一貫した発現がヒトMLL白血病の特長であるHOXA9の不適切な発現を引き起こす。

##### 【0007】

メニンは、遺伝子転写および細胞シグナリングの調節に関する転写活性化因子、例えばsc-Myb、MLL1、SMAD1、3、5、Pem、Runx2、H1bx9、ER、PPAR、ビタミンD受容体、転写リプレッサー、例えば、JunD、Sin3A、HDAC、EZH2、PRMT5、NF-B、Sirt1、CHES1、細胞シグナリ

50

ングタンパク質、例えば、AKT、SOS1/GEF、-カーティン、SMAD1、3、5、NF-Bおよび他のタンパク質、例えば、細胞周期：RPA2、ASK、DNA修復：FANCD2、細胞構造：GAP、ビメンチン(vimenten)、NMMHCIIA、IQGAP1、その他：HSP70、CHIP(「メニン相互作用タンパク質」)と相互作用する。Matkar、*Trends in Biochemical Sciences*、38巻：394～402頁(2013年)。メニン相互作用、例えば、メニン-MLL相互作用の、小分子を用いた標的化は、新たな抗がん剤を開発する魅力的な方略を表す。例えば、CierpickiおよびGrembecka、*Future Med. Chem.*、6巻：447～462頁(2014年)、Heら、*J. Med. Chem.*、57巻：1543～1556頁(2014年)、ならびにBorkinら、*Cancer Cell*、27巻：589～602頁(2015年)を参照されたい。

MLLおよびメニンの相互作用を妨害する小分子は、米国特許第9,212,180号および第9,216,993号、ならびに米国特許出願公開第2011/0065690号、第2014/0275070号、第2016/0045504号および第2016/0046647号で開示されている。MLLおよびメニンの相互作用を妨害するペプチドは、米国特許出願公開第2009/0298772号で開示されている。

新たな薬剤、例えば、メニン阻害に応答するがんおよび他の疾患を処置するための小分子の必要性が継続的に存在する。

#### 【先行技術文献】

#### 【特許文献】

#### 【0008】

【特許文献1】米国特許第9,212,180号明細書

【特許文献2】米国特許第9,216,993号明細書

【特許文献3】米国特許出願公開第2011/0065690号明細書

【特許文献4】米国特許出願公開第2014/0275070号明細書

【特許文献5】米国特許出願公開第2016/0045504号明細書

【特許文献6】米国特許出願公開第2016/0046647号明細書

【特許文献7】米国特許出願公開第2009/0298772号明細書

#### 【非特許文献】

#### 【0009】

【非特許文献1】CierpickiおよびGrembecka、*Future Med. Chem.*、6巻：447～462頁(2014年)

【非特許文献2】Matkar、*Trends in Biochemical Sciences*、38巻：394～402頁(2013年)

【非特許文献3】Borkinら、*Cancer Cell*、27巻：589～602頁(2015年)

#### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0010】

一態様では、本開示は、本明細書で「本開示の化合物」と総称されるピペリジン、および以下の式I～XXIのいずれか1つまたは複数により表される関連類似体、ならびに、薬学的に許容されるその塩および溶媒和物、例えば、水和物を提供する。本開示の化合物は、メニンの阻害剤であり、したがって、メニンの阻害が、患者に治療利益をもたらす疾患または状態の処置に有用である。

#### 【0011】

別の態様では、本開示は、患者においてメニンを不可逆的に阻害する方法であって、患者に有効量の本開示の化合物を投与するステップを含む方法を提供する。

#### 【0012】

別の態様では、本開示は、治療有効量の本開示の化合物を、それを必要とする患者、例えばヒトに投与することにより、状態または疾患を処置する方法を提供する。疾患または状態、例えばがん、例えば、白血病、慢性自己免疫障害、炎症状態、増殖性障害、敗血症またはウイルス感染症は、メニンの阻害により処置できる。被験体において望ましくない

増殖細胞の増殖、例えばがんを防止する方法であって、治療有効量の本開示の化合物を、望ましくない増殖細胞により特徴付けられる状態を発症する危険性がある被験体に投与するステップを含む方法も提供される。一部の実施形態では、本開示の化合物は、それらの細胞においてアポトーシスおよび／または分化を誘導することによって望ましくない細胞の増殖を低下させる。

【0013】

別の態様では、本開示は、個体においてメニンを阻害する方法であって、個体に有効量の少なくとも1つの本開示の化合物を投与するステップを含む方法を提供する。

【0014】

別の態様では、本開示は、本開示の化合物、ならびに賦形剤および／または薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0015】

別の態様では、本開示は、メニンの阻害が利益をもたらす疾患または状態、例えばがんの処置に使用するための本開示の化合物、ならびに賦形剤および／または薬学的に許容される担体を含む組成物を提供する。

【0016】

別の態様では、本開示は、(a)本開示の化合物、(b)第2の治療活性剤、ならびに(c)必要に応じて賦形剤および／または薬学的に許容される担体を含む組成物を提供する。

【0017】

別の態様では、本開示は、目的の疾患または状態、例えばがんの処置に使用するための本開示の化合物を提供する。

【0018】

別の態様では、本開示は、目的の疾患または状態、例えばがんを処置するための医薬を製造するための本開示の化合物の使用を提供する。

【0019】

別の態様では、本開示は、本開示の化合物、および必要に応じて、目的の疾患または状態の処置に有用な第2の治療剤を含む包装された組成物、および疾患または状態、例えばがんの処置に使用するための指示を含有する添付文書を含むキットを提供する。

【0020】

別の態様では、本開示は、本開示の化合物を調製する方法を提供する。

【0021】

先述の概要および以下の詳細な説明のいずれも、例示であり、説明にすぎず、請求されている本発明の制約ではないことは理解されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1】図1は、メニンアボタンパク質の質量スペクトログラフである。

【0023】

【図2】図2は、メニンタンパク質+化合物番号1の質量スペクトログラフである。

【0024】

【図3】図3は、メニンタンパク質+化合物番号3の質量スペクトログラフである。

【0025】

【図4】図4は、化合物番号57が、MV4;11細胞株におけるMEIS1およびHOXA遺伝子発現を抑制することを示す棒グラフである。細胞を、異なる濃度の化合物番号57で24時間処理した。MEIS1、HOXA9およびHOXA11のmRNAレベルは、RT-PCRにより決定した。<sup>\*</sup>(p < 0.05)、<sup>\*\*</sup>(p < 0.01)。

【0026】

【図5】図5は、化合物番号57が、MV4;11細胞株におけるMEIS1およびHOXA遺伝子発現を抑制することを示す棒グラフである。細胞を、異なる濃度の化合物番号57で6時間処理した。MEIS1、HOXA9およびHOXA11のmRNAレベルは

10

20

30

40

50

、R T - P C R により決定した。\* ( p < 0 . 0 5 ) 、\*\* ( p < 0 . 0 1 ) 。

【0027】

【図6】図6は、化合物番号57が、MOLM13細胞株におけるMEIS1およびHOXA遺伝子発現を抑制することを示す棒グラフである。細胞を、異なる濃度の化合物番号57で24時間処理した。MEIS1、HOXA9およびHOXA11のmRNAレベルは、R T - P C R により決定した。\* ( p < 0 . 0 5 ) 、\*\* ( p < 0 . 0 1 ) 。

【発明を実施するための形態】

【0028】

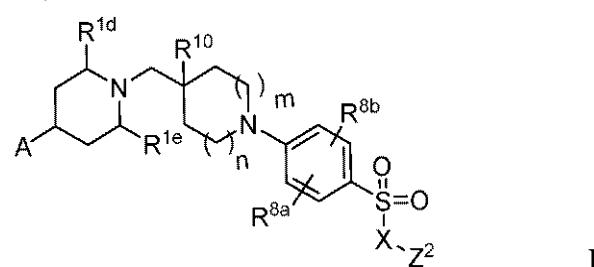
本開示の化合物は、メニン阻害剤である。一部の実施形態では、本開示の化合物は、メニンに共有結合し、メニンの機能を阻害する。

10

【0029】

一実施形態では、本開示の化合物は、式I：

【化1】



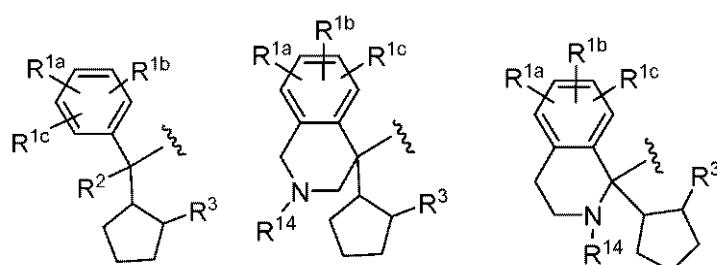
20

(式中、

【0030】

Aは、

【化2】



30

A-1 , A-2 および A-3 ;

からなる群より選択され、

【0031】

R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>およびR<sup>1c</sup>は、それぞれ、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ハロアルキルおよびC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシからなる群より独立して選択され、

【0032】

R<sup>1d</sup>およびR<sup>1e</sup>は、水素およびC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルからなる群より独立して選択され、

40

【0033】

R<sup>2</sup>は、ヒドロキシ、アミノ、シアノおよび-C<sub>H</sub><sub>2</sub>R<sup>4</sup>からなる群より選択され、

【0034】

R<sup>3</sup>は、水素、-OC(=O)NR<sup>1</sup><sub>1</sub><sup>a</sup>R<sup>1</sup><sub>1</sub><sup>b</sup>、-NHCO(=O)R<sup>5</sup>および-NHZ<sup>1</sup>からなる群より選択され、

【0035】

R<sup>4</sup>は、アミノ、必要に応じて置換されているアリール、および必要に応じて置換されているヘテロアリールからなる群より選択され、

【0036】

R<sup>5</sup>は、-NR<sup>1</sup><sub>2</sub><sup>a</sup>R<sup>1</sup><sub>2</sub><sup>b</sup>、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシおよびC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルからなる群

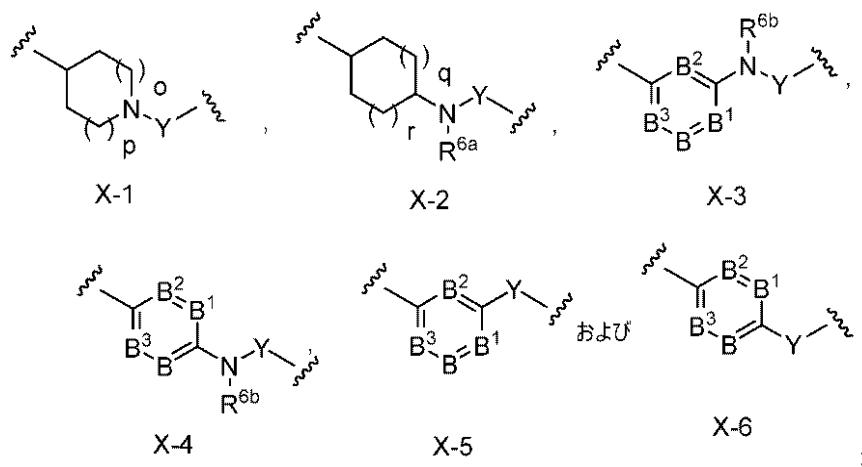
50

より選択され、

【0037】

Xは、

【化3】



からなる群より選択され、

【0038】

Yは、Z<sup>2</sup>に結合しており、または、

【0039】

Xは存在せず、

【0040】

Yは、-C(=O)-および-S(=O)<sub>2</sub>-からなる群より選択され、

【0041】

R<sup>6a</sup>およびR<sup>6b</sup>は、水素およびC<sub>1~4</sub>アルキルからなる群より独立して選択され、

【0042】

m、n、o、p、qおよびrは、それぞれ独立して、0、1、2または3であり、

【0043】

Z<sup>1</sup>は、-C(=O)R<sup>7</sup>および-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>からなる群より選択され、

【0044】

Z<sup>2</sup>は、-CH=CHR<sup>1~3</sup>、-CCR<sup>1~3</sup>、-CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>Br、-CH<sub>2</sub>I、アルキル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、および必要に応じて置換されているシクロアルキルからなる群より選択され、

【0045】

但し、R<sup>3</sup>が、水素、-OC(=O)NR<sup>1~1a</sup>R<sup>1~1b</sup>または-NHC(=O)R<sup>5</sup>である場合、Z<sup>2</sup>は、-CH=CHR<sup>1~3</sup>、-CCR<sup>1~3</sup>、-CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>Brまたは-CH<sub>2</sub>Iであり、

【0046】

R<sup>7</sup>は、-CH=CHR<sup>1~3</sup>、-CCR<sup>1~3</sup>、-CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>Brおよび-CH<sub>2</sub>Iからなる群より選択され、

【0047】

R<sup>8a</sup>およびR<sup>8b</sup>は、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub>アルキル、C<sub>1~4</sub>ハロアルキルおよびC<sub>1~4</sub>アルコキシからなる群より独立して選択され、

【0048】

R<sup>9a</sup>は、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub>アルキル、C<sub>1~4</sub>ハロアルキルおよびC<sub>1~4</sub>アルコキシからなる群より選択され、

【0049】

R<sup>10</sup>は、水素、ハロ、C<sub>1~4</sub>アルキルおよびヒドロキシからなる群より選択され、

10

20

30

40

50

## 【0050】

$R^{1\ 1\ a}$  および  $R^{1\ 1\ b}$  は、水素および  $C_{1\sim 4}$  アルキルからなる群より独立して選択され、または、

## 【0051】

$R^{1\ 1\ a}$  および  $R^{1\ 1\ b}$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、4-から7-員環ヘテロシクロ(heterocyclo)を形成し、

## 【0052】

$R^{1\ 2\ a}$  および  $R^{1\ 2\ b}$  は、水素および  $C_{1\sim 4}$  アルキルからなる群より独立して選択され、または、

## 【0053】

$R^{1\ 2\ a}$  および  $R^{1\ 2\ b}$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、4-から7-員環ヘテロシクロを形成し、

10

## 【0054】

$R^{1\ 3}$  は、水素、 $C_{1\sim 4}$  アルキルおよび(アミノ)アルキルからなる群より選択され、

## 【0055】

$R^{1\ 4}$  は、水素および  $C_{1\sim 4}$  アルキルからなる群より選択され、

## 【0056】

$B$ 、 $B^1$ 、 $B^2$  および  $B^3$  は、それぞれ、 $=CR^{9\ a}$ - および  $=N$ -からなる群より独立して選択され、

20

## 【0057】

但し、 $B$ 、 $B^1$ 、 $B^2$  および  $B^3$  のうちの少なくとも1つは、 $=CR^{9\ a}$ -であるにより表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

## 【0058】

別の実施形態では、本開示の化合物は、 $R^{1\ d}$  および  $R^{1\ e}$  が水素であり、 $Z^1$  が-C(=O)R<sup>7</sup>である、式Iを有する化合物により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

## 【0059】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式Iにより表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物であり、但し、

30

## 【0060】

(1) Xが、X-1、X-2、X-3、X-4、X-5 および X-6 からなる群より選択される場合、 $Z^2$  は、-CH=CHR<sup>1\ 3</sup>、-C<sub>2</sub>CR<sup>1\ 3</sup>、-CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>B<sup>r</sup> および -CH<sub>2</sub>I からなる群より選択され、 $R^3$  は、水素、-OC(=O)NR<sup>1\ 1\ a</sup> R<sup>1\ 1\ b</sup> および -NHCO(=O)R<sup>5</sup> からなる群より選択され、

## 【0061】

(2) Xが存在せず、 $R^3$  が、水素、-OC(=O)NR<sup>1\ 1\ a</sup> R<sup>1\ 1\ b</sup> および -NHCO(=O)R<sup>5</sup> からなる群より選択される場合、 $Z^2$  は、-CH=CHR<sup>1\ 3</sup> および -C<sub>2</sub>CR<sup>1\ 3</sup> からなる群より選択され、

## 【0062】

(3) Xが存在せず、 $R^3$  が -NHZ<sup>1</sup> である場合、 $Z^2$  は、アルキル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、および必要に応じて置換されているシクロアルキルからなる群より選択される。

40

## 【0063】

別の実施形態では、本開示の化合物は、

## 【0064】

Xが、X-1、X-2、X-3、X-4、X-5 および X-6 からなる群より選択され、

## 【0065】

$Z^2$  が、-CH=CHR<sup>1\ 3</sup>、-C<sub>2</sub>CR<sup>1\ 3</sup>、-CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>B<sup>r</sup>、-CH<sub>2</sub>I からなる群より選択され、

## 【0066】

50

$R^3$  が、水素、 $-OC(=O)NR^{11}$ <sup>a</sup> $R^{11}$ <sup>b</sup> および $-NHC(=O)R^5$  からなる群より選択される、式 I を有する化合物により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

## 【0067】

別の実施形態では、本開示の化合物は、

## 【0068】

X が存在せず、

## 【0069】

$Z^2$  が、アルキル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、および必要に応じて置換されているシクロアルキルからなる群より選択され、

10

## 【0070】

$R^3$  が $-NHZ^1$  である、式 I により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

## 【0071】

別の実施形態では、本開示の化合物は、

## 【0072】

X が存在せず、

## 【0073】

$Z^2$  が、 $-CH=CHR^{13}$  および $-CCR^{13}$  からなる群より選択され、

20

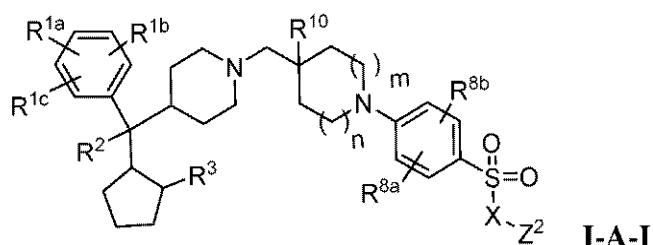
## 【0074】

$R^3$  が、水素、 $-OC(=O)NR^{11}$ <sup>a</sup> $R^{11}$ <sup>b</sup> および $-NHC(=O)R^5$  からなる群より選択される、式 I により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

## 【0075】

別の実施形態では、本開示の化合物は、A が A - 1 である、式 I により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物であり、例えば、本開示の化合物は、式 I - A - I :

## 【化4】



30

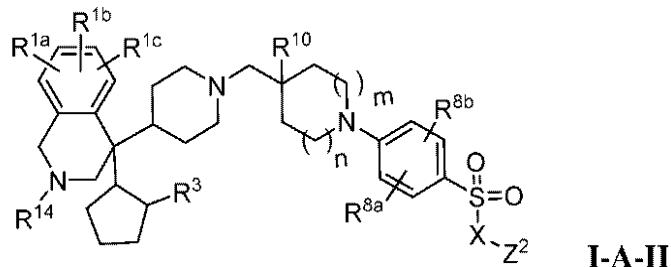
により表される化合物である。

## 【0076】

別の実施形態では、本開示の化合物は、A が A - 2 である、式 I により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物であり、例えば、本開示の化合物は、式 I - A - II :

40

## 【化5】



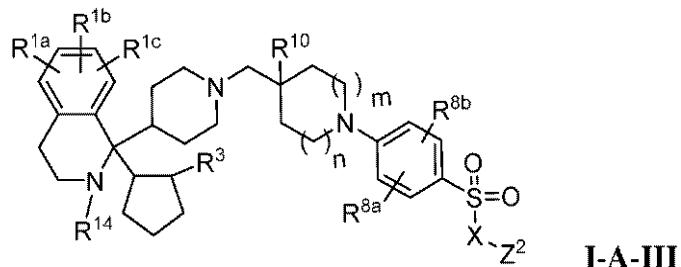
50

により表される化合物である。

【0077】

別の実施形態では、本開示の化合物は、AがA-3である、式Iにより表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物であり、例えば、本開示の化合物は、式I-A-I III：

【化6】

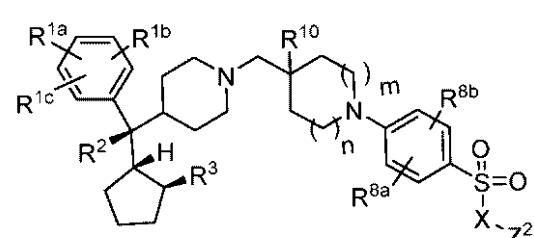


10

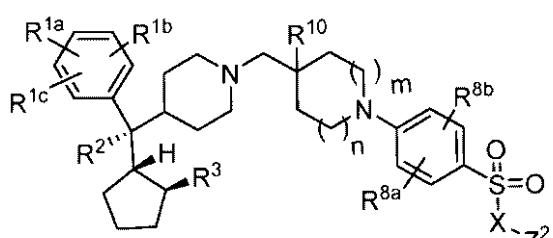
により表される化合物である。

【0078】

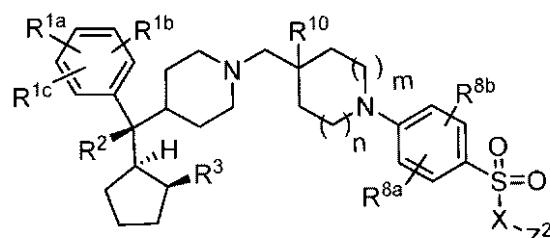
別の実施形態では、本開示の化合物は、式II～IX：



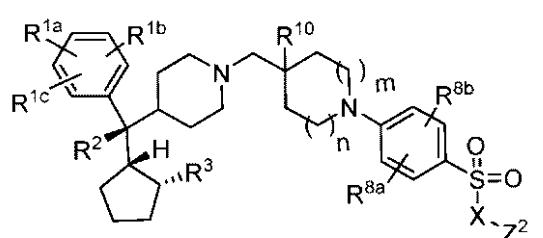
式 II



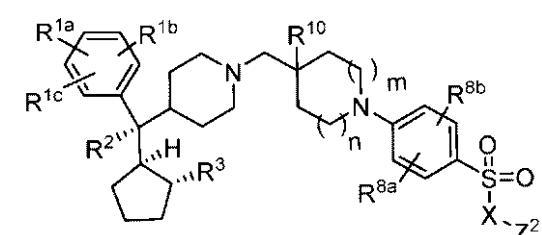
式 III



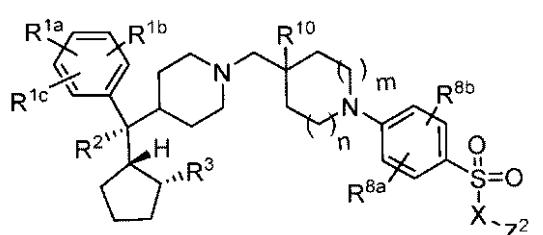
式 IV



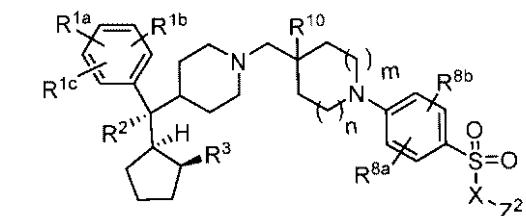
式 V



式 VI

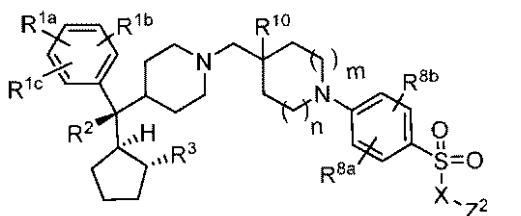


式 VII



式 VIII

および



式 IX

20

30

40

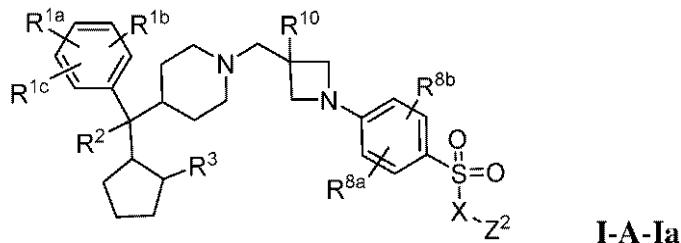
50

(式中、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{10}$ 、 $X$ 、 $Z^2$ 、 $m$ および $n$ は、式Iに関連して定義されている通りである)のいずれか1つまたは複数により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

**【0079】**

別の実施形態では、本開示の化合物は、 $m$ および $n$ が0である、式I～IXのいずれか1つまたは複数により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物であり、例えば、本開示の化合物は、式I-A-Ia：

**【化8】**

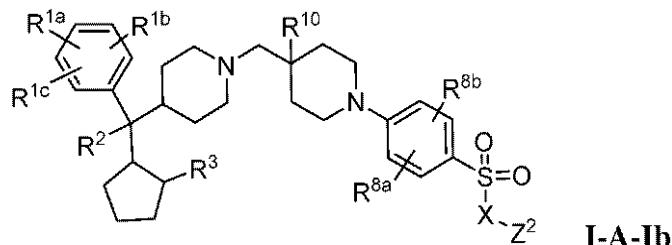


を有する化合物により表される化合物である。

**【0080】**

別の実施形態では、本開示の化合物は、 $m$ および $n$ が1である、式I～IXのいずれか1つまたは複数により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物であり、例えば、本開示の化合物は、式I-A-Ib：

**【化9】**

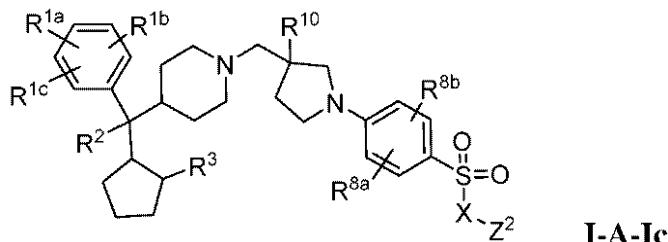


を有する化合物により表される化合物である。

**【0081】**

別の実施形態では、本開示の化合物は、 $m$ が1であり、 $n$ が0である、式I～IXのいずれか1つまたは複数により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物であり、例えば、本開示の化合物は、式I-A-Ic：

**【化10】**



を有する化合物により表される化合物である。

**【0082】**

別の実施形態では、本開示の化合物は、 $R^{8a}$ および $R^{8b}$ が、水素である、式I～IXのいずれか1つまたは複数により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

**【0083】**

別の実施形態では、本開示の化合物は、 $R^{1c}$ が水素である、式I～IXのいずれか1つまたは複数により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

10

20

30

40

50

## 【0084】

別の実施形態では、本開示の化合物は、B、B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>およびB<sup>3</sup>が、=CR<sup>9a</sup>-である、式I～IXのいずれか1つまたは複数により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

## 【0085】

別の実施形態では、本開示の化合物は、Bが=N-であり、B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>およびB<sup>3</sup>が、=CR<sup>9a</sup>-である、式I～IXのいずれか1つまたは複数により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

## 【0086】

別の実施形態では、本開示の化合物は、B<sup>1</sup>が=N-であり、B、B<sup>2</sup>およびB<sup>3</sup>が、=CR<sup>9a</sup>-である、式I～IXのいずれか1つまたは複数により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。 10

## 【0087】

別の実施形態では、本開示の化合物は、B<sup>2</sup>が=N-であり、B、B<sup>1</sup>およびB<sup>3</sup>が、=CR<sup>9a</sup>-である、式I～IXのいずれか1つまたは複数により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

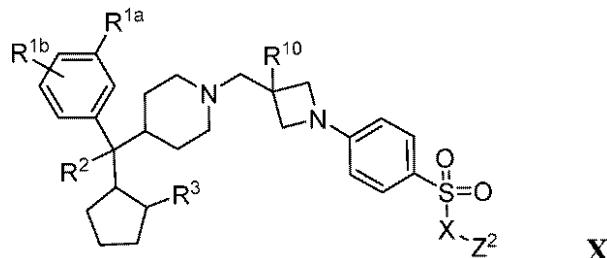
## 【0088】

別の実施形態では、本開示の化合物は、B<sup>3</sup>が=N-であり、B、B<sup>1</sup>およびB<sup>2</sup>が、=CR<sup>9a</sup>-である、式I～IXのいずれか1つまたは複数により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。 20

## 【0089】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式X：

## 【化11】



30

(式中、

## 【0090】

Xは、X-1、X-2、X-3、X-4、X-5およびX-6からなる群より選択され、または、

## 【0091】

Xは存在せず、

## 【0092】

Z<sup>2</sup>は、-CH=CHR<sup>1</sup><sup>3</sup>および-C-CR<sup>1</sup><sup>3</sup>からなる群より選択され、

## 【0093】

R<sup>3</sup>は、-OC(=O)NR<sup>1</sup><sup>1a</sup>R<sup>1</sup><sup>1b</sup>および-NHC(=O)R<sup>5</sup>からなる群より選択され、 40

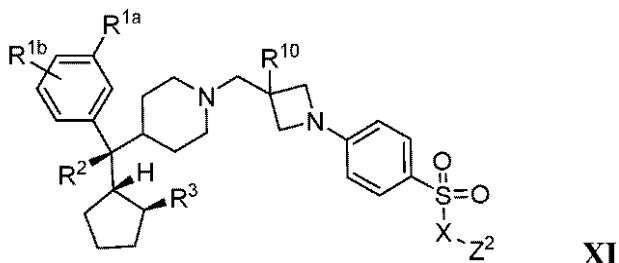
## 【0094】

R<sup>1</sup><sup>a</sup>、R<sup>1</sup><sup>b</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>1</sup><sup>0</sup>は、式Iに関連して定義されている通りである)により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

## 【0095】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式XI：

## 【化12】



(式中、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>10</sup>、XおよびZ<sup>2</sup>は、式Xに関連して定義されている通りである)により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

10

## 【0096】

別の実施形態では、本開示の化合物は、Xが存在しない、式Xまたは式XIにより表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

20

## 【0097】

別の実施形態では、本開示の化合物は、XがX-1である、式I～XIのいずれか1つまたは複数により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。別の実施形態では、oおよびpは、0である。別の実施形態では、oおよびpは、1である。別の実施形態では、Yは-C(=O)-である。別の実施形態では、Yは-S(=O)<sub>2</sub>-である。

## 【0098】

別の実施形態では、本開示の化合物は、XがX-2である、式I～XIのいずれか1つまたは複数により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。別の実施形態では、qおよびrは、0である。別の実施形態では、qおよびrは、1である。別の実施形態では、Yは-C(=O)-である。別の実施形態では、Yは-S(=O)<sub>2</sub>-である。

## 【0099】

別の実施形態では、本開示の化合物は、XがX-3である、式I～XIのいずれか1つまたは複数により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。別の実施形態では、B、B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>およびB<sup>3</sup>は、=CR<sup>9a</sup>-である。別の実施形態では、R<sup>9a</sup>は水素である。別の実施形態では、Yは-C(=O)-である。別の実施形態では、Yは-S(=O)<sub>2</sub>-である。

30

## 【0100】

別の実施形態では、本開示の化合物は、XがX-4である、式I～XIのいずれか1つまたは複数により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。別の実施形態では、B、B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>およびB<sup>3</sup>は、=CR<sup>9a</sup>-である。別の実施形態では、R<sup>9a</sup>は水素である。別の実施形態では、Yは-C(=O)-である。別の実施形態では、Yは-S(=O)<sub>2</sub>-である。

40

## 【0101】

別の実施形態では、本開示の化合物は、XがX-5である、式I～XIのいずれか1つまたは複数により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。別の実施形態では、B、B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>およびB<sup>3</sup>は、=CR<sup>9a</sup>-である。別の実施形態では、R<sup>9a</sup>は水素である。別の実施形態では、Yは-C(=O)-である。別の実施形態では、Yは-S(=O)<sub>2</sub>-である。

## 【0102】

別の実施形態では、本開示の化合物は、XがX-6である、式I～XIのいずれか1つまたは複数により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。別の実施形態では、B、B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>およびB<sup>3</sup>は、=CR<sup>9a</sup>-である。別の実施形態では、R<sup>9a</sup>は水素である。別の実施形態では、Yは-C(=O)-である。別の実施形態では、Yは-S(=O)<sub>2</sub>-である。

50

## 【0103】

別の実施形態では、本開示の化合物は、R<sup>3</sup>が水素である、式I～XIのいずれか1つまたは複数により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物であり、R<sup>3</sup>は水素である。

## 【0104】

別の実施形態では、本開示の化合物は、R<sup>3</sup>が、-OC(=O)NR<sup>1</sup><sup>1a</sup>R<sup>1</sup><sup>1b</sup>である、式I～XIのいずれか1つまたは複数により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。別の実施形態では、R<sup>1</sup><sup>1a</sup>は-CH<sub>3</sub>であり、R<sup>1</sup><sup>1b</sup>は水素である。

## 【0105】

別の実施形態では、本開示の化合物は、R<sup>3</sup>が、-NHC(=O)R<sup>5</sup>である、式I～XIのいずれか1つまたは複数により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。別の実施形態では、R<sup>5</sup>は、-OCH<sub>3</sub>および-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>からなる群より選択される。

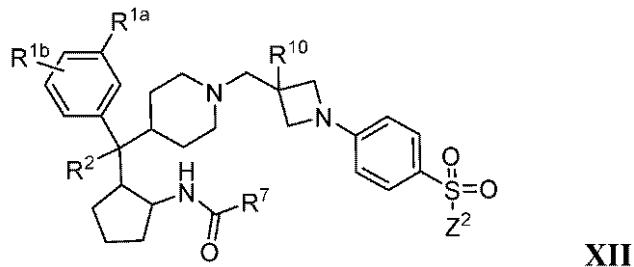
## 【0106】

別の実施形態では、本開示の化合物は、Z<sup>2</sup>が、-CH=CH<sub>2</sub>および-C≡CHからなる群より選択される、式I～XIのいずれか1つまたは複数により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

## 【0107】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式XII：

## 【化13】



(式中、

## 【0108】

Z<sup>2</sup>は、アルキル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、および必要に応じて置換されているシクロアルキルからなる群より選択され、

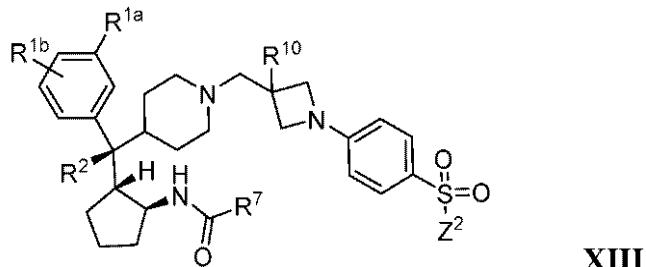
## 【0109】

R<sup>1</sup><sup>a</sup>、R<sup>1</sup><sup>b</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>1</sup><sup>0</sup>は、式Iに関連して定義されている通りである)により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

## 【0110】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式XIII：

## 【化14】



(式中、R<sup>1</sup><sup>a</sup>、R<sup>1</sup><sup>b</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>1</sup><sup>0</sup>は、式XIIに関連して定義されている通りである)により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

10

20

30

40

50

物である。

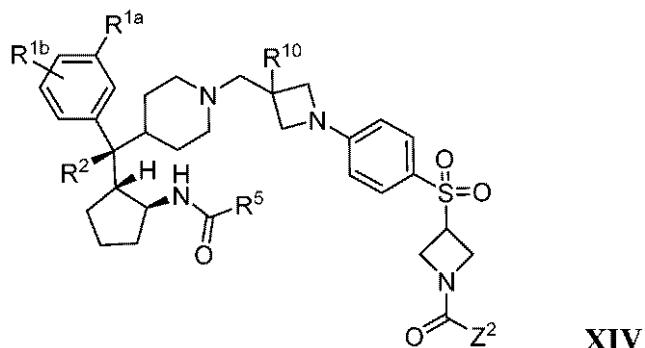
【0111】

別の実施形態では、本開示の化合物は、R<sup>7</sup>が-C H=C H<sub>2</sub>である、式XIIまたはXIIIにより表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0112】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式XIV：

【化15】

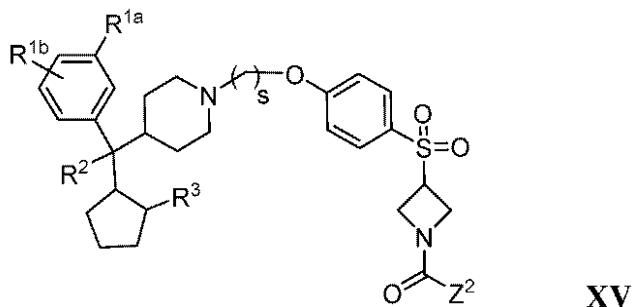


(式中、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>10</sup>およびZ<sup>2</sup>は、式Iに関連して定義されている通りである)により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0113】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式XV：

【化16】

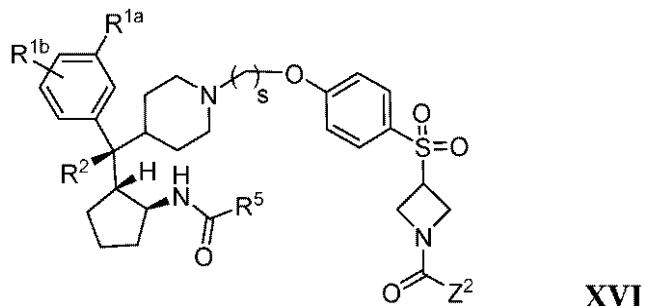


(式中、R<sup>3</sup>は、-OC(=O)NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>および-NHC(=O)R<sup>5</sup>からなる群より選択され、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>およびZ<sup>2</sup>は、式Iに関連して定義されている通りであり、sは、2、3、4または5である)により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

【0114】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式XVI：

【化17】



(式中、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>、Z<sup>2</sup>およびsは、式XVに関連して定義されている通りである)により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

10

20

30

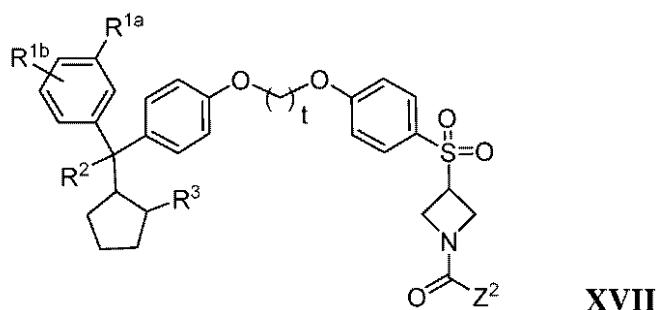
40

50

## 【0115】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式XVII：

## 【化18】



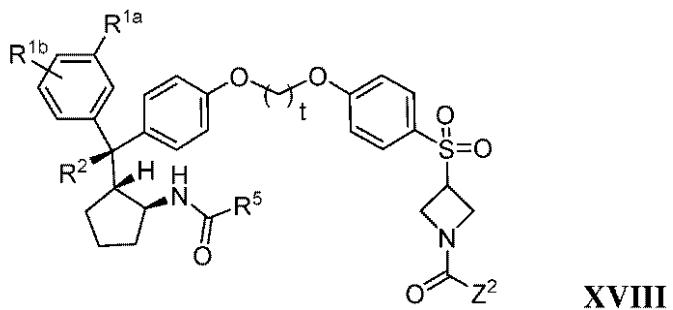
10

(式中、R<sup>3</sup>は、-OC(=O)NR<sup>1</sup><sub>1</sub><sup>a</sup>R<sup>1</sup><sub>1</sub><sup>b</sup>および-NHC(=O)R<sup>5</sup>からなる群より選択され、R<sup>1</sup><sup>a</sup>、R<sup>1</sup><sup>b</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>1</sup><sub>1</sub><sup>a</sup>、R<sup>1</sup><sub>1</sub><sup>b</sup>およびZ<sup>2</sup>は、式Iに関連して定義されている通りであり、tは、2、3、4または5である)により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

## 【0116】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式XVIII：

## 【化19】



20

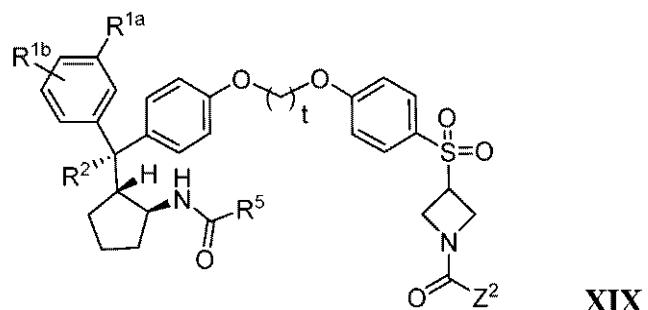
(式中、R<sup>1</sup><sup>a</sup>、R<sup>1</sup><sup>b</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>、Z<sup>2</sup>およびtは、式XVIIに関連して定義されている通りである)により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

## 【0117】

30

別の実施形態では、本開示の化合物は、式XIX：

## 【化20】



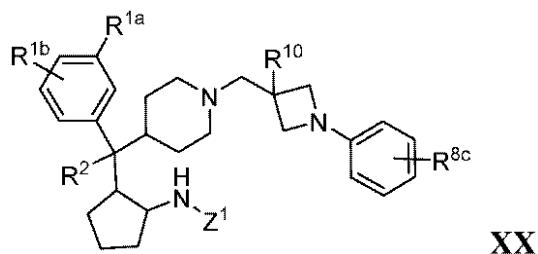
40

(式中、R<sup>1</sup><sup>a</sup>、R<sup>1</sup><sup>b</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>、およびZ<sup>2</sup>、ならびにtは、式XVIIに関連して定義されている通りである)により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

## 【0118】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式XX：

## 【化21】



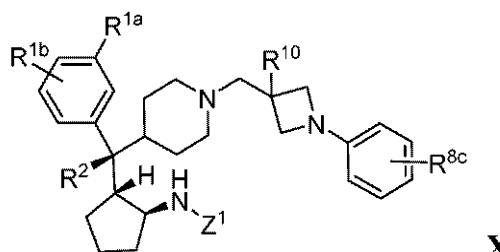
(式中、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>10</sup>およびZ<sup>1</sup>は、式Iに関連して定義されている通りであり、R<sup>8c</sup>は、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>1～4</sub>ハロアルキルおよびC<sub>1～4</sub>アルコキシからなる群より選択される)により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

10

## 【0119】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式XXI

## 【化22】



(式中、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>8c</sup>、R<sup>10</sup>およびZ<sup>1</sup>は、式XXIに関連して定義されている通りである)により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

20

## 【0120】

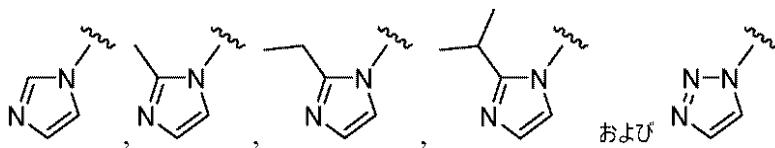
別の実施形態では、本開示の化合物は、R<sup>2</sup>がシアノである、式I～XXIのいずれか1つまたは複数により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

## 【0121】

別の実施形態では、本開示の化合物は、R<sup>2</sup>が-C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>R<sup>4</sup>であり、R<sup>4</sup>が、必要に応じて置換されているヘテロアリールである、式I～XXIのいずれか1つまたは複数により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。別の実施形態では、R<sup>4</sup>は、

30

## 【化23】



からなる群より選択される。

40

## 【0122】

別の実施形態では、本開示の化合物は、R<sup>10</sup>が水素である、式I～XXIのいずれか1つまたは複数により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

## 【0123】

別の実施形態では、本開示の化合物は、R<sup>10</sup>がフルオロである、式I～XXIのいずれか1つまたは複数により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

## 【0124】

別の実施形態では、本開示の化合物は、R<sup>1a</sup>およびR<sup>1b</sup>が、水素およびハロゲンか

50

らなる群より独立して選択される、式 I ~ X X I のいずれか 1 つまたは複数により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

**【 0 1 2 5 】**

別の実施形態では、本開示の化合物は、 $Z^2$  が  $-CH=CHR^{1\sim 3}$  であり、 $R^{1\sim 3}$  が、水素および  $C_{1\sim 4}$  アルキルからなる群より選択される、式 I ~ X I または X IV ~ X X I のいずれか 1 つまたは複数により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。別の実施形態では、 $R^{1\sim 3}$  は、水素およびメチルからなる群より選択される。

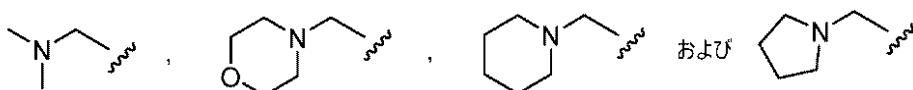
**【 0 1 2 6 】**

別の実施形態では、本開示の化合物は、 $Z^2$  が  $-CH=CHR^{1\sim 3}$  であり、 $R^{1\sim 3}$  が  $-CH_2-NR^{2\sim 2c}R^{2\sim 2d}$  であり、 $R^{2\sim 2c}$  および  $R^{2\sim 2d}$  が、それぞれ、水素および  $C_{1\sim 4}$  アルキルからなる群より独立して選択され、または、 $R^{2\sim 2c}$  および  $R^{2\sim 2d}$  が、一緒になって、4 - から 8 - 員環の必要に応じて置換されているヘテロシクロを形成する、式 I ~ X I または X IV ~ X X I のいずれか 1 つまたは複数により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

**【 0 1 2 7 】**

別の実施形態では、本開示の化合物は、 $Z^2$  が  $-CH=CHR^{1\sim 3}$  であり、 $R^{1\sim 3}$  が、水素、メチル、

**【 化 2 4 】**



からなる群より選択される、式 I ~ X I または X IV ~ X X I のいずれか 1 つまたは複数により表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物である。

**【 0 1 2 8 】**

別の実施形態では、本開示の化合物は、表 1 の化合物のいずれか 1 つまたは複数から選択される、式 I により表される化合物である。

**【 0 1 2 9 】**

別の実施形態では、本開示の化合物は、表 1 A の化合物のいずれか 1 つまたは複数から選択される、式 X V により表される化合物である。

**【 0 1 3 0 】**

別の実施形態では、本開示の化合物は、表 1 B の化合物のいずれか 1 つまたは複数から選択される、式 X V I I により表される化合物である。

**【 0 1 3 1 】**

別の実施形態では、本開示の化合物は、表 1 C の化合物のいずれか 1 つまたは複数から選択される、式 X X により表される化合物である。

10

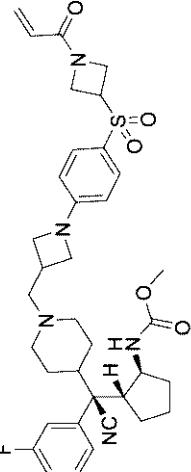
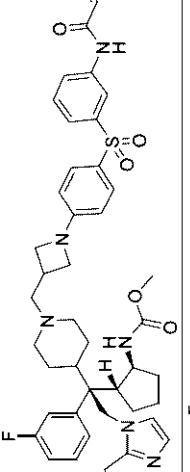
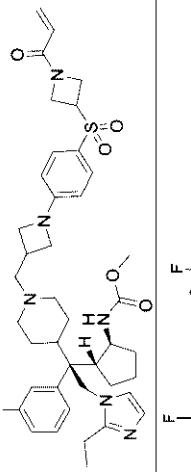
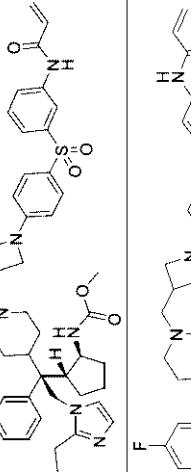
20

30

【表 1 - 1】

化合物番号	構造	名称
1		(1S,2R)-2-((S)-(1-((4-((1-Acryloyl)azetidin-3-yl)slrolanyl)3-yl)peroxy-4-yl)benzyl)benzylcarbamate
2		(1S,2R)-2-((R)-(1-((4-((1-Acryloyl)azetidin-3-yl)peroxy-4-yl)benzyl)3-yl)benzyl)benzylcarbamate
3		(1S,2R)-2-((S)-(1-((4-((3-acryloyl)amido)phenyl)3-yl)benzyl)benzylcarbamate
4		(1S,2R)-2-((R)-(1-((4-((3-acryloyl)amido)phenyl)3-yl)benzyl)benzylcarbamate
5		(1S,2R)-2-((S)-(1-((4-((3-acryloyl)amido)phenyl)3-yl)benzyl)benzylcarbamate

【表1-2】

 <p><b>6</b></p>	<p>メチル((1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-(1-((1-(4-(((1-アクリロイルアセチジン-3-イル)スルホニル)フェニル)アセチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)(シアノ)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロペンチルカルバメート</p>
 <p><b>7</b></p>	<p>メチル((1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-1-(1-((1-(4-(((3-アクリロイルアミドフェニル)スルホニル)フェニル)アセチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-2-(2-エチル-1<i>H</i>-イミダゾール-1-イル)-1-(3-フルオロフェニル)エチル)シクロペンチルカルバメート</p>
 <p><b>8</b></p>	<p>メチル((1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-1-(1-((1-(4-(((1-アクリロイルアセチジン-3-イル)スルホニル)フェニル)アセチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-2-(2-エチル-1<i>H</i>-イミダゾール-1-イル)-1-(3-フルオロフェニル)エチル)シクロペンチルカルバメート</p>
 <p><b>9</b></p>	<p>メチル((1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-1-(1-((1-(4-(((3-フルオロアセチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-2-(2-エチル-1<i>H</i>-イミダゾール-1-イル)-1-(3-フルオロフェニル)エチル)シクロペンチル)カルバメート</p>
 <p><b>10</b></p>	<p>(1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-(1-((1-(4-(((4-アクリロイルアミドフェニル)スルホニル)フェニル)アセチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)(シアノ)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロペンチルカルバメート</p>

【表1-3】

11		(1S,2R)-2-((R)-(1-((1-(4-((4-アクリルアミドフェニル)スルホニル)フェニル)アセチジン-3-イル)メチル)ビペリジン-4-イル)(シアン)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロペンチルカルバメート
12		(1S,2R)-2-((S)-(1-((1-(4-((3-アクリルアミドフェニル)スルホニル)フェニル)-3-フルオロアセチジン-3-イル)メチル)ビペリジン-4-イル)(シアン)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロベンチルカルバメート
13		(1S,2R)-2-((S)-(1-((1-(4-((1-アクリロイルアセチジン-3-イル)スルホニル)フェニル)-3-フルオロアセチジン-3-イル)メチル)ビペリジン-4-イル)(シアン)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロベンチルカルバメート
14		N-((1S,2R)-2-((S)-シアン)(1-((1-(4-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)フェニル)アセチジン-3-イル)メチル)ビペリジン-4-イル)(フェニル)メチル)アクリルアミド
15		N-((1R,2S)-2-((S)-シアン)(1-((1-(4-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)フェニル)アセチジン-3-イル)メチル)ビペリジン-4-イル)(フェニル)メチル)アクリルアミド

【表1-4】

<b>16</b>		メチル((1S,2R)-2-((S)-1-((1-(4-((1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)スルホニル)フェニル)-3-フルオロアゼチジン-3-イル)メチル)ビペリジン-4-イル)-2-(2-ヒアル-1H-imidazol-1-イル)-1-(3-フルオロフェニル)エチル)シクロベンチルカルバメート	10
<b>17</b>		メチル((1S,2R)-2-((S)-1-((1-(4-((1-アクリロイルビペリジン-4-イル)スルホニル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ビペリジン-4-イル)(シアノ)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロベンチルカルバメート	20
<b>18</b>		メチル((1S,2R)-2-((S)-シアノ(3-フルオロフェニル)(1-((1-(4-(ビニルスルホニル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ビペリジン-4-イル)メチル)シクロベンチルカルバメート	30
<b>19</b>		メチル((1S,2R)-2-((S)-シアノ(1-((1-(4-(エチニルスルホニル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ビペリジン-4-イル)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロベンチルカルバメート	40

【表1-5】

20		N-(3-((4-((S)-((1R,2S)-2-アセトアミドシクロペンチル)(シアノ)(3-フルオロフェニル)メチル)ピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)フルオロフェニル)アクリルアミド
21		N-(3-((4-((S)-((1R,2S)-2-プロピオンアミドシクロペンチル)メチル)ピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)フルオロフェニル)アクリルアミド
22		メチル((1S,2R)-2-((S)-(1-((1-(4-((3-アクリルアミドシクロブチル)スルホニル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)(シアノ)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロペンチル)カルバメート
23		メチル((1S,2R)-2-((S)-(1-((1-(4-((4-アクリルアミドシクロヘキシル)スルホニル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)(シアノ)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロペンチル)カルバメート

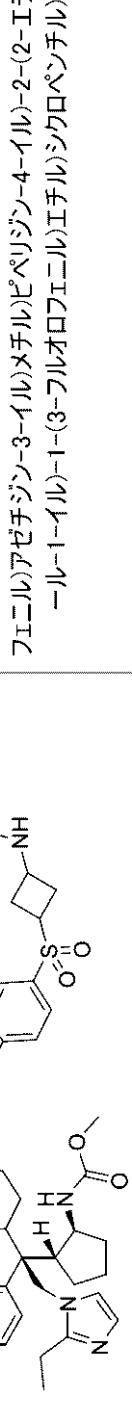
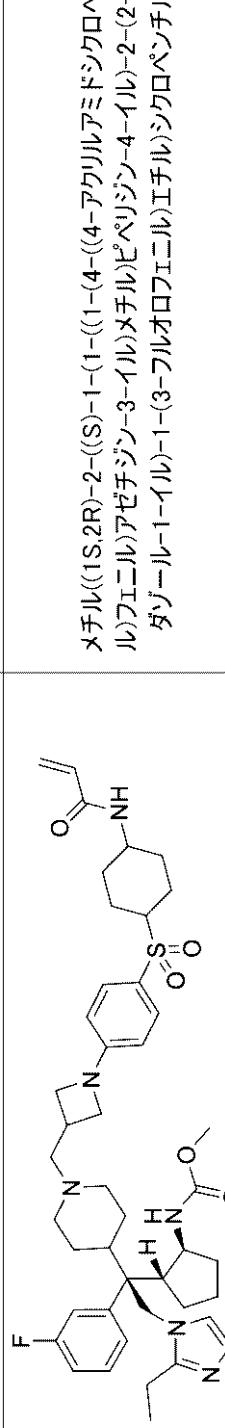
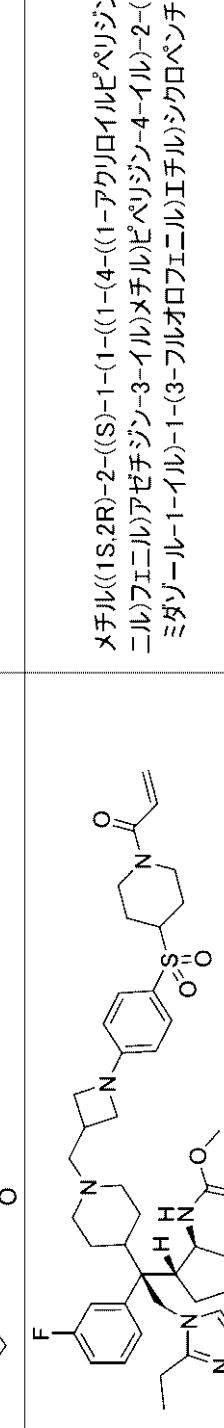
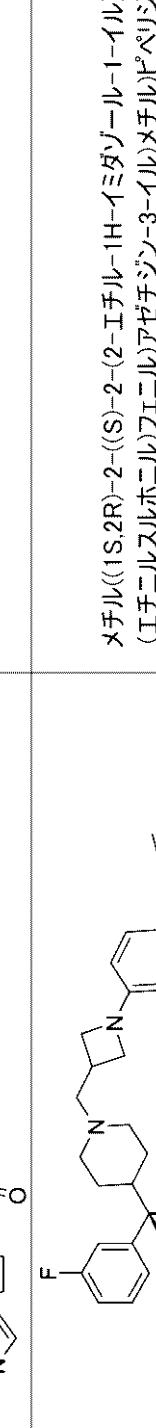
10

20

30

40

【表1-6】

24	 <p>メチル((1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-1-((1-(4-((3-アクリルアミドシクロプロチル)スルホニル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-2-(2-エチル-1<i>H</i>-imidazol-1-イル)-1-(3-フルオロフェニル)エチル)シクロペンチルカルバメート</p>	 <p>メチル((1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-1-((1-(4-((4-アクリルアミドシクロヘキシル)スルホニル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-2-(2-エチル-1<i>H</i>-imidazol-1-イル)-1-(3-フルオロフェニル)エチル)シクロペンチルカルバメート</p>	 <p>メチル((1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-1-((1-(4-((1-アクリロイルピペリジン-4-イル)スルホニル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-2-(2-エチル-1<i>H</i>-imidazol-1-イル)-1-(3-フルオロフェニル)エチル)シクロペンチルカルバメート</p>	 <p>メチル((1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-2-(2-エチル-1<i>H</i>-imidazol-1-イル)-1-(1-(4-(エチニルスルホニル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-(3-フルオロフェニル)エチル)シクロペンチルカルバメート</p>
25				
26				
27				

10

20

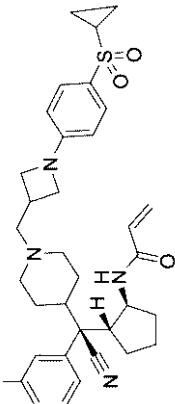
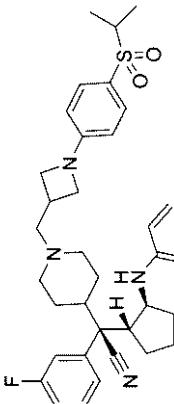
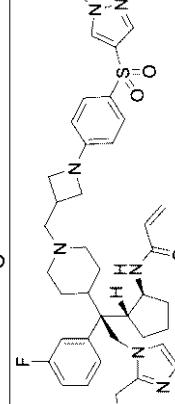
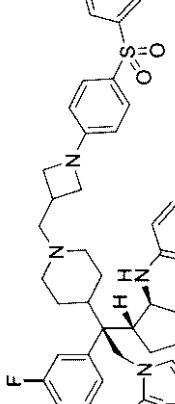
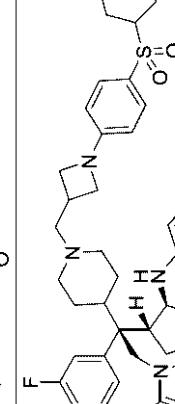
30

40

【表1-7】

28		メチル((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-(( <i>S</i> )-2-(2-エチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-1-イル)-1-(3-フルオロフェニル)-1-((1-(4-(ビニルスルホニル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)カルバメート
29		N-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-(( <i>S</i> )-シアノ(3-フルオロフェニル)(1-((1-(4-((1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)スルホニル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)シクロペンチル)アクリルアミド
30		N-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-(( <i>S</i> )-シアノ(3-フルオロフェニル)(1-((1-(4-(フェニルスルホニル)フェニル)-4-イル)メチル)シクロペンチル)アクリルアミド
31		N-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-(( <i>S</i> )-シアノ(1-((1-(4-(シクロヘキシルスルホニル)フェニル)アセチジン-3-イル)メチル)ビペリジン-4-イル)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロペンチル)アクリルアミド
32		N-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-(( <i>S</i> )-シアノ(1-((1-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)アセチジン-3-イル)メチル)ビペリジン-4-イル)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロペンチル)アクリルアミド

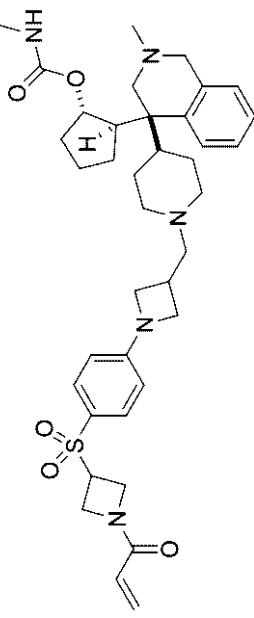
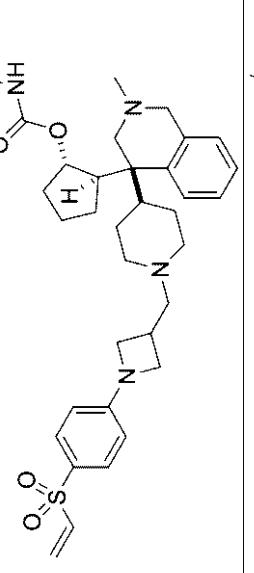
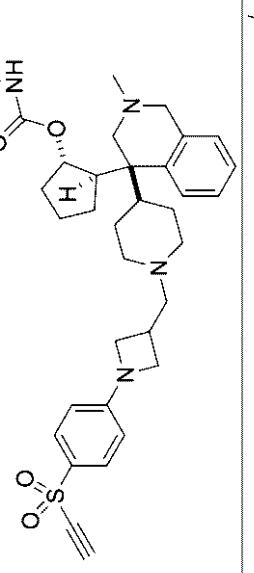
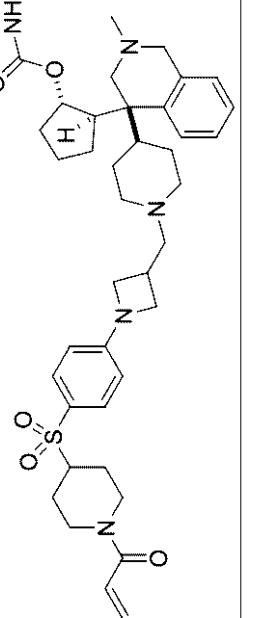
【表1-8】

33		N-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-(( <i>S</i> )-シアノ(1-((1-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)アセチジン-3-イル)メチル)ビペリジン-4-イル)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロペンチル)アクリルアミド
34		N-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-(( <i>S</i> )-シアノ(3-フルオロフェニル)(1-((1-(4-(イソプロピルスルホニル)フェニル)アセチジン-3-イル)メチル)ビペリジン-4-イル)メチル)シクロペンチル)アクリルアミド
35		N-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-(( <i>S</i> )-2-(2-エチル-1H-imidazol-1-イル)-1-(3-フルオロフェニル)-1-(1-(4-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)フェニル)アセチジン-3-イル)メチル)ビペリジン-4-イル)エチル)シクロペンチル)アクリルアミド
36		N-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-(( <i>S</i> )-2-(2-エチル-1H-imidazol-1-イル)-1-(3-フルオロフェニル)-1-(1-(4-(フェニルスルホニル)フェニル)アセチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)エチル)シクロペンチル)アクリルアミド
37		N-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-(( <i>S</i> )-1-((1-(4-(シクロヘキシルスルホニル)フェニル)アセチジン-3-イル)メチル)ビペリジン-4-イル)-2-(2-エチル-1H-imidazol-1-イル)-1-(3-フルオロフェニル)エチル)シクロペンチル)アクリルアミド

【表1-9】

38		N-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-(( <i>S</i> )-1-(1-((1-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)アセチジン-3-イル)メチル)ビペリジン-4-イル)-2-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)-1-(3-フルオロフェニル)エチル)エチル)アクリルアミド	10
39		N-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-(( <i>S</i> )-1-(1-((1-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)アセチジン-3-イル)メチル)ビペリジン-4-イル)-2-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)-1-(3-フルオロフェニル)エチル)エチル)アクリルアミド	20
40		N-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-(( <i>S</i> )-2-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)-1-(3-フルオロフェニル)-1-(1-((1-(4-(イソプロピルスルホニル)フェニル)アセチジン-3-イル)メチル)ビペリジン-4-イル)エチル)エチル)アクリルアミド	30
41		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-(( <i>S</i> )-4-(1-((1-(4-((3-アクリルアミドフェニル)スルホニル)フェニル)アセチジン-3-イル)メチル)ビペリジン-4-イル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-イル)シクロペンチルメチルカルバメート	40

【表1-10】

<b>42</b>  <p>(1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-4-(1-((1-(4-((1-アクリロイルアセチジン-3-イル)スルホニル)フェニル)アセチジン-3-イル)メチル)ペリジン-4-イル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-イル)シクロベンチルメチルカルバメート</p>	<b>43</b>  <p>(1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-2-メチル-4-(1-((1-(4-(ビニルスルホニル)フェニル)アセチジン-3-イル)メチル)ペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-イル)シクロヘキルメチルカルバメート</p>	<b>44</b>  <p>(1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-4-(1-((1-(4-(エチニルスルホニル)フェニル)アセチジン-3-イル)メチル)ペリジン-4-イル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-イル)シクロヘキルメチルカルバメート</p>	<b>45</b>  <p>(1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-4-(1-((1-(4-((1-アクリロイルペリジン-4-イル)スルホニル)フェニル)アセチジン-3-イル)メチル)ペリジン-4-イル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-イル)シクロベンチルメチルカルバメート</p>
--	--	---	--

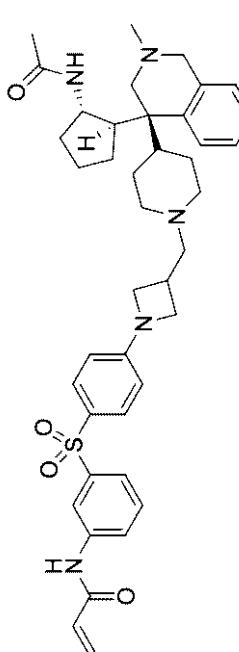
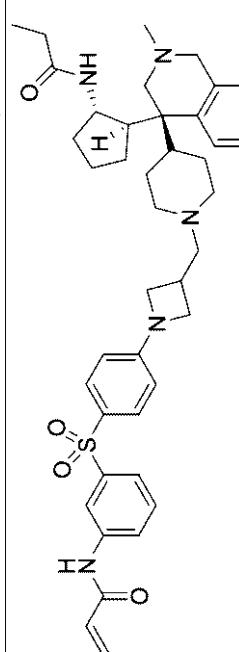
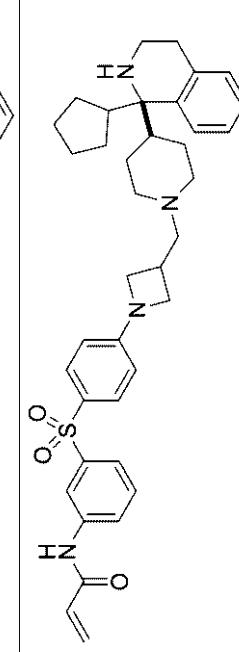
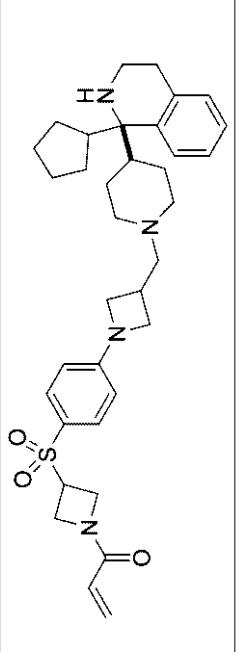
10

20

30

40

【表1-11】

 <p><b>46</b></p>	<p>N-(3-((4-((S)-4-((1R,2S)-2-アセトアミドシクロペンチル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラビドロイソキノリン-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)フェニルスルホニル)アクリラミド</p>
 <p><b>47</b></p>	<p>N-(3-((4-((S)-2-メチル-4-((1R,2S)-2-プロピオンアミドシクロペンチル)-1,2,3,4-テトラビドロイソキノリン-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)フェニルスルホニル)アクリラミド</p>
 <p><b>48</b></p>	<p>(R)-N-(3-((4-((1-シクロペンチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)フェニル)スルホニル)アクリラミド</p>
 <p><b>49</b></p>	<p>(R)-1-((3-((4-((1-シクロペンチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)フェニル)スルホニル)アセチジン-1-オノン</p>

10

20

30

40

【表1 - 12】

<p><b>50</b></p>	<p>(R)-1-シクロペンチル-1-((1-(4-(ビニルスルホニル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン</p>
<p><b>51</b></p>	<p>(R)-1-シクロペンチル-1-((1-(4-(エチニルスルホニル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン</p>
<p><b>52</b></p>	<p>(R)-1-((4-(3-((4-(1-シクロペンチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)ペリジン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)フェニル)スルホニル)プロピオネート</p>
<p><b>53</b></p>	<p>(1S,2R)-2-((S)-シアノ(3-フルオロフェニル)(1-((1-(4-(ビニルスルホニル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ペニル)メチルシクロペンチルメチルカルバモート</p>

10

20

30

40

【表1-13】

<b>54</b>		N-((1S,2R)-2-((S)-(1-((1-(4-((1-アクリロイルアセチジン-3-イル)スルホニル)フニル)アセチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)(シアノ)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロペンチル)アセトアミド	10
<b>55</b>		N-((1S,2R)-2-((S)-(1-((4-((1-アクリロイルアセチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)(シアノ)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロペンチル)プロピオンアミド	20
<b>56</b>		N-((1S,2R)-2-((S)-(1-((4-((1-(E)-ブタ-2-エノイル)アセチジン-3-イル)スルホニル)フニル)アセチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)(シアノ)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロペンチル)カルバメート	30
<b>57</b>		N-((1S,2R)-2-((S)-シアノ(1-((1-(4-((1-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル)アセチジン-3-イル)スルホニル)フニル)アセチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロペンチル)カルバメート	40

【表 1 - 1 4】

<p><b>58</b></p>	<p>メチル((1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-シアノ(3-フルオロフェニル)(1-((1-(4-((3-((E)-4-モルホリノブタ-2-エンアミド)フェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メチル)カルバメート</p>
<p><b>59</b></p>	<p>メチル((1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-シアノ(3-フルオロフェニル)(1-((1-(4-((1-((E)-4-モルホリノブタ-2-エノイル)アゼチジン-3-イル)スルホニル)フェニル)アセチジン-3-イル)メチル)カルバメート</p>
<p><b>60</b></p>	<p>メチル((1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-((<i>R</i>)-シアノ(1-((1-(4-((ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル)アゼチジン-3-イル)スルホニル)フェニル)アセチジン-3-イル)メチル)カルバメート</p>
<p><b>61</b></p>	<p>メチル((1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-(1-((1-(4-((4-アクリラミドフェニル)スルホニル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロベンチルカルバメート</p>

10

20

30

40

【表1-15】

<b>62</b>		メチル((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-(( <i>S</i> )-(1-((1-(4-((3-((E)-ブタ-2-エンアミド)フェニル)スルホニル)フェニル)アセチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)(シアノ)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロペンチルカルバメート
<b>63</b>		メチル((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-(( <i>S</i> )-(1-((1-(4-((3-((E)-ブタ-2-エンアミド)フェニル)スルホニル)フェニル)アセチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロペンチルカルバメート
<b>66</b>		メチル((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-(( <i>S</i> )-(1-((1-(4-((1-(4-((3-((E)-ブタ-2-エンアミド)フェニル)スルホニル)フェニル)アセチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-2-(2-エチル-1 <i>H</i> -imidazol-1-イル)-1-(3-フルオロフェニル)エチル)シクロペンチルカルバメート
<b>67</b>		メチル((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-(( <i>S</i> )-(1-((1-(4-((1-(4-((3-((E)-ブタ-2-エンアミド)フェニル)スルホニル)フェニル)アセチジン-3-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-2-(2-エチル-1 <i>H</i> -imidazol-1-イル)-1-(3-フルオロフェニル)エチル)シクロペンチルカルバメート

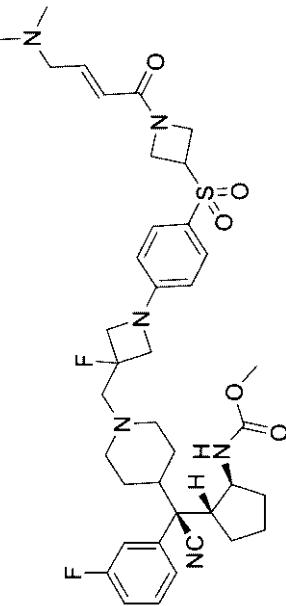
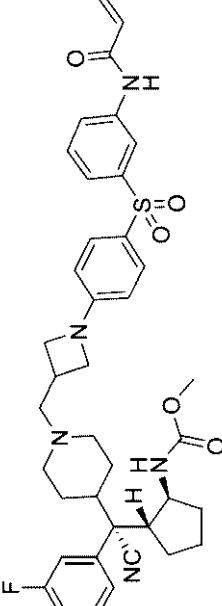
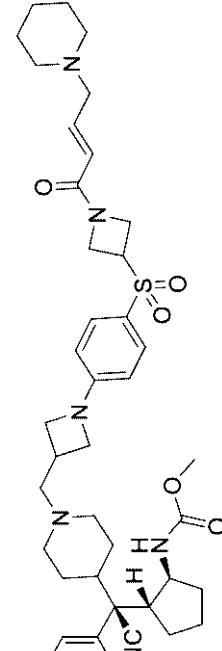
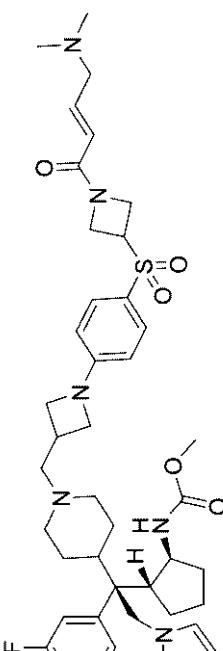
10

20

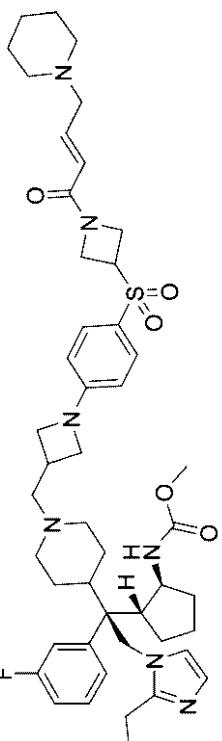
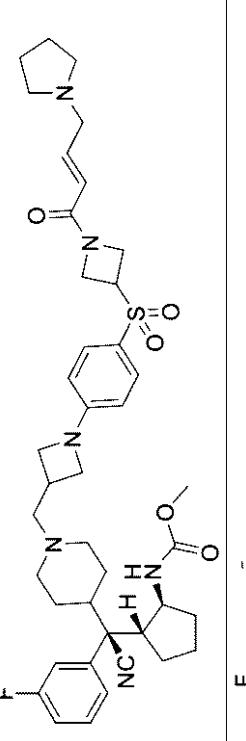
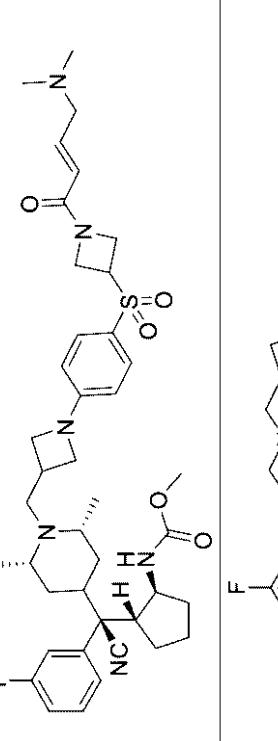
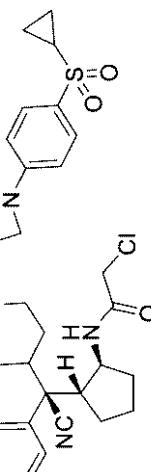
30

40

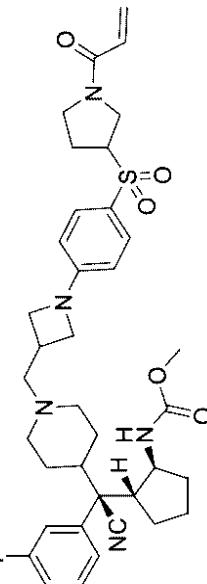
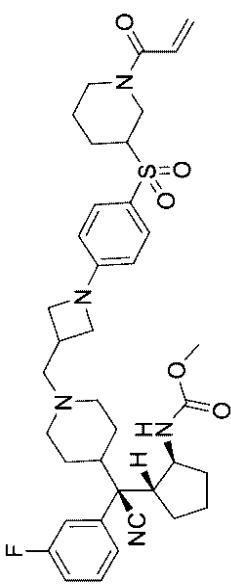
【表1-16】

 <p><b>69</b></p>	<p>メチル((1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-ジアノ(1-((1-(4-((ジメチルアミノ)ブタ-2-イノイル)アゼチジン-3-イル)スルホニルフェニル)-3-フルオロアゼチジン-3-イル)メチル)ビペリジン-4-イル)(3-フルオロフェニル)シクロペンチルカルバメート</p>
 <p><b>70</b></p>	<p>メチル((1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-((<i>R</i>)-(1-((1-(4-((3-アクリルアミドフェニル)スルホニルフェニル)-3-フルオロフェニル)メチル)アゼチジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3-フルオロフェニル)シクロペンチルカルバメート</p>
 <p><b>71</b></p>	<p>メチル((1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-ジアノ(3-フルオロフェニル)(1-((1-(4-((1-エチルジシン-3-イル)アゼチジン-3-イル)スルホニルフェニル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)(3-フルオロフェニル)シクロペンチルカルバメート</p>
 <p><b>72</b></p>	<p>メチル((1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-1-((1-(4-((1-エチルジシン-3-イル)スルホニルフェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-(3-フルオロフェニル)-2-(1<i>H</i>-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)シクロペンチルカルバメート</p>

【表1-17】

73	 <p>メチル((1S,2R)-2-((S)-2-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)-1-(3-フルオロフェニル)-1-((1-(4-((1-((E)-4-(ビペリジン-1-イル)ブタ-2-エノイル)アゼチジン-3-イル)スルホニル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)エチル)カルバメート</p>	 <p>メチル((1S,2R)-2-((S)-シアノ(3-フルオロフェニル)(1-((1-(4-((1-((E)-4-(ビペリジン-1-イル)ブタ-2-エノイル)アゼチジン-3-イル)スルホニル)フェニル)カルバメート-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)シクロベンチル)カルバメート</p>	 <p>メチル((1S,2R)-2-((1S)-シアノ((2R,6S)-1-((1-(4-((1-((E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル)アゼチジン-3-イル)スルホニル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)-2,6-ジメチルピペリジン-4-イル)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロベンチル)カルバメート</p>	 <p>2-クロロ-N-((1S,2R)-2-((S)-シアノ(1-((1-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロベンチル)アセトアミド</p>
----	--	---	---	--

【表 1 - 18】

77	 <p>メチル((1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-((1<i>S</i>)-(1-((4-(((1-アクリロイルペリジン-3-イル)スルホニル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ペリジン-4-イル)(ジアノ)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロペンチルカルバメート</p>	
78	 <p>メチル((1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-((1<i>S</i>)-(1-((4-(((1-アクリロイルペリジン-3-イル)スルホニル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ペリジン-4-イル)(ジアノ)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロペンチルカルバメート</p>	

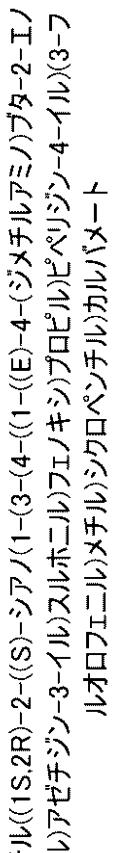
10

20

30

40

【表1A】

化合物番号	構造	名称
68	 <chem>CN(C)C=CC(=O)N1CCC[C@H]1C2=CSC(=O)[C@H](COc3ccc(F)cc3)C[C@H]2C(C#N)C3CCCC[C@H]3C(=O)OC</chem>	メチル((1S,2R)-2-((S)-シアルノ(1-(3-(4-((1-((E)-4-((ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル)アセチジン-3-イル)スルホニル)フェノキシ)プロピル)ビペリジン-4-イル)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロペンチルカルバメート

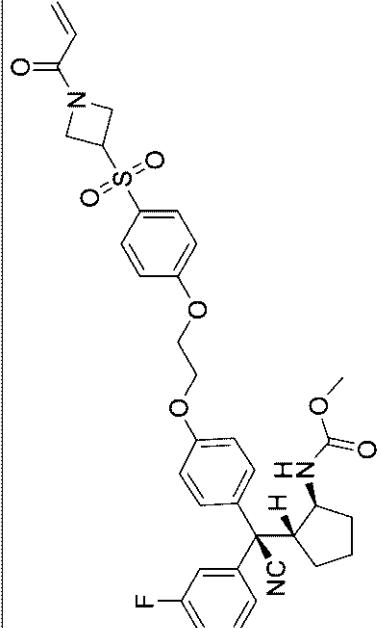
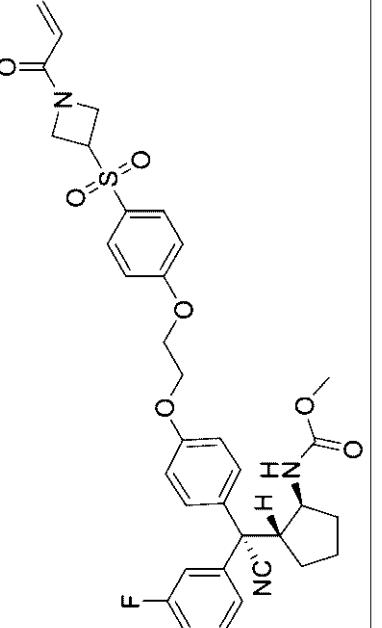
10

20

30

40

【表 1B】

化合物番号	構造	名称
64		<p>メチル((1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-((<i>R</i>)-(4-(2-((1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)スルホニル)フェノキシ)エトキシ)フェニル)(シアノ)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロペンチルカルバメート</p>
65		<p>メチル((1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-(4-(2-((1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)スルホニル)フェノキシ)エトキシ)フェニル)(シアノ)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロペンチルカルバメート</p>

10

20

30

40

【表1C】

化合物番号	構造	名称
79		N-((1S,2R)-2-((S)-シアノ(1-((1-(4-シアノフェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロペンチル)エテンスルホニアミド
80		N-((1S,2R)-2-((S)-シアノ(1-((1-(4-シアノフェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロペンチル)アクリルアミド
81		2-クロロ-N-((1S,2R)-2-((S)-シアノ(1-((1-(4-シアノフェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロペンチル)アセトアミド
82		N-((1S,2R)-2-((S)-シアノ(1-((1-(4-シアノフェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロペンチル)プロピオルアミド

本開示の化合物は、メニンを阻害し、多様な疾患および状態の処置に有用である。詳細には、本開示の化合物は、メニンの阻害が利益をもたらす疾患または状態、例えば、がんおよび増殖性疾患を処置する方法に有用である。本開示の方法は、治療有効量の本開示の化合物を、それを必要とする個体に投与するステップを含む。本方法は、本開示の化合物に加えて、第2の治療剤を個体に投与するステップも包含する。第2の治療剤は、それを必要とする個体に罹患する疾患または状態の処置に有用と公知の薬物、例えば、特定のがんの処置に有用と公知の化学療法剤および／または放射線から選択される。

### 【0133】

本開示の化合物の塩、水和物および溶媒和物も、本明細書で開示されている方法に使用できる。本開示は、ラセミ化合物および光学活性異性体の両方を含むように、本開示の化合物の考えられる立体異性体および幾何異性体すべてをさらに含む。本開示の化合物が単一の鏡像異性体として望ましい場合、これは、最終生成物の分割により、または、異性体的に純粋な出発材料、もしくはキラル助剤試薬の使用からの立体特異的合成により得られ、例えば、Z. Maら、*Tetrahedron : Asymmetry*、8巻(6号)、883～888頁(1997年)を参照されたい。最終生成物、中間体または出発材料の分割は、当技術分野で公知の任意の適切な方法により達成され得る。さらに、本開示の化合物の互変異性体が考えられる状況では、本開示は、化合物の互変異性型すべてを含むように意図される。

10

### 【0134】

本開示は、本開示の化合物の塩の調製および使用を包含する。本明細書で使用される場合、医薬品「薬学的に許容される塩」は、本開示の化合物の塩または両性イオン形態を指す。本開示の化合物の塩は、化合物の最終的な単離および精製中に、または別途化合物と適切なカチオンを有する酸を反応させることにより調製できる。本開示の化合物の薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される酸と形成される酸付加塩であり得る。薬学的に許容される塩を形成するために用いられる酸の例は、無機酸、例えば、硝酸、ホウ酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸、ならびに有機酸、例えば、シュウ酸、マレイン酸、コハク酸およびクエン酸を含む。本開示の化合物の塩の非限定的な例は、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩(2-hydroxyethansulfonate)、リン酸塩、リン酸水素塩、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、ジグリコン酸塩、グリセロリン酸塩(glycerolphosphate)、ヘミ硫酸塩、ヘブタン酸塩、ヘキサン酸塩、ギ酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、アスコルビン酸塩、イセチオン酸塩、サリチル酸塩、メタンスルホン酸塩、メシチレンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩(3-phenylpropionate)、ピクリン酸塩、ビバル酸塩、プロピオン酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、炭酸水素塩、パラトルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、グルコン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンジスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩およびp-トルエンスルホン酸塩を含むが、それらに限定されない。さらに、本開示の化合物に存在する利用できるアミノ基は、塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、プロピルおよびブチル、硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミル、塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル(steryl)、ならびに臭化ベンジルおよびフェネチルで四級化され得る。以上を踏まえると、本明細書で登場する本開示の参照化合物はいずれも、本開示の化合物の化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物または溶媒和物を含むように意図されている。

20

### 【0135】

本開示は、本開示の化合物の溶媒和物の調製および使用を包含する。溶媒和物は、典型的には、化合物の生理学的活性も毒性も著しく変えず、それ自体が薬理学的等価物として作用し得る。本明細書で使用されている「溶媒和物」という用語は、本開示の化合物と溶媒分子の組合せ、物理的会合および／または溶媒和、例えば二溶媒和物、一溶媒和物または半溶媒和物であり、溶媒分子と本開示の化合物の比は、それぞれ約2:1、約1:1ま

30

40

50

たは約 1 : 2 である。この物理的会合は、水素結合を含む、様々な程度のイオン結合および共有結合を含む。ある特定の例では、溶媒和物は、例えば 1 つまたは複数の溶媒分子が、結晶性固体の結晶格子に組み込まれる場合、単離できる。したがって、「溶媒和物」は、溶液相および単離できる溶媒和物の両方を包含する。本開示の化合物は、薬学的に許容される溶媒、例えば水、メタノール、エタノールなどとの溶媒和形態として存在し得、本開示は、本開示の化合物の溶媒和および非溶媒和形態の両方を含むことが意図される。溶媒和物の 1 種は、水和物である。「水和物」は、溶媒分子が水である溶媒和物の特定のサブグループに関する。溶媒和物は、典型的には、薬理学的等価物として作用できる。溶媒和物の調製は、当技術分野で公知である。例えば、M. Cairaら、J. Pharmaceut. Sci.、93 卷 (3 号) : 601 ~ 611 頁 (2004 年) を参照されたく、これは、フルコナゾールと酢酸エチルおよび水の溶媒和物の調製について記載している。溶媒和物、半溶媒和物、水和物などの類似した調製は、E. C. van Tonderら、AAPS Pharm. Sci. Tech.、5 卷 (1 号) : 12 項 (2004 年) および A. L. Binghamら、Chem. Commun. 603 ~ 604 頁 (2001 年) により記載されている。溶媒和物を調製する典型的な、非限定的プロセスは、20 超から約 25 の温度にて、本開示の化合物を、望ましい溶媒 (有機、水またはそれらの混合物) に溶解すること、次いで、結晶を形成するのに十分な速度で溶液を冷却すること、および公知の方法、例えば濾過により結晶を単離することを伴う。分析技術、例えば赤外分光法を使用して、溶媒和物の結晶における溶媒の存在を確認できる。

10

#### 【0136】

本開示は、メニンの阻害が有益な効果を示す疾患および状態を処置するためのメニン阻害剤としての本開示の化合物を提供する。本開示の化合物は、典型的には、100 μM 未満、例えば、50 μM 未満、25 μM 未満、および 5 μM 未満、約 1 μM 未満、約 0.5 μM 未満、約 0.1 μM 未満、約 0.05 μM 未満、または約 0.01 μM 未満のメニンに対する結合親和性 (IC<sub>50</sub>) を有する。一実施形態では、本開示は、メニンの阻害が利益をもたらす疾患または状態に罹患した個体を処置する方法であって、治療有効量の本開示の化合物を、それを必要とする個体に投与するステップを含む方法に関する。

20

#### 【0137】

メニンにより媒介される疾患および状態は、これらの化合物が、メニンの阻害剤であるため、本開示の化合物を投与することにより処置できる。したがって本開示は、全般的に、メニンの阻害に応答する状態または障害に罹患した、またはそれに罹患する危険性がある動物、例えばヒトにおいて、その状態または障害を処置する方法であって、動物に有効量の 1 つまたは複数の本開示の化合物を投与するステップを含む方法を対象とする。

30

#### 【0138】

本開示は、それを必要とする動物においてメニンを阻害する方法であって、動物に有効量の少なくとも 1 つの本開示の化合物を投与するステップを含む方法をさらに対象とする。

#### 【0139】

本開示の方法は、本開示の化合物を、ニート化合物または医薬組成物として投与することにより達成できる。本開示の化合物の医薬組成物、またはニート化合物の投与は、目的の疾患または状態の発症中または発症後に行われ得る。典型的には、医薬組成物は無菌であり、投与された場合に有害反応を引き起こす毒性、発癌性または変異誘発性化合物を含有しない。さらに、本開示の化合物、および必要に応じて、別々にまたは一緒に包装される第 2 の治療剤、およびこれらの活性剤を使用するための指示を有する添付文書を含むキットが提供される。

40

#### 【0140】

一実施形態では、本開示の化合物は、メニンの阻害が利益をもたらす疾患または状態の処置に有用な第 2 の治療剤と共に投与される。第 2 の治療剤は、本開示の化合物と異なる。本開示の化合物および第 2 の治療剤は、同時的に、または逐次的に投与して、望ましい効果を達成できる。さらに、本開示の化合物および第 2 の治療剤は、单一の組成物または 2 つの別々の組成物から投与できる。

50

**【 0 1 4 1 】**

第2の治療剤は、その望ましい治療効果をもたらす量で投与される。各第2の治療剤に対する有効な投与量の範囲は、当技術分野で公知であり、第2の治療剤は、それを必要とする個体に、そのような確立された範囲内で投与される。

**【 0 1 4 2 】**

本開示の化合物および第2の治療剤は、単一単位用量として一緒に、または複数回単位用量として別々に投与され得、第2の治療剤の前に本開示の化合物が投与されるか、もしくはその逆も同様である。本開示の化合物の1回もしくは複数回用量、および／または、第2の治療剤の1回もしくは複数回用量が投与され得る。したがって本開示の化合物は、1つまたは複数の第2の治療剤、例えば、これに限定されないが、抗がん剤と共に使用できる。10

**【 0 1 4 3 】**

本開示の方法により処置できる疾患および状態は、がんおよび他の増殖性障害、炎症性疾患、敗血症、自己免疫性疾患およびウイルス感染症を含むが、それらに限定されない。一実施形態では、ヒト患者は、本開示の化合物、または本開示の化合物を含む医薬組成物で処置され、化合物は、患者においてメニン活性を阻害するのに十分な量で投与される。

**【 0 1 4 4 】**

一実施形態では、本開示の化合物により処置される疾患は、がんである。処置できるがんの例は、表2のがんのいずれか1つまたは複数を含むが、それらに限定されない。

【表 2 - 1】

表 2

副腎がん	リンパ上皮腫
小葉癌	リンパ腫
聴神経腫	急性リンパ性白血病
末端黒子型黒色腫(acral lentiginous melanoma)	急性骨髓性白血病(acute myelogenous leukemia)
先端汗腺腫	慢性リンパ性白血病
急性好酸球性白血病	肝臓がん
急性赤白血病	小細胞肺がん
急性リンパ芽球性白血病	非小細胞肺がん
急性巨核芽球性白血病	モルトリンパ腫
急性单球性白血病	悪性線維性組織球腫
急性前骨髓球性白血病	悪性末梢神経鞘腫瘍
腺癌	悪性トリトン腫瘍
腺様囊胞癌	マントル細胞リンパ腫
腺腫	辺縁帯 B 細胞リンパ腫
腺様歯原性腫瘍	肥満細胞白血病
腺扁平上皮癌	縦隔胚細胞性腫瘍
脂肪組織新生物	乳房の髄様癌
副腎皮質癌	甲状腺髄様がん
成人 T 細胞白血病/リンパ腫	髄芽腫
高悪性度 NK 細胞白血病	黑色腫
AIDS 関連リンパ腫	髄膜腫
胞巣状横紋筋肉腫	メルケル細胞がん
胞状軟部肉腫	中皮腫
エナメル上皮線維腫	転移性尿路上皮癌
未分化大細胞型リンパ腫	ミュラー管混合腫瘍
未分化甲状腺がん	粘液性腫瘍
血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫	多発性骨髓腫
血管筋脂肪腫	筋組織新生物
血管肉腫	菌状息肉腫
星細胞腫	粘液性脂肪肉腫
非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍	粘液腫

10

20

30

【表2-2】

B 細胞性慢性リンパ性白血病	粘液肉腫
B 細胞性前リンパ性白血病	鼻咽頭癌
B 細胞リンパ腫	神経鞘腫
基底細胞癌	神経芽細胞腫
胆管がん	神経線維腫
膀胱がん	神経腫
芽細胞腫	結節型黒色腫
骨がん	眼がん
ブレンナー腫瘍	乏突起星細胞腫(oligoastrocytoma)
ブラウン腫瘍	乏突起膠腫
バーキットリンパ腫	オンコサイトーマ
乳がん	視神経鞘膜腫
脳がん	視神経腫瘍
癌腫	口腔がん
上皮内癌	骨肉腫
癌肉腫	卵巣がん
軟骨腫瘍	パンコースト腫瘍
セメント質腫	甲状腺乳頭状がん
骨髓性肉腫	傍神経節腫
軟骨腫	松果体芽細胞腫
脊索腫	松果体腫瘍
絨毛癌	下垂体細胞腫
脈絡叢乳頭腫	下垂体腺腫
腎臓の明細胞肉腫	下垂体腫瘍
頭蓋咽頭腫	形質細胞腫
皮膚T細胞リンパ腫	多胚芽腫(polyembryoma)
子宮頸がん(cervical cancer)	前駆Tリンパ芽球性リンパ腫
結腸直腸がん	中枢神経原発リンパ腫
ドゴー病	原発性滲出性リンパ腫
線維形成性小円形細胞腫瘍	原発性腹膜がん(primary peritoneal cancer)
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	前立腺がん
胚芽異形成性神経上皮腫瘍 (dysembryoplastic neuroepithelial tumor)	膵臓がん
未分化胚細胞腫	咽頭がん
胎児性癌	腹膜偽粘液腫(pseudomyxoma peritonei)
内分泌腺新生物	腎細胞癌
内胚葉洞腫瘍	腎髄様癌
腸管症関連T細胞リンパ腫	網膜芽細胞腫
食道がん	横紋筋腫
胎児内胎児	横紋筋肉腫
線維腫	リヒター形質転換
線維肉腫	直腸がん
濾胞性リンパ腫	肉腫
濾胞性甲状腺がん	神経鞘腫症
神経節腫	精上皮腫
胃腸がん	セルトリ細胞腫
胚細胞性腫瘍	性索性腺間質腫瘍

10

20

30

40

【表2-3】

妊娠性絨毛癌	印環細胞癌
巨細胞線維芽腫	皮膚がん
骨巨細胞腫	小青色円形細胞腫瘍(small blue round cell tumors)
グリア系腫瘍	小細胞癌
多形神経膠芽腫	軟部組織肉腫
神経膠腫	ソマトスタチノーマ
大脳神経膠腫症	煤煙性疣
グルカゴノーマ	脊髄腫瘍
性腺芽腫	脾性辺縁帯リンパ腫
顆粒膜細胞腫	扁平上皮細胞癌
半陰陽性卵巣腫	滑膜肉腫
胆嚢がん	セザリー病
胃癌	小腸がん
ヘアリー細胞白血病	扁平上皮癌
血管芽腫	胃がん
頭頸部がん	T細胞リンパ腫
血管外皮細胞腫	精巣がん
血液学的悪性疾患	莢膜細胞腫
肝芽腫	甲状腺がん
肝脾T細胞リンパ腫	移行上皮癌
ホジキンリンパ腫	咽喉がん
非ホジキンリンパ腫	尿膜管がん
浸潤性小葉癌	泌尿生殖器がん
腸がん	尿路上皮癌
腎臓がん	ブドウ膜黒色腫
喉頭がん	子宮がん
悪性黒子	疣贅性癌
致死性正中線癌 (lethal midline carcinoma)	視覚路神経膠腫
白血病	外陰がん
ライディッヒ細胞腫	壁がん
脂肪肉腫	ワルデンシュトレームマクログロブリン血症
肺がん	ワルチン腫瘍
リンパ管腫	ウィルムス腫瘍
リンパ管肉腫	

【0145】

別の実施形態では、がんは、白血病、例えば、急性単球性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性リンパ性白血病および混合系統白血病（M L L）から選択される白血病である。別の実施形態では、がんは、N U T - 正中線癌である。別の実施形態では、がんは、多発性骨髓腫である。別の実施形態では、がんは、肺がん、例えば小細胞肺癌（S C L C）である。別の実施形態では、がんは、神経芽細胞腫である。別の実施形態では、がんは、バーキットリンパ腫である。別の実施形態では、がんは、子宮頸がんである。別の実施形態では、がんは、食道がんである。別の実施形態では、がんは、卵巣がんである。別の実施形態では、がんは、結腸直腸がんである。別の実施形態では、がんは、前立腺がんである。別の実施形態では、がんは、乳がんである。

【0146】

別の実施形態では、本開示は、良性増殖性障害、例えば、これらに限定されないが、良

10

20

30

40

50

性軟部組織腫瘍、骨腫瘍、脳および脊髄腫瘍、眼瞼および眼窩腫瘍、肉芽腫、脂肪腫、髄膜腫、多発性内分泌腫瘍、鼻ポリープ、下垂体腫瘍、プロラクチノーマ、偽脳腫瘍、脂漏性角化症、胃ポリープ、甲状腺結節、脾臓の囊胞性新生物、血管腫、声帯結節、ポリープおよび囊胞、キャッスルマン病、慢性毛巣病、皮膚線維腫、皮脂囊胞、化膿性肉芽腫および若年性ポリポーシス症候群を処置する方法を提供する。

#### 【0147】

本開示の化合物は、感染性および非感染性炎症性事象、ならびに自己免疫性および他の炎症性疾患も、有効量の本化合物を、そのような処置を必要とする哺乳動物、詳細にはヒトに投与することにより処置できる。本明細書に記載されている化合物および方法を使用して処置される自己免疫性および炎症性疾患、障害および症候群の例は、炎症性骨盤疾患、尿道炎、皮膚の日焼け、副鼻腔炎、肺臓炎、脳炎、髄膜炎、心筋炎、腎炎、骨髄炎、筋炎、肝炎、胃炎、腸炎、皮膚炎、歯肉炎、虫垂炎(*appendicitis*)、脾炎、胆囊炎(*cholecystitis*)、無ガンマグロブリン血、乾癬、アレルギー、クローン病、過敏性腸症候群、潰瘍性結腸炎、シェーグレン病、組織移植拒絶、移植された器官の超急性拒絶、喘息、アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、自己免疫性多腺性疾患(自己免疫性多腺性症候群としても公知)、自己免疫性脱毛、悪性貧血、糸球体腎炎、皮膚筋炎、多発性硬化症、強皮症、血管炎、自己免疫性溶血状態および血小板減少状態、グッドパスチャーリー症候群、アテローム性動脈硬化、アジソン病、パーキンソン病、アルツハイマー病、I型糖尿病、敗血症性ショック、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、関節リウマチ、乾癬性関節炎、若年性関節炎、変形関節炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、ワルデンシュトーレムマクログロブリン血症、重症筋無力症、橋本甲状腺炎、アトピー性皮膚炎、変性関節疾患、白斑、自己免疫性下垂体機能低下症(hypopituitarism)、ギラン-バレー症候群、ベーチェット病、スクレラシエルマ(scleracierma)、菌状息肉腫、急性炎症応答(例えば急性呼吸窮迫症候群および虚血/再灌流傷害)およびグレーヴス病を含む。

10

20

30

40

#### 【0148】

別の実施形態では、本開示は、有効量の本開示の化合物を、そのような処置を必要とする哺乳動物、詳細にはヒトに投与することにより、全身性炎症応答症候群、例えばLPS誘導性内毒素ショックおよび/または細菌誘導性敗血症を処置する方法を提供する。

#### 【0149】

別の実施形態では、本開示は、ウイルス感染症および疾患を処置するための方法を提供する。本明細書に記載されている化合物および方法を使用して処置されるウイルス感染症および疾患の例は、ヒトパピローマウイルス、ヘルペスウイルス、エプスタインバーウィルス、ヒト免疫不全ウイルス、B型肝炎(*hepatitis B*)ウイルスおよびC型肝炎ウイルスを含むが、それらに限定されないエピソーム系DNAウイルスを含む。

#### 【0150】

別の実施形態では、本開示は、治療有効量の本開示の化合物を、そのような治療を必要とする被験体に投与することにより、上で言及されている疾患、詳細にはがん、炎症性疾患、および/またはウイルス性疾患において、*in vivo*でタンパク質のメチル化、遺伝子発現、細胞増殖、細胞分化および/またはアポトーシスを調節する治療方法を提供する。

#### 【0151】

別の実施形態では、本開示は、細胞を本開示の化合物を接触させることにより、内因性または異種プロモーター活性を調節する方法を提供する。

#### 【0152】

本開示の方法では、治療有効量の本開示の化合物は、典型的には、薬学上の実施に従つて製剤化され、それを必要とするヒトに投与される。そのような処置が指示されるか否かは、個別のケースによって決まり、存在する徴候、症状、および/または機能不全、具体的な徴候、症状および/または機能不全を発症する危険性、ならびに他の要因を考慮に入れた医学的評価(診断)が行われる。

#### 【0153】

50

本開示の化合物は、任意の適切なルート、例えば経口、頬側、吸入、舌下、直腸、膣、槽内もしくは腰椎穿刺による髄腔内、経尿道、鼻、経皮（percutaneous）、すなわち経皮（transdermal）、または非経口（静脈内、筋肉内、皮下、冠動脈内、皮内、乳房内、腹腔内、関節内、髄腔内、眼球後、肺内注射および／または特定の部位における外科的移植を含む）投与により投与され得る。非経口投与は、針および注射器を使用して、または、高圧技術を使用して達成され得る。

#### 【0154】

医薬組成物は、本開示の化合物が、その意図した目的を達成するために有効量で投与されるものを含む。正確な製剤、投与ルートおよび投与量は、診断された状態または疾患を考慮して、個々の医師により決定される。投与量および間隔は、個別に調整して、治療効果を維持するのに十分なレベルの本開示の化合物を得ることができる。10

#### 【0155】

本開示の化合物の毒性および治療有効性は、例えば、動物において毒性を引き起こさない最高用量と定義される、化合物の最大耐量（MTD）を決定するための細胞培養物または実験動物において、標準的な医薬手順により決定できる。最大耐量と治療効果（例えば腫瘍増殖の阻害）の用量比は、治療指数である。投与量は、用いられる剤形、および利用される投与ルートに応じて、この範囲内で変動し得る。治療有効量の決定は、とりわけ、本明細書で示される詳細な開示を踏まえると、十分に当業者の能力の範囲内である。

#### 【0156】

治療での使用に必要とされる本開示の化合物の治療有効量は、処置される状態の性質、活性が望まれる時間の長さ、ならびに患者の年齢および状態に応じて変動し、最終的に、担当医師により決定される。投与量および間隔は、個別に調整して、望ましい治療効果を維持するのに十分な血漿レベルのメニン阻害剤を得ることができる。望ましい用量は、単回用量で、または、適切な間隔、例えば1日につき1回、2回、3回、4回またはそれを超える分割用量で投与される複数回用量として、都合よく投与できる。複数回用量が望ましいこと、または必要とされることが多い。例えば、本開示の化合物は、4日間隔で1日につき1回用量として送達される4回用量（q 4 d × 4）、3日間隔で1日につき1回用量として送達される4回用量（q 3 d × 4）、5日間隔で1日につき送達される1回用量（q d × 5）、3週間で1週間につき1回用量（q w k 3）、5日間毎日用量、2日間休止、さらに5日間毎日用量（5 / 2 / 5）、または、状況に適すると決定された任意の用量レジメンの頻度で投与され得る。20

#### 【0157】

本開示の方法に使用される本開示の化合物は、1回の用量当たり約0.005から約500ミリグラム、1回の用量当たり約0.05から約250ミリグラム、または1回の用量当たり約0.5から約100ミリグラムの量で投与され得る。例えば、本開示の化合物は、1回の用量当たり、約0.005、約0.05、約0.5、約5、約10、約20、約30、約40、約50、約100、約150、約200、約250、約300、約350、約400、約450、または約500ミリグラムの量で、0.005から500ミリグラムの間の用量すべてを含めて、投与され得る。30

#### 【0158】

本開示の化合物を含有する組成物の投与量、または、同化合物を含有する組成物は、約1ng/kgから約200mg/kg、約1μg/kgから約100mg/kg、または約1mg/kgから約50mg/kgであり得る。組成物の投与量は、約1μg/kgを含むが、それに限定されない、いずれかの投与量であり得る。組成物の投与量は、約1μg/kg、約10μg/kg、約25μg/kg、約50μg/kg、約75μg/kg、約100μg/kg、約125μg/kg、約150μg/kg、約175μg/kg、約200μg/kg、約225μg/kg、約250μg/kg、約275μg/kg、約300μg/kg、約325μg/kg、約350μg/kg、約375μg/kg、約400μg/kg、約425μg/kg、約450μg/kg、約475μg/kg、約500μg/kg、約525μg/kg、約550μg/kg、約575μg/kg。40

10

20

30

40

50

、約 600 µg / kg、約 625 µg / kg、約 650 µg / kg、約 675 µg / kg  
 、約 700 µg / kg、約 725 µg / kg、約 750 µg / kg、約 775 µg / kg  
 、約 800 µg / kg、約 825 µg / kg、約 850 µg / kg、約 875 µg / kg  
 、約 900 µg / kg、約 925 µg / kg、約 950 µg / kg、約 975 µg / kg  
 、約 1 mg / kg、約 5 mg / kg、約 10 mg / kg、約 15 mg / kg、約 20 mg  
 / kg、約 25 mg / kg、約 30 mg / kg、約 35 mg / kg、約 40 mg / kg、  
 約 45 mg / kg、約 50 mg / kg、約 60 mg / kg、約 70 mg / kg、約 80 m  
 g / kg、約 90 mg / kg、約 100 mg / kg、約 125 mg / kg、約 150 mg  
 / kg、約 175 mg / kg、約 200 mg / kg、またはそれを超える投与量を含むが  
 、それらに限定されないいずれかの投与量であり得る。上の投与量は、平均的なケースの  
 例示であるが、より高い、またはより低い投与量がふさわしい個別の例が存在し得、その  
 ような投与量は、本開示の範囲内である。実際に、医師は、特定の患者の年齢、体重およ  
 び応答によって変動させることができ、個々の患者に最も適している実際の投与レジメン  
 を決定する。  
10

#### 【 0159 】

上述のように、本開示の化合物は、第 2 の治療活性剤と組み合わせて投与され得る。一部の実施形態では、第 2 の治療剤は、エピジェネティック薬である。本明細書で使用される場合、「エピジェネティック薬」という用語は、エピジェネティック調節因子を標的とする治療剤を指す。エピジェネティック調節因子の例は、ヒストンリシンメチルトランスフェラーゼ、ヒストンアルギニンメチルトランスフェラーゼ、ヒストンデメチラーゼ、ヒストンデアセチラーゼ、ヒストンアセチラーゼおよびDNAメチルトランスフェラーゼを含む。ヒストンデアセチラーゼ阻害剤は、ボリノスタットを含むが、それに限定されない。  
20

#### 【 0160 】

別の実施形態では、化学療法剤または他の抗増殖剤は、本開示の化合物と組み合わせて、増殖性疾患およびがんを処置できる。本開示の化合物と組み合わせて使用できる治療法および抗がん剤の例は、手術、放射線療法（例えば、ガンマ放射線、中性子ビーム放射線療法、電子ビーム放射線療法、プロトン治療、近接照射療法および全身性放射性同位体）、内分泌治療、生物学的応答修飾剤（例えば、インターフェロン、インターロイキン、腫瘍壊死因子（TNF）、温熱療法および凍結療法、任意の有害作用を弱める薬剤（例えば制吐剤）、ならびに任意の他の承認された化学療法薬を含む。  
30

#### 【 0161 】

抗増殖性化合物の例は、アロマターゼ阻害剤、抗エストロゲン、抗アンドロゲン、ゴナドレリンアゴニスト、トポイソメラーゼ I 阻害剤、トポイソメラーゼ II 阻害剤、微小管活性剤、アルキル化剤、レチノイド、カロテノイド（carotenoid）もしくはトコフェロール、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、MMP 阻害剤、mTOR 阻害剤、代謝拮抗薬、白金化合物、メチオニニアミノペプチダーゼ阻害剤、ビスホスホネート、抗増殖性抗体、ヘパラナーーゼ阻害剤、Ras 発癌性アイソフォーム阻害剤、テロメラーゼ阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、血液悪性疾患の処置に使用される化合物、F1t - 3 阻害剤、Hsp90 阻害剤、キネシンスピンドルタンパク質阻害剤、MEK 阻害剤、抗腫瘍性抗生物質、二トロソウレア、タンパク質もしくは脂質キナーゼ活性を標的とする／低下させる化合物、タンパク質もしくは脂質ホスファターゼ活性を標的とする／低下させる化合物、または任意のさらなる抗血管新生化合物を含むが、それらに限定されない。  
40

#### 【 0162 】

非限定的、例示的なアロマターゼ阻害剤は、ステロイド、例えば、アタメスタン、エキセメスタンおよびホルメスタン、ならびに非ステロイド、例えばアミノグルテチミド、ログレチミド（rogletimide）、ピリドグルテチミド、トリロスタン、テストラクトン、ケトコナゾール（ketokonazole）、ボロゾール、ファドロゾール、アナストロゾールおよびレトロゾールを含むが、それらに限定されない。

#### 【 0163 】

非限定的な抗エストロゲンは、タモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェンおよび塩酸ラロキシフェンを含むが、それらに限定されない。抗アンドロゲンは、ビカルタミドを含むが、それに限定されない。ゴナドレリンアゴニストは、アバレリクス、ゴセレリンおよび酢酸ゴセレリンを含むが、それらに限定されない。

## 【0164】

例示的なトポイソメラーゼI阻害剤は、トポテカン、ギマテカン、イリノテカン、カンプトテシンおよびその類似体、9-ニトロカンプトテシンならびに高分子カンプトテシンコンジュゲート PNU-166148 を含むが、それらに限定されない。トポイソメラーゼII阻害剤は、アントラサイクリン、例えば、ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシンおよびネモルビシン、アントラキノン、例えば、ミトキサンtron およびロソキサンtron、ならびにポドフィロトキシン (podophyllotoxines) 、例えば、エトポシドおよびテニポシドを含むが、それらに限定されない。  
10

## 【0165】

微小管活性剤は、タキサン、例えば、パクリタキセルおよびドセタキセル、ビンカアルカロイド、例えば、ビンプラスチン、硫酸ビンプラスチン、ビンクリスチンおよび硫酸ビンクリスチン、ならびにビノレルビン、ディスコデルモリド、コルヒチン (cochicine) およびエポチロン、ならびにそれらの誘導体を含むが、それらに限定されない微小管安定化剤、微小管脱安定化化合物、および微小管重合阻害剤を含む。

## 【0166】

例示的、非限定的なアルキル化剤は、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファンおよびニトロソウレア、例えば、カルムスチンおよびロムスチンを含む。  
20

## 【0167】

例示的、非限定的なシクロオキシゲナーゼ阻害剤は、COX-2阻害剤、5-アルキル置換2-アリールアミノフェニル酢酸および誘導体、例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、エトリコキシブ、バルデコキシブまたは5-アルキル-2-アリールアミノフェニル酢酸、例えばルミラコキシブを含む。

## 【0168】

例示的、非限定的なマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤（「 MMP 阻害剤」）は、コラーゲンペプチド模倣薬および非ペプチド模倣阻害剤、テトラサイクリン誘導体、バチマstattt、マリマstattt、プリノマstattt、メタstattt、BMS-279251、BAY12-9566、TAA211、MMI270B およびAAJ996を含む。  
30

## 【0169】

例示的、非限定的なmTOR阻害剤は、哺乳動物のラバマイシン標的 (mTOR) を阻害し、抗増殖性活性を有する化合物、例えば、シロリムス、エベロリムス、CCI-779 およびABT578を含む。

## 【0170】

例示的、非限定的な代謝拮抗薬は、5-フルオロウラシル (5-FU) 、カペシタピン、ゲムシタピン、DNA脱メチル化化合物、例えば、5-アザシチジンおよびデシタピン、メトトレキサートおよびエダトレキサート、ならびに葉酸アンタゴニスト、例えばペメトレキセドを含む。  
40

## 【0171】

例示的、非限定的な白金化合物は、カルボプラチニン、シスプラチニン、シスプラチナムおよびオキサリプラチニンを含む。

## 【0172】

例示的、非限定的なメチオニニアミノペプチダーゼ阻害剤は、ベンガミドまたはその誘導体、およびPP1-2458を含む。

## 【0173】

例示的、非限定的なビスホスホネートは、エチドロン酸 (etridonic acid) 、クロドロン酸、チルドロン酸、パミドロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロン酸およびゾレドロン酸を含む。  
50

## 【0174】

例示的、非限定的な抗増殖性抗体は、トラスツズマブ、トラスツズマブ - D M 1、セツキシマブ、ベバシズマブ、リツキシマブ、P R 0 6 4 5 5 3 および 2 C 4 を含む。「抗体」という用語は、インタクトなモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも 2 つのインタクトな抗体から形成される多重特異性抗体、および、望ましい生物学的活性を呈する限り、抗体断片を含むことを意図している。

## 【0175】

例示的、非限定的なヘパラナーゼ阻害剤は、ヘパリン硫酸の分解を標的とし、低下させ、または阻害する化合物、例えば、P I - 8 8 および O G T 2 1 1 5 を含む。

## 【0176】

本明細書で使用されている「R a s 発癌性アイソフォーム阻害剤」という用語、例えば、H - R a s、K - R a s または N - R a s は、R a s の発癌活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物、例えば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、例えば、L - 7 4 4 8 3 2、D K 8 G 5 5 7、チピファルニブおよびロナファルニブを指す。

## 【0177】

例示的、非限定的なテロメラーゼ阻害剤は、テロメラーゼの活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物、例えば、テロメラーゼ受容体を阻害する化合物、例えばテロメスタチンを含む。

## 【0178】

例示的、非限定的なプロテアソーム阻害剤は、プロテアソームの活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物を含み、ボルテゾミブ (bortezomib) を含むが、それに限定されない。

## 【0179】

本明細書で使用されている「血液悪性疾患の処置に使用される化合物」という語句は、F M S 様チロシンキナーゼ受容体 (F l t - 3 R) の活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物である F M S 様チロシンキナーゼ阻害剤、インターフェロン、I - - D - アラビノフラノシリルシトシン (I - - D-arabinofuransylcytosine) (a r a - c )、およびブスルファン (bisulfan)、ならびに未分化リンパ腫キナーゼを標的とし、低下させ、または阻害する化合物である A L K 阻害剤を含む。

## 【0180】

例示的、非限定的な F l t - 3 阻害剤は、P K C 4 1 2、ミドスタウリン、スタウロスポリン誘導体、S U 1 1 2 4 8 および M L N 5 1 8 を含む。

## 【0181】

例示的、非限定的な H S P 9 0 阻害剤は、H S P 9 0 の内因性 A T P a s e 活性を標的とし、低下させ、もしくは阻害する、または、ユビキチンプロテオソーム (proteosome) 経路を介して、H S P 9 0 クライアントタンパク質を分解し、標的とし、低下させ、もしくは阻害する化合物を含む。H S P 9 0 の内因性 A T P a s e 活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物は、とりわけ、H S P 9 0 の A T P a s e 活性を阻害する化合物、タンパク質または抗体、例えば 1 7 - アリルアミノ、1 7 - デメトキシゲルダナマイシン (1 7 A A G)、ゲルダナマイシン誘導体、他のゲルダナマイシン関連化合物、ラディシコールおよび H D A C 阻害剤である。

## 【0182】

本明細書で使用されている「タンパク質もしくは脂質キナーゼ活性、またはタンパク質もしくは脂質ホスファターゼ活性を標的とする／低下させる化合物、あるいは任意のさらなる抗血管新生化合物」という語句は、タンパク質チロシンキナーゼおよび／またはセリンおよび／またはトレオニンキナーゼ阻害剤または脂質キナーゼ阻害剤、例えば、a ) 血小板由来増殖因子受容体 (P D G F R) の活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物、例えば、P D G F R の活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物、例えば、N - フェニル - 2 - ピリミジン - アミン誘導体、例えば、イマチニブ、S U 1 0 1、S U 6 6 6 8 および G F B - 1 1 1、b ) 線維芽細胞増殖因子受容体 (F G F R) の活性を

10

20

30

40

50

標的とし、低下させ、または阻害する化合物、c) インスリン様増殖因子受容体 I ( IGF - I R ) の活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物、例えば、IGF - I R の活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物、d) Trk 受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的とし、低下させ、もしくは阻害する化合物、またはエフリン B 4 阻害剤、e) Ax1 受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物、f) Ret 受容体チロシンキナーゼの活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物、g) Kit / SCFR 受容体チロシンキナーゼの活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物、例えばイマチニブ、h) c - Kit 受容体チロシンキナーゼの活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物、例えばイマチニブ、i) c - Ab1 ファミリーのメンバー、それらの遺伝子融合生成物（例えば Bcr - Ab1 キナーゼ）および変異体の活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物、例えば、N - フェニル - 2 - ピリミジン - アミン誘導体、例えば、イマチニブまたはニロチニブ、PD180970、AG957、NSC680410、PD173955 またはダサチニブ、j) セリン / レオニンキナーゼのタンパク質キナーゼ C ( PKC ) および Raf ファミリーのメンバー、MEK、SRC、JAK、FAK、PDK1、PKB / Akt のメンバー、ならびに Ras / MAPK ファミリーメンバー、ならびに / またはサイクリン依存性キナーゼファミリー ( CDK ) のメンバーの活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物、例えば、米国特許第 5,093,330 号で開示されているスタウロスピリノン誘導体、例えばミドスタウリン、さらなる化合物の例は、UCN - 01、サフィンゴール、BAY43 - 9006、ブリオスタチン 1 、ペリフォシン、イルモフォシン、RO318220 および RO320432 、GO6976 、I sis 3521 、LY333531 / LY379196 、イソキノリン ( isochinoline ) 化合物、ファルネシルトランスクエラーゼ阻害剤、PD184352 もしくは QAN697 、または AT7519 を含む、k) タンパク質チロシンキナーゼの活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物、例えばメシル酸イマチニブまたはチルホスチニブ、例えばチルホスチニブ A23 / RG - 50810 、AG99 、チルホスチニブ AG213 、チルホスチニブ AG1748 、チルホスチニブ AG490 、チルホスチニブ B44 、チルホスチニブ B44 (+) 鏡像異性体、チルホスチニブ AG555 、AG494 、チルホスチニブ AG556 、AG957 およびアダホスチニブ ( 4 - { [ ( 2 , 5 - ジヒドロキシフェニル ) メチル ] アミノ } - 安息香酸アダマンチルエステル、NSC680410 、アダホスチニブ ) 、l) 受容体チロシンキナーゼの上皮増殖因子ファミリー ( ホモまたはヘテロ二量体としての EGFR 、 Erbb2 、 Erbb3 、 Erbb4 ) 、およびそれらの変異体の活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物、例えば、CP358774 、ZD1839 、ZM105180 、トラスツズマブ、セツキシマブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、OSI - 774 、C1 - 1033 、EKB - 569 、GW - 2016 、抗体 E1.1 、E2.4 、E2.5 、E6.2 、E6.4 、E2.11 、E6.3 および E7.6.3 、ならびに 7H - ピロロ - [ 2 , 3 - d ] ピリミジン誘導体、ならびに m) c - Met 受容体の活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物を含む。

#### 【 0183 】

タンパク質または脂質ホスファターーゼの活性を標的とし、低下させ、または阻害する例示的な化合物は、ホスファターーゼ 1 、ホスファターーゼ 2A または CDC25 の阻害剤、例えば、オカダ酸またはその誘導体を含む。

#### 【 0184 】

さらなる抗血管新生化合物は、タンパク質または脂質キナーゼ阻害に関連しない活性に対して、別の機構を有する化合物、例えば、サリドマイドおよび TNF - 470 を含む。

#### 【 0185 】

追加の、非限定的、例示的な化学療法化合物は、その 1 つまたは複数が、本開示の化合物と組み合わせて使用され得、ダウノルビシン、アドリアマイシン、Araca - C 、VP - 16 、テニボシド、ミトキサントロン、イダルビシン、カルボプラチナム、PKC412 、6 - メルカプトプリン ( 6 - MP ) 、リン酸フルダラビン、オクトレオチド、SOM2

10

20

30

40

50

30、FTY720、6-チオグアニン、クラドリビン、6-メルカプトプリン、ペントスタチン、ヒドロキシ尿素、2-ヒドロキシ-1H-イソインドール-1,3-ジオン誘導体、1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンまたは薬学的に許容されるその塩、1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンスクシネット、アンギオスタチン、エンドスタチン、アントラニル酸アミド、ZD4190、ZD6474、SU5416、SU6668、ベバシズマブ、rhumaB、rhufab、マクジエン(macugon)、FLT-4阻害剤、FLT-3阻害剤、VEGFR-2 IgG1抗体、RPI4610、ベバシズマブ、ポルフィマーナトリウム、アネコルタブ、トリアムシノロン、ヒドロコルチゾン、11-a-エピヒドロコチゾール(epihydrocortisol)、コルテキソロン(cortex alone)、17a-ヒドロキシプロゲステロン、コルチコステロン、デスオキシコルチコステロン、テストステロン、エストロン、デキサメタゾン、フルオシノロン、植物アルカロイド、ホルモン化合物および/またはアンタゴニスト、生物学的応答修飾剤、例えば、リンフォカインまたはインターフェロン、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド誘導体、shRNAおよびsiRNAを含む。  
10

## 【0186】

第2の治療剤の他の例は、その1つまたは複数も、本開示の化合物と組み合わせることができ、アルツハイマー病に対する処置、例えば、ドネペジルおよびリバスチグミン、パーキンソン病に対する処置、例えば、L-ドーパ/カルビドパ、エンタカポン、ロピニロール(ropinrole)、プラミペキソール、プロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキシフェニジル(trihexephendyl)およびアマンタジン、多発性硬化症(MS)を処置するための薬剤、例えば、ベータインインターフェロン(例えば、AVONEX(登録商標)およびREBIF(登録商標))、酢酸グラチラマーおよびミトキサントロン、喘息に対する処置、例えば、アルブテロールおよびモンテルカスト、統合失調症を処置するための薬剤、例えばジプレキサ、リスピダール、セロクエルおよびハロペリドール、抗炎症剤、例えば、副腎皮質ステロイド、TNF遮断薬、IL-1RA、アザチオプリン、シクロホスファミドおよびスルファサラジン、免疫抑制剤を含む免疫調節剤、例えば、シクロスボリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、副腎皮質ステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリンおよびスルファサラジン、神経栄養因子、例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、MAO阻害剤、インターフェロン、抗痙攣薬、イオンチャネル遮断薬、リルゾールもしくは抗パーキンソン病剤、心血管疾患を処置するための薬剤、例えばベータ-遮断薬、ACE阻害剤、利尿剤、ニトレート、カルシウムチャネル遮断薬もしくはスタチン、肝疾患を処置するための薬剤、例えば、副腎皮質ステロイド、コレステラミン、インターフェロンおよび抗ウイルス剤、血液障害を処置するための薬剤、例えば、副腎皮質ステロイド、抗白血病剤もしくは増殖因子、または、免疫不全障害を処置するための薬剤、例えばガンマグロブリンを含むが、それらに限定されない。  
20

## 【0187】

上述の第2の治療活性剤は、その1つまたは複数が、本開示の化合物と組み合わせて使用でき、当技術分野に記載されているように調製され、投与される。  
30

## 【0188】

本開示の化合物は、典型的には、意図されている投与ルートおよび標準的な薬学上の実施に関する、選択された薬学的担体と混和して投与される。本開示に従って使用するための医薬組成物は、本開示の化合物の加工を促進する賦形剤および/または助剤を含む、1つまたは複数の生理学的に許容できる担体を使用して、従来の方式で製剤化される。

## 【0189】

これらの医薬組成物は、例えば、従来の混合、溶解、造粒、糖衣丸作製、乳化、封入、捕捉または凍結乾燥プロセスにより製造できる。適正な製剤は、選択された投与ルートに依存する。治療有効量の本開示の化合物が経口的に投与される場合、組成物は、典型的には、錠剤、カプセル剤、散剤、液剤またはエリキシリ剤の形態である。錠剤形態で投与さ  
40

れる場合、組成物は、固体担体、例えば、ゼラチンまたはアジュバントをさらに含有し得る。錠剤、カプセル剤および散剤は、本開示の化合物を約0.01%から約95%、好ましくは約1%から約50%含有する。液体形態で投与される場合、液体担体、例えば、水、石油または動物もしくは植物起源油が添加され得る。液体形態の組成物は、生理食塩水溶液、デキストロースもしくは他の糖類溶液、またはグリコールをさらに含有し得る。液体形態で投与される場合、組成物は、本開示の化合物を、約0.1重量%から約90重量%、好ましくは約1重量%から約50重量%含有する。

#### 【0190】

治療有効量の本開示の化合物が、静脈内、皮膚または皮下注射により投与される場合、組成物は、非経口的に許容できるバイロジエンフリー水溶液の形態である。そのような非経口的に許容できる溶液の調製は、pH、等張性、安定性などに十分に配慮すると、当技術分野の技術範囲内である。静脈内、皮膚または皮下注射に好ましい組成物は、典型的には、等張ビヒクルを含有する。

10

#### 【0191】

本開示の化合物は、当技術分野で周知の薬学的に許容される担体と容易に組み合わせることができる。標準的な薬学的担体は、Remington's Pharmaceutical Sciences、Mack Publishing Co.、Easton、PA、第19版、1995年に記載されている。そのような担体は、活性剤を、処置される患者による経口摂取のための、錠剤、丸剤、糖衣丸、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、懸濁剤などとして製剤化できる。経口使用のための医薬調製物は、本開示の化合物を固体賦形剤に添加すること、必要に応じて、生じた混合物をすり潰すこと、および、望ましければ、適切な助剤を添加した後で、粒剤の混合物を加工して、錠剤または糖衣丸コアを得ることにより得ることができる。適切な賦形剤は、例えば、充填剤およびセルロース調製物を含む。望ましければ、崩壊剤は、添加できる。

20

#### 【0192】

本開示の化合物は、注射により、例えば、ボーラス注射または連続注入により、非経口投与のために製剤化できる。注射のための製剤は、添加される防腐剤と、単位剤形で、例えば、アンプルまたは複数用量容器で提供され得る。組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁剤、液剤またはエマルション剤として、そのような形態をとり得、配合剤、例えば、懸濁化剤、安定化剤および/または分散剤を含有し得る。

30

#### 【0193】

非経口投与のための医薬組成物は、水溶性形態の活性剤の水溶液を含む。さらに、本開示の化合物の懸濁物は、適切な油性注射懸濁物として調製できる。適切な親油性溶媒またはビヒクルは、脂肪油または合成脂肪酸エステルを含む。水性注射懸濁物は、懸濁物の粘度を上昇させる物質を含有し得る。必要に応じて、懸濁物は、適切な安定化剤、または、化合物の溶解度を上昇させ、高度に濃縮した溶液の調製を可能にする作用物質も含有し得る。あるいは、本組成物は、使用する前に適切なビヒクル、例えば、無菌バイロジエンフリー水で構成するための粉末形態であり得る。

#### 【0194】

本開示の化合物は、例えば、従来の坐剤ベースを含有する直腸組成物、例えば、坐剤または停留浣腸としても製剤化され得る。以前に記載されている製剤に加えて、本開示の化合物は、デポー調製物としても製剤化され得る。そのような長時間作用する製剤は、埋め込み（例えば、皮下または筋肉内）または筋肉内注射により投与され得る。したがって、例えば、本開示の化合物は、適切なポリマー性または疎水性材料（例えば、許容できる油中のエマルションとして）またはイオン交換樹脂を用いて、製剤化され得る。

40

#### 【0195】

詳細には、本開示の化合物は、賦形剤、例えば、デンプンもしくはラクトースを含有する錠剤の形態で、または、単独で、もしくは賦形剤と混和したカプセル剤もしくは小卵剤（ovule）として、または、矯味矯臭剤もしくは着色剤を含有するエリキシリル剤もしくは懸濁剤の形態で、経口、頬側または舌下で投与され得る。そのような液体調製物は、薬学

50

的に許容される添加剤、例えば懸濁化剤と調製できる。本開示の化合物は、非経口、例えば、静脈内、筋肉内、皮下または冠動脈内 (intracoronarily) でも注射できる。非経口投与に関しては、本開示の化合物は、典型的には、他の物質、例えば、塩または単糖、例えば、マンニトールまたはグルコースを含有できる無菌水溶液の形態で使用して、溶液を血液と等張性にする。

#### 【0196】

別の実施形態では、本開示は、本開示の方法を実施するための使用を促進するように包装された、本開示の化合物（または本開示の化合物を含む組成物）を含むキットを提供する。一実施形態では、キットは、容器、例えば、シールしたボトルまたは器に包装され、容器に貼り付けられた、または、キットに含まれた、本開示の方法を実施するための化合物または組成物の使用について記載した標識を伴う、本開示の化合物（または本開示の化合物を含む組成物）を含む。一実施形態では、化合物または組成物は、単位剤形として包装される。キットは、意図した投与ルートに従って、組成物を投与するのに適しているデバイスをさらに含み得る。

10

#### 【0197】

本開示の理解を促進するために、いくつかの用語および語句が以下で定義される。

#### 【0198】

本開示では、「ハロ」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、-C<sub>1</sub>、-F、-Brまたは-Iを指す。

20

#### 【0199】

本開示では、「ニトロ」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、-NO<sub>2</sub>を指す。

#### 【0200】

本開示では、「シアノ」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、-CNを指す。

#### 【0201】

本開示では、「ヒドロキシ」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、-OHを指す。

#### 【0202】

本開示では、「アルキル」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、1から12個の炭素原子を含有する非置換の直鎖もしくは分岐鎖脂肪族炭化水素、すなわちC<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキル、または指定された炭素原子の数のもの、例えばC<sub>1</sub>アルキル、例えばメチル、C<sub>2</sub>アルキル、例えばエチル、C<sub>3</sub>アルキル、例えばプロピルもしくはイソプロピル、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピルもしくはイソプロピルなどを指す。一実施形態では、アルキルは、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、直鎖C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、直鎖C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、直鎖C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、直鎖C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、直鎖C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、直鎖C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、直鎖または分岐鎖C<sub>3</sub>～C<sub>4</sub>アルキルである。非限定的、例示的なC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソブチル、3-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニルおよびデシルを含む。非限定的、例示的なC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチルおよびイソブチルを含む。

30

#### 【0203】

本開示では、「必要に応じて置換されているアルキル」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、非置換である、または、ニトロ、ハロアル

40

50

コキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキルチオ、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボキシ、カルボキシアルキルおよびアルキルカルボニルオキシからなる群より独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されているアルキルを指す。一実施形態では、必要に応じて置換されているアルキルは、2個の置換基で置換されている。別の実施形態では、必要に応じて置換されているアルキルは、1個の置換基で置換されている。別の実施形態では、必要に応じて置換されているアルキルは、非置換である。非限定的、例示的な置換アルキル基は、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、-CH<sub>2</sub>SC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COPhおよび-CH<sub>2</sub>OOC(=O)CH<sub>3</sub>を含む。

10

## 【0204】

本開示では、「シクロアルキル」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、例えば、1もしくは2つの二重結合を含有する、非置換飽和または部分的不飽和の、3から12個の炭素原子を有する1から3個の環を含有する環状脂肪族炭化水素、すなわちC<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、または、指定された炭素の数のものを指す。一実施形態では、シクロアルキルは、2個の環を有する。別の実施形態では、シクロアルキルは、1個の環を有する。別の実施形態では、シクロアルキルは飽和している。別の実施形態では、シクロアルキルは不飽和である。別の実施形態では、シクロアルキルは、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキルである。別の実施形態では、シクロアルキルは、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキルである。「シクロアルキル」という用語は、環-CH<sub>2</sub>-が、-C(=O)-で置き換えられている基を含むことを意図している。非限定的、例示的なシクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ノルボルニル、デカリン、アダマンチル、シクロヘキセニル、シクロペンテニルおよびシクロペンタノンを含む。

20

## 【0205】

本開示では、「必要に応じて置換されているシクロアルキル」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、非置換である、または、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、アミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、必要に応じて置換されているヘテロシクロ、アルコキシアルキル、(アミノ)アルキル、(カルボキシアミド)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、-OC(=O)-アミノ、-N(R<sup>19a</sup>)C(=O)-R<sup>19b</sup>および-N(R<sup>20a</sup>)SO<sub>2</sub>-R<sup>20b</sup>(式中、R<sup>19a</sup>は、水素およびアルキルからなる群より選択され、R<sup>19b</sup>は、アミノ、アルコキシ、アルキルおよび必要に応じて置換されているアリールからなる群より選択され、R<sup>20a</sup>は、水素およびアルキルからなる群より選択され、R<sup>20b</sup>は、アミノ、アルキルおよび必要に応じて置換されているアリールからなる群より選択される)からなる群より独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されているシクロアルキルを指す。必要に応じて置換されているシクロアルキルという用語は、必要に応じて置換されている縮合アリール、例えばフェニル、または必要に応じて置換されている縮合ヘテロアリール、例えばピリジルを有するシクロアルキル基を含む。必要に応じて置換されている縮合アリールまたは必要に応じて置換されている縮合ヘテロアリール基を有する、必要に応じて置換されているシクロアルキルは、シクロアルキル環上の任意の利用できる炭素原子において、分子の残りに結合し得る。一実施形態では、必要に応じて置換されているシクロアルキルは、2個の置換基で置換されている。別の実施形態では、必要に応じて置換されているシクロアルキルは、1個の置換基で置換されている。別の実施形態では、必要に応じて置換されているシクロアルキルは、

30

40

50

非置換である。

【0206】

本開示では、「アリール」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、6から14個の炭素原子を有する非置換単環式または二環式芳香族環系、すなわちC<sub>6</sub>~C<sub>14</sub>アリールを指す。非限定的、例示的なアリール基は、フェニル（「Ph」と省略される）、ナフチル、フェナントリル、アントラシル、インデニル、アズレニル、ビフェニル、ビフェニレニルおよびフルオレニル基を含む。一実施形態では、アリール基は、フェニルまたはナフチルである。

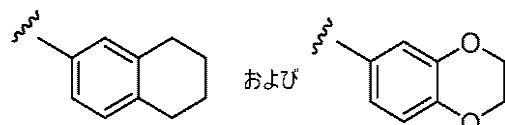
【0207】

本開示では、「必要に応じて置換されているアリール」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として本明細書で使用されている場合、非置換である、または、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、必要に応じて置換されているアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホニアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、（シクロアルキル）アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、必要に応じて置換されているヘテロシクロ、アルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、（アミノ）アルキル、（カルボキシアミド）アルキルおよび（ヘテロシクロ）アルキルからなる群より独立して選択される1から5個の置換基で置換されているアリールを指す。

【0208】

一実施形態では、必要に応じて置換されているアリールは、必要に応じて置換されているフェニルである。別の実施形態では、必要に応じて置換されているフェニルは、4個の置換基を有する。別の実施形態では、必要に応じて置換されているフェニルは、3個の置換基を有する。別の実施形態では、必要に応じて置換されているフェニルは、2個の置換基を有する。別の実施形態では、必要に応じて置換されているフェニルは、1個の置換基を有する。別の実施形態では、必要に応じて置換されているフェニルは、非置換である。非限定的、例示的な置換されているアリール基は、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、4-メチルフェニル、4-エチルフェニル、4-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、2,6-ジ-フルオロフェニル、2,6-ジ-クロロフェニル、2-メチル、3-メトキシフェニル、2-エチル、3-メトキシフェニル、3,4-ジ-メトキシフェニル、3,5-ジ-フルオロフェニル、3,5-ジ-メチルフェニル、3,5-ジメトキシ、4-メチルフェニル、2-フルオロ-3-クロロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、4-(ピリジン-4-イルスルホニル)フェニルを含む。必要に応じて置換されているアリールという用語は、必要に応じて置換されている縮合シクロアルキル、または必要に応じて置換されている縮合ヘテロシクロ基を有するフェニル基を含む。必要に応じて置換されている縮合シクロアルキルまたは必要に応じて置換されている縮合ヘテロシクロ基を有する必要に応じて置換されているフェニルは、フェニル環上の任意の利用できる炭素原子において、分子の残りに結合し得る。非限定的な例は、

【化25】



を含む。

10

20

30

40

50

## 【0209】

本開示では、「アルケニル」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、1、2または3つの炭素-炭素二重結合を含有するアルキルを指す。一実施形態では、アルケニルは、1つの炭素-炭素二重結合を有する。別の実施形態では、アルケニルは、C<sub>2</sub>~<sub>6</sub>アルケニルである。別の実施形態では、アルケニルは、C<sub>2</sub>~<sub>4</sub>アルケニルである。非限定的、例示的なアルケニル基は、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、sec-ブテニル、ペンテニルおよびヘキセニルを含む。

## 【0210】

本開示では、「必要に応じて置換されているアルケニル」という用語はそれ自体で、または別の基の一部として本明細書で使用されている場合、非置換である、または、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキシアミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、必要に応じて置換されているアリール、ヘテロアリール、および必要に応じて置換されているヘテロシクロからなる群より独立して選択される1、2もしくは3個の置換基で置換されているアルケニルを指す。

10

## 【0211】

本開示では、「アルキニル」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、1から3つの炭素-炭素三重結合を含有するアルキルを指す。一実施形態では、アルキニルは、1つの炭素-炭素三重結合を有する。別の実施形態では、アルキニルは、C<sub>2</sub>~<sub>6</sub>アルキニルである。別の実施形態では、アルキニルは、C<sub>2</sub>~<sub>4</sub>アルキニルである。非限定的、例示的なアルキニル基は、エチニル、プロピニル、ブチニル、2-ブチニル、ペンチニルおよびヘキシニル基を含む。

20

## 【0212】

本開示では、「必要に応じて置換されているアルキニル」という用語は、それ自体で、または一部として本明細書で使用されている場合、非置換である、または、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、必要に応じて置換されているアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリールおよびヘテロシクロからなる群より独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されているアルキニルを指す。

30

## 【0213】

本開示では、「ハロアルキル」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、1つまたは複数のフッ素、塩素、臭素および/またはヨウ素原子により置換されているアルキルを指す。一実施形態では、アルキル基は、1、2または3個のフッ素および/または塩素原子により置換されている。別の実施形態では、ハロアルキル基は、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>ハロアルキル基である。非限定的、例示的なハロアルキル基は、フルオロメチル、2-フルオロエチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、1,1-ジフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、4,4,4-トリフルオロブチルおよびトリクロロメチル基を含む。

40

## 【0214】

本開示では、「ヒドロキシアルキル」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、1、2または3個のヒドロキシ基で置換されているアルキルを指す。一実施形態では、ヒドロキシアルキルは、モノヒドロキシアルキル、すなわち1

50

個のヒドロキシ基で置換されているヒドロキシアルキルである。別の実施形態では、ヒドロキシアルキルは、ジヒドロキシアルキル、すなわち2個のヒドロキシ基で置換されているヒドロキシアルキルである。非限定的、例示的なヒドロキシアルキル基は、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピルおよびヒドロキシブチル基、例えば、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1,2-ジヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、2-ヒドロキシ-1-メチルプロピルおよび1,3-ジヒドロキシプロパ-2-イルを含む。

## 【0215】

本開示では、「(シクロアルキル)アルキル」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、必要に応じて置換されているシクロアルキルで置換されているアルキルを指す。一実施形態では、(シクロアルキル)アルキルは、「(C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル)C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル」、すなわち必要に応じて置換されているC<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキルで置換されているC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルである。非限定的、例示的な(シクロアルキル)アルキル基は、

10

## 【化26】



を含む。

20

## 【0216】

本開示では、「アルキルスルホニル」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、必要に応じて置換されているアルキルで置換されているスルホニル、すなわち-SO<sub>2</sub>-を指す。非限定的、例示的なアルキルスルホニル基は、-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である。

## 【0217】

本開示では、「ハロアルキルスルホニル」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、ハロアルキルで置換されているスルホニル、すなわち-SO<sub>2</sub>-を指す。非限定的、例示的なアルキルスルホニル基は、-SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>である。

30

## 【0218】

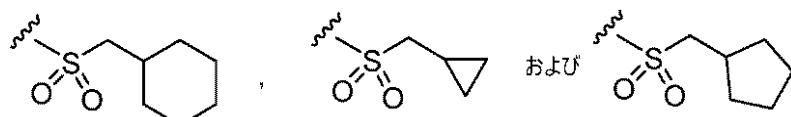
本開示では、「シクロアルキルスルホニル」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、必要に応じて置換されているシクロアルキルで置換されているスルホニル、すなわち-SO<sub>2</sub>-を指す。非限定的、例示的なアルキルスルホニル基は、-SO<sub>2</sub>-シクロプロピルおよび-SO<sub>2</sub>-シクロペニルを含む。

## 【0219】

本開示では、「(シクロアルキル)アルキルスルホニル」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、(シクロアルキル)アルキルで置換されているスルホニル、すなわち-SO<sub>2</sub>-を指す。非限定的、例示的な(シクロアルキル)アルキルスルホニル基は

40

## 【化27】



を含む。

## 【0220】

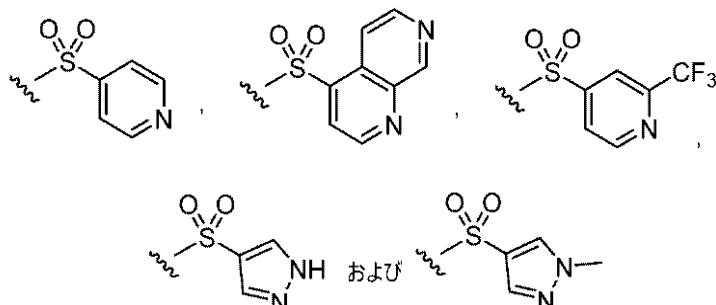
本開示では、「アリールスルホニル」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、必要に応じて置換されているアリールで置換されているスルホニル、すなわち-SO<sub>2</sub>-を指す。非限定的、例示的なアリールスルホニル基は、-SO<sub>2</sub>Phである。

50

## 【0221】

本開示では、「ヘテロアリールスルホニル」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、必要に応じて置換されているヘテロアリール基で置換されている、スルホニル、すなわち -SO<sub>2</sub>- を指す。非限定的、例示的なヘテロアリールスルホニル基は、

## 【化28】



10

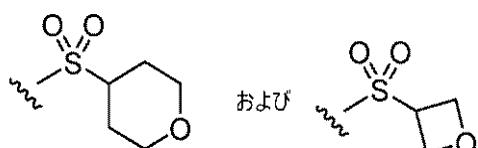
を含む。

## 【0222】

本開示では、「ヘテロシクロスルホニル」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、必要に応じて置換されているヘテロシクロ基で置換されているスルホニル、すなわち -SO<sub>2</sub>- を指す。非限定的、例示的なヘテロシクロスルホニル基は、

20

## 【化29】



30

である。

## 【0223】

本開示では、「スルホンアミド」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、式 -SO<sub>2</sub>NR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup> (式中、R<sup>21a</sup> および R<sup>21b</sup> は、それぞれ、水素、必要に応じて置換されているアルキル、および必要に応じて置換されているアリールからなる群より独立して選択され、または R<sup>21a</sup> および R<sup>21b</sup> は、それらが結合する窒素と一緒にになって、3-から8-員環のヘテロシクロ基を形成する) のラジカルを指す。非限定的、例示的なスルホンアミド基は、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(H)CH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> および -SO<sub>2</sub>N(H)Ph を含む。

30

## 【0224】

本開示では、「アルコキシ」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、末端酸素原子に結合している、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、必要に応じて置換されているアルケニル、または必要に応じて置換されているアルキニルを指す。一実施形態では、アルコキシは、末端酸素原子に結合している、必要に応じて置換されているアルキルである。一実施形態では、アルコキシ基は、末端酸素原子に結合しているC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルである。別の実施形態では、アルコキシ基は、末端酸素原子に結合しているC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルである。非限定的、例示的なアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、tert-ブトキシおよび-OCH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> を含む。

40

## 【0225】

本開示では、「アルキルチオ」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、末端硫黄原子に結合している、必要に応じて置換されているアルキルを指す。一実施形態では、アルキルチオ基は、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルチオ基である。非限定的、例示的なアルキルチオ基は、-SCH<sub>3</sub> および -SC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> を含む。

50

## 【0226】

本開示では、「アルコキシアルキル」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、必要に応じてアルコキシ基で置換されているアルキルを指す。非限定的、例示的なアルコキシアルキル基は、メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、メトキシブチル、エトキシメチル、エトキシエチル、エトキシプロピル、エトキシブチル、プロポキシメチル、イソ-プロポキシメチル、プロポキシエチル、プロポキシプロピル、ブトキシメチル、tert-ブトキシメチル、イソブトキシメチル、sec-ブトキシメチル、およびペンチルオキシメチルを含む。

## 【0227】

本開示では、「ハロアルコキシ」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、末端酸素原子に結合しているハロアルキルを指す。非限定的、例示的なハロアルコキシ基は、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシおよび2,2,2-トリフルオロエトキシを含む。

10

## 【0228】

本開示では、「アリールオキシ」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、末端酸素原子に結合している必要に応じて置換されているアリールを指す。非限定的、例示的なアリールオキシ基は、PhO-である。

## 【0229】

本開示では、「アラルキルオキシ」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、末端酸素原子に結合しているアラルキルを指す。非限定的、例示的なアラルキルオキシ基は、PhCH<sub>2</sub>O-およびPhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-を含む。

20

## 【0230】

本開示では、「ヘテロアリール」という用語は、環の1個の少なくとも1個の炭素原子が、酸素、窒素および硫黄からなる群より独立して選択されるヘテロ原子で置き換えられている5から14個の環原子を有する非置換単環式および二環式芳香族環系、すなわち5-から14-員環ヘテロアリールを指す。一実施形態では、ヘテロアリールは、酸素、窒素および硫黄からなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を有する。一実施形態では、ヘテロアリールは、3個のヘテロ原子を有する。別の実施形態では、ヘテロアリールは、2個のヘテロ原子を有する。別の実施形態では、ヘテロアリールは、1個のヘテロ原子を有する。別の実施形態では、ヘテロアリールは、5-から10-員環のヘテロアリールである。別の実施形態では、ヘテロアリールは、5-または6-員環のヘテロアリールである。別の実施形態では、ヘテロアリールは、5個の環原子を有し、例えばチエニルである5-員環のヘテロアリールは、4個の炭素原子および1個の硫黄原子を有する。別の実施形態では、ヘテロアリールは、6個の環原子を有し、例えばピリジルである6-員環のヘテロアリールは、5個の炭素原子および1個の窒素原子を有する。非限定的、例示的なヘテロアリール基は、チエニル、ベンゾ[b]チエニル、ナフト[2,3-b]チエニル、チアントレニル、フリル、ベンゾフリル、ピラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾオキサゾニル、クロメニル、キサンテニル、2H-ピロリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリル、インダゾリル、ブリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、シンノリニル、キナゾリニル、ブテリジニル、4aH-カルバゾリル、カルバゾリル、-カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ピリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、フェノチアゾリル、イソオキサゾリル、フラザニル、およびフェノキサジニルを含む。一実施形態では、ヘテロアリールは、チエニル(例えば、チエン-2-イルおよびチエン-3-イル)、フリル(例えば、2-フリルおよび3-フリル)、ピロリル(例えば、1H-ピロール-2-イルおよび1H-ピロール-3-イル)、イミダゾリル(例えば、2H-イミダゾール-2-イルおよび2H-イミダゾール-4-イル)、ピラゾリル(例えば、1H-ピラゾール-3-イル、1H-ピラゾール-4-イルおよび1H-ピラゾール-5-イル)、ピリジル(例えば、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イルお

30

40

50

およびピリジン-4-イル)、ピリミジニル(例えば、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イルおよびピリミジン-5-イル)、チアゾリル(例えば、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イルおよびチアゾール-5-イル)、イソチアゾリル(例えば、イソチアゾール-3-イル、イソチアゾール-4-イルおよびイソチアゾール-5-イル)、オキサゾリル(例えば、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イルおよびオキサゾール-5-イル)、イソオキサゾリル(例えば、イソオキサゾール-3-イル、イソオキサゾール-4-イルおよびイソオキサゾール-5-イル)およびインダゾリル(例えば、1H-インダゾール-3-イル)からなる群より選択される。「ヘテロアリール」という用語は、考えられるN-オキシドを含むことも意図している。非限定的、例示的なN-オキシドは、ピリジルN-オキシドである。

10

## 【0231】

一実施形態では、ヘテロアリールは、5-または6-員環のヘテロアリールである。一実施形態では、ヘテロアリールは、5-員環のヘテロアリールであり、すなわち、ヘテロアリールは、5個の環原子を有する単環式芳香族環系であり、環の少なくとも1個の炭素原子は、窒素、酸素および硫黄から独立して選択されるヘテロ原子で置き換えられている。非限定的、例示的な5-員環のヘテロアリール基は、チエニル、フリル、ピロリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルおよびイソオキサゾリルを含む。別の実施形態では、ヘテロアリールは、6-員環のヘテロアリールであり、例えば、ヘテロアリールは、環の少なくとも1個の炭素原子が窒素原子で置き換えられている、6個の環原子を有する単環式芳香族環系である。非限定的、例示的な6-員環のヘテロアリール基は、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニルおよびピリダジニルを含む。

20

## 【0232】

本開示では、「必要に応じて置換されているヘテロアリール」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、非置換である、または、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、(シクロアルキル)アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、必要に応じて置換されているヘテロシクロ、アルコキシアルキル、(アミノ)アルキル、(カルボキシアミド)アルキルおよび(ヘテロシクロ)アルキルからなる群より独立して選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されているヘテロアリールを指す。一実施形態では、必要に応じて置換されているヘテロアリールは、1個の置換基を有する。別の実施形態では、必要に応じて置換されているヘテロアリールは、非置換である。任意の利用できる炭素または窒素原子は、置換されていてよい。必要に応じて置換されているヘテロアリールという用語は、必要に応じて置換されている縮合シクロアルキル、または必要に応じて置換されている縮合ヘテロシクロ基を有するヘテロアリール基を含む。必要に応じて置換されている縮合シクロアルキル、または必要に応じて置換されている縮合ヘテロシクロ基を有する必要に応じて置換されているヘテロアリールは、ヘテロアリール環上の任意の利用できる炭素原子において、分子の残りに結合し得る。

30

## 【0233】

本開示では、「ヘテロシクロ」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、非置換であり、飽和および部分的に不飽和の、例えば、1または2つの二重結合を含有し、3から14員環を有する1、2または3個の環を含有する環状基、すなわち、環の1つの少なくとも1個の炭素原子が、ヘテロ原子で置き換えられている3-から14-員環のヘテロシクロを指す。各ヘテロ原子は、酸素、スルホキシドおよびスルホンを含む硫黄、ならびに/または窒素原子からなる群より独立して選択され、これ

40

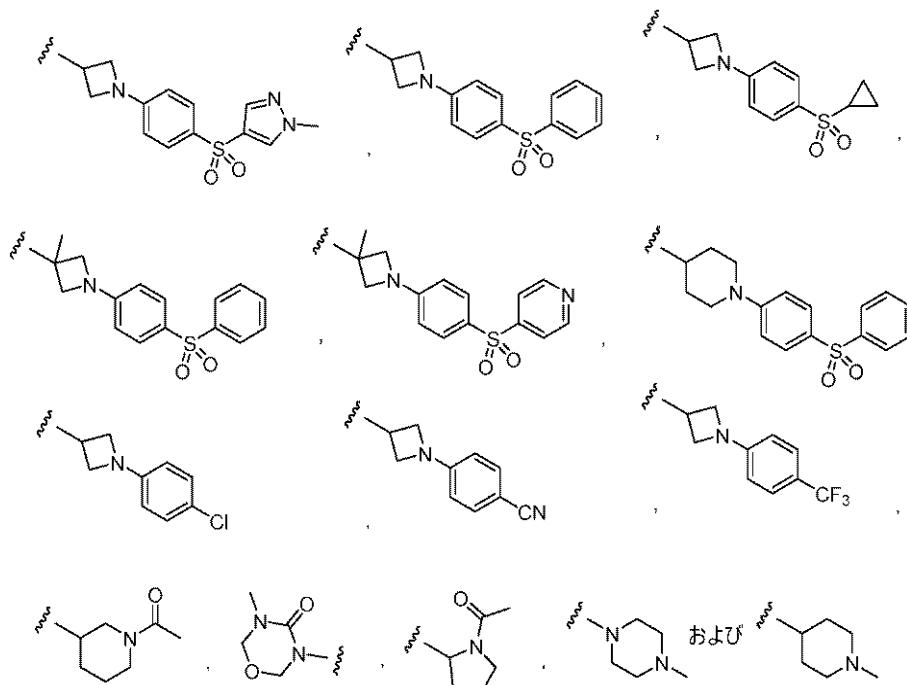
50

は、酸化または四級化され得る。「ヘテロシクロ」という用語は、環-CH<sub>2</sub>-が、-C(=O)-で置き換えられている基、例えば、環状ウレイド基、例えば2-イミダゾリジノン、ならびに環状アミド基、例えば、-ラクタム、-ラクタム、-ラクタム、-ラクタムおよびピペラジン-2-オンを含む。「ヘテロシクロ」という用語は、必要に応じて置換されている縮合アリール基を有する基、例えば、インドリニルまたはクロマン-4-イルも含む。一実施形態では、ヘテロシクロ基は、C<sub>4</sub>~<sub>6</sub>ヘテロシクロ、すなわち、1個の環、ならびに1または2個の酸素および/または窒素原子を含有する4-、5-または6-員環の環状基である。一実施形態では、ヘテロシクロ基は、1個の環および1個の窒素原子を含有するC<sub>4</sub>~<sub>6</sub>ヘテロシクロである。ヘテロシクロは、任意の利用できる炭素または窒素原子を介して、分子の残部に必要に応じて連結し得る。非限定的、例示的なヘテロシクロ基は、アゼチジニル、ジオキサン二ル、テトラヒドロピラニル、2-オキソピロリジン-3-イル、ピペラジン-2-オン、ピペラジン-2,6-ジオン、2-イミダゾリジノン、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニルおよびインドリニルを含む。

【 0 2 3 4 】

本開示では、「必要に応じて置換されているヘテロシクロ」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として本明細書で使用されている場合、非置換である、または、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキシアミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、 $C_6F_5C(=O)-$ 、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、必要に応じて置換されているヘテロシクロ、アルコキシアルキル、(アミノ)アルキル、(カルボキシアミド)アルキルもしくは(ヘテロシクロ)アルキルからなる群より独立して選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されているヘテロシクロを指す。置換は、任意の利用できる炭素もしくは窒素原子、またはその両方で発生し得る。非限定的、例示的な置換ヘテロシクロ基は、

【化 3 0】



を含む。

[ 0 2 3 5 ]

本開示では、「アミノ」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、式 - N R<sup>2</sup><sub>2</sub><sup>a</sup> R<sup>2</sup><sub>2</sub><sup>b</sup> (式中、R<sup>2</sup><sub>2</sub><sup>a</sup> および R<sup>2</sup><sub>2</sub><sup>b</sup> は、それぞれ、水素、アルキル、アラルキル、ヒドロキシアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロシクロおよび必要に応じて置換されているヘテロアリールからなる群より独立して選択され、または、R<sup>2</sup><sub>2</sub><sup>a</sup> および R<sup>2</sup><sub>2</sub><sup>b</sup> は、一緒になって、3 - から 8 - 員環の必要に応じて置換されているヘテロシクロを形成する) のラジカルを指す。非限定的、例示的なアミノ基は、- NH<sub>2</sub> および - N(H) (CH<sub>3</sub>) を含む。

## 【0236】

本開示では、「(アミノ)アルキル」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、アミノで置換されているアルキルを指す。非限定的、例示的な(アミノ)アルキル基は、- CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> NH<sub>2</sub> および - CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> N(H) CH<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> および - CH<sub>2</sub> N(H) - シクロプロピルを含む。

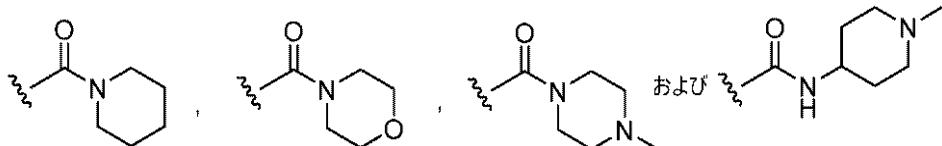
10

## 【0237】

本開示では、「カルボキシアミド」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、式 - C(=O) NR<sup>2</sup><sub>3</sub><sup>a</sup> R<sup>2</sup><sub>3</sub><sup>b</sup> (式中、R<sup>2</sup><sub>3</sub><sup>a</sup> および R<sup>2</sup><sub>3</sub><sup>b</sup> は、それぞれ、水素、必要に応じて置換されているアルキル、ヒドロキシアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロシクロ、および必要に応じて置換されているヘテロアリールからなる群より独立して選択され、または、R<sup>2</sup><sub>3</sub><sup>a</sup> および R<sup>2</sup><sub>3</sub><sup>b</sup> は、それらが結合している窒素と一緒にになって、3 - から 8 - 員環の必要に応じて置換されているヘテロシクロ基を形成する) のラジカルを指す。一実施形態では、R<sup>2</sup><sub>3</sub><sup>a</sup> および R<sup>2</sup><sub>3</sub><sup>b</sup> は、それぞれ独立して、水素または必要に応じて置換されているアルキルである。一実施形態では、R<sup>2</sup><sub>3</sub><sup>a</sup> および R<sup>2</sup><sub>3</sub><sup>b</sup> は、それらが結合している窒素と一緒にになって、3 - から 8 - 員環の必要に応じて置換されているヘテロシクロ基を形成する。非限定的、例示的なカルボキシアミド基は、- CONH<sub>2</sub>、- CON(H) CH<sub>3</sub>、- CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、- CON(H) Ph、

20

## 【化31】



30

を含む。

## 【0238】

本開示では、「アルキルカルボニル」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、アルキルで置換されているカルボニル基、すなわち - C(=O) - を指す。非限定的、例示的なアルキルカルボニル基は、- C(=O) CH<sub>3</sub> および - C(=O) CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> CH<sub>3</sub> を含む。

40

## 【0239】

本開示では、「シクロアルキルカルボニル」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、シクロアルキルで置換されているカルボニル基、すなわち - C(=O) - を指す。非限定的、例示的なシクロアルキルカルボニル基は、- C(=O) - シクロプロピルである。

## 【0240】

本開示では、「アリールカルボニル」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、必要に応じて置換されているアリールで置換されているカルボニル基、すなわち - C(=O) - を指す。非限定的、例示的なアリールカルボニル基は、- COPh である。

50

## 【0241】

本開示では、「アルコキシカルボニル」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、アルコキシで置換されているカルボニル基、すなわち - C ( = O ) - を指す。一実施形態では、アルコキシは、C<sub>1</sub> ~ <sub>4</sub> アルコキシである。非限定的、例示的なアルコキシカルボニル基は、- C ( = O ) O M e、- C ( = O ) O E t および - C ( = O ) O t B u を含む。

#### 【0242】

本開示では、「(アルコキシカルボニル)アルキル」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、アルコキシカルボニル基により置換されているアルキルを指す。非限定的、例示的な(アルコキシカルボニル)アルキル基は、- C H<sub>2</sub> C ( = O ) O M e、- C H<sub>2</sub> C ( = O ) O E t および - C H<sub>2</sub> C ( = O ) O t B u を含む。  
10

#### 【0243】

本開示では、「カルボキシ」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、式 - C O<sub>2</sub> H のラジカルを指す。

#### 【0244】

本開示では、「カルボキシアルキル」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、- C O<sub>2</sub> H で置換されているアルキルを指す。非限定的、例示的なカルボキシアルキル基は、- C H<sub>2</sub> C O<sub>2</sub> H である。

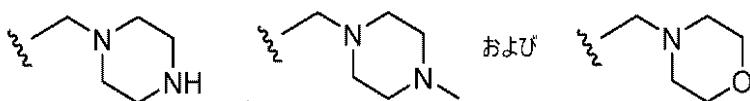
#### 【0245】

本開示では、「アラルキル」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、1、2または3個の必要に応じて置換されているアリール基で置換されているアルキルを指す。一実施形態では、アラルキルは、1個の必要に応じて置換されているC<sub>5</sub> またはC<sub>6</sub> アリール基で置換されているC<sub>1</sub> ~ <sub>4</sub> アルキルである。別の実施形態では、アラルキルは、1個の必要に応じて置換されているアリール基で置換されているC<sub>1</sub> アルキルである。別の実施形態では、アラルキルは、1個の必要に応じて置換されているアリール基で置換されているC<sub>2</sub> アルキルである。別の実施形態では、アラルキルは、1個の必要に応じて置換されているアリール基で置換されているC<sub>3</sub> アルキルである。一実施形態では、アラルキルは、1個の必要に応じて置換されているフェニル基で置換されているC<sub>1</sub> またはC<sub>2</sub> アルキルである。非限定的、例示的なアラルキル基は、ベンジル、フェネチル、- C H P h<sub>2</sub>、- C H ( C H<sub>3</sub> ) P h、- C H<sub>2</sub> ( 4 - F - P h )、- C H<sub>2</sub> ( 4 - M e - P h )、- C H -<sub>2</sub> ( 4 - C F<sub>3</sub> - P h ) および - C H ( 4 - F - P h )<sub>2</sub> を含む。  
20

#### 【0246】

本開示では、「(ヘテロシクロ)アルキル」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、必要に応じて置換されているヘテロシクロ基で置換されているアルキルを指す。一実施形態では、(ヘテロシクロ)アルキルは、1個の必要に応じて置換されているヘテロシクロ基で置換されているC<sub>1</sub> ~ <sub>4</sub> アルキルである。非限定的、例示的な(ヘテロシクロ)アルキル基は

#### 【化32】



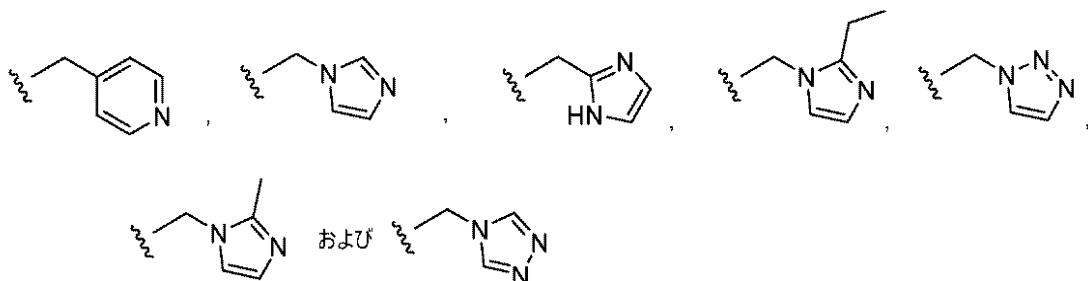
を含む。  
40

#### 【0247】

本開示では、「(ヘテロアリール)アルキル」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、必要に応じて置換されているヘテロアリール基で置換されているアルキルを指す。一実施形態では、(ヘテロアリール)アルキルは、1個の必要に応じて置換されているヘテロアリール基で置換されているC<sub>1</sub> ~ <sub>4</sub> アルキルである。別の実施形態では、(ヘテロアリール)アルキルは、1個の必要に応じて置換されているヘテロアリール基で置換されているC<sub>1</sub> アルキルである。非限定的、例示的な(ヘテロアリール)アルキル基は

アリール)アルキル基は、

【化33】



10

を含む。

【0248】

本開示では、「(カルボキシアミド)アルキル」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、1または2個のカルボキシアミド基で置換されているアルキルを指す。一実施形態では、(カルボキシアミド)アルキルは、1個のカルボキシアミド基で置換されているC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、すなわち、(カルボキシアミド)C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルである。別の実施形態では、(カルボキシアミド)アルキルは、2個のカルボキシアミド基で置換されているC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルである。非限定的、例示的な(カルボキシアミド)アルキル基は、-CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-C(H)CH<sub>3</sub>-CONH<sub>2</sub>および-CH<sub>2</sub>CON(H)CH<sub>3</sub>を含む。

20

【0249】

本開示では、「(アリールオキシ)アルキル」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、アリールオキシ基で置換されているアルキルを指す。一実施形態では、「(アリールオキシ)アルキル」は、アリールオキシで置換されているC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルである。一実施形態では、「(アリールオキシ)アルキル」は、アリールオキシで置換されているC<sub>2</sub>~<sub>4</sub>アルキルである。非限定的、例示的な(アリールオキシ)アルキル基は、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OPhおよび-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OPhを含む。

【0250】

本開示では、「アルキルカルボニルオキシ」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、アルキルカルボニル基で置換されているオキシ、例えば-O-を指す。非限定的、例示的な「アルキルカルボニルオキシ」基は、-OC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OC(=O)CH<sub>3</sub>、すなわち、アセトキシ、-OC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>および-OC(=O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>を含む。

30

【0251】

本開示では、「シクロアルキルカルボニルオキシ」という用語は、それ自体で、または別の基の一部として使用されている場合、シクロアルキルカルボニル基で置換されているオキシ、例えば-O-を指す。非限定的、例示的な「シクロアルキルカルボニルオキシ」基は、-OC(=O)-シクロプロピルおよび-OC(=O)-シクロペニルを含む。

【0252】

本明細書で使用されている「メニン阻害剤」または「メニンの阻害剤」という用語は、メニン-M<sub>1</sub>L融合タンパク質相互作用を妨害する、例えば、阻害する化合物を指す。

40

【0253】

「メニンの阻害が利益をもたらす疾患または状態」という用語は、メニン、および/または、メニンと、メニン相互作用タンパク質の相互作用が、例えば、その疾患または状態の発症、進展もしくは発現に重要もしくは必須である疾患もしくは状態、または、メニン阻害剤により処置されることが公知の疾患もしくは状態に関連する。そのような状態の例は、がん、慢性自己免疫性疾患、炎症性疾患、増殖性疾患、敗血症およびウイルス感染症を含むが、それらに限定されない。当業者は、化合物が、任意の特定の細胞型に対する、メニンにより媒介される疾患または状態を処置するか否かを、例えば、特定の化合物の活性を評価するために都合よく使用できるアッセイにより、容易に決定できる。

50

**【0254】**

「第2の治療剤」という用語は、本開示の化合物とは異なり、かつ目的の疾患または状態を処置することが公知の治療剤を指す。例えば、がんが目的の疾患または状態である場合、第2の治療剤は、例えばタキソールのような公知の化学療法薬、または放射線であり得る。

**【0255】**

「疾患」または「状態」という用語は、通例、病態または病理学的機能とみなされており、それ自体、特定の徴候、症状および／または機能不全の形態で現れ得る変調および／または異常を表す。以下で実証されているように、本開示の化合物は、メニン阻害剤であり、メニン阻害が利益をもたらす疾患および状態の処置に使用できる。

10

**【0256】**

本明細書で使用される場合、「処置する」、「処置すること」、「処置」などという用語は、疾患もしくは状態、および／またはそれに関連した症状を排除すること、低下させること、または改善することを指す。疾患または状態を処置することは、疾患、状態またはそれに関連した症状が完全に排除されることを必要としないが、それを除外しない。本明細書で使用される場合、「処置する」、「処置すること」、「処置」などという用語は、疾患もしくは状態を有さないが、疾患もしくは状態を再度発症させる、または、疾患もしくは状態を再発する危険性がある、またはそれに感受性がある被験体において、疾患もしくは状態が再度発症する、または、以前にコントロールされた疾患もしくは状態が再発する確率を低下させることを指す「予防的処置」を含み得る。「処置する」という用語および類義語は、治療有効量の本開示の化合物を、そのような処置を必要とする個体に投与することを想定する。

20

**【0257】**

「処置」は、本開示の意味のうちには、再燃の予防または段階的予防、ならびに急性または慢性徴候、症状および／または機能不全の処置も含む。処置は、症候的に、例えば、症状を抑制するように方向付けることができる。それは短期で達成することもでき、中期で方向付けることもでき、または例えば維持療法の状況内の長期処置であることもできる。

**【0258】**

本明細書で使用されている「治療有効量」または「有効用量」という用語は、本開示の方法により投与された場合に、目的の状態もしくは疾患を処置するための活性成分（複数可）を、それを必要とする個体に効果的に送達するのに十分な活性成分（複数可）の量を指す。がんまたは他の増殖性障害のケースでは、治療有効量の薬剤は、望ましくない細胞増殖を低下させる（すなわち、ある程度遅らせる、好ましくは止める）ことができ、がん細胞の数を減少させることができ、腫瘍のサイズを低下させることができ、がん細胞の末梢器官への浸潤を阻害する（すなわち、ある程度遅らせる、好ましくは止める）ことができ、腫瘍転移を阻害する（すなわち、ある程度遅らせる、好ましくは止める）ことができ、腫瘍増殖をある程度阻害することができ、標的細胞におけるメニンの相互作用を低下させることができ、かつ／または、がんに関連する症状の1つまたは複数をある程度軽減することができる。投与される化合物または組成物は、増殖を防止し、かつ／または存在するがん細胞を殺滅する程度まで、細胞増殖抑制性および／または細胞毒性であり得る。

30

**【0259】**

「容器」という用語は、任意のレセプタクルおよびクロージャーを意味し、したがって、医薬生成物の保存、出荷、分注および／または取扱いに適している。

40

**【0260】**

「添付文書」という用語は、医師、薬剤師および患者が、生成物の使用に関して情報に基づいて意思決定できるようにするのに必要とされる安全性および有効性のデータと共に、生成物の投与の仕方を説明する、医薬生成物に付随する情報を意味する。添付文書は、一般的に、医薬生成物についての「標識」とみなされている。

**【0261】**

50

「同時投与」、「組み合わせて投与される」、「同時的投与」および類似した語句は、2つまたはそれより多くの薬剤が、処置される被験体に同時に投与されることを意味する。「同時に」は、各薬剤が、同時的に、または逐次的に、任意の順番で、異なる時点で投与されることを意味する。しかし、同時的に投与されない場合、これらは、望ましい治療効果をもたらし、協力して作用できるように逐次的に、十分に近い時間で個体に投与されることを意味する。例えば、本開示の化合物は、第2の治療剤と、同じ時間に、または逐次的に、任意の順番で、異なる時点で投与され得る。本開示の化合物および第2の治療剤は、任意の適切な形態で、任意の適切なルートにより別々に投与され得る。本開示の化合物および第2の治療剤が同時に投与されない場合、これらは、それを必要とする被験体に、任意の順番で投与され得ることが理解される。例えば、本開示の化合物は、第2の治療剤による処置様式（例えば放射線療法）を実施する前に（例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間または12週間前）、それに随伴して、またはそれに後続して（例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間または12週間後）、それを必要とする個体に投与され得る。様々な実施形態では、本開示の化合物および第2の治療剤は、1分の間隔、10分の間隔、30分の間隔、1時間未満の間隔、1時間の間隔、1時間から2時間の間隔、2時間から3時間の間隔、3時間から4時間の間隔、4時間から5時間の間隔、5時間から6時間の間隔、6時間から7時間の間隔、7時間から8時間の間隔、8時間から9時間の間隔、9時間から10時間の間隔、10時間から11時間の間隔、11時間から12時間の間隔、24時間以下の間隔または48時間以下の間隔で投与される。一実施形態では、組合せ治療法の成分が、約1分から約24時間間隔で投与される。

10

20

30

40

### 【0262】

「1つの(a)」、「1つの(an)」、「その(the)」という用語、および類似した指示物の使用は、本開示の文脈において（とりわけ特許請求の範囲の文脈において）、別段指示がない限り、単数形および複数形の両方をカバーすると解釈されるべきである。本明細書における値の範囲の列挙は、本明細書において別段指示がない限り、範囲内の独立した値それぞれを個別に指す簡略的な方法としての役割を果たすことを意図されており、独立した値それぞれは、本明細書で個別に列挙されているかのように、本明細書に組み込まれる。本明細書で示されるありとあらゆる例、または例示的な言葉（例えば「例えば(such as)」）の使用は、本開示をより適切に例証することが意図されており、別段請求されない限り、本開示の範囲に対する限定にはならない。本明細書における言葉は、請求されていない任意の要素が本開示の実施に不可欠であることを指し示すと解釈されるべきではない。

本明細書で使用されている「約」という用語は、列挙されている数±10%を含む。したがって、「約10」は、9から11を意味する。

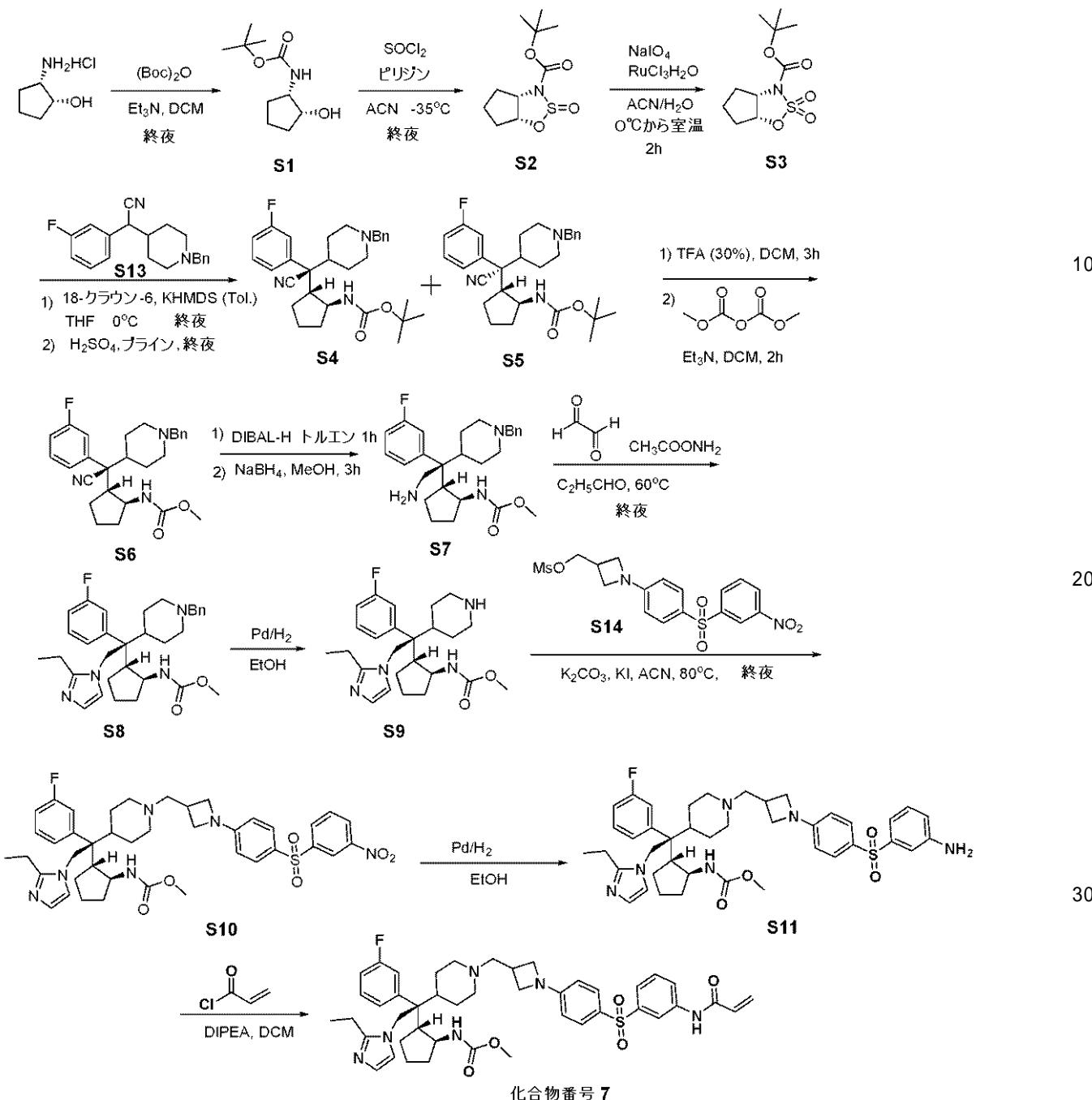
### 【実施例】

#### 【0263】

##### （実施例1）

メチル(((1S,2R)-2-((S)-1-(1-(4-((3-アクリルアミドフェニル)スルホニル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-2-((2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)-1-(3-フルオロフェニル)エチル)シクロペンチル）（化合物番号7）の合成

## 【化34】



## 【0264】

t e r t - ブチル ( ( 1 S , 2 R ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル ) カルバメート ( S 1 ) の合成

トリエチルアミン ( 4 . 46 mL, 31 . 98 mmol ) を、 D C M ( 22 mL ) 中の ( 1 R , 2 S ) - 2 - アミノシクロペニタノールヒドロクロリド ( 2 . 2 g, 15 . 99 mmol ) の溶液に添加した。溶液を 0 °C に冷却し、次いで B o c 2 O ( 3 . 84 g, 17 . 59 mmol ) を添加し、反応を室温に温めた。終夜経過後、 H 2 O および D C M を添加し、固体が消失するまで攪拌し、次いで水性層を D C M で 3 回抽出し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー ( D C M / E t O A c 勾配 ) により精製して、 3 . 2 g の S 1 を生成した。

## 【0265】

t e r t - ブチル ( 3 a S , 6 a R ) - テトラヒドロシクロペニタ [ d ] [ 1 , 2 , 3 ] オキサチアゾール - 3 ( 3 a H ) - カルボキシレート 2 - オキシド ( S 2 ) の合成

15 mL の  $\text{CH}_3\text{CN}$  中の S 1 (3.2 g、15.9 mmol) の溶液を、-35 にて、乾燥  $\text{CH}_3\text{CN}$  (25 mL) 中の塩化チオニル (1.45 mL、19.9 mmol) の溶液に添加した。次に、ピリジン (3.86 mL、47.7 mmol) をゆっくり添加し、反応をゆっくり室温に温めた。終夜経過後、溶媒を除去し、水および EtOAc を添加し、20分攪拌した。有機層を分離し、水性層を EtOAc でさらに3回抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (DCM / EtOAc 勾配) により精製して、2.74 g (70%) の S 2 を生成した。

## 【0266】

tert-ブチル (3aS, 6aR) - テトラヒドロシクロペンタ[d] [1, 2, 3] オキサチアゾール-3 (3aH) - カルボキシレート 2, 2 - ジオキシド (S 3) の合成 10

S 2 (2.74 g、11.08 mmol) を  $\text{CH}_3\text{CN}$  (18 mL) および  $\text{H}_2\text{O}$  (18 mL) に溶解し、0 に冷却した。RuCl<sub>3</sub> · 3H<sub>2</sub>O (11 mg) を添加し、続いて、 $\text{NaIO}_4$  (4.74 g、22.16 mmol) を少しづつ添加した。混合物を室温にて2時間攪拌した (S 2 が消費されたことを確かめるために TLC を確認)。反応が完了した後で、水性層を、ジエチルエーテルで3回抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (DCM / EtOAc 勾配) により精製して、2.76 g (95%) の S 3 を白色固体として生成した。

## 【0267】

tert-ブチル ((1S, 2R) - 2 - ((S) - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) (シアノ) (3 - フルオロフェニル) メチル) シクロペンチル) カルバメート (S 4) および tert-ブチル ((1S, 2R) - 2 - ((R) - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) (シアノ) (3 - フルオロフェニル) メチル) シクロペンチル) カルバメート (S 5) の合成 20

化合物 S 13 (2.18 g、7.07 mmol、1当量)、18-クラウン-6 (5.61 g、21.21 mmol、3当量) および S 3 (5.58 g、21.21 mmol、3当量) を、乾燥 RB - フラスコに添加し、次いで、キムワイプで覆い、デシケーターに入れ、これを真空下に1~2日間置いた。真空化ステップの後で、フラスコをデシケーターから除去し、セプタムで迅速に蓋をし、系をさらに1時間真空にし、次いで  $\text{N}_2$  雰囲気下に置いた。フラスコにおける内容物を、次いで、60 mL の、蒸留したばかりの THF で溶解した (すべての内容物が完全に溶解するまで攪拌する)。溶液を、次いで、一時に真空にし、次いで、窒素雰囲気下に置き、このページをさらに2回繰り返した。反応を 0 に冷却し、KHMDS (トルエン中 0.5 M、42.4 mL、21.21 mmol) を、滴下添加し、次いで反応を室温に温め、終夜進行させたままにした。室温にて終夜経過後、1 M  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (21 mL、3当量) を添加し、溶液を5時間攪拌し、次いで EtOAc を添加し、溶液を  $\text{NaHCO}_3$  でゆっくりクエンチし、3回抽出し、濃縮して、粗混合物 S 4 : S 5 を得た。粗製物を、DCM から EtOAc の勾配を使用して、カラムクロマトグラフにより精製して、2.5 g (73%) の S 4 : S 5 を 1 : 1 の混合物として生成した。 30

## 【0268】

メチル ((1S, 2R) - 2 - ((R) - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) (シアノ) (3 - フルオロフェニル) メチル) - 2 - メチルシクロペンチル) カルバメート (S 6) の合成 40

5 mL のトリフルオロ酢酸を、12 mL の DCM 中の S 4 および S 5 (2.5 g、5.08 mmol) の混合物の溶液に添加した。室温にて2時間攪拌した後で、混合物を真空中で濃縮し、50 mL の DCM で再度希釈し、30 mL の飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液で塩基性化し、DCM で3回抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2 g の粗中間体 2 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロペンチル) - 2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 2 - (3 - フルオロフェニル) アセトニトリルを得、これを、さらなる精製なしで次のステップに使用した。トリエチルアミン (1.42 mL、10.22 mmol) を、DCM (50 mL) 中の中間体 2 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロペン 50

チル) - 2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 2 - (3 - フルオロフェニル) アセトニトリル(2 g、5.11 mmol)の溶液に添加した。溶液を0℃に冷却し、次いで、二炭酸ジメチル(0.66 mL、6.13 mmol)を添加し、反応を室温に温めた。2時間後、H<sub>2</sub>OおよびDCMを添加し、次いで、水性層をDCMで3回抽出し、濃縮して、粗混合物生成物を得た。混合物を分取HPLCにより分離して、0.9 g(39%)のエナンチオピュアな生成物S6を得た。

## 【0269】

メチル((1S,2R)-2-((S)-2-アミノ-1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-1-(3-フルオロフェニル)エチル)シクロペンチル)カルバメート(S7)の合成

トルエン(3 mL)中の中間体S6(300 mg、0.67 mmol)の氷冷した溶液に、アルゴン下で、水素化ジイソブチルアルミニウム(トルエン中25%、2.24 mL)を添加した。混合物を、次いで、室温に温め、20分攪拌した。混合物を0℃に冷却し、1 M NaOH水溶液(1 mL)を慎重に添加することでクエンチした。懸濁物をさらに10分攪拌し、濾過した。濾液を、酢酸エチルで抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、蒸発させた。残渣を真空中で乾燥させ、次いで、メタノール(10 mL)に溶解した。NaBH<sub>4</sub>(50 mg、1.33 mmol)を混合物中に添加し、反応混合物を室温にて終夜攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、酢酸エチルおよび水で希釈した。混合物を、酢酸エチルで抽出し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、溶媒を蒸発させて、さらなる精製なしで表題化合物(250 mg、82%)を得た。

## 【0270】

メチル((1S,2R)-2-((S)-1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)-1-(3-フルオロフェニル)エチル)シクロペンチル)カルバメート(S8)の合成

NH<sub>4</sub>Ac(116 mg、1.54 mmol)を、MeOH(5 mL)中の粗製物S7(350 mg、0.77 mmol)、プロピオンアルデヒド(0.57 mL、7.7 mmol)、オキサカルアルデヒド(0.18 mL、1.54 mmol)の溶液に添加し、50℃にて終夜攪拌した。粗生成物を、逆相分取HPLCにより精製し、純粋生成物を凍結乾燥して、S8-TFA(300 mg、73%)塩を白色固体として得た。

## 【0271】

メチル((1S,2R)-2-((S)-2-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)-1-(3-フルオロフェニル)-1-(ピペリジン-4-イル)エチル)シクロペンチル)カルバメート(S9)の合成

化合物S8(300 mg、0.56 mmol)を、EtOH(10 mL)に溶解し、溶液を一時的に真空にし、次いでN<sub>2</sub>雰囲気下に置き、これを3回繰り返した。Pd/C(10% wt/wt、60 mg)を溶液に迅速に添加し、これを真空にし、N<sub>2</sub>雰囲気下に置いた。溶液を一時的に真空にして、N<sub>2</sub>雰囲気を除去し、次いでH<sub>2</sub>雰囲気下に置き、これを3回繰り返した。2時間後、反応をセライトで濾過し、濃縮して、237 mgの粗製物S9(95%収率)を得、これをさらなる精製なしで使用した。

## 【0272】

メチル((1S,2R)-2-((S)-2-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)-1-(3-フルオロフェニル)-1-(1-(4-((3-ニトロフェニル)スルホニル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)エチル)シクロペンチル)カルバメート(S10)の合成

アセトニトリル(2 mL)中の中間体S9(27 mg、0.06 mmol)の溶液に、S14(26 mg、0.06 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(17 mg、0.12 mmol)およびKI(1 mg、0.006 mmol)を添加した。混合物を80℃にて終夜攪拌した。次いで、混合物を、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、溶媒を蒸発させた。残渣を分取HPLCで精製して、S10-TFA(30 mg、71%収率)塩を白色固体として得た。

10

20

30

40

50

## 【0273】

メチル((1S,2R)-2-((S)-1-(1-(4-((3-アミノフェニル)スルホニル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-2-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)-1-(3-フルオロフェニル)エチル)シクロペンチルカルバメート(S11)の合成

化合物S10(30mg、0.38mmol)をEtOH(10mL)に溶解し、溶液を一時的に真空にし、次いでN<sub>2</sub>雰囲気下に置き、これを3回繰り返した。Pd/C(10%wt/wt、10mg)を溶液に迅速に添加し、これを真空にし、N<sub>2</sub>雰囲気下に置いた。溶液を一時的に真空にして、N<sub>2</sub>雰囲気を除去し、次いでH<sub>2</sub>雰囲気下に置き、これを3回繰り返した。1時間後、反応をセライトで濾過し、濃縮して、26mg粗製物S11(90%収率)を得、これをさらなる精製なしで使用した。

10

## 【0274】

メチル((1S,2R)-2-((S)-1-(1-(4-((3-アクリルアミドフェニル)スルホニル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-2-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)-1-(3-フルオロフェニル)エチル)シクロペンチルカルバメート(化合物番号7)の合成

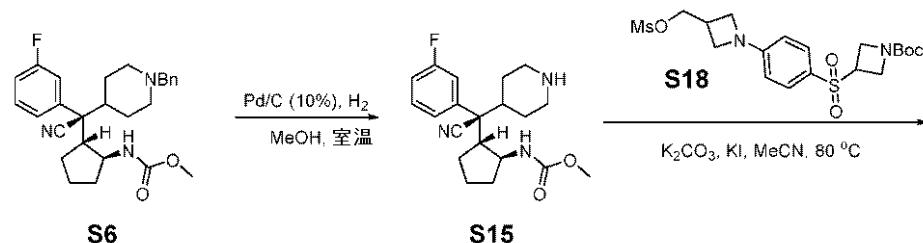
N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.008mL、0.07mmol)を、DCM(10mL)の中間体S11(25mg、0.035mmol)の溶液に添加した。溶液を0℃に冷却し、次いで塩化アクリロイル(0.009mL、0.07mmol)を添加し、反応を室温に温めた。1時間後、H<sub>2</sub>OおよびDCMを添加し、次いで水性層をDCMで3回抽出し、濃縮して、粗混合物生成物を得た。混合物を分取HPLCにより分離して、20mg(72%)の表題生成物を得た。

20

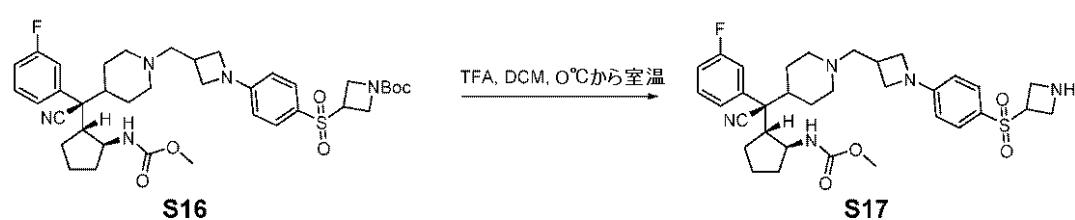
## (実施例2)

メチル((1S,2R)-2-((S)-シアノ(1-(1-(4-((1-(3-フルオロフェニル)メチル)シクロペンチル)カルバメート)アゼチジン-3-イル)スルホニル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロペンチルカルバメート(化合物番号57)の合成

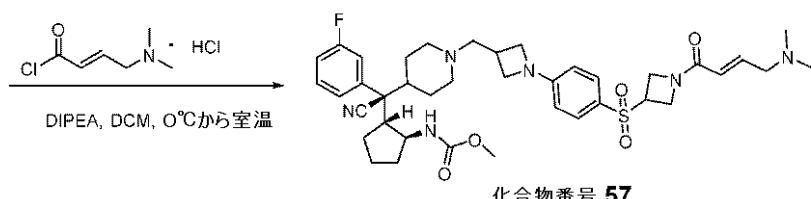
## 【化35】



30



40



## 【0275】

50

メチル( ( 1 S , 2 R ) - 2 - ( ( S ) - シアノ( 3 - フルオロフェニル ) ( ピペリジン - 4 - イル ) メチル ) シクロペンチル ) カルバメート( S 15 ) の合成

メタノール( 20 mL ) 中の中間体 S 6 ( 650 mg, 1.42 mmol ) の溶液に、 10 % Pd / C ( 303 mg ) を添加した。混合物を、水素雰囲気下( 標準圧力 ) で、室温にて 3 時間攪拌した。Pd / C 触媒を濾別した後で、溶媒を回転蒸発により除去して、表題化合物( 500 mg, 98 % )を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) 7.48-7.42 (m, 1H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.00 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.46 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.15-2.12 (m, 1H), 1.90 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.73-1.44 (m, 5H), 1.39-1.29 (m, 1H); ESI-MS C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> の計算値 = 360.20 10  
、実測値 : 360.25。

#### 【 0276 】

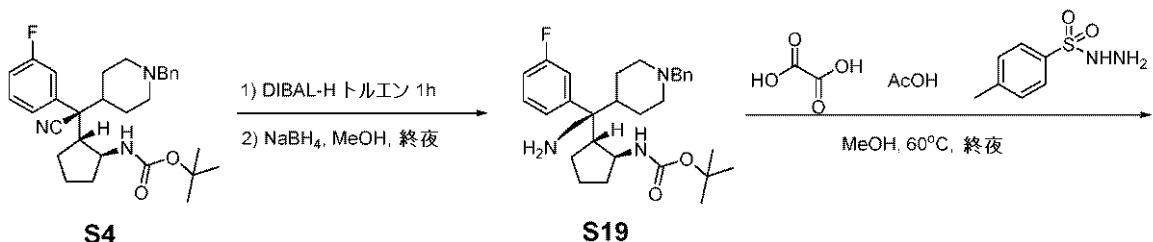
メチル( ( 1 S , 2 R ) - 2 - ( ( S ) - シアノ( 1 - ( ( 1 - ( 4 - ( ( 1 - ( ( E ) - 4 - ( ジメチルアミノ ) ブタ - 2 - エノイル ) アゼチジン - 3 - イル ) スルホニル ) フェニル ) アゼチジン - 3 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - イル ) ( 3 - フルオロフェニル ) メチル ) シクロペンチル ) カルバメート( 化合物番号 57 ) の合成

アセトニトリル( 5 mL ) 中の中間体 S 15 ( 100 mg, 0.278 mmol ) の溶液に、化合物 S 18 ( 154 mg, 0.334 mmol ) 、 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 77 mg, 0.556 mmol ) および KI ( 4.6 mg, 0.028 mmol ) を添加した。混合物を 20  
80 にて終夜攪拌した。次いで、混合物を、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、溶媒を真空下で蒸発させた。残渣を、逆相分取 HPLC により精製して、 S 17 の塩を得た。化合物 S 17 をジクロロメタン( 5 mL ) に溶解し、トリフルオロ酢酸( 5 mL ) を 0 にて添加した。室温にて 15 分攪拌した後で、反応混合物を真空下で濃縮し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> で塩基性化し、ジクロロメタンで 3 回抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。生じた残渣を、乾燥ジクロロメタン( 2 mL ) に再度溶解した。次いで、 DIPEA ( 0.145 mL, 0.834 mmol ) および ( 2E ) - 4 - ( ジメチルアミノ ) ブタ - 2 - エノイルクロリドヒドロクロリド( 62 mg, 0.334 mmol ) を、 0 にて添加した。室温にて 2 時間攪拌した後で、反応混合物を真空下で濃縮した。残渣を、逆相分取 HPLC により精製して、化合物番号 57 をトリフルオロ酢酸の塩( 95 mg, 46 % )として得た。ESI-MS m/z 735.40 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) 7.70 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.77-6.70 (m, 1H), 6.54 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.29-4.16 (m, 5H), 3.95-3.93 (m, 2H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.57 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.27-3.22 (m, 1H), 3.07-3.01 (m, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.46 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.30 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.16-2.13 (m, 1H), 1.97 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.74-1.53 (m, 5H), 1.48-1.38 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, MeO-D) 165.8, 165.2, 162.7, 158.0, 137.1, 133.0, 131.6, 131.5, 131.4, 131.3, 128.4, 125.6, 124.1, 121.6, 116.5, 116.2, 111.6, 60.9, 58.7, 56.8, 56.1, 55.8, 53.6, 52.3, 52.2, 51.8, 50.2, 43.3, 41.0, 35.0, 30.0, 27.6, 26.7, 25.8, 23.8. 40

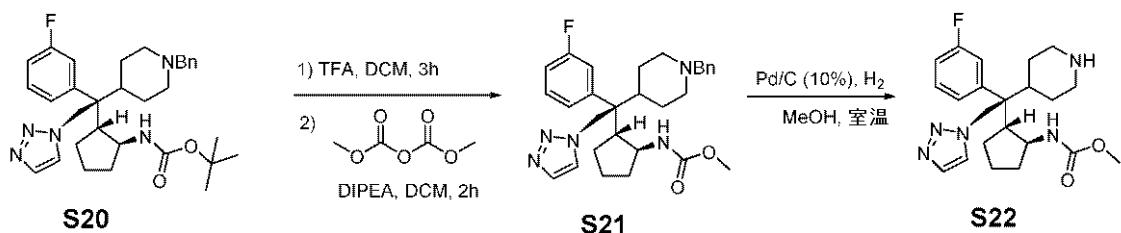
#### ( 実施例 3 )

メチル( ( 1 S , 2 R ) - 2 - ( ( S ) - 1 - ( 1 - ( 4 - ( ( 1 - ( ( E ) - 4 - ( ジメチルアミノ ) ブタ - 2 - エノイル ) アゼチジン - 3 - イル ) スルホニル ) フェニル ) アゼチジン - 3 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 1H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) エチル ) シクロペンチル ) カルバメート( 化合物番号 72 ) の合成

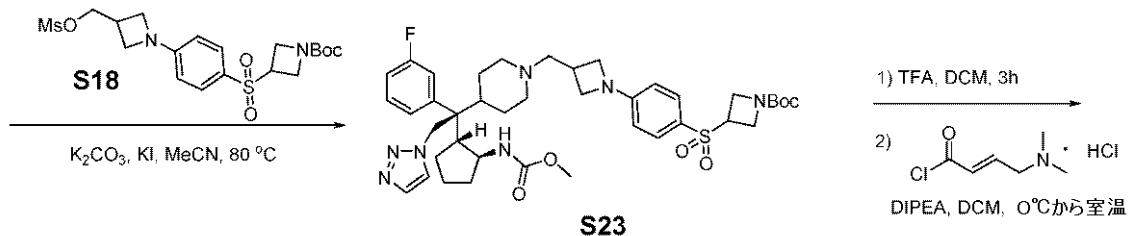
【化 3 6】



10



20



30



化合物番号 72

【 0 2 7 7 】

tert-ブチル((1S,2R)-2-((S)-2-アミノ-1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-1-(3-フルオロフェニル)エチル)シクロペンチル)カルバメート(S19)の合成

トルエン(40mL)の中の中間体S4(4g、8.14mmol)の氷冷溶液に、アルゴン下で、水素化ジイソブチルアルミニウム(トルエン中25%、21.9mL)を添加した。混合物を、次いで、室温に温め、2時間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、1M NaOH水溶液(25mL)を慎重に添加することによりクエンチした。懸濁物をさらに10分攪拌し、濾過した。濾液を、酢酸エチルで抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、蒸発させた。残渣を真空中で乾燥させ、次いでメタノール(40mL)に溶解した。 $\text{NaBH}_4$ (616mg、16.3mmol)を混合物中に添加し、反応混合物を室温にて終夜攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、酢酸エチルおよび水で希釈した。混合物を、酢酸エチルで抽出し、乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、溶媒を蒸発させて、さらなる精製なしで表題化合物(3.5g、87%)を得た。

【 0 2 7 8 】

t e r t - プチル ( ( 1 S , 2 R ) - 2 - ( ( S ) - 1 - ( 1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル ) - 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) エチル ) シクロペンチル ) カルバメート ( S 2 0 ) の合成

40

MeOH (5 mL) 中の粗製物 S19 (500 mg、1.01 mmol)、オキサルアルデヒド (0.29 mL、2.52 mmol)、AcOH (12 mg、0.2 mmol) および 4 - メチルベンゼンスルホノヒドラジド (206 mg、1.11 mmol) の溶液を、60 °C にて終夜攪拌した。粗生成物を、逆相分取 HPLC により精製し、純粋生成物を凍結乾燥させて、S20 - TFA (260 mg、47%) 塩を白色固体として得た。

## 【0279】

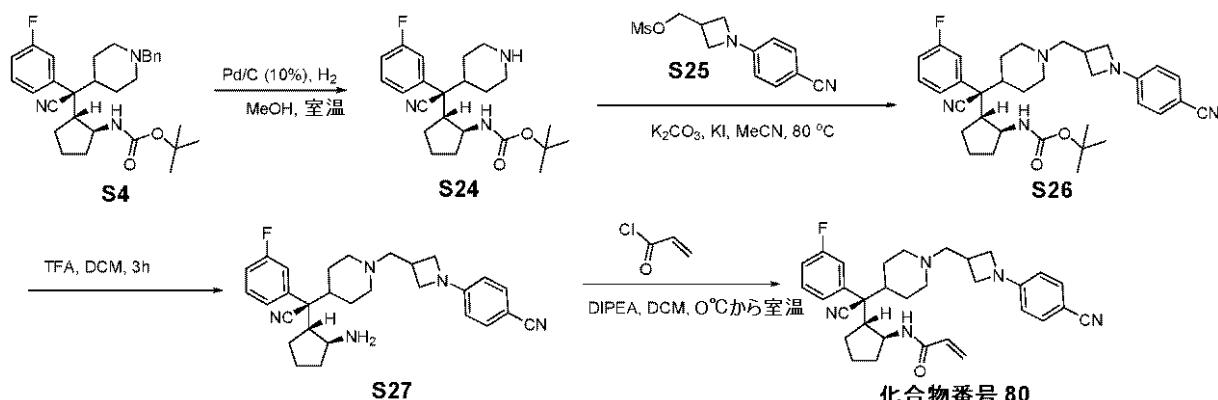
メチル ((1S, 2R) - 2 - ((S) - 1 - (1 - (4 - ((1 - ((E) - 4 - (ジメチルアミノ)ブタ - 2 - エノイル)アゼチジン - 3 - イル)スルホニル)フェニル)アゼチジン - 3 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - イル) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)エチル)シクロペンチル)カルバメート (化合物番号 72) の合成

化合物番号 7 について記載されている方法を使用して、中間体 S20 から化合物番号 72 を合成した。ESI-MS m/z 791.51 (M + H)<sup>+</sup>。

## (実施例 4)

N - ((1S, 2R) - 2 - ((S) - シアノ (1 - (1 - (4 - シアノフェニル)アゼチジン - 3 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - イル) (3 - フルオロフェニル)メチル)シクロペンチル)アクリルアミド (化合物番号 80) の合成

## 【化37】



## 【0280】

tert - ブチル ((1S, 2R) - 2 - ((S) - シアノ (3 - フルオロフェニル) (ピペリジン - 4 - イル)メチル)シクロペンチル)カルバメート (S24) の合成

メタノール (10 mL) 中の中間体 S4 (300 mg、0.61 mmol) の溶液に、10% Pd / C (65 mg) を添加した。混合物を、水素雰囲気下 (標準圧力) で、室温にて 3 時間攪拌した。Pd / C 触媒を濾別した後で、溶媒を回転蒸発により除去して、表題化合物 (230 mg、94%) を得た。

## 【0281】

tert - ブチル ((1S, 2R) - 2 - ((S) - シアノ (1 - (1 - (4 - シアノフェニル)アゼチジン - 3 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - イル) (3 - フルオロフェニル)メチル)シクロペンチル)カルバメート (S26) の合成

アセトニトリル (5 mL) 中の中間体 S24 (245 mg、0.61 mmol) の溶液に、(1 - (4 - シアノフェニル)アゼチジン - 3 - イル)メチルメタンスルホネート (S25) (195 mg、0.732 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (168 mg、1.22 mmol) および KI (10 mg、1.22 mmol) を添加した。混合物を 80 °C にて終夜攪拌した。次いで、混合物を、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、溶媒を真空下で蒸発させた。残渣を、フラッシュカラムにより精製して、表題化合物 (250 mg、72%) を得た。

## 【0282】

4 - (3 - ((4 - ((S) - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロペンチル) (シアノ) (3 - フルオロフェニル)メチル)ピペリジン - 1 - イル)メチル)アゼチジン - 1 -

10

20

30

40

50

### イル)ベンゾニトリル(S 27)の合成

化合物S 26(250mg、0.437mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(5mL)を0℃にて添加した。室温にて15分攪拌した後で、反応混合物を真空下で濃縮し、飽和NaHCO<sub>3</sub>で塩基性化し、ジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、さらなる精製なしで次のステップのために真空下で濃縮した。

#### 【0283】

N-(1S,2R)-2-((S)-シアノ(1-((1-(4-シアノフェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロペンチル)アクリルアミド(化合物番号80)の合成

中間体S 27(29mg、0.062mmol)を、乾燥ジクロロメタン(2mL)に再度溶解した。次いで、DIPPEA(16mg、0.123mmol)および塩化アクリロイル(6.7mg、0.074mmol)を0℃にて添加した。室温にて0.5時間攪拌した後で、反応混合物を真空下で濃縮した。残渣を、逆相分取HPLCにより精製して、化合物番号80をトリフルオロ酢酸の塩(20mg、62%)として得た。ESI-MS m/z 526.47(M+H)<sup>+</sup>。

(実施例5)

#### 【0284】

以下の化合物は、実施例1～4に記載され、かつ当技術分野で公知の方法を使用して調製した。

#### 【0285】

化合物番号1：(1S,2R)-2-((S)-(1-((1-(4-((1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)スルホニル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)(シアノ)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロペンチルメチルカルバメート；MS(ESI)m/z 678.39[M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0286】

化合物番号2：(1S,2R)-2-((R)-(1-((1-(4-((1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)スルホニル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)(シアノ)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロペンチルメチルカルバメート；MS(ESI)m/z 678.39[M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0287】

化合物番号3：(1S,2R)-2-((S)-(1-((1-(4-((3-アクリルアミドフェニル)スルホニル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)(シアノ)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロペンチルメチルカルバメート；MS(ESI)m/z 714.54[M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0288】

化合物番号4：(1S,2R)-2-((R)-(1-((1-(4-((3-アクリルアミドフェニル)スルホニル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)(シアノ)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロペンチルメチルカルバメート；MS(ESI)m/z 714.49[M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0289】

化合物番号5：メチル((1S,2R)-2-((S)-(1-((1-(4-((3-アクリルアミドフェニル)スルホニル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)(シアノ)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロペンチル)カルバメート；MS(ESI)m/z 714.44[M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0290】

化合物番号6：メチル((1S,2R)-2-((S)-(1-((1-(4-((1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)スルホニル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)(シアノ)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロペンチル)カルバメート；MS(ESI)m/z 678.40[M+H]<sup>+</sup>。

10

20

30

40

50

## 【0291】

化合物番号8：メチル((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)スルホニル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-2-((2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)-1-((3-フルオロフェニル)エチル)シクロペンチル)カルバメート、MS(ESI)m/z 761.46 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0292】

化合物番号9：メチル((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-(3-アクリルアミドフェニル)スルホニル)フェニル)-3-フルオロアゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-2-((2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)-1-((3-フルオロフェニル)エチル)シクロペンチル)カルバメート、MS(ESI)m/z 815.44 [M+H]<sup>+</sup>。  
10

## 【0293】

化合物番号10：(1S,2R)-2-((S)-1-((1-(4-(4-アクリルアミドフェニル)スルホニル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)(シアノ)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロペンチルメチルカルバメート；MS(ESI)m/z 714.42 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0294】

化合物番号11：(1S,2R)-2-((R)-1-((1-(4-(4-アクリルアミドフェニル)スルホニル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)(シアノ)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロペンチルメチルカルバメート；MS(ESI)m/z 714.40 [M+H]<sup>+</sup>。  
20

## 【0295】

化合物番号12：メチル((1S,2R)-2-((S)-1-((1-(4-(3-アクリルアミドフェニル)スルホニル)フェニル)-3-フルオロアゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)(シアノ)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロペンチル)カルバメート、MS(ESI)m/z 732.37 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0296】

化合物番号13：エチル((1S,2R)-2-((S)-1-((1-(4-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)スルホニル)フェニル)-3-フルオロアゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)(シアノ)(3-フルオロフェニル)メチル)シクロペンチル)カルバメート、MS(ESI)m/z 696.34 [M+H]<sup>+</sup>。  
30

## 【0297】

化合物番号14：N-((1S,2R)-2-((S)-シアノ(1-((1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)(フェニル)メチル)シクロペンチル)アクリルアミド(ラセミ体)；ESI-MS m/z 627.39 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0298】

化合物番号15：N-((1R,2S)-2-((S)-シアノ(1-((1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)フェニル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)(フェニル)メチル)シクロペンチル)アクリルアミド(ラセミ体)；ESI-MS m/z 627.41 (M+H)<sup>+</sup>。  
40

## 【0299】

化合物番号16：メチル((1S,2R)-2-((S)-1-((1-(4-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)スルホニル)フェニル)-3-フルオロアゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-2-((2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)-1-((3-フルオロフェニル)エチル)シクロペンチル)カルバメート(鏡像異性体)、ESI-MS m/z 779.36 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0300】

化合物番号 17 : メチル( ( 1S , 2R ) - 2 - ( ( S ) - ( 1 - ( ( 1 - ( 4 - ( ( 1 - アクリロイルピペリジン - 4 - イル ) スルホニル ) フェニル ) アゼチジン - 3 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - イル ) ( シアノ ) ( 3 - フルオロフェニル ) メチル ) シクロペンチルカルバメート( 鏡像異性体 ) 、 E S I - M S m / z 706.38 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

## 【 0301】

化合物番号 20 : E S I - M S m / z 698.42 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

## 【 0302】

化合物番号 21 : E S I - M S m / z 712.49 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

## 【 0303】

化合物番号 53 : ( 1S , 2R ) - 2 - ( ( S ) - シアノ ( 3 - フルオロフェニル ) ( 1 - ( ( 1 - ( 4 - ( ビニルスルホニル ) フェニル ) アゼチジン - 3 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - イル ) メチル ) シクロペンチルメチルカルバメート( ラセミ体 ) ; E S I - M S m / z 595.28 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

10

## 【 0304】

化合物番号 54 : E S I - M S m / z 662.42 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

## 【 0305】

化合物番号 55 : E S I - M S m / z 676.45 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

## 【 0306】

化合物番号 56 : E S I - M S m / z 692.48 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

20

## 【 0307】

化合物番号 58 : E S I - M S m / z 813.42 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

## 【 0308】

化合物番号 59 : E S I - M S m / z 777.58 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

## 【 0309】

化合物番号 60 : ESI-MSm/z 735.45 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 6.77-6.70 (m, 1H), 6.64 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.48 (d, J = 15.3Hz, 1H), 4.54-4.52 (m, 2H), 4.29-4.14 (m, 5H), 4.12-4.06 (m, 1H), 3.95-3.93 (m, 2H), 3.79-3.74 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.58 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 3.45(d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.26-3.19 (m, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.90 (s, 6H), 2.88-2.84 (m, 2H), 2.63 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.30 (d, J = 14.1Hz, 1H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.68-1.59 (m, 3H), 1.51-1.42(m, 2H), 1.32-1.23 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, MeOD) 165.8, 165.4, 162.9, 158.7, 156.0, 137.9, 137.8, 133.0, 131.7, 131.6, 131.3, 128.4, 125.4, 124.0, 121.9, 116.6, 116.4, 111.6, 61.0, 58.7, 56.7, 56.1, 56.0, 55.8, 53.7, 52.7, 52.2, 51.9, 50.2, 50.0, 43.3, 40.4, 35.6, 30.6, 27.6, 26.7, 26.0, 24.3.

30

## 【 0310】

化合物番号 61 : ESI-MSm/z 714.36 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) 7.80 (s, 4H), 7.70 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.84(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.47 (m, J = 8.9 Hz, 2H), 6.41-6.36 (m, 2H), 5.82-5.79 (m, 1H), 4.13 (t, = 7.9 Hz, 3.90-3.87 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.58-3.51 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.42-3.36 (m, 2H), 3.21-3.16 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.26 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.15-2.13 (m, 1H), 1.97-1.94 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.73-1.68 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 3H), 1.47-1.37 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, MeOD) 166.3, 165.2, 163.1, 162.8, 158.1, 155.4, 144.1, 139.0, 137.1, 132.1, 131.5, 131.4, 130.2, 129.8, 129.1, 128.9, 125.6, 121.6, 121.0, 116.5, 116.3, 111.7, 61.0, 56.8, 56.2, 55.7, 53.6, 52.3, 49.9, 49.7, 40.9, 35.0, 30.0, 27.6, 26.7, 25.8, 23.8

40

## 【 0311】

化合物番号 62 : E S I - M S m / z 724.47 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

50

## 【0312】

化合物番号63: ESI-MS $m/z$  771.37 ( $M+H$ )<sup>+</sup>;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD) 8.34 (s, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.71 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.49 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.25 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.92-6.84 (m, 1H), 6.53 (d,  $J$  = 15.2 Hz, 1H), 6.47 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 4.15-4.11 (m, 2H), 4.00-3.98 (m, 2H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.55 (t,  $J$  = 12.4 Hz, 2H), 3.42-3.40 (m, 5H), 3.24-3.16 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.93 (s, 6H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.45 (t,  $J$  = 12.4 Hz, 1H), 2.26-2.22 (m, 1H), 2.15-2.13 (m, 1H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.73-1.52 (m, 5H), 1.45-1.33 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, MeOD) 164.38, 162.73, 158.03, 155.50, 145.18, 140.63, 137.13, 133.79, 132.80, 131.47, 131.39, 131.03, 128.93, 125.59, 124.81, 123.62, 121.59, 119.20, 116.45, 116.24, 111.66, 60.92, 58.75, 56.81, 56.18, 55.77, 53.54, 52.29, 49.49, 49.28, 43.26, 40.97, 35.03, 30.01, 27.59, 26.71, 25.76, 23.82.

## 【0313】

化合物番号64: ESI-MS  $m/z$  662.36 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## 【0314】

化合物番号65: ESI-MS  $m/z$  662.28 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## 【0315】

化合物番号66: ESI-MS  $m/z$  836.40 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

20

## 【0316】

化合物番号67: ESI-MS  $m/z$  818.61 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## 【0317】

化合物番号68: ESI-MS  $m/z$  724.40 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## 【0318】

化合物番号69: ESI-MS  $m/z$  753.47 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## 【0319】

化合物番号70: ESI-MS  $m/z$  714.36 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## 【0320】

化合物番号71: ESI-MS  $m/z$  775.47 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

30

## 【0321】

化合物番号73: ESI-MS  $m/z$  858.85 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## 【0322】

化合物番号74: ESI-MS  $m/z$  761.31 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## 【0323】

化合物番号75: ESI-MS  $m/z$  763.41 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## 【0324】

化合物番号76: ESI-MS  $m/z$  627.55 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## 【0325】

化合物番号77: ESI-MS  $m/z$  692.54 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

40

## 【0326】

化合物番号78: ESI-MS  $m/z$  706.64 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## 【0327】

化合物番号79: ESI-MS  $m/z$  562.40 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

(実施例6)

メニン結合親和性

## 【0328】

蛍光偏光(FP)競合結合アッセイを使用して、代表的なメニン阻害剤の結合親和性を決定した。FAM標識蛍光プローブを設計し、MLL1ペプチド(FAM-MM2)に基づいて合成した。FAM-MM2のメニンタンパク質に対する平衡解離定数( $K_d$ )値は

50

、固定濃度の蛍光プローブ、および、完全な飽和まで濃度を上昇させたタンパク質で構成される混合物の全蛍光偏光をモニタリングすることにより、タンパク質飽和実験から決定した。タンパク質の段階希釈物を、F A M - M M 2 と、アッセイ緩衝液（P B Sと0 . 0 2 %ウシ - グロブリンおよび4 %D M S O。0 . 0 1 % T r i t o n X - 1 0 0 をアッセイ直前に添加した）中で、2 0 0  $\mu$  l の最終体積まで混合した。F A M - M M 2 最終濃度は2 n Mであった。プレートを、穏やかに振とうしながら、室温にて3 0 分インキュベーションして、平衡を確保した。F P 値は、ミリ偏光単位（m P）で、I n f i n i t e M - 1 0 0 0 プレートリーダー（T e c a n U . S . 、R e s e a r c h T r i a n g l e 、P a r k 、N C ）を使用して、M i c r o f l u o r 1 9 6 ウェル、黒色、v 底プレート（T h e r m o S c i e n t i f i c 、W a l t h a m 、M A ）で、4 8 5 n m の励起波長および5 3 0 n m の発光波長にて測定した。G r a p h p a d P r i s m 6 . 0 ソフトウェア（G r a p h p a d S o f t w a r e 、S a n D i e g o 、C A ）を使用して、シグモイド用量依存F P の増加をタンパク質濃度の関数としてフィットさせることにより計算したF A M - M M 2 のK<sub>d</sub> 値は、1 . 4 n Mと決定した。

## 【0 3 2 9】

代表的な本開示の化合物のI C<sub>50</sub> は、表3を参照されたいが、競合結合実験で決定した。D M S O 中の5  $\mu$  l のテスト化合物の混合物、およびアッセイ緩衝液中の1 9 5  $\mu$  l の予めインキュベーションしたタンパク質 / プローブ複合体溶液を、穏やかに振とうしながら、室温にて3 0 分インキュベーションしたアッセイプレートに添加した。メニンタンパク質の最終濃度は4 n Mであり、最終プローブ濃度は2 n Mである。タンパク質 / プローブ複合体のみを含有する陰性対照（0 % 阻害に等しい）、および遊離プローブのみを含有する陽性対照（1 0 0 % 阻害に等しい）を各アッセイプレートに含ませた。F P 値を、上に記載されているように測定した。I C<sub>50</sub> 値は、競合曲線の非線形回帰フィッティングにより決定した。

## 【表3 - 1】

表3

化合物番号	メニン結合親和性 I C <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
1	0.005
2	0.374
3	0.003
4	0.3
5	0.002
6	0.003
7	0.003
8	0.002
9	0.002
10	0.002

【表3-2】

化合物番号	メニン結合親和性 IC <sub>50</sub> (μM)
11	2.2
12	0.042
13	0.024
16	0.002
56	0.005
57	0.003
58	0.005
59	0.004
60	>2
61	0.004
62	0.004
63	0.002
64	>10
65	>10
66	0.001
67	0.002
68	0.007
69	0.009
70	>10
71	0.004
72	0.002
73	0.002
74	0.003
75	0.006
76	0.005
77	0.011
78	0.010
79	1.07
80	0.007
81	0.009
82	0.004

10

20

30

40

## (実施例6)

## 細胞増殖阻害

## 【0330】

代表的な本開示の化合物の細胞生存度に対する効果を、7日間増殖アッセイで決定した。表4、5および6を参照されたい。細胞は、37および5%CO<sub>2</sub>の雰囲気にて、10%FBSを有する適切な培養培地中に維持した。

## 【0331】

細胞は、96ウェル平底(Corning COSTAR、Corning、NY、cat # 3595)に、100 μlの培養培地中に2,000~3,000細胞/ウェルの

50

密度で播種した。化合物は、適切な培地の中で段階希釈し、 $100\mu\text{l}$ の希釈化合物を、細胞プレートの適切なウェルに添加した。化合物を添加した後で、細胞を、5%CO<sub>2</sub>の雰囲気中で、37にて7日間インキュベートした。細胞生存度は、WST-(2-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-3-(4-ニトロフェニル)-5-(2,4-ジスルホフェニル)-2H-テトラゾリウム、一ナトリウム塩)Cell Counting-8 Kit(Dojindo Molecular Technologies, Inc.、Rockville, MD)を使用して、製造者の指示に従って決定した。

## 【0332】

WST-8試薬を、10%(v/v)の最終濃度で各ウェルに添加し、次いで、発色させるために、プレートを37にて1~2時間インキュベートした。吸光度は、SPECTRAmax PLUSプレートリーダー(Molecular Devices, Sunnyvale, CA)を使用して、450nmで測定した。読み取りをDMSO処理した細胞に対して正規化し、最大半数阻害濃度(IC<sub>50</sub>)は、GraphPad Prism 5ソフトウェア(GraphPad Software, La Jolla, CA)を使用して、非線形回帰(4種のパラメーターを可変傾斜にシグモイドフィットさせた、最小二乗適合、制約なし)分析により計算した。

## 【表4-1】

表4

細胞株	組織型	遺伝子再配列	細胞増殖阻害におけるIC <sub>50</sub> (nM)			
			化合物番号1	化合物番号5	化合物番号6	化合物番号7
MV4-11	AML	MLL/AF4	4.3	8.3	44.8	2.2
MOLM13	AML	MLL/AF9	27.2	41.4	154	16.9
MOLM14	AML	MLL/AF9	41	78.8	180	17.6

## 【表4-2】

SEM	ALL	MLL/AF9	10.9	39.6	79	4.7
MonoMac6	AML	MLL/AF9	84	156	764	67.7
RS4-11	B-系統 ALL	MLL/AF4	8.8	10.7	62.1	5.9

【表5】

表5

化合物番号	細胞増殖阻害における IC <sub>50</sub> (nM)	
	MV4-11	MOLM13
57	2.3	15.4
60	525	1404
67	6	31
72	1	22
73	0.1	6
74	2	14
76	117	313
77	91	1222
78	65	291

【表6】

表6

細胞株	化合物番号 57
	細胞増殖阻害における IC <sub>50</sub>
MV4;11 (MLL-AF4)	2.3 nM
MOLM-13 (MLL-AF9)	15.4 nM
MOLM-4 (MLL-AF9)	31.3 nM
SEM (MLL-AF4)	18.0 nM
RS4;11 (MLL-AF9)	9.4 nM
MonoMac6 (MLL-AF9)	10.3 nM
K562 (MLL 融合なし)	4.5 μM
MOLM-16 (MLL 融合なし)	6.5 μM
SKM-1 (MLL 融合なし)	0.9 μM
HL-60 (MLL 融合なし)	1.6 μM

## (実施例7)

メニンタンパク質への共有結合

【0333】

質量スペクトロスコピーデータは、化合物番号1および化合物番号3が、メニンタンパク質と共有結合することを示す。組換えヒトメニンタンパク質を、化合物番号1または化合物番号3とインキュベートし、メニンタンパク質単独(メニアポ)と比較した。図1～3を参照されたい。

【0334】

## (実施例8)

図4、図5および図6で示されているように、化合物番号57は、MV4;11およびMOLM13細胞株で、MEIS1およびHOXA遺伝子発現を抑制する。

【0335】

ここまで、本明細書で提供される方法、化合物および組成物について詳しく説明したが、広く等価な範囲の条件、製剤および他のパラメーターの内で、本明細書で提供される方

10

20

30

40

50

法、化合物および組成物、またはそれらのいずれかの実施形態の範囲に影響を与えることなく行われ得ることは、当業者により理解される。

### 【0336】

本明細書で引用されるすべての特許、特許出願および公報は、その全体が参照により完全に本明細書に組み込まれる。

【図1】

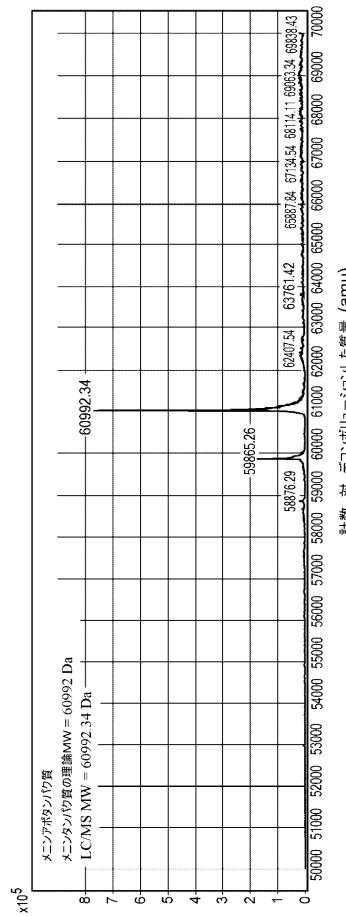


Fig. 1

【図2】

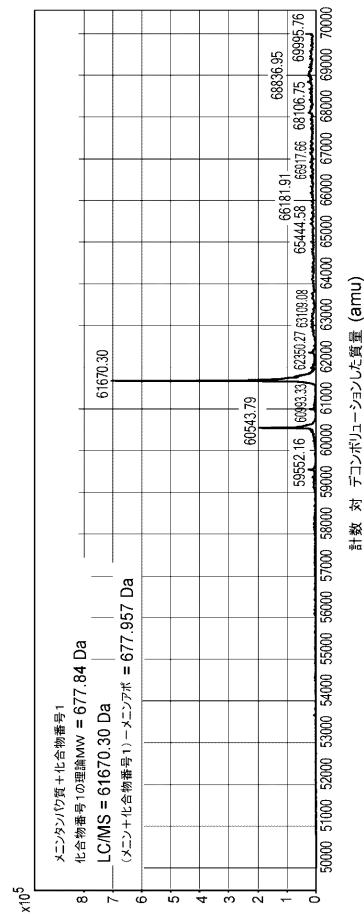


Fig. 2

【図3】

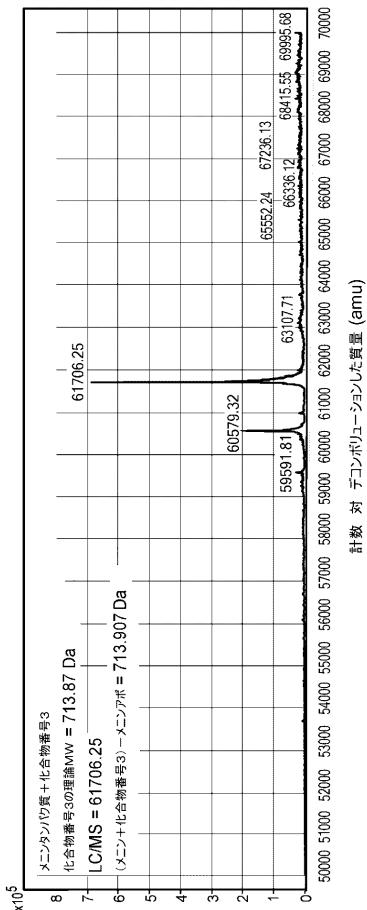


Fig. 3

【図4】

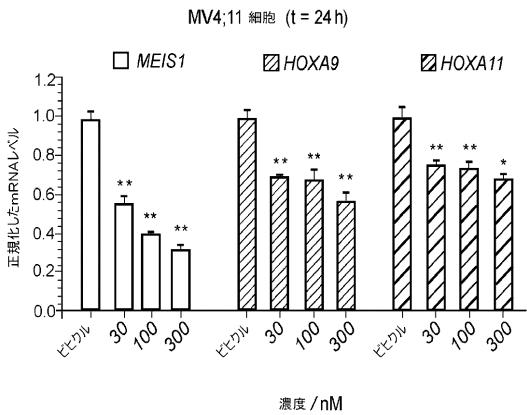


Fig. 4

【図5】

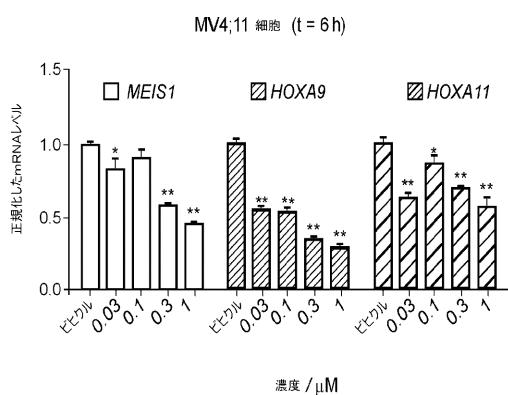


Fig. 5

【図6】

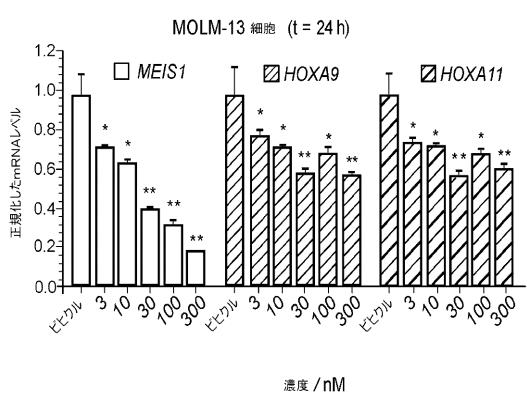


Fig. 6

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 18/25417
<b>Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)</b>		
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
<p>1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:</p>   <p>2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:</p>   <p>3. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 9-11, 14-33, 36, 42-49 and 54-76 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>		
<b>Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)</b>		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
<p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:</p>   <p>4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:</p>		
<b>Remark on Protest</b>	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 18/25417
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61K 31/445; C07D 211/26; C07D 401/06 (2018.01) CPC - A61K 31/445; C07D 211/18; C07D 211/26; C07D 401/06		
<b>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</b>		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) <i>See Search History Document</i>		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched <i>See Search History Document</i>		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) <i>See Search History Document</i>		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2016/040330 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN et al.) 17 March 2016 (17.03.2016) para [0004], [0014], pg 163, Table 1	1-8, 12-13, 34-35, 37-41, 50-53
A	XU et al. 'Discovery of Novel Inhibitors Targeting the Menin-Mixed Lineage Leukemia Interface Using Pharmacophore- and Docking-Based Virtual Screening', J. Chem. Inf. Model. 2016, Vol.56(9), pp. 1847-1855. pg 1847, Fig 1; pg 1852, col 1, para 2 to col 2, para 1; pg 1853, Table 2.	1-8, 12-13, 34-35, 37-41, 50-53
A	US 2014/0248240 A1 (BAIR et al.) 04 September 2014 (04.09.2014) abstract; para [0327], Table 2	1-8, 12-13, 34-35, 37-39, 41, 50-53
A	US 2014/0371239 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN et al.) 18 December 2014 (18.12.2014) pg 24-28, Table 1; para [0167], Table	1-8, 12-13, 34-35, 37-41, 50-53
X,P	WO 2017/192543 A1 (REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN) 09 November 2017 (09.11.2017) Entire Document, especially para [0103]-[0104], Table 2; Table 5	1-8, 12-13, 34-35, 37-38, 41, 50-53
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 17 May 2018		Date of mailing of the international search report <b>20 JUN 2018</b>
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: <b>Lee W. Young</b> <small>PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774</small>

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/397 (2006.01)	A 6 1 K 31/397	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . T R I T O N

(74)代理人	230113332	弁護士 山本 健策
(72)発明者	ワン , シャオメン	アメリカ合衆国 ミシガン 4 8 1 9 8 , スーベリア タウンシップ , スターリング コート 3 3 3 6
(72)発明者	アグイラー , アンジェロ	アメリカ合衆国 ミシガン 4 8 1 0 5 , アン アーバー , ストーン ロード 2 3 6 4
(72)発明者	シュー , シリン	アメリカ合衆国 ミシガン 4 8 1 0 5 , アン アーバー , グリーン ブライヤー ブールバ ード 3 5 7 8 , アパートメント 4 0 5 シー
(72)発明者	ファン , リユエ	アメリカ合衆国 ミシガン 4 8 1 0 5 , アン アーバー , オッター クリーク コート 3 1 7 0
(72)発明者	スタッキー , ジェーン	アメリカ合衆国 ミシガン 4 8 4 3 0 , フェントン , レイクブルック ドライブ 1 3 5 3 6
(72)発明者	ティアンフェン , シュー	アメリカ合衆国 ミシガン 4 8 1 9 7 , イプシランティ , アーバー サークル ウエスト 2 1 5 3 , アパートメント 2 0 5

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB03 BB08 CC10 DD02 EE01

4C084 AA19 ZC75

4C086 AA01 AA02 AA03 BC02 BC21 BC38 GA07 GA12 GA16 MA04  
NA05 NA14 ZB07 ZB11 ZB26 ZB33 ZB35 ZC75